

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ



NEWS OF
PHARMACY



ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ

2020 – № 1 (99)

Харків
НФаУ

Головний редактор

Т. Г. Ярних, д-р фармац. наук, професор

Головний науковий консультант

А. А. Котвіцька, д-р фармац. наук, професор

Заступник головного редактора

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, д-р фармац. наук, професор

Відповідальний секретар

Г. Б. Юр'єва, канд. фармац. наук, доцент

Редакційна колегія:

О. В. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Л. О. Бобрицька, д-р фармац. наук, проф.;
Л. І. Вишневська, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Власов, д-р фармац. наук, проф.;
Є. В. Гладух, д-р фармац. наук, проф.; І. С. Гриценко, д-р хім. наук, проф.;
Д. І. Дмитрієвський, д-р фармац. наук, проф.; С. М. Дроговоз, д-р мед. наук, проф.;
І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.; Т. В. Ільїна, д-р фармац. наук, проф.;
Л. Ю. Клименко, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Ковальов, д-р фармац. наук, проф.;
С. М. Коваленко, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.;
А. М. Комісаренко, д-р фармац. наук, проф.; Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.;
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, доц.;
С. Г. Таран, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Толочко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.; О. С. Шпичак, д-р фармац. наук, проф.;
С. Ю. Штриголь, д-р мед. наук, проф.; В. П. Черних, д-р фармац. наук,
д-р хім. наук, проф., акад. НАН України (*науковий консультант*);
Raal Ain, PhD (м. Тарту, Естонія); Del Bubba Massimo, PhD (м. Флоренція, Італія);
Andrzej K. Gzella, д-р фармац. наук, проф. (м. Познань, Польща)

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу “Вісник фармації” на своїй веб-сторінці: <http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2). Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Категорія Б. Галузь науки – фармацевтичні, медичні науки; спеціальності – 222, 226 (наказ МОН України від 15.10.2019 р. № 1301).

Журнал “Вісник фармації” входить до реферативної бази даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського, Українського реферативного журналу “Джерело”, ВИНІТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

Рекомендовано ученою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 11 від 20.12.2019 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу “Вісник фармації”, тел./факс (0572) 68-09-60.

E-mail: newspharm-journal@nuph.edu.ua, press@nuph.edu.ua. Сайт журналу: <http://nphj.nuph.edu.ua>

Наказ ректора Національного фармацевтичного університету № 143 від 28.03.2019 р. «Про створення наукового електронного видання»

Підписано до друку 27.01.2020 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, А. Л. Краснікова; комп'ютерна верстка О. О. Воробйов.

ISSN 2415-8844 (Online)

© Національний фармацевтичний університет, 2020



**До 80-річчя академіка НАН України,
почесного ректора НФаУ,
доктора фармацевтичних наук,
доктора хімічних наук,
заслуженого діяча науки і техніки
України,
заслуженого винахідника України,
лауреата Державної премії України
в галузі науки і техніки
Валентина Петровича Черних**

5 січня 2020 року відзначив ювілей академік НАН України, почесний ректор НФаУ, доктор фармацевтичних наук, доктор хімічних наук, заслужений діяч науки і техніки України, заслужений винахідник України, лауреат Державної премії у галузі науки та техніки України Валентин Петрович Черних.

Півстоліття свого життя він віддав служінню благородній місії – підготовці фахівців для фармацевтичної галузі, наукових і науково-педагогічних кадрів, реорганізації та розбудові Національного фармацевтичного університету, головного фармацевтичного закладу вищої освіти України, реформуванню фармацевтичної освіти та фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України. Валентин Петрович пройшов шлях від студента, аспіранта, асистента, доцента, професора, завідувача кафедри, декана, проректора з навчальної роботи до ректора Національного фармацевтичного університету, який очолював з 1980 р. по 2017 р.

Відомий державний і громадський діяч, В. П. Черних бере участь у роботі наукових, громадських установ, є членом Відділення хімії НАН України, членом секції хімії і хімічної технології Комітету з Державних премій в галузі науки і техніки. В. П. Черних – голова спеціалізованої Вченої ради Д 64.605.01 НФаУ, голова експертної проблемної комісії «Фармація», президент громадської організації «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників», член правління громадського об'єднання «Всеукраїнська фармацевтична палата», а також є головним науковим консультантом наукових журналів «Журнал органічної та фармацевтичної хімії», «Соціальна фармація в охороні здоров'я», «Клінічна фармація», «Український біофармацевтичний журнал», науковим консультантом наукового журналу «Вісник фармації». Здійснює активну міжнародну та просвітницьку діяльність.

За ініціативою та при безпосередній участі В. П. Черних в Україні встановлено професійне свято – День фармацевтичного працівника (1999), запроваджено державну нагороду – почесне звання «Заслужений працівник фармації України» (2006); проведено V, VI, VII, VIII Національні з'їзди фармацевтів України на базі університету.

Валентин Петрович – видатний учений хімік-органік, праці якого визнані вітчизняною та світовою спільнотою. Є автором понад 1300 наукових праць, серед яких наукові статті у галузі органічної, фармацевтичної, фізико-органічної,

медичної хімії та дослідження біологічної активності синтезованих речовин, 27 монографій, 10 підручників, зокрема підручника «Органічна хімія» у 3-х книгах, який у 2000 р. був удостоєний Державної премії України в галузі науки і техніки (підручник виданий українською, російською, англійською мовами), а також 69 навчально-методичних посібників, 67 авторських текстів лекцій. Друге видання підручника «Органічна хімія» (2007, 2008) – перше кольорове видання підручника з хімії в Україні. У 2014 р. підручники «Органічна хімія» (2007, 2008 рр.) і «Клінічна фармація» (2013 р.) отримали гриф МОЗ України «Національний підручник». В. П. Черних створив потужну наукову школу, яка успішно вирішує теоретичні і прикладні завдання в галузі органічного синтезу, фізико-органічної хімії та фармації. В. П. Черних підготував більше 60 докторів та кандидатів наук.

Новизну і актуальність наукових досліджень В. П. Черних підтверджують 126 патентів і 341 авторське свідоцтво (серед яких 119 – на способи одержання БАР та дослідження фармакологічної дії синтезованих речовин). Валентин Петрович є автором і співавтором 16 оригінальних лікарських препаратів. Розроблена В. П. Черних методологія конструювання та синтезу БАР дозволила провести синтез декількох лікарських субстанцій та розробити на їх основі нові лікарські засоби: гіпоглікемічний препарат «Глісульфазид», антидіабетичний засіб «Діакамф», препарат гемостатичної дії «Сукцифенат», аналгетик «Анальбен», протизапальний засіб «Пролідоксид», антисептичний засіб «Перонікс», β -адреноблокатор «Кардацет», мембранопротектор «Мелін», аналгетик «Валькофен», аналгетик «Паравіт», гепатопротектор «Піфламін», протиартрозний засіб «Оксаглюкамін» та інші, здійснити розробку аналітичної документації, технологічних регламентів та інших складових реєстраційного досьє на промисловий випуск.

Заслуги відомого вченого, педагога, організатора, державного і громадського діяча були неодноразово відзначені державою. Валентин Петрович нагороджений орденом «Знак Пошани» (1971), орденом «Трудового Червоного Прапора» (1986), орденами України «За заслуги» I (2004), II (2000), III ступенів (1996), орденами князя Ярослава Мудрого V ступеня (2007), IV ступеня (2010), має почесні звання «Заслужений діяч науки і техніки України» (1991), «Заслужений винахідник України» (1982), Почесний громадянин м. Харкова (2011), відзнаку НАН України «За наукові досягнення» (2013).

У 1999 р. Міжнародний біографічний центр та Американський біографічний інститут визнали В. П. Черних одним із 500 найбільш впливових і видатних учених світу.

Шановний Валентине Петровичу, прийміть найщиріші вітання від академічної спільноти Національного фармацевтичного університету та побажання нових звершень, невичерпного творчого натхнення, міцного здоров'я!

Ректор НФаУ А. А. Котвіцька

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

UDC 615.12:615.072

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.15>V. V. Kachaniuk¹, V. M. Shevel²¹ Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine² Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine

The substantiation of the quality control method for determining the radionuclide purity and the total radioactivity of radiopharmaceuticals

The quality control in the manufacture of radiopharmaceuticals has a prominent role in providing the supply of high-quality drugs for the diagnosis and treatment of patients with cancer. It has been determined that the permission to use radiopharmaceuticals directly depends on the results of the analytical control.

Aim. To reduce the time for the quality control of radiopharmaceuticals, resulting in both the radiochemical yield of the product and its specific activity. This is an important parameter in conducting diagnostic or therapeutic procedures.

Materials and methods. To optimize the process of the quality control for radiopharmaceuticals we propose to replace the following laboratory equipment: a Moleculer Mol gamma spectrometer, which monitors the radionuclide purity of radiopharmaceuticals (gamma-ray energy measurement) and a BIODEx ATOMLAB 500 preloaded device (measurement of the total radioactivity of a drug) to a radionuclide calibrator for nuclear medicine developed by domestic scientists of the Institute of Scintillation Materials and made at the "Kvant" X-ray equipment plant in Kharkiv.

Results and discussion. It has been proven that the use of calibrator radiopharmaceuticals for nuclear medicine should be applied as the quality control. It has been substantiated that the calibrator of doses for nuclear medicine performs two functions simultaneously.

Conclusions. The method of optimization of the quality control of radiopharmaceuticals using the device – a radionuclide calibrator for nuclear medicine allows us to simultaneously obtain the results of the analysis by such indicators as "radionuclide purity" and "radioactivity".

Key words: *quality control; radiopharmaceuticals; radionuclide calibrator for nuclear medicine; radionuclide purity; radioactivity*

В. В. Качанюк¹, В. М. Шевель²¹ Військова медична академія України, Україна² Інститут ядерних досліджень Національної академії наук України, Україна

Обґрунтування методу контролю якості для визначення радіонуклідної чистоти та загальної радіоактивності радіофармацевтичних препаратів

Контроль якості у виробництві радіофармацевтичних препаратів відіграє важливу роль у забезпеченні постачання високоякісних препаратів для діагностики та лікування хворих на рак. Дозвіл на використання радіофармацевтичних препаратів безпосередньо залежить від результатів аналітичного контролю.

Мета роботи – скорочення часу для контролю якості радіофармацевтичних препаратів, що дозволить збільшити як радіохімічний вихід продукту, так і його специфічну активність, що є важливим параметром при проведенні діагностичних або терапевтичних процедур.

Матеріали та методи. Для оптимізації процесу контролю якості радіофармацевтичних препаратів пропонується замінити лабораторне обладнання: гамма-спектрометр Moleculer Mol, який застосовується для визначення радіонуклідної чистоти радіофармацевтичних препаратів (вимірювання гамма-енергії) і BIODEx ATOMLAB 500 (вимірювання загальної радіоактивності препарату), на радіонуклідний калібратор для ядерної медицини, розроблений вітчизняними вченими інституту скінтіляційних матеріалів та виготовлений на заводі рентгенівського обладнання «Квант» м. Харків.

Результати та їх обговорення. Доведено, що використання радіоактивних медичних препаратів калібратора для ядерної медицини має бути залучене як перевірка якості. Обґрунтовано, що калібратор доз для ядерної медицини виконує дві функції одночасно.

Висновки. Оптимізація здійснення контролю якості радіофармацевтичних препаратів за допомогою приладу – радіонуклідного калібратора для ядерної медицини дає змогу одночасно отримувати результати аналізу за показниками: «радіонуклідна чистота» і «загальна радіоактивність».

Ключові слова: *контроль якості; радіофармацевтичні препарати; радіонуклідний калібратор для ядерної медицини; радіонуклідна чистота; загальна радіоактивність*

В. В. Качанюк¹, В. Н. Шевель²

¹ Военная медицинская академия Украины, Украина

² Институт ядерных исследований Национальной академии наук Украины, Украина

Обоснование метода контроля качества для определения радионуклидной чистоты и общей радиоактивности радиофармацевтических препаратов

Контроль качества в производстве радиофармацевтических препаратов играет важную роль в обеспечении поставок высококачественных препаратов для диагностики и лечения онкологических заболеваний. Определено, что разрешение на использование радиофармацевтических препаратов напрямую зависит от результатов аналитического контроля.

Цель работы – сокращение времени для проведения контроля качества радиофармацевтических препаратов, в следствие чего, увеличится как радиохимический выход продукта, так и его специфическая активность, что является важным параметром при проведении диагностических или терапевтических процедур.

Материалы и методы. Для оптимизации процесса контроля качества радиофармацевтических препаратов предлагается заменить лабораторное оборудование: гамма-спектрометр Molecuer Mol, применяемый для определения радионуклидной чистоты радиофармпрепаратов (измерение гамма-энергии) и BIODX ATOMLAB 500 (измерение общей радиоактивности препарата), на радионуклидный калибратор для ядерной медицины, разработанный отечественными учеными института сцинтилляционных материалов и изготовленный на заводе рентгеновского оборудования «Квант», г. Харьков.

Результаты и их обсуждение. Доказано, что использование радиоактивных медицинских препаратов калибратора для ядерной медицины должно быть использовано как проверка качества. Обосновано, что калибратор доз для ядерной медицины выполняет две функции одновременно.

Выводы. Оптимизация контроля качества радиофармацевтических препаратов с использованием прибора радионуклидного калибратора для ядерной медицины позволяет одновременно получать результаты анализа по показателям: «радионуклидная чистота» и «общая радиоактивность».

Ключевые слова: контроль качества; радиофармацевтические препараты; радионуклидный калибратор для ядерной медицины; радионуклидная чистота; общая радиоактивность

Introduction. The quality control in the manufacture of radiopharmaceuticals plays an important role in providing the supply of high-quality drugs for the diagnosis and treatment of patients with cancer. The permission to use radiopharmaceuticals directly depends on the results of the analytical control [1].

The **aim of the work** is to reduce the time for the quality control of radiopharmaceuticals, resulting in both the radiochemical yield of the product and its specific activity. This is an important parameter in conducting diagnostic or therapeutic procedures.

Materials and methods. To optimize the process of the quality control for radiopharmaceuticals we propose to replace the following laboratory equipment: a Molecuer Mol gamma spectrometer, which monitors the radionuclide purity of radiopharmaceuticals (gamma-ray energy measurement) and a BIODX ATOMLAB 500 preloaded device (measurement of the total radioactivity of a drug) to a radionuclide calibrator for nuclear medicine developed by domestic scientists of the Institute of Scintillation Materials and made at the “Kvant” X-ray equipment plant in Kharkiv [2].

Results and discussion. Taking into account that the majority of radiopharmaceuticals have a short shelf life it is necessary to solve a difficult task – to optimize the quality control process.

Reducing the time for the quality control will increase both the radiochemical yield of the product and its specific activity, which is an important parameter for conducting diagnostic or therapeutic procedures with the use of radiopharmaceuticals.

The radionuclide calibrator proposed for nuclear medicine has smaller dimensions and weight compared to its

analog, and determines the total radioactivity of radionuclide and the radionuclide purity simultaneously [3, 4].

The radionuclide calibrator has the software that allows obtaining spectra, visualization of the radionuclide activity in the sample, as well as information concerning the presence of impurities. In addition, there is a function of printing information on paper carriers.

This equipment was used in the studies conducted in the conditions of real measurements of radioactivity and the radionuclide purity of perutechnetate eluate 99 m (^{99m}Tc) obtained from a centralized extraction generator on the experimental nuclear reactor of the Institute of Nuclear Research of the NAS of Ukraine (Fig. 1, 2).

The gamma spectra of radiopharmaceuticals were measured on the basis of Fludeoxyglucose 18F, solution for injections (FDG) and determination of the drug activity [5, 6].

The research was carried out in three batches of FDG of various activities: 20181228/184, 20181228/185 and

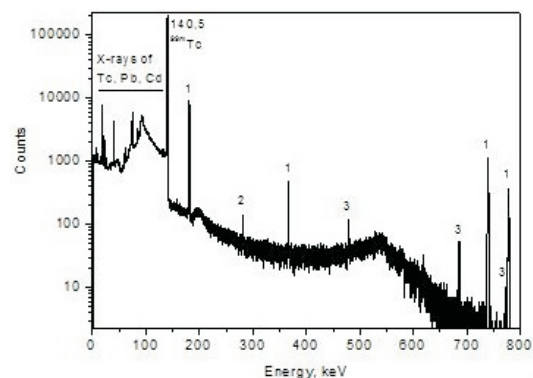


Fig. 1. The gamma spectrum of the sample ⁹⁹Mo + ^{99m}Tc

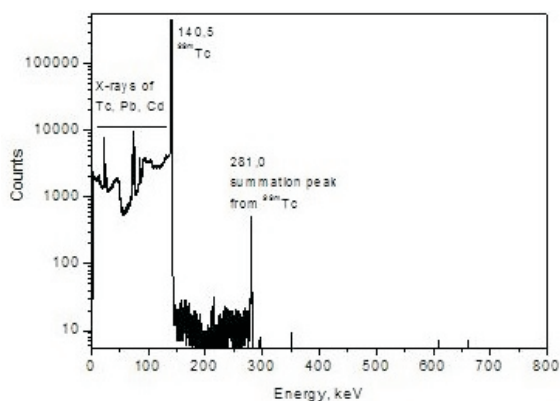
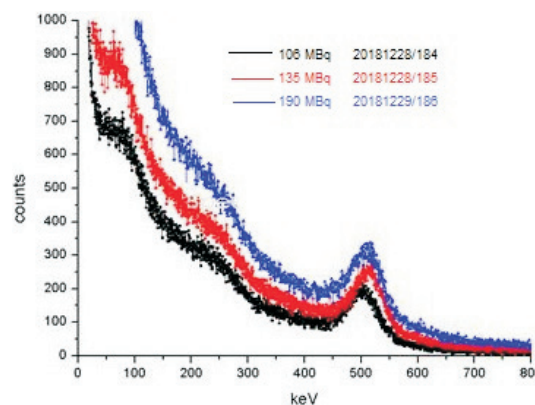
Fig. 2. The gamma spectrum of the sample ^{99}Tc 

Fig. 3. The gamma spectra of three batches of FDG

20181229/186. The half-life was 2 h; the probability of decay via the channel was 96 %. To determine the radioactivity of radiopharmaceuticals, the geometry of the data was used, the recording efficiency, and the photopic area (511 keV) were used. From these data, the calculation of radioactivity was performed according to the formula:

$$A = \frac{S_0}{\varepsilon \cdot \Omega \cdot w \cdot k \cdot c \cdot t'}$$

where: A – is the activity (Bq); S₀ – is the square under the peak; ε – is the efficiency of recording gamma quanta with an energy of 511 keV; Ω – is the solid angle (determined by the geometry of measurement); w – is the quantum yield (takes into account that 2 decomposition gamma rays appear per 1 decay act); k – is the coefficient that takes into account the probability of decay via the required channel (EC – 0.96); c – is the coefficient that takes into account the attenuation due to protection; t – is the measurement time (for all batches – 300 sec.).

The gamma-spectra and the results of the activity determination are shown in Fig. 3.

Using the radionuclide calibrator for nuclear medicine the results of the FDG quality control have been obtained: the gamma radiation spectrum corresponds to 511 keV in all batches studied. The total radioactivity of the sample batches: for 20181228/184 is 106 MBq, for 20181228/185 is 135 MBq and for 20181229/186 is 190 MBq.

Conclusions and prospects of further research

1. A calibrator of doses for nuclear medicine performs two functions simultaneously: it measures the total radioactivity and determines the radionuclide purity of a solution; it reduces the time for the quality control of radiopharmaceuticals.

2. This device is of domestic production; it is cheaper and easier to use than foreign analogs.

3. The optimization of the method of conducting the quality control of radiopharmaceuticals has been implemented at the All-Ukrainian Center for Radiation Surgery in the Clinical Hospital “Feofaniya” of the State Department of Affairs in accordance with the GMP requirements.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.5:2016. [чинний від 2016-07-29]. Вид. офіц. – Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 2016. – 120 с.
2. Радіонуклідний калібратор для ядерної медицини : Пат. 60782 Україна: МПК (2011.01), G 01 T 1/00; заявл.: 25.06.2011.
3. Спосіб промислового виробництва екстракційного технецію 99М : Пат. 86967_2 Україна; заявл.: 10.01.2014.
4. Державна фармакопея України. Друге видання. Радіофармацевтичні лікарські засоби : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 476 від 14.03.2018 р. – С. 1047–1053.
5. Семенів, І. П. Досвід впровадження та перші підсумки застосування позитронно-емісійної томографії у Всеукраїнському центрі радіохірургії / І. П. Семенів, Я. В. Кметюк, О. І. Москалець // Променева діагностика. Променева терапія. – 2013. – № 2–3. – С. 88–92.
6. Качанюк, В. В. Розроблення технології та методів контролю якості радіофармацевтичного препарату Фтордезоксиглюкоза 18F, розчин для ін'єкцій / В. В. Качанюк, В. В. Трохимчук, С. Ю. Саричев // Фармац. журн. – 2017. – № 1. – С. 51–58.

REFERENCES

1. *Nastanova ST–N MOZU 42–3.5:2016.* (2016). *Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka. Vydannia ofitsiine.* Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 120. Radionuklidnyi kalibrator dlya yadernoyi medytsyny: pat. 60782 Ukrayina: MPK (2011.01), G01T 1/00; 25.06.2011.
2. *Pat. 60782 Ukraina: MPK (2011.01), G01T 1/00.* (2011). Radionuklidnyi kalibrator dlya yadernoyi medytsyny.
3. *Pat. 86967_2 Ukraina.* (2014). Sposib promyslovoho vyrobnytstva ekstraktsiynoho tekhnetsiiu 99M.
4. *Derzhavna farmakopeia Ukrainy. (2–edition).* (2018). Radiofarmatsevtichni likarski zasoby, 1047–1053. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy №476 vid 14.03.2018 r.
5. Semeniv, I. P., Kmetiuk, Ya. V., Moskalets, O. I. (2013). *Promeneva diahnostyka. Promeneva terapiia*, 2–3, 88–92.
6. Kachaniuk, V. V., Trokhymchuk, V. V., Sarychev, S. Yu. (2017). *Farmatsevtichni zhurnal*, 1, 51–58.

Information about authors:

Kachaniuk V. V., senior teacher of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy. E-mail: Kachanjuk@ukr.net
Shevel V. M., deputy chief engineer of the Department of Research Nuclear Reactor, Institute of Nuclear Research of the National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: Shevel@nas.gov.ua

Відомості про авторів:

Качанюк В. В., старший викладач кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія. E-mail: Kachanjuk@ukr.net
Шевель В. М., заступник головного інженера відділу дослідницького ядерного реактора, Інститут ядерних досліджень НАН України. E-mail: Shevel@nas.gov.ua

Сведения об авторах:

Качанюк В. В., старший преподаватель кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия.

E-mail: Kachanjuk@ukr.net

Шевель В. Н., заместитель главного инженера отдела исследовательского ядерного реактора, Институт ядерных исследований НАН Украины. E-mail: Shevel@nas.gov.ua

Надійшла до редакції 26.05.2019 р.

Ж. М. Полова¹, Л. Г. Алмакаєва²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

² Національний фармацевтичний університет, Україна

Визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії

Метою роботи є визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії, що містить срібла та міді цитрати, декспантенол і призначений для антисептичної обробки вимені великої рогатої худоби.

Матеріали та методи. Об'єктом досліджень були зразки спрею із вмістом срібла та міді цитрату, декспантенолу та композиції допоміжних речовин. Кількісний вміст іонів срібла визначали тіоціанометрично. Кількісний вміст іонів міді визначали відповідно до методики «Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях». Кількісне визначення декспантенолу проводили методом рідинної хроматографії. Потенціометричне визначення рН проводили за методикою Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати та їх обговорення. Стосовно фармакопейних вимог до специфікації на комбінований антимікробний спрей для ветеринарії включені наступні розділи: «Опис», «Ідентифікація» (тести з ідентифікації декспантенолу методом ВЕРХ, срібла і міді методом атомно-абсорбційної спектрометрії і специфічна реакція на цитрати), «Відносна густина», «рН», «Об'єм вмісту упаковки», «Випробовування упаковки», «Мікробіологічна чистота», «Кількісне визначення». Окрім того, до аналітичних методик включені розділи, які регламентують вимоги до упаковки, графічного оформлення упаковки, умов зберігання і терміну придатності препарату.

Висновки. У результаті проведених досліджень визначені показники якості спрею «Аргоцид-мідь» для ветеринарії у відповідності з вимогами загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» з метою розробки реєстраційного досьє на ветеринарний препарат. Проведені дослідження будуть використані для розробки та впровадження у виробництво спрею антисептичної дії для застосування у ветеринарії.

Ключові слова: спрей антисептичний; ветеринарний препарат; срібла цитрат; міді цитрат; декспантенол; показники якості

Zh. M. Polova¹, L. G. Almakayeva²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Ukraine

² National University of Pharmacy, Ukraine

Determination of the quality indicators of "Argocid-mid" spray for veterinary use

Aim. To determine the quality indicators of "Argocid-mid" spray for veterinary use, which contains silver and copper citrates, dexpanthenol and is intended for the antiseptic treatment of cattle udder.

Materials and methods. The study object was spray samples containing silver and copper citrate, dexpanthenol and the composition of excipients. The quantitative content of silver ions was determined by the thiocyanometric method. The quantitative content of copper ions was determined by the method "Absorption spectrophotometry in the ultraviolet and visible regions". The quantitative determination of dexpanthenol was conducted using liquid chromatography. Potentiometric determination of pH was carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHu).

Results and discussion. According to the pharmacopoeial requirements, the following sections are included in the specification for a combined antimicrobial spray for veterinary medicine: "Description", "Identification" (tests for dexpanthenol identification by HPLC, silver and copper by atomic absorption spectrometry and a specific reaction to citrates), "Relative density", "pH", "Packing contents", "Packing tests", "Microbiological purity", "Quantitative determination". In addition, analytical procedures include sections regulating the requirements to packaging, graphic design of packaging, storage conditions and shelf life.

Conclusions. As a result of the studies conducted the quality indicators of "Argocid-mid" spray for veterinary medicine have been determined according to the requirements of the general monograph of the SPHu 2: "Veterinary liquid medicinal products for cutaneous use" and "Liquid medicinal products for cutaneous use" in order to develop a registration dossier for a veterinary preparation. The studies will be used for the development of the spray with the anti-septic action and its implementation in production for use in veterinary medicine.

Key words: antiseptic spray; veterinary drug; silver citrate; copper citrate; dexpanthenol; quality indicators

Ж. Н. Полова¹, Л. Г. Алмакаева²

¹Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина

²Национальный фармацевтический университет, Украина

Определение показателей качества спрея «Аргоцид-медь» для применения в ветеринарии

Целью работы является определение показателей качества спрея «Аргоцид-медь» для применения в ветеринарии, который содержит серебра и меди цитраты, декспантенол и предназначен для антисептической обработки вымени крупного рогатого скота.

Материалы и методы. Объектом исследований были образцы спрея с содержанием серебра и меди цитрата, декспантенола и композиции вспомогательных веществ. Количественное содержание ионов серебра определяли тиоцианометрическим методом. Количественное содержание ионов меди определяли по методике «Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Количественное определение декспантенола определяли методом жидкостной хроматографии. Потенциометрическое определение pH проводили согласно методики Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Согласно фармакопейным требованиям в спецификацию на комбинированный антимикробный спрей для ветеринарии включены следующие разделы: «Описание», «Идентификация» (тесты по идентификации декспантенола методом ВЭЖХ, серебра и меди методом атомно-абсорбционной спектрометрии и специфическая реакция на цитраты), «Относительная плотность», «pH», «Объем содержимого упаковки», «Испытания упаковки», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение». Кроме того, в аналитические методики включены разделы, регламентирующие требования к упаковке, графическому оформлению упаковки, условиям хранения и сроку годности.

Выводы. В результате проведенных исследований определены показатели качества спрея «Аргоцид-медь» для ветеринарии в соответствии с требованиями общей статьи ГФУ 2: «Ветеринарные жидкие лекарственные средства для кожного применения» и «Жидкие лекарственные средства для кожного применения» с целью разработки регистрационного досье на ветеринарный препарат. Проведенные исследования будут использованы для разработки и внедрения в производство спрея антисептического действия для применения в ветеринарии.

Ключевые слова: спрей антисептический; ветеринарный препарат; серебра цитрат; меди цитрат; декспантенол; показатели качества

Вступ. Фармацевтична промисловість у Європейському Союзі працює згідно з високими стандартами щодо управління якістю при розробці, виробництві та контролі. Система видачі торгових ліцензій передбачає проходження всіма лікарськими засобами (ЛЗ) та ветеринарними препаратами (ВП) експертизи у компетентних уповноважених органах, щоб гарантувати їхню відповідність сучасним вимогам з безпеки, якості та ефективності. Система ліцензування виробництва гарантує, що вся продукція, дозволена для продажу на Європейських ринках ЛЗ та ВП, виготовлена лише виробниками, що мають відповідні ліцензії, діяльність яких регулярно інспектується компетентними уповноваженими органами із застосуванням принципів управління ризиками для якості. Ліцензії на виробництво є обов'язковими для всіх фармацевтичних виробників в ЄС незалежно від того, де реалізується продукція – на території ЄС, чи за його межами [1, 2].

Дотримання вимог GMP українськими виробниками лікарських засобів забезпечує стабільне виробництво лікарських препаратів відповідно до вимог нормативно-технічної документації та проведення контролю якості згідно з аналітичною нормативною документацією. У Директиві ЄС 89/341/ЄЕС зазначається, що «якість лікарських препаратів має бути зумовлена дотриманням принципів GMP». Неякісні ліки не тільки небезпечні для здоров'я людей, а й призводять до матеріальних збитків як для держави, так і для споживача. В Україні відбувається впровадження вимог належних практик для виробництва ВП [3].

До серійного виробництва та реалізації ветеринарні препарати та субстанції допускаються лише після реєстрації Державним департаментом ветеринарної медицини. Документом, який підтверджує реєстрацію препарату в Україні, є реєстраційне посвідчення, яке видається на кожен ветеринарний препарат, субстанцію Державним департаментом ветеринарної медицини.

Виробництво та реалізація ветеринарних препаратів та засобів ветеринарної медицини повинні здійснюватися відповідно до технічних умов, фармакопейних статей і стандартів [4].

Науковцями кафедри аптечної та промислової технології ліків Національного медичного університету імені О. О. Богомольца та науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів при Національному фармацевтичному університеті розроблено комбінований антимікробний спрей «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії, що містить срібла та міді цитрати, декспантенол і призначений для антисептичної обробки вимені великої рогатої худоби [5].

Метою роботи є визначення показників якості спрею «Аргоцид-мідь» для застосування у ветеринарії.

Матеріали та методи. Дослідження проведені в лабораторії аналізу, якості і стандартизації лікарських препаратів Державного підприємства «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції» (ДП «ДНЦЛЗ»), м. Харків (консультант – кандидат фармацевтичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії аналізу, якості і стандартизації лікарських препаратів Назарова Олена Сергіївна).

До складу спрею входить срібла цитрат (СЦ), що за хімічною структурою являє собою сіль срібла і лимонної кислоти. Отримання розчину СЦ (ТУ У 15.8-35291116-008:2009, виробник ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) складається з двох етапів: перший – переведення срібла в колоїдний розчин наночастинок (отримання наносировини). При цьому у виробництві використовується срібло (99,99%), деіонізована вода та електричний струм. У результаті процесу розщеплення одержують водний розчин заряджених наночастинок срібла сферичної форми з певними фізичними і хімічними властивостями. Другий етап – трансформація наночастинок в органічний цитрат. На другому етапі в розчин наночастинок срібла при певних умовах додається лимонна кислота, яка повністю руйнує кристалічну решітку наночастинок і формує органічні сполуки срібла з лимонною кислотою.

Отриманий розчин срібла є найбільш безпечною формою срібла для застосування у медицині та ветеринарії. Основні переваги органічного СЦ: органічна форма срібла (срібло + лимонна кислота); краща біологічна доступність і сумісність з живими організмами; відсутність токсичних неорганічних домішок (хлоридів, сульфатів, аміаку та ін.); відсутність наночастинок (наночастинок використовуються тільки в якості сировини і повністю розчиняються на етапі органічної трансформації) [6, 7].

Міді цитрат (МЦ) (II) являє собою кристалічну речовину – світло-зелений порошок. МЦ мало розчинний у воді, легко розчинний в мінеральних кислотах і в розчині аміаку. При 100 °С речовина втрачає дві молекули кристалізаційної води, набуваючи блакитного забарвлення. При сильному нагріванні розкладається з утворенням купрум (II) оксиду і металевої міді. Розчин МЦ – прозора рідина зеленувато-блакитного кольору. Отримання розчину міді цитрату (ТУ У 15.8-35291116-008:2009, виробник ТОВ «Наноматеріали і нанотехнології», м. Київ) є аналогічним методом одержання СЦ.

У рецептуру складу введений декспантенол, що чинить регенеруючу та репаративну дію. Субстанція декспантенолу описана в монографії «Dexpanthenol» Європейської Фармакопеї, Британської Фармакопеї, Фармакопеї США. Пантенол – синтетичний аналог вітаміну В₅. Являє собою в'язку безбарвну або злегка жовтувату прозору рідину (при кімнатній температурі), гігроскопічну, дуже в'язку. Легко змішується з водою, етанолом, метанолом, пропіленгліколем, добре розчиняється в ефірі і хлороформі, слабо розчинний у гліцерині, не розчинний в оліях та жирах.

Були використані наступні методи дослідження.

Відбір проб для перевірки зовнішнього вигляду, маркування, якості та мікробіологічної чистоти. Для перевірки зовнішнього вигляду та маркування продукції зовнішньому огляду піддають середню пробу в розмірі 5 % упаковок від серії. При наявності в переглянутій кількості понад 3 % упаковок, що не відповідають вимогам цих методів контролю якості лікарського засобу за вищевказаними показниками,

уся серія бракується; при наявності 3 % і менше бракується тільки фактично виявлена кількість дефектної продукції.

Для випробовування на мікробіологічну чистоту відбирають 10 упаковок від кожної серії [9].

Опис. Каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору зі специфічним ароматним запахом.

Ідентифікація. На хроматограмах випробуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримання цього піку на хроматограмі розчину порівняння (декспантенол) (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46) [8].

Випробовувані розчини, одержані при кількісному визначенні срібла та міді, повинні мати максимуми поглинання за довжин хвиль 328,1 нм і 324,7 нм, характерних для срібла і міді відповідно (срібло і мідь). 5,0 мл препарату мають давати реакцію (а) на цитрати (ДФУ, 2.3.1) (цитрати).

Відносна густина визначена згідно з ДФУ, 2.2.5, метод 1; *pH* (ДФУ, 2.2.3). *Об'єм вмісту упаковки.* Випробовування проводять на 10 флаконах, попередньо витриманих при температурі 20 °С впродовж 30 хв, за допомогою мірного циліндра.

Перевірка упаковки на герметичність. Флакон поміщають догори дном у стакан, дно якого вислано фільтрувальним папером, витримують впродовж 5 хв; не мають з'являтися краплі препарату на фільтрувальному папері.

Перевірка механічного клапана. На шток клапана поміщають насадку, флакон струшують впродовж 1 хв та проводять не більше 5 натискань на насадку до появи дисперсного струменя. Допускається при відсутності струменя повторити операцію ще раз. Подальша поява дисперсного струменя може відбуватися після першого натискання на насадку. Виділення вмісту упаковки має відбуватися тільки через отвір насадки. Витікання препарату при закритому клапані не допускається.

Кількісне визначення. Декспантенол. Визначення проводять методом рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29, 2.2.46). Вміст декспантенолу ($C_9H_{19}NO_4$) в 1 мл препарату має бути від 45,0 мг до 55,0 мг (рис. 1, 2).

Срібло. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектроскопії (ДФУ, 2.2.23).

Випробовуваний розчин. 1,6 мл препарату поміщають у мірну колбу місткістю 100,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 100,0 мл (концентрація срібла 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (а). 0,05 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Merck», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 50,0 мл (концентрація срібла 1,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (б). 0,05 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Merck», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу

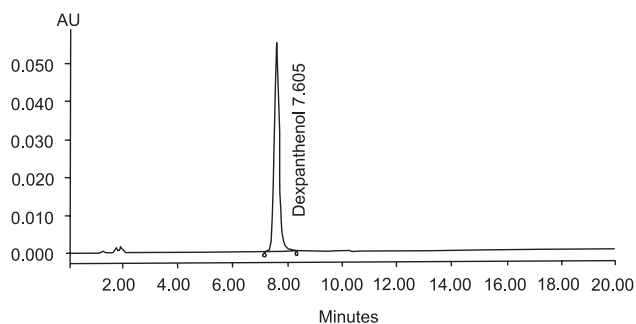


Рис. 1. Хроматограма розчину порівняння для проведення тесту «Кількісне визначення. Декспантенол»

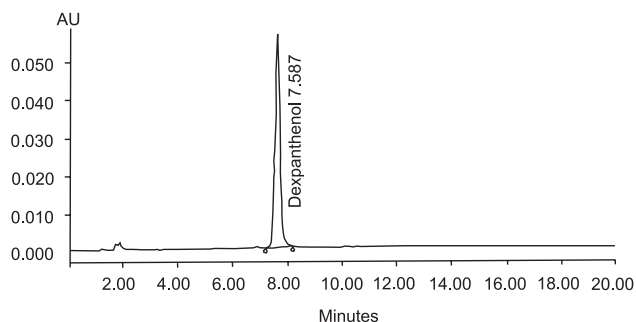


Рис. 2. Хроматограма випробовуваного розчину для проведення тесту «Кількісне визначення. Декспантенол»

місткістю 25,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 25,0 мл (концентрація срібла 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (с). 0,2 мл срібла стандартного розчину (з концентрацією срібла 1000 мг/л) (фірма «Мегск», кат. № 9797) поміщають у мірну колбу місткістю 50,0 мл, додають 0,1 мл азотної кислоти Р, доводять водою для хроматографії Р до об'єму 50,0 мл (концентрація срібла 4,0 мкг/мл) і перемішують.

Вимірюють поперемінно поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння (b) на атомно-абсорбційному спектрометрі, проводячи не менше 5 паралельних вимірювань.

Вміст срібла (X_2) в 1 мл препарату в міліграмах обчислюють за формулою:

$$X_2 = \frac{C_x \cdot 1 \cdot 0,05 \cdot 100}{C_0 \cdot 25 \cdot 1,6}, \quad (1)$$

де: C_x – показання приладу при вимірюванні випробовуваного розчину; C_0 – показання приладу при вимірюванні розчину порівняння (b).

Вміст Ag (срібла) в 1 мл препарату має бути від 0,112 мг до 0,138 мг.

Примітка. Підготовка до проведення випробувань на атомно-абсорбційному спектрометрі. Перед проведенням випробування проводять калібрування приладу за розчинами порівняння (a), (b), (c) для визначення срібла відповідно до інструкції до приладу. Довжина хвилі для міді – 328,1 нм.

Мідь. Визначення проводять методом атомно-абсорбційної спектрометрії (ДФУ, 2.2.23).

Розчин хлористоводневої кислоти. 54 мл хлористоводневої кислоти Р доводять водою для хроматографії Р до об'єму 1000 мл і перемішують.

Випробовуваний розчин. 1,6 мл препарату доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 100,0 мл (концентрація міді 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (a). 0,05 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 N) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 50,0 мл (концентрація міді 1,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (b). 0,05 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 N) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 25,0 мл (концентрація міді 2,0 мкг/мл) і перемішують.

Розчин порівняння (c). 0,2 мл розчину міді (ДФУ, 2.2.23 N) з концентрацією міді 1 мг/мл доводять розчином хлористоводневої кислоти до об'єму 50,0 мл (концентрація міді 4,0 мкг/мл) і перемішують.

Вимірюють поперемінно поглинання випробовуваного розчину і розчину порівняння (b) на атомно-абсорбційному спектрометрі, проводячи не менше 5 паралельних вимірювань.

Вміст міді (X_3) в 1 мл препарату в міліграмах обчислюють за формулою:

$$X_3 = \frac{C_x \cdot 1 \cdot 0,05 \cdot 100}{C_0 \cdot 25 \cdot 1,6}, \quad (2)$$

де: C_x – показання приладу при вимірюванні випробовуваного розчину; C_0 – показання приладу при вимірюванні розчину порівняння (b).

Вміст Cu (міді) в 1 мл препарату має бути від 0,112 мг до 0,138 мг.

Примітка. Підготовка до проведення випробувань на атомно-абсорбційному спектрометрі. Перед проведенням випробування проводять калібрування приладу по розчинах порівняння (a), (b), (c) для визначення міді відповідно до інструкції до приладу. Довжина хвилі для міді – 324,7 нм.

Результати та їх обговорення. В результаті експерименту розроблено специфікацію на комбінований ветеринарний препарат у формі спрею «Аргоцид-мідь». Специфікація (для п. 3.2.Р.5.1 реєстраційного досьє) і аналітичні методики (для п. 3.2.Р.5.2 реєстраційного досьє) розроблені для засобу комбінований антимікробний спрей для ветеринарії відповідно до вимог загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» (таблиця).

Упаковка. По 200 мл у флаконах з розпилювачем. По 1 флакону разом з інструкцією для застосування поміщають у пачку з картону.

Графічне оформлення упаковки. Графічне оформлення упаковки відповідає графічному зображенню упаковки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Термін придатності. 2 роки.

Таблиця

Специфікація на комбінований ветеринарний препарат у формі спрею «Аргоцид-мідь»

Показники	Допустимі норми	Методи контролю
Опис	Каламутна рідина зеленувато-блакитного кольору зі специфічним ароматним запахом	Візуально
Ідентифікація		
Декспантенол	На хроматограмах випробовуваного розчину, отриманих в розділі «Кількісне визначення. Декспантенол», час утримання основного піку декспантенолу має співпадати з часом утримання цього піку на хроматограмі розчину порівняння	За п. 2.1, 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібло і мідь	Випробовувані розчини, одержані при кількісному визначенні срібла та міді, повинні мати поглинання за довжин хвиль 328,1 нм і 324,7 нм, характерних для срібла і міді відповідно	За п. 2.2, 8.2, 8.3 МКЯ, ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)
Цитрат	Характерна реакція (а) на цитрати	За п. 2.3 МКЯ, ДФУ, 2.3.1
Відносна густина	Від 1,016 до 1,018 г/см ³	За п. 3 МКЯ ДФУ, 2.2.5, метод 1
pH	Від 2,0 до 5,0	За п. 4 МКЯ ДФУ, 2.2.3
Об'єм вмісту упаковки	Не менше 200 мл	За п. 5 МКЯ
Випробовування упаковки		
Перевірка упаковки на герметичність	Має витримувати вимоги	За п. 6 МКЯ За п. 6.1 МКЯ
Перевірка механічного клапану	Має витримувати вимоги	За п. 6.2 МКЯ
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – 10 ² КУО/мл. Загальне число дріжджових та плісневих грибів (ТУМС) – 10 ¹ КУО/мл. Відсутність <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 мл. Відсутність <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 мл	За п. 7 МКЯ ДФУ, 2.6.12, 2.6.13, 5.1.4
Кількісне визначення в 1 мл препарату		
Декспантенолу (C ₉ H ₁₉ NO ₄)	Від 45,0 мг до 55,0 мг	За п. 8.1 МКЯ, ДФУ, 2.2.29, 2.2.46 (метод рідинної хроматографії)
Срібла (Ag)	Від 0,112 мг до 0,138 мг	За п. 8.2 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)
Міді (Cu)	Від 0,112 мг до 0,138 мг	За п. 8.3 МКЯ ДФУ, 2.2.23 (метод ААС)

Висновки та перспективи подальших досліджень. У результаті проведених досліджень визначені показники якості спрею «Аргоцид-мідь» для ветеринарії у відповідності з вимогами загальної статті ДФУ 2: «Ветеринарні рідкі лікарські засоби для нашкірного застосування» і «Рідкі лікарські засоби

для нашкірного застосування» з метою розробки реєстраційного досяє на ВП. Проведені дослідження будуть використані для розробки та впровадження у виробництво спрею антисептичної дії для застосування у ветеринарії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Скрипник, В. Г. Проблеми виробництва ветеринарних препаратів / В. Г. Скрипник, І. А. Березовська // Науково-технічний бюлетень Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок і Інституту біології тварин. – 2015. – Вип. 16, № 2. – С. 449–453.
- Виробництво ветеринарних препаратів за принципами належної виробничої практики (GMP) – стратегія гарантії якості та відповідності до вимог міжнародних стандартів / Ю. М. Косенко, Л. Є. Зарума, Л. В. Калиновська та ін. // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15, № 2–3. – С. 340–345.
- Величко, В. О. Нормативні складові організації контролю якості продукції на підприємствах ветмедицини / В. О. Величко, Л. В. Курилас, Р. О. Ривак // Науково-технічний бюлетень Інституту біології тварин і Державного науково-дослідного контрольного інституту ветпрепаратів та кормових добавок. – 2014. – Вип. 15, № 4. – С. 228–233.
- Полова, Ж. М. Нормативні аспекти ветеринарної фармації / Ж. М. Полова // Фармац. часопис. – 2014. – № 2. – С. 118–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.2.2929>
- Ingle, A. P. Bioactivity, mechanism of action, and cyto-toxicity of copper-based nanoparticles: a review / A. P. Ingle, N. Duran, M. Rai // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2014. – Vol. 98, № 3. – P. 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>

6. Полова, Ж. Н. Использование инновационных фармацевтических технологий при разработке препаратов антимикробного действия / Ж. Н. Полова // Республиканский научный журнал «VESTNIK» Южно-Казахстанской государственной фармацевтической академии. – 2014. – № 3 (68). – С. 77–79.
7. Лікування корів, хворих на мастит, наноаквахелатами колоїдів металів / В. Б. Борисевич, Б. В. Борисевич, В. Г. Каплуненко та ін. // Ветеринарна медицина України. – 2009. – № 7. – С. 20–22.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
9. Борщевський, Г. І. Розробка методики кількісного визначення діючих речовин ліпосомального спрею для зовнішнього застосування «Ефіаль» / Г. І. Борщевський, Т. Г. Ярних, В. Н. Чабаний // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. – 2014. – № 6. – С. 15–24.

REFERENCES

1. Skrypnyk, V. H., Berezovska, I. A. (2015). *Naukovo-tehnichniy biuleten Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu veterynarnykh preparativ ta kormovykh dobavok i Instytutu biologii tvaryn*, 16 (2), 449–453.
2. Kosenko, Yu. M., Zaruma, L. Ye., Kalynovska, L. V., Stefanyshyn, H. S., Shkilnyk, O. S. (2014). *Naukovo-tehnichniy biuleten Instytutu biologii tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok*, 15 (2-3), 340–345.
3. Velychko, V. O., Kurylas, L. V., Ryvak, R. O. (2014). *Naukovo-tehnichniy biuleten Instytutu biologii tvaryn i Derzhavnoho naukovo-doslidnoho kontrolnoho instytutu vetpreparativ ta kormovykh dobavok*, 15 (4), 228–233.
4. Polova, Zh. M. (2014). *Farmatsevtichniy chasopys*, 2, 118–123. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2014.2.2929>
5. Ingle, A. P., Duran, N., & Rai, M. (2013). Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 98 (3), 1001–1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>
6. Polova, Zh. N. *Respublikanskii nauchnyi zhurnal "VESTNIK" Iuzhno-Kazakhstanskoi gosudarstvennoi farmatsevticheskoi akademii*, 3 (68), 77–79.
7. Borysevych, B. V., Borysevych, V. B., Kaplunenko, V. H. (2009). *Veterynarna medytsyna Ukrainy*, 7, 20–22.
8. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3)*. (2015). Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv". (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo "Ukrains'kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars'kih zasobiv", 1, 1128.
9. Borshchevskiy, H. I., Yarnykh, T. H., Chabanyi, V. N. (2014). *Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy*, 6, 15–24.

Відомості про авторів:

Полова Ж. М., канд. фармацевт. наук, доцент, в. о. завідувача кафедри аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Алмакаева Л. Г., професор, д-р фармацевт. наук, завідувачка науково-дослідної лабораторії парентеральних та оральних рідких лікарських засобів, Національний фармацевтичний університет. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Information about authors:

Polova Zh., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor, head of the Department of Pharmaceutical and Industrial technology of medicines, O. O. Bogomolets National Medical University. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Almakayeva L., Professor, Doctor of Pharmacy, Head of laboratory of parenteral and oral liquid medicines, National University of Pharmacy. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Сведения об авторах:

Полова Ж. Н., канд. фармацевт. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой аптечной и промышленной технологии лекарств, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца. E-mail: zpolova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1874-2841>
Алмакаева Л. Г., профессор, д-р фармацевт. наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией парентеральных и оральных жидких лекарственных средств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: Almakaeva@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>

Надійшла до редакції 29.05.2019 р.

M. Ye. Blazhnevskiy, N. Yu. Bondarenko, Yu. Yu. Serdiukova, V. D. Yaremenko

National University of Pharmacy, Ukraine

Determination of L-Cystine in Tablets Using the Chemiluminescence Method

Aim. To develop the method for the quantitative determination of L-cystine in sublingual tablets Elthacin® using the method of chemiluminescence inhibition in the H_2L (luminol) – H_2O_2 – Hb (hemoglobin) system.

Materials and methods. The study objects were the pure substance of L-cystine of pharmaceutical grade and sublingual tablets Elthacin® produced by the Medical Scientific-Production Complex "Biotics Ltd" (Russia) containing 70 mg of glycine, L-glutamic acid and L-cystine in their composition. The intensity of chemiluminescence was measured on the device with a FEU-84-A photoelectric multiplier using an IMT-0.5 measuring instrument of low currents and a quick-acting automatic potentiometer.

Results and discussion. The method of the L-cystine quantitative determination in tablets based on the inhibition of chemiluminescence in the H_2L – H_2O_2 – Hb system has been developed. The calibration graph was linear over the concentration range from 7 to 70 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. No interferences were observed in the presence of common components of the tablets, such as glycine and L-glutamic acid. RSD = $\pm 2.35\%$, ($\delta = + 1.13\%$), LOD (3S) = 4 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ (10S) = 13 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ for the sublingual tablets Elthacin®.

Conclusions. The method proposed is promising for further research on the subject of its application for the determination of L-cystine in drugs.

Key words: L-cystine; inhibition; luminol; chemiluminescence; hemoglobin

М. Є. Блажеєвський, Н. Ю. Бондаренко, Ю. Ю. Сердюкова, В. Д. Яременко
Національний фармацевтичний університет, Україна

Визначення L-цистину в пігулках з використанням методу хемілюмінесценції

Мета. Метою даної роботи було розроблення методики кількісного визначення L-цистину в сублінгвальних таблетках Елтацин® за ефектом інгібування хемілюмінесценції системи H_2L (люмінол) – H_2O_2 – Hb (гемоглобін).

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були пігулки під'язикові Елтацин® виробництва ТОВ Медичний науково-виробничий комплекс «Биотики» (Росія) складу: гліцину, кислоти L-глутамінової та L-цистину по 70 мг та субстанція L-цистину. Інтенсивність хемілюмінесценції вимірювали на установці з фотоелектронним помножувачем ФЭУ-84-А, вимірювачем малих струмів ИМТ-0,5 і швидкодіючим потенціометром-самописцем.

Результати та їх обговорення. Опрацьована методика та показана можливість кількісного визначення L-цистину в пігулках під'язикових Елтацин® по 70 мг методом інгібування хемілюмінесценції системи H_2L – H_2O_2 – Hb. Калібрувальний графік лінійний в діапазоні концентрацій від 7 до 70 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Присутність гліцину та L-глутамінової кислоти не чинила жодного впливу на інтенсивність хемілюмінесценції. RSD = $\pm 2,35\%$, ($\delta = + 1,13\%$), LOD (3S) = 4 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$, LOQ (10S) = 13 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ для сублінгвальних таблеток Елтацин®.

Висновки. Запропонований метод може бути використаний для визначення L-цистину у лікарських препаратах.

Ключові слова: L-цистин; інгібування; люмінол; хемілюмінесценція; гемоглобін

Н. Е. Блажеевский, Н. Ю. Бондаренко, Ю. Ю. Сердюкова, В. Д. Яременко
Национальный фармацевтический университет, Украина

Определение L-цистина в таблетках с использованием метода хемилуминесценции

Цель. Целью данной работы была разработка методики количественного определения L-цистина в сублингвальных таблетках Элтацин® по эффекту ингибирования хемилуминесценции системы H_2L (люминол) – H_2O_2 – Hb (гемоглобин).

Материалы и методы. Объектом исследования были сублингвальные таблетки Элтацин® производства ООО Медицинский научно-производственный комплекс «Биотики» (Россия) состава: глицина, кислоты L-глутаминовой и L-цистина по 70 мг и субстанция L-цистина. Интенсивность хемилуминесценции измеряли на установке с фотоэлектронным умножителем ФЭУ-84-А, измерителем малых токов ИМТ-0,5 и быстродействующим потенциометром-самописцем.

Результаты и их обсуждение. Разработана методика и показана возможность количественного определения L-цистина в сублингвальных таблетках Элтацин® по 70 мг методом ингибирования хемилуминесценции системы H_2L – H_2O_2 – Hb. Калибровочный график линейен в диапазоне концентраций от 7 до 70 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Присутствие глицина и L-глутаминовой кислоты не оказывало никакого влияния на интенсивность хемилуминесценции. RSD = $\pm 2,35\%$, ($\delta = + 1,13\%$), LOD (3S) = 4 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$, LOQ (10S) = 13 $\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ для сублингвальных таблеток Элтацин®.

Выводы. Предложенный метод может быть использован для определения L-цистина в препаратах.

Ключевые слова: L-цистин; ингибирование; люминол; хемилуминесценция; гемоглобин

Introduction. *L*-Cystine (3,3'-dithio-bis-2-amino-propionic acid, dicystein) is one of the well-known substituted of α -aminoacids, a stable (oxidized) form of the amino-acid of cysteine. It participates in the formation of peptides and other proteins during the formation of their structure. *L*-cystine provides elasticity of keratin; therefore, it is a part of complexes of vitamins for improvement of appearance of the skin and hair, biologically active additives and shampoos.

A wide range of medicinal products based on *L*-cystine can be used in cases of intoxication with heavy metals, as well as antioxidants, hepatoprotectors, detoxicants, immunomodulators, mucolytics, etc. Often *L*-cystine is also used as part of the complex therapy for the treatment of diabetes, Alzheimer's disease, bronchitis, as well as rehabilitation after surgery and joint diseases.

The drug is available in the form of capsules and ampoules, and is also a part of the combined medications, such as the tablets Elthacin[®] (the main composition: *L*-cystine, 70 mg; glycine, 70 mg; *L*-glutaminic acid, fillers: methylcellulose, 7.8 mg; magnesium stearate, 2.2 mg).

Several methods, such as those based on iodometric titration using diperoxyadipic acid, voltamperometry, polarography, capillary electrophoresis method, flow-injection analysis after its reduction to cysteine with the subsequent spectrophotometric detection, thin-layer chromatography, liquid chromatography in combination with mass-spectrometry and also using Raman microscopy combined chemometrics of the PCA (Principal Component Analysis) and HCA (Hierarchical Cluster Analysis) have been reported for its determination within different ranges of concentrations [1-9].

The advantages of the iodometric determination using diperoxy acid as a reagent are selectivity: other amino acids being the constituents of the combined dosage forms and excipients do not interfere the *L*-cystine determination, but there is a need for the synthesis of the analytical reagent [1]. All these methods require specialized equipment and expertise and can be laborious for the routine analysis. The European Pharmacopoeia (EPH 8.0) recommends the method of inverse bromatometry for the quantitative determination of *L*-cystine. The sensitivity of the recommended method is limited by the relatively high concentration of the titrant ($0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) [10, 11].

The **aim** of our work was to develop a selective, sufficiently sensitive and easy-to-perform procedure for the routine analysis of *L*-cystine in the drug Elthacin[®].

Materials and methods. The study objects were the pure substance of *L*-cystine of pharmaceutical grade (the content of the main substance was 98.5 %) and sublingual tablets Elthacin[®] produced by the Medical Scientific-Production Complex "Biotics Ltd" (Russia) containing 70 mg of glycine, *L*-glutaminic acid and *L*-cystine in their composition [10].

Solutions were prepared by the volume-weight method at 293 K. Double distilled water (DDW) was used to prepare the solutions in all cases.

Standard $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ solution of Luminol (5-amino-2,3-dihydro-1,4-ftalazindion, H_2L , RPF Synbias,

Ukraine) was used. 0.1772 g of 3-Aminophthalhydrazide with qualification "R" was transferred in a 100 mL volumetric flask, dissolved in 10 mL of $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium hydroxide solution and diluted to the volume with DDW. The solution was kept in a dark place.

$0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ solution of sodium hydroxide was used for the medium pH stabilization, the solution pH was controlled by an Ionomer I-130 laboratory potentiometer with an ESL-43-07 glass electrode and silver-chloride electrode and a laboratory Ionomer I-130 (ZIP, Gomel, Belarus).

Hydrogen peroxide (H_2O_2) 5.8 % (wt.) solution was prepared from 58 % high pure preparation (produced by LTD Inter-Syntes, Boryslav, Ukraine) by its 10 time dilution with DDW: 10 mL was transferred into a 100 mL volumetric flask and diluted to the volume at 293 K. This solution was stored at reduced temperature of +8-10 °C. The content of hydrogen peroxide in solution was controlled by permanganatometric titration.

The working solution of H_2O_2 0.058 % (wt.) ($1.7 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) was obtained by the appropriate dilution of the original solution exactly 100 times. The working solution can be used throughout the day.

Human blood hemoglobin (*Hb*) produced by Simko Ltd, Lviv, Ukraine was used as a catalyst. Hemoglobin solution $100 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ was prepared by dissolving in a 100 mL volumetric flask of 10 mg hemoglobin in 50 mL DDW by heating to 313...323 K and adding 1 mL of $1.0 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium hydroxide solution. It was diluted to the volume with DDW at 293 K and stirred. The working solution of hemoglobin was prepared by dilution with DDW of the initial one exactly 100 times. The working solution can be used throughout the day.

The intensity of chemiluminescence was measured in relative units on the device with a FEU-84-A photoelectric multiplier using an IMT-0.5 measuring instrument of low currents and a quick-acting (time constant 0.1 s) automatic potentiometer. The reaction accompanying CL was performed in a cylindrical quartz cell of 30 mm in diameter with the working volume of 10 mL. The following order of mixing reagents was performed: to the mixture of luminol indicator in the alkali solution and H_2O_2 , with the presence or absence of *L*-cystine solution in the control experiment, 0.50 mL of *Hb* was added with the help of a dosage pipette P-1, and the kinetic curve of chemiluminescence intensity (*I*) in relative units (*I*) – time (s) was registered. The dosage pipette is built in to the mobile keeper that isolates photocathode of a photoelectric multiplier from outside light, and further allows working at the common lighting. All experiments were performed at 293 K.

For the optimal conditions for the chemiluminescence occurrence in the $H_2L - H_2O_2 - Hb$ analytical system the conditions determined earlier as a result of detailed studies by one of the authors were used. They are given in the monograph [12].

For the analytical signal, the value ΔI (rel. un.) was chosen. It is the difference between the maximum values of the CL intensities in the control (in the absence of an inhibitor) and working experiments.

In the course of studies, it was found that under the optimum conditions ($c(\text{NaOH}) = 0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(\text{H}_2\text{O}_2) = 8.53 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(\text{H}_2\text{L}) = 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C(\text{Hb}) = 5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) *L*-cystine exhibited the inhibitory effect on the intensity of the CL in $\text{H}_2\text{L} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Hb}$ system [12]. This phenomenon was used by us to develop a new method for the quantitative determination of *L*-cystine in solutions of tablets Elthacin®.

The standard solution sample (SSS) of *L*-cystine $0.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ was prepared as follows: 0.0710 g of *L*-cystine was transferred in a 100 mL volumetric flask and dissolved in 10 mL of $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ of sodium hydroxide solution and diluted to the volume with DDW. The working solution of *L*-cystine was obtained by the appropriate dilution of the original solution in the required number of times for analysis.

Procedure of determination. Solutions were added to a chemiluminescent quartz cell consistently as follows: 0.50 mL of $1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ H_2L , 0.50 mL of $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium hydroxide solution, $(10 - x)$ mL of DDW where x was the total volume of all reagents and samples, (mL), 0.50 mL of $1.7 \cdot 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ H_2O_2 and 0.5 mL of a dilute working-standard solution of *L*-cystine. A cell with the mixture was placed in a chemiluminometer, and 0.5 mL of the working solution of hemoglobin with the concentration of $1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ was added.

Similarly, the control experiment with DDW instead of the use of dilute working-standard solution of *L*-cystine in the same amount was performed. The content of *L*-cystine was calculated by Equation 1.

Procedure of the quantitative determination of *L*-cystine in tablets Elthacin®. Approximately 0.22 g of powdered tablets (accurately weighed) was transferred into a 100 mL volumetric flask, dissolved in 10 mL of $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ sodium hydroxide solution and diluted to the volume with DDW. Similarly, *L*-cystine SSS was prepared by the volume-weighted method with the concentration of $0.710 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. *L*-cystine working solutions were prepared by the appropriate dilution immediately before the analysis.

When performing the experiment a certain order of adding solutions was observed in accordance with the above mentioned procedure.

The content of *L*-cystine in X (g to one tablet) was calculated by the Equation:

$$X = \frac{m_{st} \times (\Delta I) \times \bar{m} \times w}{(\Delta I_{st}) \times m_n \times 100 \%},$$

where: m_{st} – is the weight of *L*-cystine in SSS, g; (ΔI) – is the maximum value of ΔI in the working experiment, relative units; (ΔI_{st}) – is the maximum value of ΔI_{st} in SSS, relative units; \bar{m} – is the average tablet weight ($n = 20$), g; m_n – is the mass of pounded tablets in the batches used for analysis, g; w – is the content of the basic substance in the standard sample, %.

Results and discussion. The presence of *L*-cystine in the $\text{H}_2\text{L} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Hb}$ system leads to a decrease in the maximum intensity of CL, indicating inhibition of the CL reaction. This effect increases with increasing of the inhibitor of the process concentration (Fig. 1).

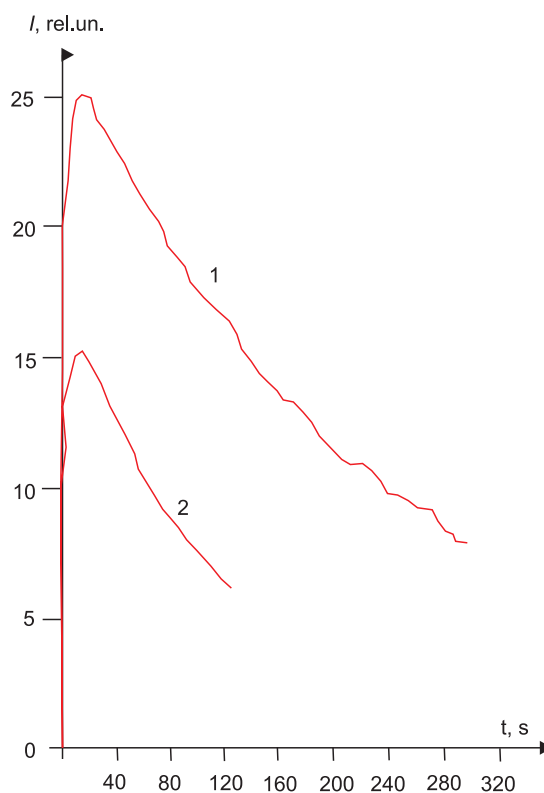


Fig. 1. Kinetic chemiluminescent curves in the system: 1 – $\text{H}_2\text{L} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Hb}$ (in the absence of *L*-cystine), 2 – $\text{H}_2\text{L} - \text{H}_2\text{O}_2 - \text{Hb} - \text{L-cystine}$. $c(\text{NaOH}) = 0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(\text{H}_2\text{O}_2) = 8.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(\text{H}_2\text{L}) = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C(\text{Hb}) = 5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, $C(\text{L-cystine}) = 35 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

The difference between the maximum values of the CL intensities in the control (in the absence of the inhibitor) and the working experiments ΔI (rel. un.) was chosen as the analytical signal.

It was found that the dependence of ΔI on the concentration of *L*-cystine was linear in the concentration range from 7 to $70 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (Fig. 2).

The linear equation is $\Delta I = (0.24 \pm 0.01) \cdot C$, $r = 0.999$, $n = 5$ where C is the concentration of *L*-cystine solution, $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOD (3S) = $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ (10S) = $13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

To determine the possibility of using the method developed for the quantitative determination of the API *L*-cystine in a dosage form containing a number of co-components and excipients the method of additives was used.

The amount of additives was chosen so that the difference in maximum CL intensities was statistically significant – the condition of application of the additive method, and the total concentration of *L*-cystine in the test solutions was within the accuracy of their determination (calibration graph). The linear dependence, which allowed determining the content of *L*-cystine is presented in Fig. 3. It should be noted that the slope of the line obtained within the error of the experiment coincided well with that of the calibration graph.

For intermediate precision three different concentrations of *L*-cystine (in the linear range) were analyzed by the standard addition method proposed in the same day and the second consecutive day (inter-day precision). The means RSD and accuracy results intra and inter-day studies are given in Tab. 1. The data obtained indi-

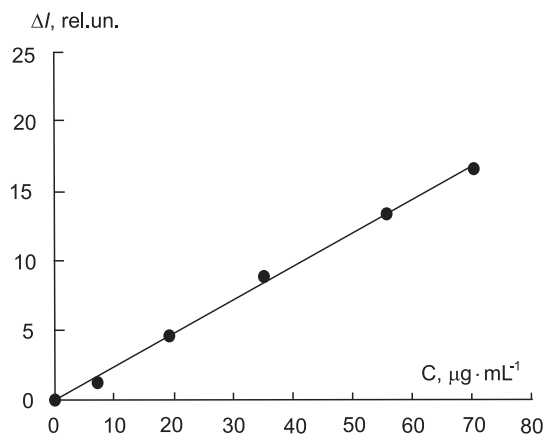


Fig. 2. Dependence of ΔI on the concentration of *L*-cystine in the chemiluminescence system $H_2L - H_2O_2 - Hb$. $c(\text{NaOH}) = 0.05 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(H_2O_2) = 8.5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $c(H_2L) = 1 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $C(Hb) = 5 \cdot 10^{-2} \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$

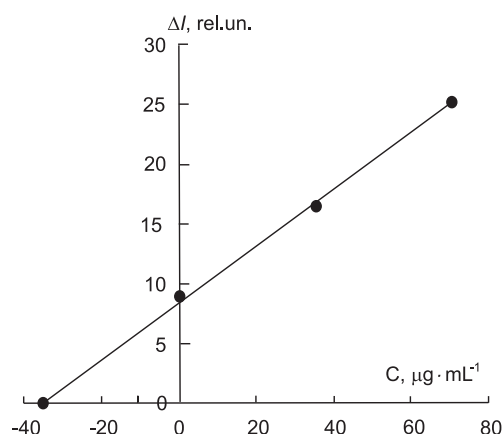


Fig. 3. The dependence of ΔI on the concentration of *L*-cystine in the solution of the drug Elthacin[®] and solutions of the drug with various additives of *L*-cystine (the method of standard additions)

Table 1

Intra-day and inter-day precision and accuracy data of *L*-cystine ($n = 7$, $P = 0.95$)

	Added (together) ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Intra-day			Inter-second day		
		Found* ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Precision** RSD (%)	Accuracy*** (Bias %)	Found* ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	Precision** RSD (%)	Accuracy*** (Bias %)
<i>L</i> -cystine	+ 0.34.6*	34.5 ± 0.8	2.4	-0.3	34.3 ± 0.8	2.4	-0.9
	+ 35.0 (69.6)	69.0 ± 1.4	2.1	-0.9	69.2 ± 1.3	2.0	-0.6
	+ 70.0 (104.6)	104.2 ± 1.9	1.9	-0.4	103.5 ± 1.9	1.9	-0.7

Note: * – Mean \pm Standard Error (Mean \pm Standard Deviation \cdot Student coef. (t)/ \sqrt{n}); ** – RSD: Relative Standard Deviation; *** – Bias %: [(Found – Added (together))/Added (together)] \cdot 100.

Table 2

The results of the *L*-cystine quantitative determination in sublingual tablets Elthacin[®], 70 mg

Contents of <i>L</i> -cystine, (mg per tab.)	Found <i>L</i> -cystine, mg	Metrological characteristics
<i>L</i> -cystine 70 mg *($a = 69.2 \text{ mg}$)	68.40	$\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 69.98 \pm 2.05$ $S = \pm 1.65$ RSD = $\pm 2.35 \%$ ** $\delta = + 1.13 \%$
	71.40	
	70.80	
	71.30	
	68.00	

Note: * a – the *L*-cystine content by the Certificate, g; ** $\delta = (\bar{X} - a)100/a$.

cate the absence of a negative effect of excipients on the results of the determination of API in a dosage pharmaceutical form.

The results of these preliminary studies allowed us to perform the analysis of the tablets using a simpler standard method. These results of the quantitative determination of *L*-cystine in tablets Elthacin[®], 70 mg are given in Tab. 2.

The analysis of the data showed that the means relative standard deviation did not exceed the permissible value. Since $\delta \leq \text{RSD}$, the results of the determination of *L*-cystine were considered to be correct (systematic er-

ror is absent). The sensitivity for the *L*-cystine quantitative determination was calculated: LOD (3S) = $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ (10S) = $13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Conclusions. The new method has been developed, and the possibility for the quantitative determination of *L*-cystine in sublingual tablets Elthacin[®], 70 mg, using the method of chemiluminescence inhibition in the $H_2L - H_2O_2 - Hb$ system has been shown. RSD = $\pm 2.35 \%$, ($\delta = + 1.13 \%$), LOD (3S) = $4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, LOQ (10S) = $13 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Blazhnevskiy, M. Y. Iodometric determination of cysteine in pharmaceutical formulation using diperoxyadipic acid as reagent / M. Y. Blazhnevskiy, V. P. Moroz // *Methods and objects of chemical analysis*. – 2018. – № 13 (1). – P. 13–17. <https://doi.org/10.17721/moca.2018.13-17>
2. A New Route to the Electroanalytical Determination of Cystine / M. S. Damle, L. A. A. Newton, M. M. Villalba et al. // *Electroanalysis*. – 2010. – № 22 (21). – P. 2491–2495. <https://doi.org/10.1002/elan.201000198>
3. Shukla, J. Analysis of cystine in human blood for monitoring of cases of burns / J. Shukla, K. S. Pitre // *J. Pharm. and Biomed. Anal.* – 2002. – № 27 (5). – P. 821–826. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(01\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(01)00486-1)
4. Electrocatalytic oxidation and flow-injection determination of sulfur-containing amino acids at graphite electrodes modified with a ruthenium hexacyanoferrate film / L. G. Shaidarova, S. A. Ziganshina, L. N. Tikhonova, G. K. Budnikov // *J. of Analytical Chem.* – 2003. – № 58 (12). – P. 1144–1150. <https://doi.org/10.1023/b:janc.0000008953.67244.c2>
5. Шпак, А. В. Определение аминокислот методом капиллярного электрофореза без предварительной дериватизации / А. В. Шпак, А. В. Пирогов, О. А. Шпигун // *Журн. аналит. химии*. – 2003. – Т. 58, № 7. – С. 317–319.
6. Ensafi, A. A. Flow injection spectrofluorimetric determination of cystine and cysteine / A. A. Ensafi, B. Rezaei, S. Nouroozi // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2009. – № 20 (2). – P. 288–293. <https://doi.org/10.1590/s0103-50532009000200013>
7. Thin-layer chromatography of amino acids / S. A. Bhawani, M. N. Mohamad Ibrahim, O. Sulaiman et al. // *J. Liq. Chrom. & Rel. Tech.* – 2012. – № 35 (11). – P. 1497–1516. <https://doi.org/10.1080/10826076.2011.619039>
8. Quantification of cysteine in human renal proximal tubule cells using liquid chromatography – tandem mass spectrometry / A. Jamalpoor, R. W. Sparidans, C. P. Casellas et al. // *Biomed. Chromatogr.* – 2018. – № 32 (8). – P. 4238. <https://doi.org/10.1002/bmc.4238>
9. Detection of l-Cysteine in wheat flour by Raman microspectroscopy combined chemometrics of HCA and PCA / N. Cebi, C. E. Dogan, A. Develioglu et al. // *Food Chem.* – 2017. – № 228. – P. 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.132>
10. Cystine / *European Pharmacopoeia 9.0*. – Strasbourg : Council of Europe, 2016. – P. 2187–2188.
11. Чернобровкин, М. Г. Определение аминокислот в препарате «Элтацин» / М. Г. Чернобровкин, Н. В. Кольцова, Б. Н. Шепелев // *Фармация*. – 2004. – № 5. – С. 18–20.
12. Blazhnevskiy, M. Y. Application of peroxy acids as disinfectants and sterilization agents (monograph) / M. Y. Blazhnevskiy, D. N. Riabko. – Saarbrücken (Deutschland) : LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014.

REFERENCES

1. Blazhnevskiy, M. Y., & Moroz, V. P. (2018). Iodometric determination of cystine in pharmaceutical formulation using diperoxyadipic acid as reagent. *Methods and objects of chemical analysis*, 13 (1), 13–17. <https://doi.org/10.17721/moca.2018.13-17>
2. Damle, M. S., Newton, L. A. A., Villalba, M. M., Leslie, R., & Davis, J. (2010). Plumbagin: A New Route to the Electroanalytical Determination of Cystine. *Electroanalysis*, 22 (21), 2491–2495. <https://doi.org/10.1002/elan.201000198>
3. Shukla, J., & Pitre, K. (2002). Analysis of cystine in human blood for monitoring of cases of burns. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 27 (5), 821–826. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(01\)00486-1](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(01)00486-1)
4. Shaidarova, L. G., Ziganshina, S. A., Tikhonova, L. N., & Budnikov, G. K. (2003). Electrocatalytic Oxidation and Flow-Injection Determination of Sulfur-Containing Amino Acids at Graphite Electrodes Modified with a Ruthenium Hexacyanoferrate Film. *Journal of Analytical Chemistry*, 58 (12), 1144–1150. <https://doi.org/10.1023/b:janc.0000008953.67244.c2>
5. Shpak, A. V., Pirogov, A. V., Shpigun, O. A. (2003). Determination of Amino Acids by Capillary Electrophoresis without Preliminary Derivatization. *Zhurnal analiticheskoi khimii*, 58 (7), 317–319.
6. Ensafi, A. A., Rezaei, B., & Nouroozi, S. (2009). Flow injection spectrofluorimetric determination of cystine and cysteine. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 20 (2), 288–293. <https://doi.org/10.1590/s0103-50532009000200013>
7. Bhawani, S. A., Mohamad Ibrahim, M. N., Sulaiman, O., Hashim, R., Mohammad, A., & Hena, S. (2012). Thin-layer chromatography of amino acids: a review. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 35 (11), 1497–1516. <https://doi.org/10.1080/10826076.2011.619039>
8. Jamalpoor, A., Sparidans, R. W., Pou Casellas, C., Rood, J. J. M., Joshi, M., Masereeuw, R., & Janssen, M. J. (2018). Quantification of cystine in human renal proximal tubule cells using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 32 (8), e4238. <https://doi.org/10.1002/bmc.4238>
9. Cebi, N., Dogan, C. E., Develioglu, A., Yayla, M. E. A., & Sagdic, O. (2017). Detection of l-Cysteine in wheat flour by Raman microspectroscopy combined chemometrics of HCA and PCA. *Food Chemistry*, 228, 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.01.132>
10. *European Pharmacopoeia 9.0*. (2016). Cystine. Council of Europe: Strasbourg, 2187–2188.
11. Chernobrovkin, M. G., Koltcova, N. V., Shepelev, B. N. (2004). *Farmatcia*, 5, 18–20.
12. Blazhnevskiy, M. Ye., Riabko, D. N. (2014). *Application of peroxy acids as disinfectants and sterilization agents (monograph)*. Saarbrücken (Deutschland): LAP LAMBERT Academic Publishing.

Informations about authors:

Blazheyevskiy M. Ye., Doctor of Chemistry (Dr. habil), professor of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>
Bondarenko N. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: tropikana2003@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0620-2255>
Serdiukova Yu. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: tamadiw@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>
Yaremenko V. D., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: medchem@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0850-1489>

Відомості про авторів:

Блажеєвський М. Є., д-р хім. наук, професор кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна. E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>
Бондаренко Н. Ю., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна. E-mail: tropikana2003@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0620-2255>
Сердюкова Ю. Ю., канд. фармацевт. наук, асистент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна. E-mail: tamadiw@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>
Яременко В. Д., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна. E-mail: medchem@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0850-1489>

Сведения об авторах:

Блажеевский Н. Е., д-р хим. наук, профессор кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина. E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>
Бондаренко Н. Ю., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина. E-mail: tropikana2003@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0620-2255>
Сердюкова Ю. Ю., канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина. E-mail: tamadiw@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4755-3660>
Яременко В. Д., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры медицинской химии, Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина. E-mail: medchem@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0850-1489>

Надійшла до редакції 22.11.2019 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.014.2:615.453.6:615.32:615.22

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.4>

Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Т. Є. Колісник

Національний фармацевтичний університет, Україна

Фармакотехнологічні дослідження з розробки препарату на основі рослинної сировини для лікування серцево-судинних захворювань

Захворювання серцево-судинної системи є найбільш частою причиною смерті у світі. Ще за сивої давнини люди використовували лікарські рослини для зцілення різноманітних нездужань. Не втратило своєї актуальності лікування рослинами і сьогодні. До лікарської рослинної сировини, що використовується науковою та народною медициною для поліпшення стану серцево-судинної системи, належать плоди глоду, листя м'яти, листя меліси та корені синюхи.

Мета дослідження. Провести фармакотехнологічні дослідження з розробки складу та технології виробництва пероральної твердої лікарської форми для профілактики та лікування серцево-судинних захворювань.

Матеріали та методи. Порошки рослинної сировини досліджені за такими показниками, як насипна густина, текучість та вологовміст. Проведено мікроскопічний аналіз частинок порошоків. Визначені фармакотехнологічні параметри модельних сумішей активних фармацевтичних інгредієнтів з додаванням допоміжних речовин – текучість, спресовуваність та розпадання за пресовки.

Результати та їх обговорення. Мікроскопічний аналіз показав, що суміш порошоків подрібненої рослинної сировини є полідисперсною системою з частинками, які відрізняються за формою, на підставі чого можна спрогнозувати незадовільну текучість досліджуваної суміші та, відповідно, необхідність введення допоміжних речовин. Для визначення складу допоміжних речовин у розроблюваному препараті досліджували фармакотехнологічні показники модельних сумішей рослинних порошоків з додаванням мікрокристалічної целюлози, лактози (марок FlawLac та CapsuLac) та крохмалю кукурудзяного. Кількість кожного компонента визначали експериментально. Для забезпечення текучості обрано метод вологого гранулювання.

Висновки. Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей порошоків лікарської рослинної сировини показало незадовільні показники плинності. З метою поліпшення технологічних властивостей суміші введено такі допоміжні речовини, як мікрокристалічна целюлоза, лактоза марок FlawLac та CapsuLac, аеросил та кальцію стеарат. Для підвищення текучості маси обґрунтовано застосування методу вологого гранулювання. Як зволожувач обрано 5 % крохмальний клейстер. Вивчені параметри сушіння вологих гранул та встановлено температуру (55 ± 5) °С.

Ключові слова: фармакологічні дослідження; рослинна сировина; метод вологого гранулювання; параметри сушки; тверда лікарська форма

G. D. Slipchenko, O. A. Ruban, T. Ye. Kolisnyk

National University of Pharmacy, Ukraine

The pharmaco-technological studies on the development of a drug of the plant raw material for the treatment of cardiovascular diseases

Cardiovascular diseases are the most frequent cause of death in the world. Since ancient times, people used medicinal plants to cure a variety of ailments. Herbal treatment has not lost its relevance for today. The medicinal plant raw material used in scientific and folk medicine to improve the state of the cardiovascular system includes hawthorn fruits, mint leaves, lemon balm leaves and Greek valerian roots.

Aim. To conduct the pharmaco-technological studies on the development of the composition and technology for the oral solid dosage form intended for prevention and treatment of cardiovascular diseases.

Materials and methods. Powders of the plant raw material were studied by the following parameters: bulk density, flowability and moisture content. The microscopic analysis of powder particles was performed. The pharmaco-technological parameters of the model mixtures of active pharmaceutical ingredients with addition of excipients – flowability, compressibility and disintegration – were determined.

Results and discussion. The microscopic analysis has shown that the mixture of the powdered plant raw material is a polydisperse system with particles that differ in shape. Based on this analysis it is possible to predict the unsatisfactory flowability of the mixture and, therefore, the necessity for the inclusion of excipients. To determine the composition of excipients in the preparation being developed the pharmaco-technological parameters of the model mixtures of the plant powders with the addition of microcrystalline cellulose, lactose (FlawLac and CapsuLac) and corn starch were studied. The amount of each component was determined experimentally. To provide flowability the method of wet granulation was chosen.

Conclusions. The study of physicochemical and pharmaco-technological properties of powders of the medicinal plant raw material has shown poor flow characteristics. In order to improve the technological properties of the mixture such excipients as microcrystalline cellulose, FlawLac and CapsuLac lactose, aerosil and calcium stearate have been added. The use of the wet granulation method has been substantiated to increase the flowability of the mass. As a moisturizer 5 % starch paste has been chosen. The parameters of drying of wet granules have been studied, and the temperature (55 ± 5) °C has been set.

Key words: *pharmacological studies; plant raw material; wet granulation method; parameters of drying; solid dosage form*

Г. Д. Слипченко, Е. А. Рубан, Т. Е. Колесник
Национальный фармацевтический университет, Украина

Фармакотехнологические исследования по разработке препарата на основе растительного сырья для лечения сердечно-сосудистых заболеваний

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее частой причиной смерти в мире. Еще в глубокой древности люди использовали лекарственные растения для лечения различных недугов. Не потеряло своей актуальности лечение растениями и сегодня. К лекарственному растительному сырью, которое используется в научной и народной медицине для улучшения состояния сердечно-сосудистой системы, относятся плоды боярышника, листья мяты, листья Melissa и корни синюхи.

Цель исследования. Провести фармакологические исследования по разработке состава и технологии производства твердой пероральной лекарственной формы для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Порошки растительного сырья исследованы по таким показателям, как насыпная плотность, текучесть и влагосодержание. Проведен микроскопический анализ частиц порошков. Определены фармакотехнологические параметры модельных смесей активных фармацевтических ингредиентов с добавлением вспомогательных веществ – текучесть, прочность к раздавливанию и распадаемость запрессовки.

Результаты и их обсуждение. Микроскопический анализ показал, что смесь порошков измельченного растительного сырья является полидисперсной системой с частицами, которые отличаются по форме, на основании чего можно спрогнозировать неудовлетворительную текучесть исследуемой смеси и, соответственно, необходимость введения вспомогательных веществ. Для определения вспомогательных веществ в разрабатываемом препарате исследовали фармакотехнологические показатели модельных смесей растительных порошков с добавлением микрористаллической целлюлозы, лактозы (марок FlawLac и CapsuLac) и крахмала кукурузного. Количество каждого компонента определяли экспериментально. Для обеспечения текучести выбран метод влажного гранулирования.

Выводы. Изучение физико-химических и фармакотехнологических свойств порошков лекарственного растительного сырья показало неудовлетворительные показатели текучести. С целью улучшения технологических свойств смеси введены следующие вспомогательные вещества: микрористаллическая целлюлоза, лактоза марок FlawLac и CapsuLac, аэросил и кальция стеарат. Для повышения текучести массы обосновано применение метода влажного гранулирования. Как увлажнитель выбран 5 % крахмальный клейстер. Изучены параметры сушки влажных гранул и установлено температуру (55 ± 5) °C.

Ключевые слова: *фармакологические исследования; растительное сырье; метод влажного гранулирования; параметры сушки; твердая лекарственная форма*

Вступ. Згідно з даними сучасних досліджень [1] з 1950 року по 2017 рік середня світова тривалість життя збільшилася з 48,1 до 70,5 років для чоловіків та з 52,9 до 75,6 років для жінок. Ці тенденції нерозривно асоційовані зі змінами в епідеміологічній картині як на глобальному, так і регіональних рівнях. Насамперед, на перші місця за захворюваністю та смертністю замість інфекційних хвороб вийшли неінфекційні захворювання, серед яких серцево-судинні патології впродовж останніх десятиріч є безперечним лідером. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) у 2016 році від серцево-судинних захворювань (ССЗ) померло 17,9 млн осіб, що склало 31 % всіх випадків смерті у світі. 85 % цих смертей сталося у результаті ішемії міокарда та інсульту [2].

Зважаючи на загрозливу статистику смертності від ССЗ, на особливу увагу заслуговує профілактика їх розвитку – дотримання здорового способу життя, що включає фізичну активність, збалансований раціон харчування та відмову від шкідливих звичок.

У похилому віці або при виявленні перших ознак порушень з боку серцево-судинної системи профілактичні заходи можуть бути доповнені прийомом лікарських засобів рослинного походження, спрямованих на підтримку нормального функціонування міокарда та стану судин. До лікарської рослинної сировини, що використовується науковою та народною медициною для поліпшення стану серцево-судинної системи, належать плоди глоду, листя м'яти, листя меліси та корені синюхи. Так, плоди глоду володіють антиоксидантними та протизапальними властивостями, надають позитивний інотропний ефект, чинять антиаритмічну, антиагрегантну та вазодилатуючу дію, сприяють зниженню артеріального тиску [3]. Листя м'яти чинить заспокійливу, гіперліпідемічну та антиоксидантну дію [4]. Крім загальновідомого заспокійливого ефекту листя меліси доведено його помірну антиаритмічну дію [5]. Корені синюхи є багатими на вміст тритерпенових сапонінів, які володіють широким спектром біологічної активності, зокрема, антиоксидантною, протизапальною, антиатерогенною, сечогінною та антиаритмічною [6].

Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники порошків тонко подрібненої рослинної сировини (n = 5, P = 95 %)

Найменування субстанції	Зовнішній вигляд	Вологовміст, %	Текучість, с/100 г	Насипна густина, г/мл
Плоди глоду	Порошок коричневого кольору	2,68 ± 0,01	160,0	0,45 ± 0,02
Листя м'яти	Порошок світло-коричневого кольору	2,71 ± 0,02	80,6	0,55 ± 0,02
Листя меліси	Порошок світло-коричневого кольору	2,75 ± 0,02	74,2	0,53 ± 0,02
Корінь синюхи	Порошок темно-коричневого кольору	2,78 ± 0,03	140,0	0,46 ± 0,02

Метою роботи було проведення фармакотехнологічних досліджень з розробки складу та технології виробництва пероральної твердої лікарської форми для лікування серцево-судинних захворювань.

Матеріали та методи. Як активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) досліджували тонко подрібнену рослинну сировину – порошки плодів глоду, листя м'яти, листя меліси та коренів синюхи за такими показниками, як насипна густина, текучість та вологовміст. Також проведено мікроскопічний аналіз частинок порошків АФІ. Для обґрунтування складу розроблюваного препарату визначали фармакотехнологічні параметри модельних сумішей АФІ з дода-

ванням допоміжних речовин – текучість, спресовуваність та розпадання запресовки. Усі фармакотехнологічні випробування здійснено за методиками Державної фармакопеї України (ДФУ).

Результати та їх обговорення. Результати вивчення фармакотехнологічних показників порошків тонко подрібненої рослинної сировини наведено у табл. 1. Як видно з одержаних даних, досліджувані зразки рослинних субстанцій мають незадовільну текучість.

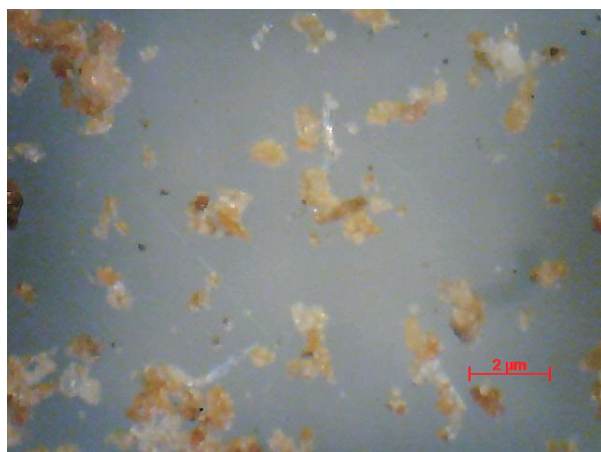
На рис. 1 наведено мікрофотознімки тонко подрібненої рослинної сировини глоду (а), м'яти (б), меліси (в) та синюхи (г). Субстанція подрібнених плодів глоду представляє собою частинки наближеної



а



б



в



г

Рис. 1. Мікроскопічний аналіз тонко подрібненої рослинної сировини: а – плоди глоду; б – листя м'яти; в – листя меліси; г – корені синюхи

Фармакотехнологічні показники модельних сумішей порошків АФІ з додаванням допоміжних речовин (n = 5, P = 95 %)

№ з/п	Склад модельних сумішей, г	Текучість, с/100 г	Пресуємість, Н	Розпадання запресовки, хв
1	Плоди глоду – 0,0500; листя м'яти – 0,0250; листя меліси – 0,0250; корені синюхи – 0,0150; FlawLac – 0,0208; МКЦ – 0,0125; крохмаль кукурудзяний – 0,1570	75,5 ± 7,0	53 ± 5,1	14,00 ± 0,74
2	Плоди глоду – 0,0500; листя м'яти – 0,0250; листя меліси – 0,0250; корені синюхи – 0,0150; FlawLac – 0,0305; МКЦ – 0,0125; крохмаль кукурудзяний – 0,1430	65,3 ± 6,4	64,0 ± 4,8	12,02 ± 2,21
3	Плоди глоду – 0,0500; листя м'яти – 0,0250; листя меліси – 0,0250; корені синюхи – 0,0150; CapsuLac – 0,0403; МКЦ – 0,0125; крохмаль кукурудзяний – 0,1310	53,0 ± 5,6	71,0 ± 4,7	11,05 ± 1,02

до овальної форми. Порошок листя м'яти представляє собою частинки овальної та видовженої форми. Частинки порошку листя меліси є найдрібнішими за розмірами. Порошок коренів синюхи складається з полідисперсних частинок подовженої форми.

За результатами мікроскопічного аналізу можна зробити висновок, що суміш порошків подрібненої рослинної сировини є полідисперсною системою з частинками, які відрізняються за формою. Отже, виходячи з вищенаведених даних, можна спрогнозувати незадовільну текучість суміші досліджуваних порошків, що, відповідно, вимагатиме введення допоміжних речовин.

Для визначення складу допоміжних речовин у розроблюваному препараті досліджували фармакотехнологічні показники модельних сумішей порошків АФІ з додаванням мікрокристалічної целюлози (МКЦ) – для поліпшення пресуємість, лактози (марок FlawLac та CapsuLac) – для поліпшення плинності, крохмалю кукурудзяного – для забезпечення розпадання. Кількість кожного компонента визначали експериментально. Склад модельних сумішей та результа-

ти дослідження їх фармакотехнологічних показників наведено у табл. 2.

Як видно з табл. 2, підвищення вмісту лактози у суміші незначно покращує її текучість: цей показник виявився незадовільним для усіх модельних сумішей. Також корегування вимагає показник розпадання запресовок сумішей, значення якого знаходилося на межі задовільних.

Відомо, що для забезпечення текучості таблеток та капсульних мас до їх складу вводять аеросил, який у певній кількості створює оптимальні умови, оскільки має велику питому поверхню та складається з часток сферичної форми. Для визначення впливу аеросилу на текучість визначали час витікання зразків на основі модельної суміші № 3 (яка характеризувалась найкращим показником текучості) з додаванням різної кількості аеросилу. Результати дослідження наведено на рис. 2.

З рис. 2 видно, що при наявності аеросилу у модельній суміші до 1 % текучість збільшується, але при його вмісті більш ніж 1 % починає повільно зменшуватись.

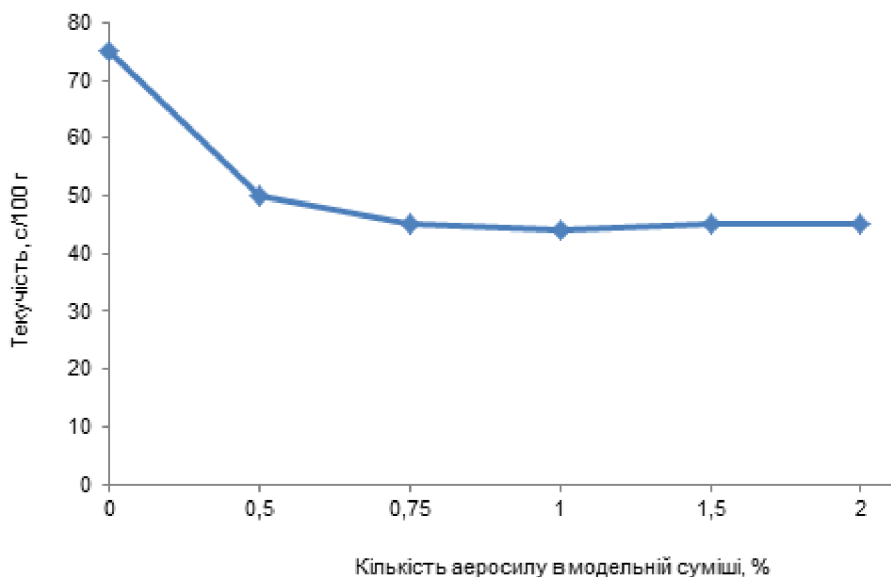


Рис. 2. Вплив аеросилу на текучість модельної суміші

Таблиця 3

Вплив зволожувачів на гранулометричний склад і текучість модельної суміші АФІ з допоміжними речовинами (n = 5, P = 95 %)

Найменування досліджуваного показника гранул	Вид і концентрація використаного зволожувача			
	ПВП, %		крохмальний клейстер, %	
	5	7	3	5
Гранулометричний склад, %:				
1500 мкм	25,5	20,4	21,5	22,5
1000 мкм	20,6	19,5	19,8	18,9
620 мкм	18,4	22,7	20,9	20,4
500 мкм	15,5	22,4	22,8	21,2
255 мкм	5,3	5,6	6,5	5,1
160 мкм	6,0	5,3	5,4	8,1
53 мкм	4,1	4,1	3,1	3,8
Текучість, с/100 г	23,0 ± 0,5	23,0 ± 0,3	38,0 ± 0,3	22,5 ± 0,2

Тому подальші дослідження були спрямовані на поліпшення текучості суміші. Введення допоміжних речовин до складу досліджуваної суміші призводить до розшарування, тому був обраний метод вологого гранулювання.

З метою досягнення бажаних показників спресовуваності та текучості досліджуваної суміші АФІ були проведені дослідження з вибору оптимального зволожувача для вологого гранулювання. Для цього готували модельну суміш № 3 з додаванням аеросилу у кількості 1,0 % та здійснювали зволоження розчинами речовин, які найчастіше використовуються у виробництві пероральних твердих лікарських форм: 3 %, 5 % крохмальним клейстером та 5 %, 7 % водним розчином полівінілпіролідону (ПВП). Отримані з використанням цих зволожувачів зразки гранул досліджували за показниками: гранулометричний склад, текучість.

Гранулометричний склад визначає показник міцності гранул, що суттєво впливає на рівномірність

засипання маси у матричний простір таблеткової чи капсульної машини та, відповідно, на показник однорідності маси одержаної дозованої одиниці.

Гранули висушували при температурі (50-60) °С до залишкового вологовмісту в межах (3,5 ± 0,5) %. Далі проводили сухе гранулювання крізь сито з розміром отворів сітки 2 мм, що забезпечувало одержання якісних гранул з незначним вмістом дрібної фракції (з розміром часток менше 0,2 мм). Зважаючи на гігроскопічність гранул на основі рослинної сировини як речовину для опудрювання використали кальцію стеарат у кількості 1 %, що також сприяло поліпшенню текучості грануляту.

Результати досліджень гранулометричного складу наведено у в табл. 3.

Виходячи з даних, наведених в табл. 3, можна зробити висновок, що кращі технологічні показники гранул дає застосування для вологої грануляції 5 % крохмального клейстеру. Зв'язувальні властивості ПВП гірші, ніж у крохмального клейстера.

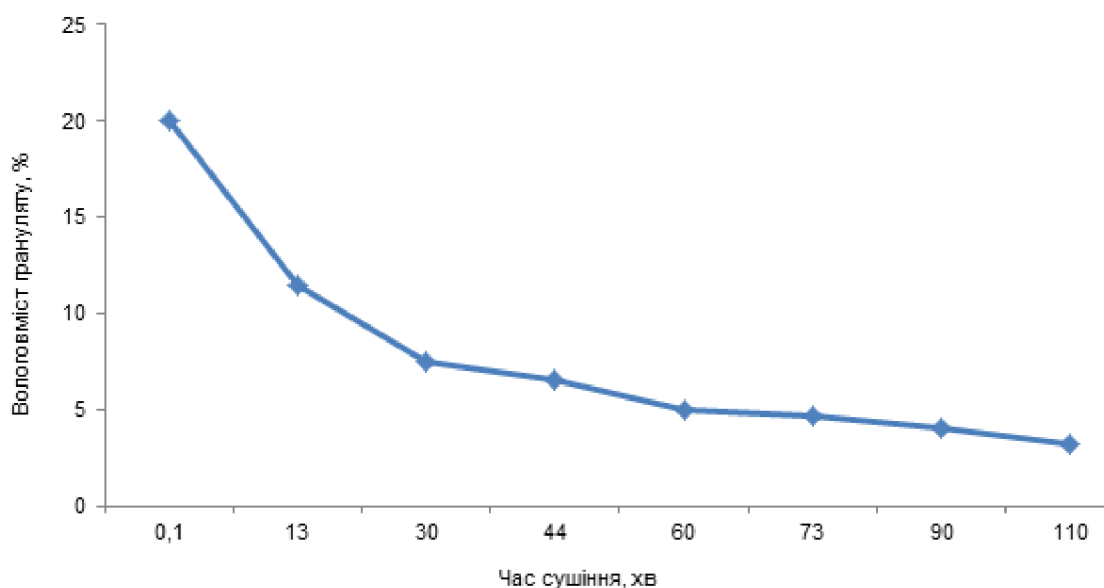


Рис. 3. Кінетика процесу сушіння вологих гранул у сушарці поличкового типу

При розробці технології пероральної твердої лікарської форми нами були вивчені оптимальні умови проведення певних операцій, зокрема, процесу сушіння вологих гранул. Відомо, що від цієї стадії технологічного процесу залежить якість готового продукту, зокрема за показником мікробної контамінації. Тому було проведено дослідження кінетики процесу сушіння вологих гранул, яке здійснювали у сушильній шафі поличкового типу.

Експериментальні дані процесу сушіння вологої маси гранул при температурі (55 ± 5) °C у сушарці поличкового типу наведені на рис. 3. Товщина шару гранул при цьому становила 0,9-1,0 см.

Як видно з рис. 3, втрата вологи у грануляті за перші 50 хв відбувається доволі інтенсивно, далі процес уповільнюється. Для одержання необхідної залишкової вологи гранул час сушіння при зазначеній температурі повинен складати 1,5 години.

Отже, проведені дослідження дозволили обґрунтувати склад і технологію одержання грануляту на основі рослинної сировини для подальшого виготов-

лення пероральної твердої лікарської форми, призначеної для терапії серцево-судинних захворювань.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчення фізико-хімічних та фармакотехнологічних властивостей порошків лікарської рослинної сировини показало незадовільні показники плинності досліджуваних АФІ – тонко подрібнених порошків плодів глоду, листя м'яти, листя меліси та коренів синюхи.

2. З метою поліпшення технологічних властивостей суміші АФІ були досліджені такі допоміжні речовини, як мікрокристалічна целюлоза, лактоза марок FlawLac та CapsuLac, аеросил, кальцію стеарат.

3. Для підвищення текучості маси обґрунтована необхідність застосування вологого гранулювання. Як зволожувач обрано 5 % крохмальний клейстер.

4. Вивчення параметрів сушіння вологих гранул показало, що оптимальна тривалість процесу за температури (55 ± 5) °C та товщині шару гранул 0,9-1,0 см повинна становити 1,5 години.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 / GBD 2017 Mortality Collaborators / D. Dicker, G. Nguyen, D. Abate et al. // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1684–1735. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31891-9)
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Key facts. [Електронний ресурс]. – Available at : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (Дата звернення 21.04.2019).
3. Wang, J. Effect of *Crataegus* usage in cardiovascular disease prevention : an evidence-based approach / J. Wang, X. Xiong, B. Feng // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/149363>
4. Pharmacological Action of *Mentha piperita* on Lipid Profile in Fructose-Fed Rats / R. Mani Badal, D. Badal, P. Badal et al. // *Iran. J. Pharm. Res.* – 2011. – Vol. 10. – P. 843–848.
5. Efficacy of *Melissa officinalis* in Suppressing Ventricular Arrhythmias following Ischemia-Reperfusion of the Heart: A Comparison with Amiodarone / S. Joukar, Z. Zarisfi, G. Sepehri, A. Bashiri // *Med. Princ. Pract.* – 2014. – Vol. 23. – P. 340–345. <https://doi.org/10.1159/000363452>
6. Phytochemistry and biological activities of *Polemonium caeruleum* L. / G. Łaska, E. Sieniawska, Ł. Świątek et al. // *Phytochemistry Lett.* – 2019. – Vol. 30. – P. 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.02.017>

REFERENCES

1. Dicker, D., Nguyen, G., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., ... Abdela, J. (2018). Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392 (10159), 1684–1735. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31891-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31891-9)
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases. Key facts. (n.d.). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Wang, J., Xiong, X., & Feng, B. (2013). Effect of *Crataegus* usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2013/149363>
4. Mani Badal, R., Badal, D., Badal, P., Khare, A., Shrivastava, J., Kumar, V. (2011). Pharmacological Action of *Mentha piperita* on Lipid Profile in Fructose-Fed Rats. *Iran. J. Pharm. Res.*, 10, 843–848.
5. Joukar, S., Zarisfi, Z., Sepehri, G., & Bashiri, A. (2014). Efficacy of *Melissa officinalis* in Suppressing Ventricular Arrhythmias following Ischemia-Reperfusion of the Heart : A Comparison with Amiodarone. *Medical Principles and Practice*, 23 (4), 340–345. <https://doi.org/10.1159/000363452>
6. Łaska, G., Sieniawska, E., Świątek, Ł., Zjawiony, J., Khan, S., Boguszewska, A., ... Polz-Dacewicz, M. (2019). Phytochemistry and biological activities of *Polemonium caeruleum* L. *Phytochemistry Letters*, 30, 314–323. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2019.02.017>

Відомості про авторів:

Сліпченко Г. Д., канд. фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: galinaslipchenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Колісник Т. Є., канд. фармац. наук, асистент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Information about authors:

Slipchenko G. D., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs,

National University of Pharmacy. E-mail: galinaslipchenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Kolisnyk T. Ye., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Industrial Technology of Drugs,

National University of Pharmacy. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Сведения об авторах:

Слипченко Г. Д., канд. фармац. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: galinaslipchenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Колисник Т. Е., канд. фармац. наук, ассистент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2682-0360>

Надійшла до редакції 07.05.2019 р.

УДК 615.246.8:615.453.4+661.12

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.17>

Л. Н. Сиденко, Н. А. Казаринов

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Украина

Выбор оптимального увлажнителя при разработке состава и технологии получения капсул с нифуроксазидом

Цель работы. Выбор оптимального увлажнителя и его концентрации для получения гранулята с необходимыми технологическими параметрами и качественных капсул с нифуроксазидом.

Материалы и методы. Объектами исследования были субстанция нифуроксазида фирмы «SP QUIMICA», Испания, увлажняющие агенты: 15 % водный и спиртовой растворы поливинилпирролидона (ПВП) К-25, 15 % водный раствор ПВП К-29/32, 10 % кукурузный клейстер, 64 % сахарный сироп, 14 % водный раствор ПВП К-17, массы для капсулирования и капсулы, полученные на их основе. Изучены показатели качества: описание, средняя масса, однородность массы, однородность дозированных единиц, распадаемость, текучесть, насыпная плотность, фракционный состав, растворение, примесь А и сопутствующие примеси, количественное содержание нифуроксазида. Используются методы: метод жидкостной хроматографии (ГФУ, 2.2.29), метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области (ГФУ, 2.2.25).

Результаты и их обсуждение. Изучено влияние вида и концентрации связующих и других вспомогательных веществ на физико-химические, фармакотехнологические свойства масс для капсулирования, показатели качества капсул и тест «Растворение» в среде боратного буферного раствора pH 10,0. Определена зависимость качества готового лекарственного препарата от природы введенных увлажняющих агентов. Показано, что оптимальным увлажнителем является 14 % водный раствор ПВП марки К-17. Определены оптимальные количества вспомогательных веществ для получения стабильного лекарственного препарата. Разработанные капсулы являются эквивалентными референтному препарату «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина по функциональным характеристикам.

Выводы. На основании проведенных фармакотехнологических исследований и анализа качества полученных капсул выбран состав вспомогательных веществ, состав увлажнителя и способ получения капсульной массы. Проведенные исследования являются необходимой частью фармацевтической разработки (ФР) препарата при обосновании его состава и технологии. Перспективным направлением дальнейших исследований является проведение дальнейших этапов ФР, а также оформление раздела 3.2.P.2.3 «Разработка производственного процесса» регистрационного досье формата Common Technical Documentation (CTD).

Ключевые слова: капсулы; нифуроксазид; увлажнитель; вспомогательные вещества; состав; технология; показатели качества

L. M. Sidenko, M.O. Kazarinov

State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products", Ukraine

The choice of the optimal moisturizer in the development of the composition and technology of capsules with nifuroxazide

Aim. To choose the optimal moisturizer and its concentration to obtain the granulate with the necessary technological parameters and high-quality capsules with nifuroxazide.

Materials and methods. The objects of the study were the substance of nifuroxazide by "SP QUIMICA" company, Spain, moisturizing agents: 15 % aqueous and alcoholic solutions of polyvinylpyrrolidone (PVP) of K-25 brand, 15 % aqueous solution of PVP of K-29/32 brand, 10 % corn paste, 64 % sugar syrup, 14 % aqueous solution of PVP of K-17 brand, the mass for encapsulation and capsules obtained from them. The following quality indicators were studied: description, average mass, mass homogeneity, uniformity of dosage units, disintegration, flowability, bulk density, fractional composition, dissolution, admixture A and related impurities, the quantitative content of nifuroxazide. The following methods were used: liquid chromatography method (SPhU, 2.2.29), absorption spectrophotometry method in the ultraviolet region (SPhU, 2.2.25).

Results and discussion. The effect of the type and concentration of binders and other excipients on the physico-chemical, pharmacotechnological properties of the masses for encapsulation, the quality indicators of the capsules and the "Dissolution" test in the borate buffer solution with pH 10.0 have been studied. The dependence of the quality of the finished product on the nature of the moisturizing agents introduced has been determined. It has been shown that the optimal moisturizer is 14 % aqueous solution of PVP of K-17 brand. The optimal amounts of excipients for obtaining a stable drug have been determined. The capsules developed are equivalent to the reference drug Enterofuril capsules, 200 mg, manufactured by Bosnalijek, Bosnia and Herzegovina by their functional characteristics.

Conclusions. Based on the pharmacotechnological studies conducted and the analysis of the quality of the capsules obtained the compositions of excipients and moisturizer, as well as the method of obtaining the capsule mass, were selected. The study conducted is the necessary part of the pharmaceutical development (PD) of the drug when substantiating its composition and technology. A promising direction for further research is conducting further stages of PD, as well as the completion of section 3.2.P.2.3 "Development of the production process" of the Common Technical Documentation (CTD) format registration dossier.

Key words: capsules; nifuroxazide; moisturizer; excipients; composition; technology; quality indicators

Л. М. Сіденко, М. О. Казарінов

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції», Україна

Вибір оптимального зволожувача при розробці складу та технології отримання капсул з ніфуроксазидом

Мета роботи. Вибір оптимального зволожувача і його концентрації для отримання грануляту з необхідними технологічними параметрами і якісних капсул з ніфуроксазидом.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були субстанція ніфуроксазиду фірми «SP QUIMICA», Іспанія, зволожуючі агенти: 15 % водний і спиртовий розчини полівінілпіролідону (ПВП) К-25, 15 % водний розчин ПВП К-29/32, 10 % кукурудзяний клейстер, 64 % цукровий сироп, 14 % водний розчин ПВП К-17, маси для капсулювання і капсули, отримані на їх основі. Вивчені показники якості: опис, середня маса, однорідність маси, однорідність дозованих одиниць, розпадання, текучість, насипна густина, фракційний склад, розчинення, домішка А і супутні домішки, кількісний вміст ніфуроксазиду. Використано методи: метод рідинної хроматографії (ДФУ, 2.2.29), метод абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області (ДФУ 2.2.25).

Результати та їх обговорення. Вивчено вплив виду та концентрації зв'язувальних та інших допоміжних речовин на фізико-хімічні, фармакотехнологічні властивості мас для капсулювання, показники якості капсул і тест «Розчинення» в середовищі боратного буферного розчину рН 10,0. Визначено залежність якості готового лікарського препарату від природи введених зволожуючих агентів. Показано, що оптимальним зволожувачем є 14 % водний розчин ПВП марки К-17. Визначені оптимальні кількості допоміжних речовин для отримання стабільного лікарського препарату. Розроблені капсули є еквівалентними до референтного препарату «Ентерофурил», капсули по 200 мг виробництва фірми «Bosnalijek», Боснія і Герцеговина за функціональними характеристиками.

Висновки. На підставі проведених фармакотехнологічних досліджень та аналізу якості отриманих капсул обрано склад допоміжних речовин, склад зволожувача і спосіб отримання капсульної маси. Проведені дослідження є необхідною частиною фармацевтичної розробки (ФР) препарату при обґрунтуванні його складу і технології. Перспективним напрямком подальших досліджень є проведення подальших етапів ФР, а також оформлення розділу 3.2.P.2.3 «Розробка виробничого процесу» реєстраційного досьє формату Common Technical Documentation (CTD).

Ключові слова: капсули; ніфуроксазид; зволожувач; допоміжні речовини; склад; технологія; показники якості

Введение. Острые кишечные инфекции (ОКИ) являются одними из самых распространенных в мире заболеваний, частота развития которых по данным ВОЗ составляет 1-1,2 млрд случаев в год. Диарея занимает третье место среди наиболее распространенных причин смертности после болезней верхних дыхательных путей и ВИЧ-инфекции [1-3]. Высокая заболеваемость ОКИ во всех возрастных категориях, широкий спектр возбудителей при недостаточном уровне их верификации, сохраняющаяся летальность, в особенности у детей раннего возраста [4], определяют особую актуальность данной проблемы для практического здравоохранения.

В настоящее время все чаще диареи вызываются этиологическими агентами, преимущественно вирусной этиологии. В структуре «расшифрованных» случаев ОКИ вирусы составляют 50-80 %, причем ведущие места занимают ротавирус и норовирус 2-го типа [4, 5]. В последние годы для лечения ОКИ широко применяется нифуроксазид, который является производным 5-нитрофурана и относится к кишечным антисептикам. Локальная активность и отсутствие проникновения в органы и ткани организма обуславливают уникальность данного препарата по сравнению с другими производными нитрофурана, поскольку кроме антидиарейного системные эффекты отсутствуют. Нифуроксазид чрезвычайно активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Он практически не нарушает облигатную микрофлору тонкой и толстой кишки [2, 6].

В литературе описан ряд препаратов на основе нифуроксазида: суспензия оральная, капсулы твердые, таблетки, покрытые оболочкой. Лекарственная

форма суспензия наиболее приемлема для лечения детей. Среди препаратов в твердой лекарственной форме большая доля приходится на таблетки. Капсульная форма стала перспективной в современной медицине благодаря таким преимуществам, как возможность достижения высокой точности дозирования лекарственных веществ, возможность маскировки неприятного вкуса и запаха лекарственных веществ, достаточная легкость приема пациентами, возможность обеспечить растворение и всасывание в ЖКТ за короткий промежуток времени, достаточно быстрое проявление фармакологического действия лекарственных веществ, которые высвобождаются из капсулы [7, 8]. Поэтому, учитывая перечисленные преимущества, для разработки препарата на основе нифуроксазида нами выбрана лекарственная форма в виде капсул.

На фармацевтическом рынке Украины зарегистрировано несколько препаратов с нифуроксазидом в форме капсул, импортируемых из Македонии, Боснии и Герцеговины. Отечественными предприятиями также выпускаются соответствующие препараты, например, Нифуроксазид-Сперко (Совместное украинско-испанское предприятие «Сперко-Украина») [9].

Перед нами стояла задача разработать состав и технологию подобного генерического препарата для отечественного производства, который был бы эквивалентен препарату сравнения, зарегистрированному и выведенному на рынок, а также имел сопоставимые с ним или более высокие показатели качества и свойства, включая безопасность и эффективность, а также был стабилен в процессе хранения. Для этого была осуществлена фармацевтическая разработ-

ка (ФР) лекарственного препарата в форме капсул с нифуроксазидом 200 мг.

В предыдущих исследованиях [10] был сделан вывод о том, что оптимальным для получения капсул с нифуроксазидом является метод с использованием влажной грануляции, поскольку вспомогательные вещества (крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 102, сахароза пресуемая, магния стеарат) при прямом прессовании не обеспечивали удовлетворительные показатели текучести массы для капсулирования. В результате недостаточной смачиваемости массы для капсулирования наблюдался процесс образования нерастворимых конгломератов, состоящих из массы для капсулирования и частичек желатиновых капсул при проведении теста «Распадаемость» и «Растворение». Полученные капсулы не соответствовали требованиям по показателям «Однородность дозированных единиц» и «Растворение».

Целью настоящей работы является выбор оптимального увлажнителя и его концентрации для получения гранулята с необходимыми технологическими параметрами и качественных капсул с нифуроксазидом.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась субстанция нифуроксазида фирмы «SP QUIMICA», Испания, соответствующая требованиям Европейской фармакопеи [11], увлажняющие агенты: 15 % водный и спиртовой растворы поливинилпирролидона (ПВП) К-25, 15 % водный раствор ПВП К-29/32, 10 % кукурузный клейстер, 64 % сахарный сироп, 14 % водный раствор ПВП К-17, массы для капсулирования и капсулы, полученные на их основе.

При выборе оптимального увлажнителя и разработке рациональной технологии капсул использовали вспомогательные вещества, соответствующие требованиям [11]: крахмал кукурузный (фирма «Roquette», Франция), сахароза (фирма «SUDZUCKER», Германия), целлюлоза микрокристаллическая (фирма «Blanver Farmoquímica LTDA», Бразилия), поливинилпирролидон марок К-17, К-25, К-29/32 (фирма «ISP Technologies, Inc», США) и магния стеарат (фирма «FACI», Испания).

Фармацевтическая разработка «Нифуроксазид», капсулы по 200 мг проводилась как для генерического лекарственного средства. В качестве референтного препарата был выбран препарат «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина.

В процессе исследований изучали следующие показатели качества: описание, средняя масса, однородность массы, однородность дозированных единиц, распадаемость, текучесть, насыпная плотность, фракционный состав, растворение, примесь А и сопутствующие примеси, количественное содержание нифуроксазида. Для идентификации нифуроксазида в разрабатываемых капсулах использовали метод жидкостной хроматографии, предложенный для определения сопутствующих примесей, а также метод абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолето-

вой области, при помощи которого проводили испытания «Растворение», «Количественное определение» согласно ГФУ, 2.2.29, 2.2.25 [12]. Количественное содержание нифуроксазида определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области от 320 нм до 450 нм с максимумом поглощения при длине волны (368 ± 2) нм по методике ГФУ, 2.2.25 [12]. Определение показателя «Однородность дозированных единиц» проводили в соответствии с требованиями ГФУ, 2.9.40, используя расчетно-весовой метод [12].

Фармакотехнологические свойства массы для капсулирования и готовой лекарственной формы изучали согласно методик ГФУ [12]. Фракционный состав оценивали путем ситового анализа по методике [12].

В ходе ФР для установления эквивалентности разработанного и референтного препаратов сравнивали кинетику их растворения (профили растворения) в среде с рН 4,5, рН 6,8 и рН 10,0. В связи с низкой растворимостью нифуроксазида именно среда растворения боратного буферного раствора рН 10,0 использована при разработке препаратов на основе нифуроксазида как первоочередная для установления сходства кинетических кривых. Данные по изучению кинетики растворимости *in vitro* опубликованы в нашей работе [13].

Результаты и их обсуждение. На начальном этапе ФР был определен целевой профиль качества и оценены критические показатели качества разрабатываемого препарата, а также сделан выбор и обоснование оптимального компонентного состава и оптимальных количеств действующего и вспомогательных веществ. При этом особенно важным является анализ физико-химических и фармакотехнологических свойств действующего и вспомогательных веществ и спецификаций их качества, а также анализ их совместимости в лекарственной форме. Основные физико-химические и фармакотехнологические показатели, а также кристаллографические свойства субстанции нифуроксазид представлены в нашей предыдущей работе [14]. Результаты данных исследований позволили определить состав вспомогательных веществ, которые необходимы для улучшения текучести массы для капсулирования, воспрепятствования комкованию, обеспечения равномерного распределения нифуроксазида в смеси компонентов, повышающих гидрофильность капсульной массы.

Критическими характеристиками нифуроксазида, которые могут повлиять на качество лекарственного средства и которые необходимо учитывать при разработке препарата в соответствии с требованиями, предъявляемыми к твердым лекарственным формам, являются: количественное содержание вещества в субстанции, содержание воды, растворимость в воде, размер частиц, насыпная плотность, сопутствующие примеси.

При выборе вспомогательных веществ был проанализирован состав референтного препарата «Энтерофурил», капсулы по 200 мг фирмы «Bosnalijek», Бос-

ния и Герцеговина. Компонентный состав его включает вспомогательные вещества, представленные в разделе «Материалы и методы».

Крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая 102, сахараза пресуемая введены в состав в качестве наполнителей. Поливинилпирролидон (ПВП) как солюбилизатор введен в составе увлажнителя. Магния стеарат использован как адгезивное антифрикционное вещество скользяще-смазывающего типа. Совместимость этих вспомогательных веществ друг с другом и с действующим веществом подтверждена фирмой-производителем при прохождении регистрации в Украине.

В состав разрабатываемого препарата введены те же вспомогательные вещества и в тех же пределах содержания, что и в референтном препарате. Приемлемость указанных вспомогательных веществ была подтверждена в ходе экспериментальных исследований.

Учитывая ранее приведенные данные о невозможности применения метода прямого прессования [10] как более экономичного, нами были проведены

исследования по выбору оптимального увлажнителя и его концентрации для достижения оптимальных технологических свойств массы для капсулирования, необходимой для получения препарата, соответствующего требованиям ГФУ.

Известно, что поливинилпирролидон (ПВП, пласдон) имеет высокие показатели связующей способности. Поэтому, первоначально в качестве увлажнителя были использованы спиртовой и водный растворы пласдона марки К-25 в концентрации 15 %. Значения технологических параметров массы для капсулирования, фармакотехнологические показатели капсул и результаты теста «Растворение» при pH 10 (боратный буфер) представлены в табл. 1. Из вышеприведенных результатов (табл. 1) можно отметить, что масса для капсулирования, полученная с использованием 15 % спиртового увлажнителя ПВП К-25, технологична, обладает высокими объемными показателями и текучестью, удовлетворительным фракционным составом. Сравнение профилей растворения разрабатываемого и референтного препаратов показало, что в среде боратного буфера фактор подо-

Таблица 1

Состав и результаты исследования полученных капсул с 15 % водным и спиртовым раствором ПВП К-25 (n = 5)

Состав		Наименование технологического параметра и/или показателя	Фактические значения	
Наименование компонента	%		15 % спиртовой р-р ПВП	15 % водный р-р ПВП
		Насыпная плотность, г/мл	0,62	0,68
Нифуроксазид	57	Текучесть, с/100 г (г/с)	27,0 (3,7)	17,0 (5,9)
Крахмал кукурузный	22	Фракционный состав, %		
МКЦ 102	6	> 710 мкм	36	35
Магния стеарат	1	500 мкм	37	39
ПВП К-25	3	180 мкм	14	13
Сахароза до	100	63 мкм	11	9
		< 45 мкм	2	4
Фармакотехнологические показатели				
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)			Соответствует	Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)			13-17	16-20
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)			350	355
Однородность массы, % (± 7,5 %)			-4,26 – +5,78	-3,24 – +4,62
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)			AV = 12,5 соответ.	AV = 11,9 соответ.
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)			201,0	202,0
Сравнительные результаты теста «Растворение» при pH 10				
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»		
		15 % спиртовой р-р ПВП	15 % водный р-р ПВП	
5	60 %	59 %	60 %	
30	76 %	73 %	70 %	
45	82 %	80 %	73 %	
Фактор подобия f ₂		81	60	

бия $f_2 = 81$ %. Полученные капсулы по фармакотехнологическим показателям соответствовали требованиям проекта МКК.

Однако нежелательным моментом является присутствие спирта этилового, поскольку применение данного летучего органического вещества требует проведения дополнительных технических мероприятий по обеспечению пожаровзрывобезопасных условий производства. Поэтому данный состав и технология не являются оптимальными. Масса для капсулирования, полученная с использованием 15 % водного увлажнителя ПВП К-25 менее технологична, склонна к слипанию, имеет меньшую текучесть, удовлетворительный фракционный состав. Полученные капсулы соответствовали требованиям проекта МКК по фармакотехнологическим показателям. Результаты табл. 1 показывают, что фактор подобия полученного состава референтному составил 60, что соответствует допустимому значению, однако не является оптимальным. Поэтому наши дальнейшие исследования были направлены на подбор оптимального количества наполнителей (сахарозы прессуемой, крахмала кукурузного) и способа (порядка) их внесения в массу для капсулирования. В составе препарата было увеличено содержание сахарозы прессуемой (15 %) и пропорционально уменьшено содержание микрокристаллической целлюлозы 102 (до 3 %). Сахарозу прессуемую смешивали с нифуроксазидом. В качестве

увлажнителя был использован 15 % водный раствор ПВП К-25. Результаты представлены в табл. 2. Из данных табл. 2. видно, что полученная масса для капсулирования технологична, имеет хорошие объемные характеристики и хорошую текучесть, удовлетворительный фракционный состав, однако склонна к «слеживаемости». Полученные капсулы не соответствовали требованиям проекта МКК по показателю «Однородность дозированных единиц».

В следующем составе препарата была изменена марка ПВП и порядок введения наполнителей. Как увлажнитель исследован 15 % водный раствор ПВП марки К-29/32. Сахарозу и часть крахмала кукурузного введено в увлажненную массу. Результаты исследований представлены в табл. 3. Результаты, приведенные в табл. 3, показали, что масса для капсулирования имеет хорошие объемные характеристики и хорошую текучесть. Фактор подобия полученного состава 66. Но по показателю «Однородность дозированных единиц» полученные капсулы не соответствовали требованиям проекта МКК. Замена марки ПВП не привела к положительным результатам.

Далее была исследована возможность использования в качестве увлажнителя 10 % кукурузного клейстера. Порядок введения веществ не изменялся. Из состава препарата был исключен солибилизатор ПВП. Полученная масса для капсулирования имела хорошую текучесть, удовлетворительный фракционный

Таблица 2

Основные технологические свойства и показатели качества капсул, увлажненных 15 % водным раствором ПВП К-25 (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,71
Текучесть, с/100 г (г/с)		16,0 (6,3)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		34
500 мкм		47
180 мкм		9
63 мкм		7
< 45 мкм		3
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		16-17
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % ($\pm 7,5$ %)		-6,34 – +6,99
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число $L1 \leq 15$)		AV = 19,2 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		201,0
Сравнительные результаты теста «Растворение» при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	66 %
30	76 %	76 %
45	82 %	79 %
Фактор подобия f_2 : 70		

Таблица 3

Результаты исследования полученных капсул (увлажнитель 15 % водный раствор ПВП К-29/32) (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,72
Текучесть, с/100 г (г/с)		17,0 (5,9)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		30
500 мкм		45
180 мкм		14
63 мкм		7
< 45 мкм		4
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		14-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350±5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-4,39-+4,68
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 19,6 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		203,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	60 %
30	76 %	83 %
45	82 %	86 %
Фактор подобия f ₂ : 66		

Таблица 4

Результаты исследования полученных капсул (увлажнитель 10 % кукурузный клейстер) (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,74
Текучесть, с/100 г (г/с)		14,0 (7,1)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		36
500 мкм		45
180 мкм		11
63 мкм		6
< 45 мкм		2
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		14-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-5,21-+4,67
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 19,8 Не соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		201,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	56 %
30	76 %	71 %
45	82 %	77 %
Фактор подобия f ₂ : 66		

Основные технологические свойства и показатели качества капсул, увлажненные
14 % водным раствором ПВП К-17 (n = 5)

Наименование технологического параметра и/или показателя		Фактические значения
Технологические свойства массы для капсулирования		
Насыпная плотность, г/мл		0,68
Текучесть, с/100 г (г/с)		17,0 (5,8)
Фракционный состав, %		
> 710 мкм		26
500 мкм		37
180 мкм		18
63 мкм		15
< 45 мкм		4
Фармакотехнологические показатели		
Описание (твердые желатиновые капсулы № 0 оранжевого цвета, наполненные желтым порошком)		Соответствует
Распадаемость, мин (не более 30 мин)		15-16
Средняя масса содержимого капсул, мг (350 ± 5 %)		350
Однородность массы, % (± 7,5 %)		-3,38 % - +4,12 %
Однородность дозированных единиц, % (приемочное число L1 ≤ 15)		AV = 10,7 % Соответствует
Количественное определение, мг (от 190,0 мг до 210,0 мг)		203,0
Сравнительные результаты теста Растворение при pH 10		
Время, мин	Капсулы «Энтерофурил»	Капсулы «Нифуроксазид»
15	60 %	67 %
30	76 %	77 %
45	82 %	84 %
Фактор подобия f_2 : 68		

состав (табл. 3). Однако было отмечено прилипание массы к оболочке капсул, что приводило к трудностям при обеспыливания капсул. Использование в составе препарата 10 % кукурузного клейстера как увлажнителя не является оптимальным, поскольку капсулы не выдерживают требование проекта МКК по показателю «Однородность дозированных единиц».

Следующим этапом были проведены исследования по изучению возможности использования в качестве увлажнителя 64 % сахарного сиропа. Полученная масса для капсулирования имела хорошую текучесть – 18,0 с/100 г (5,6 г/с) и удовлетворительный фракционный состав, насыпная плотность – 0,59 г/мл. Однако технология получения сахарного сиропа трудоемка, требует применения дополнительного оборудования (котла, оборудованного подводом пара или электрическими нагревательными элементами для нагрева сиропа до 100 °С и дальнейшего охлаждения), а также требует особого внимания с точки зрения техники безопасности. Фактор подобия полученного состава – 69. По показателю «Однородность дозированных единиц» (AV = 18,5 %) данный состав также не соответствовал требованиям проекта МКК (табл. 4).

В следующем составе была предпринята попытка получения препарата с использованием в качестве увлажнителя 14 % водного раствора ПВП марки К-17. Значения технологических параметров массы для капсулирования, фармако-технологические показатели

капсул и результаты теста «Растворение» представлены в табл. 5. Из результатов табл. 5 видно, что качество массы для капсулирования, полученной с использованием 14 % водного раствора ПВП марки К-17 оказалось удовлетворительным. Сравнение профилей растворения разработанного и референтного препарата показало, что в среде боратного раствора с pH 10,0 фактор подобия $f_2 = 68$ %, то есть удовлетворяет критерию приемлемости (≥ 50 %), что характеризует препарат Нифуроксазид 200 мг как эквивалентный по функциональным характеристикам референтному препарату «Энтерофурил», капсулы по 200 мг производства фирмы «Bosnalijek», Босния и Герцеговина.

Полученные капсулы соответствовали показателям качества, установленным в проекте МКК. Технология получения капсул была успешно апробирована на промышленном оборудовании.

Таким образом, в результате проведенных исследований выбран оптимальный состав, метод получения гранулята и состав увлажнителя.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Проведены исследования по изучению влияния вида и концентрации связующего вещества на фармакотехнологические свойства гранулята и показатели качества капсул с нифуроксазидом.

2. Обосновано состав и рациональную технологию получения массы для капсулирования с использованием метода влажной грануляции и на основа-

нии фармакотехнологических исследований гранулированных смесей и готовых капсул на их основе в качестве увлажнителя был выбран 14 % водный раствор ПВП марки К-17.

3. Проведенные исследования являются необходимой частью фармацевтической разработки пре-

парата. Перспективным направлением дальнейших исследований является проведение дальнейших этапов ФР, а также оформление раздела 3.2.Р.2.3 «Разработка производственного процесса» регистрационного досье формата СТД.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Нифуроксазид-ЛФ : исследование антимикробной активности / Е. И. Гудкова, Г. А. Скороход, И. Н. Слабко, Л. И. Покачайло // *Рецепт.* – 2013. – № 4 (90). – С. 83–88.
2. Нифуроксазид ООО «Тернофарм» – исследование эффективности и безопасности // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – № 3 (83). – С. V–VI. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.umj.com.ua/article/13681/nifuroksazid-ooo-ternofarm-issledovanie-effektivnosti-ibezopasnosti> (дата обращения: 14.03.2019).
3. Сапожников, В. Г. Энтерофурил при лечении острых кишечных инфекций у детей / В. Г. Сапожников, Г. В. Бурмыкина, В. В. Бурмыкин // *Рос. вестник перинатол. и педиатрии.* – 2008. – № 3. – С. 73–76.
4. Эффективность использования нифуроксазида в терапии острых кишечных инфекций сочетанной вирусно-бактериальной этиологии у детей / Н. Х. Тхакушинова, Л. А. Леденко, Т. Т. Шатурина и др. // *Трудный пациент.* – 2018. – № 8-9, Т. 16. – С. 58–62. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10011>
5. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis : a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics / H. Szajewska, A. Guarino, I. Hojsak et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 58 (4). – P. 531–539. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000320>
6. Применение нифуроксазида для лечения острых кишечных инфекций бактериальной этиологии // *Медицина газета «Здоров'я України».* [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostryh-kishechnyh-infekcij-bakteri> (дата обращения: 20.03.2019).
7. Капсулы как лекарственная форма. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : www.allbest.ru (дата обращения: 12.03.2019).
8. Никитюк, В. Г. Капсулы. Технология и стандартизация лекарственных средств: сб. науч. тр. – Х. : ООО «РИРЕГ», 2000. – Т. 2. – С. 445–474.
9. Державний реєстр лікарських засобів України. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.drlz.com.ua/> (дата обращения: 11.03.2019).
10. Дослідження в галузі розробки складу і технології капсул з нифуроксазидом методом прямого змішування / Л. М. Сіденко, О. С. Назарова, М. О. Казарінов, М. І. Гончаров // *Управління якістю в фармації : матер. ІХ наук.-практ. конф. за міжнар. участю (м. Харків, 22 травня 2015 р.).* – Х., 2015. – 122 с.
11. *European Pharmacopoeia.* 9th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2018. –1999 p.
12. Державна фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
13. Вивчення кінетики розчинення *in vitro* лікарських препаратів з нифуроксазидом у формі капсул / О. С. Назарова, Ю. М. Вербова, М. О. Казарінов та ін. // *Фармаком.* – 2015. – № 3/4. – С. 5–11.
14. Сіденко, Л. Н. Предпроектное изучение субстанции нифуроксазид - этап фармацевтической разработки препарата в форме капсул / Л. Н. Сіденко, Е. С. Назарова, Н. А. Казарінов // *Сучасні досягнення фармацевтичної технології та біотехнології: зб. наукових праць.* – Х.: НФаУ, 2016. – С. 542–546.

REFERENCES

1. Hudkova, E. Y., Skorokhod, H. A., Slabko, Y. N., Pokachailo, L. Y. (2013). *Retsept*, 4(90), 83–88.
2. Nyfuroksazyd ООО «Ternofarm» – yssledovanye efektyvnosti y bezopasnosti. (2011). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 3(83), V–VI. Available at: <http://www.umj.com.ua/article/13681/nifuroksazid-ooo-ternofarm-issledovanie-effektivnosti-ibezopasnosti>
3. Sapozhnikov, V. G., Burmykina, G. V., Burmykin, V. V. (2008). *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*, 3, 73–76.
4. Tkhakushinova, N. Kh., Ledenko, L. A., Shaturina, T. T., Usenko, D. V., Gorelov, A. V. (2018). *Trudnyi patient*, 16(8-9), 58–62. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10011>
5. Szajewska, H., Guarino, A., Hojsak, I., Indrio, F., Kolacek, S., Shamir, R., ... Weizman, Z. (2014). Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(4), 531–539. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000320>
6. *Primenenie nifuroksazida dlia lecheniia ostrykh kishechnykh infekcii bakterialnoi etiologii. Medichna gazeta "Zdorovia Ukrainy"*. (n.d.). Available at: <http://health-ua.com/article/16587-primenenie-nifuroksazida-dlya-lecheniya-ostryh-kishechnyh-infekcij-bakteri>
7. *Kapsuly kak lekarstvennaia forma.* (n.d.). Available at : www.allbest.ru
8. Nikitiuk, V. G. (2000). *Kapsuly. Tekhnologii i standartizatsiia lekarstvennykh sredstv*. Kharkov: ООО «РИРЕГ», 2, 445–474.
9. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy.* (n.d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
10. Sidenko, L. M., Nazarova, O. S., Kazarinov, M. O., Honcharov, M. I. (2015). *Upravlinnia yakistiu v farmatsii: materialy IX naukovopraktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu.* (22. 05. 2015). Kharkiv, 122.
11. *European Pharmacopoeia.* (9th ed.). (2018). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 1999.
12. *Derzhavna Farmakopeya Ukraini: (Vols. 1-3).* (2015). Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”. (2-edition). Kharkiv: Derzhavne pidprimstvo “Ukrains’kij naukovij farmakopejnij centr yakosti likars’kih zasobiv”, 1, 1128.
13. Nazarova, O. S., Verbova, Yu. M., Kazarinov, M. O., Sidenko, L. M., Veselova, O. A. (2015). *Farmakom*, 3/4, 5–11.
14. Sydenko, L. N., Nazarova, E. S., Kazarynov, N. A. (2016). *Cuchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tekhnologii ta biotekhnologii: zbirnyk naukovykh prats.* Kharkiv: NFAU, 542–546.

Сведения об авторах:

Сиденко Л. Н., канд. фармац. наук, старший науч. сотр. лаборатории фитохимии и технологии готовых лекарственных средств, Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции».

E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Казаринов Н. А., д-р фармац. наук, профессор, и. о. директора, старший науч. сотр. лаборатории фитохимии и технологии готовых лекарственных средств, Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции». E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Information about authors:

Sidenko L. M., Candidate of Pharmacy (PhD), senior researcher of the Laboratory of Phytochemistry and Technology of Finished Medicines, State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products". E-mail: farmalori77@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Kazarinov M. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, acting director, senior researcher of the Laboratory of Phytochemistry and Technology of Finished Medicines, State Enterprise "State Scientific Center of Drugs and Medical Products". E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Відомості про авторів:

Сіденко Л. М., канд. фармац. наук, старший наук. співроб. лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції». E-mail: farmalori77@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Казарінов М. О., д-р фармац. наук, професор, в. о. директора, старший наук. співроб. лабораторії фітохімії і технології готових лікарських засобів, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів та медичної продукції».

E-mail: kazarinovna@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2762-8805>

Надійшла до редакції 30.05.2019 р.

УДК 615.012:615.324:638.139

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.24>О. А. Рухмакова¹, С. В. Олійник¹, О. М. Котенко¹, І. В. Герасимова¹, М. І. Борщевська²¹ Національний фармацевтичний університет, Україна² АТ «Фармак», Україна

Безвідходні технології переробки продуктів бджільництва (аналітичний огляд)

Мета роботи. Метою роботи є огляд і аналіз публікацій, присвячених безвідходним технологіям переробки прополісу та пилку квіткового.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були іноземні та вітчизняні публікації стосовно переробки продуктів бджільництва. У роботі використані методи інформаційного пошуку, аналізу та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Представлені дані літератури щодо розробки технологічних методів переробки прополісу та пилку квіткового. Розглянуто технологію очищення прополісу від воскових компонентів і оптимальні умови отримання з прополісу фенольних фракцій – гідрофільної та гідрофобної. На прикладах наведено безвідходну технологію переробки прополісу-сирцю і комплексну переробку квіткового пилку. Проаналізовані оптимальні параметри процесу отримання ферментної субстанції зі шроту пилку квіткового та доцільність його використання як білкової кормової добавки.

Висновки. Проведено огляд наукових публікацій, присвячених розробці безвідходних технологій переробки продуктів бджільництва. Аналіз наукових досліджень показав, що отримання апіпрепаратів залишається актуальним напрямком сучасної фармації. Вагомий внесок у розвиток даної проблематики зробили праці наукової школи О. І. Тихонова з комплексної безвідходної переробки прополісу-сирцю і пилку квіткового з метою отримання стандартизованих біологічно активних субстанцій, необхідних для створення і виробництва лікарських препаратів.

Ключові слова: технологія; продукти бджільництва; прополіс; пилки квітковий

О. А. Rukhmakova¹, S. V. Oleynyk¹, O. M. Kotenko¹, I. V. Herasymova¹, M. I. Borschevska²¹ National University of Pharmacy, Ukraine² JSC "Farmak", Ukraine

Non-waste technologies for processing bee products (analytical review)

Aim. To review and analyze publications devoted to non-waste technologies for processing propolis and bee pollen.

Materials and methods. The research material was foreign and domestic publications on processing bee products. The methods of information retrieval, analysis and generalization were used in the work.

Results and discussion. The literature data on the development of technological methods for processing propolis and bee pollen have been presented. The technology of propolis purification from wax components and the optimal conditions for obtaining phenol fractions of propolis (hydrophilic and hydrophobic) have been considered. The non-waste technology for processing the raw propolis and the complex processing of bee pollen are represented on examples. The optimal parameters of the process for obtaining the enzyme substance from bee pollen and the feasibility of its use as a protein feed additive have been analyzed.

Conclusions. A review of scientific publications on the development of non-waste technologies for processing bee products has been conducted. The analysis of the studies has shown that the production of medicines based on bee products remains an urgent area of modern pharmacy. A great contribution to the development of this problem was made by the work of O. I. Tikhonov scientific school on the integrated waste-free processing of the raw propolis and bee pollen in order to obtain standardized biologically active substances required for the creation and production of medicines.

Key words: technology; bee products; propolis; bee pollen

О. А. Рухмакова¹, С. В. Олейник¹, А. М. Котенко¹, І. В. Герасимова¹, М. І. Борщевская²¹ Национальный фармацевтический университет, Украина² АО «Фармак», Украина

Безотходные технологии переработки продуктов пчеловодства (аналитический обзор)

Цель работы. Целью работы является обзор и анализ публикаций, посвященных безотходным технологиям переработки прополиса и пыльцы цветочной.

Материалы и методы. Материалом исследования были иностранные и отечественные публикации о переработке продуктов пчеловодства. В работе использованы методы информационного поиска, анализа и обобщения.

Результаты и их обсуждение. Представлены данные литературы по разработке технологических методов переработки прополиса и пыльцы цветочной. Рассмотрена технология очистки прополиса от восковых компонентов и оптимальные условия получения из прополиса фенольных фракций – гидрофильной и гидрофобной. На примерах приведены безотходная технология переработки прополиса-сырца и комплексная переработка цветочной пыльцы. Проанализированы оптимальные параметры процесса получения ферментной субстанции из шрота пыльцы цветочной и целесообразность его использования в качестве белковой кормовой добавки.

Выводы. Проведен обзор научных публикаций, посвященных разработке безотходных технологий переработки продуктов пчеловодства. Анализ научных исследований показал, что получение лекарственных препаратов на основе продуктов пчеловодства остается актуальным направлением современной фармации. Большой вклад в развитие данной проблематики имели работы научной школы А. И. Тихонова по комплексной безотходной переработке прополиса-сырца и пыльцы цветочной с целью получения стандартизированных биологически активных субстанций, необходимых для создания и производства лекарственных препаратов.

Ключевые слова: технология; продукты пчеловодства; прополис; пыльца цветочная

Вступ. У наявній літературі широко представлено матеріал із використання продуктів бджільництва у народній та науковій медицині, що переконливо показує значущість даних продуктів для фармації як багатих джерел біологічно активних речовин. На основі апісубстанцій створено велику кількість лікарських препаратів у різних лікарських формах.

На теперішній час накопичено чималий науковий матеріал щодо вивчення екстракції лікарської рослинної сировини. Проте прополіс і пилко квітковий за технологічними властивостями значно відрізняються від рослинної сировини і мають свої певні особливості екстракції.

Так, прополіс є продуктом бджільництва, який складається з речовин рослинного і тваринного походження, має складний хімічний склад, у тому числі й віск, що впливає на процеси екстрагування діючих речовин.

Квітковий пилко – це чоловічі статеві клітини квіткових рослин, які утворюються в основі розширеної частини тичинок (у пильовиках). Друга поширена назва пилку квіткового, яка застосовується у народній і науковій медицині, – обніжжя бджолине. Закордонна назва «Bee pollen» – пилко бджолиний. Це комплекс пилку квіткового із квітковим нектаром та прополісоподібними речовинами, а також секретом залоз бджоли.

У цьому аспекті цікавим є огляд публікацій наукових досліджень із розробки технологічних методів переробки прополісу і пилку квіткового, а також практики їх використання у фармацевтичному виробництві.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження були іноземні та вітчизняні публікації стосовно переробки продуктів бджільництва. У роботі було використано методи інформаційного пошуку, аналізу та узагальнення.

Мета роботи. Метою роботи є огляд та аналіз публікацій, присвячених безвідходним технологіям переробки прополісу та пилку квіткового.

Результати та їх обговорення. Здавна велика увага приділялася лікувальній дії продуктів бджільництва, про що свідчить масштабна кількість державних, регіональних, міжнародних конференцій, з'їздів, симпозіумів, конгресів, що проводяться у світі [1, 2, 3]. Розроблено значний асортимент лікарських препаратів на основі прополісу і пилку квіткового, які отримують різними методами [4-6].

Перші спроби отримання препаратів прополісу були пов'язані з простим фракціонуванням. Одним із найбільш ранніх повідомлень є доповідь Дитеріха і Хельфенберга, в якій вони представляли свої

методи екстракції та складові прополісу, розділені в спирт, хлороформі та ефірі [7].

На початку XIX ст. вивченням прополісу займався Ніколя Луї Воклен – французький фармацевт і хімік, який запропонував технології очищення прополісу для його подальшого застосування у лікуванні певних захворювань. Воклен використовував 100 г прополісу, який тричі переварювався в етанолі з постійним фільтруванням. Останнє додавання спирту супроводжувалося кип'ятінням речовини впродовж декількох хвилин. Для позбавлення від жирових відкладень та інших домішок додавали діетиловий ефір із подальшим віджиманням та висушуванням залишку. Таким чином, можна було отримати до 60 % чистого прополісу [8].

Але більш детальне дослідження прополісу було розпочато на початку XX ст. та продовжено після Другої світової війни. В цей час не лише прополіс, а й інші продукти бджільництва вивчалися щодо їх хімічного складу, а вже пізніше дослідження були спрямовані також і на створення лікарських препаратів на їх основі. Так, у 2004 р. групою вчених із Болгарії було отримано екстракт прополісу наступним чином: після зберігання прополісу при температурі (-20 °C) впродовж 12 год необхідно було його подрібнити за допомогою кавомолки. Після подрібнення додавали 70 % етанол і витримували впродовж 24 год при кімнатній температурі. Отриману суспензію фільтрували крізь паперовий фільтр [9, 10].

Але у технології одержання екстрактів прополісу та інших продуктів бджільництва застосовували не лише етанол, а й інші розчинники. Так, наприклад, вчені з Карлового університету в Празі запропонували одержувати екстракт за допомогою диметилсульфоксиду [11]. А у роботах литовських вчених запропоновано одержання водних розчинів меду [12].

У ранніх вітчизняних джерелах технології отримання лікарських препаратів із прополісу полягали в екстрагуванні спиртом етиловим простим методом мацерації [13-15].

У запропонованих технологіях приготування лікарських препаратів шляхом екстрагування автори не обґрунтовували вибір концентрації прополісу з урахуванням вмісту воску, механічних домішок, смолянистих, ліпоїдних та інших низько- і високомолекулярних речовин. При цьому лікувальні властивості препарату значною мірою зменшуються [15-17].

Недоліком методу мацерації для отримання спиртових витяжок прополісу є використання нативного прополісу-сырцю, що характеризується значними трудомісткими виробничими процесами, наявністю залишку сировини до 50-60 % тощо. Разом із

цим встановлено, що віск, який міститься у складі прополісу, до певної міри ізолює його бактерицидні та інші терапевтично активні речовини від об'єктів дії. Таке неповноцінне використання прополісу не дає можливості розробки методів об'єктивного якісного, кількісного і фармакологічного аналізу доброякісності приготування лікарських форм. Також у зв'язку з великим вмістом у складі прополісу воску (від 15 до 50 %), смолянистих речовин і механічних домішок (до 15 %) лише незначна частина сполук поліфенольного і полісахаридного біологічно активного комплексу екстрагується етанолом або іншим розчинником [9, 18].

Аналіз публікацій з цієї проблеми, виконаних у Національному фармацевтичному університеті, було проведено за період із 1970 по 2019 рр.

Тихонов О. І. з колегами провів наукові дослідження по встановленню оптимальних параметрів процесу екстракції фенольних сполук прополісу з урахуванням особливостей цієї сировини, а саме складності хімічного складу, фізико-хімічних характеристик, технологічних властивостей. Доведено, що важливим чинником у процесі екстрагування прополісу є його попереднє очищення від воску і смолянистих речовин, які знижують вихід екстрактивних і діючих речовин [19-21]. Так, для отримання настойки прополісу автори використали метод фракційно-диференційованого екстрагування порівняно з методом мацерації. В якості екстрагентів використовували воду і спирт етиловий [22]. При порівнянні спиртових розчинів, отриманих двома методами, виявилось, що вихід фенольних сполук значно вище у розчинах, отриманих методом фракційно-диференційованого екстрагування. Виснаження сировини в цьому випадку спостерігалось на 90 % за фенольними сполуками і на 82 % – за екстрактивними речовинами [18, 23]. У табл. 1 представлено вплив способу екстрагування на вихід фенольних і екстрактивних речовин прополісу.

Таблиця 1

Вплив способу екстрагування на вихід фенольних і екстрактивних речовин прополісу

Показники	Метод мацерації	Метод фракційно-диференційованого екстрагування
Вихід екстрактивних речовин, %	5,65	4,90
Вихід фенольних сполук, %	3,15	3,60
Виснаження сировини за фенольними сполуками, %	78	90
Виснаження сировини за екстрактивними речовинами, %	94	82
Співвідношення фенольних сполук до сухого залишку, %	55	73

Вихід екстрактивних речовин при використанні методу мацерації нижчий, ніж при фракційно-диференційованому екстрагуванні, що, як стверджують автори, очевидно, пов'язано з очищенням прополісу-сирцю від воску і смолянистих речовин [18].

Також було встановлено, що перспективним напрямом у переробці прополісу є кріотехнологія. Як зазначають автори, застосування цього способу дозволяє підвищити ефективність переробки сировини шляхом збільшення виходу діючих речовин, поліпшити якість і скоротити витрати часу на виробництво кінцевого продукту. Технологічний процес проводили з використанням кріогенного кульового вібраційного млина. Як стверджують розробники, глибоке охолодження рідким азотом (до температури – 196 °С) призводить до того, що прополіс втрачає пластичність і стає крихким, зникає його висока адгезія, тому кріоподрібнення дозволяє отримати високодисперсний порошок прополісу з розміром часток до 1 мкм. Це дало можливість виключити попередню стадію очищення прополісу від воску, який у звичайних умовах заважає витяганню діючих речовин і переходить у розчин при нагріванні зі спиртом [18].

Авторами було доведено, що проведення екстракції та фільтрування при зниженій температурі забезпечує збереження усіх лабільних компонентів і запобігає переходу в розчин супутніх речовин (зокрема воску), чим досягається чистота кінцевого продукту. Твердофазна екстракція прополісу (подрібнення із розчинником) окрім заощадження часу за рахунок об'єднання процесів подрібнення і екстракції забезпечує технологічність процесу переробки, запобігаючи налипанню прополісу-сирцю на робочу поверхню млина при відігріванні [15].

Так, із табл. 2 видно, що кріометод забезпечує повнішу екстракцію фенольних сполук із прополісу-сирцю, збільшуючи вихід діючих речовин на 10 % [18].

Таблиця 2

Вплив способу екстрагування на фізико-хімічні властивості спиртових розчинів прополісу

Показники	Кріотехнологія	Фракційно-диференційоване екстрагування
Вихід фенольних сполук, %	4,00	3,60
Вихід екстрактивних речовин, %	5,40	4,90
Показник заломлення, n_D^{20}	1,3780	1,3745
Виснаження сировини за фенольними сполуками, %	100	90
Вміст спирту етилового, %	78	73
pH	4,90	4,70

Крім того, кріотехнологія дозволяє скоротити технологічний процес переробки прополісу. Але на жаль, вона не може бути широко застосована на фармацевтичних підприємствах у зв'язку з відсутністю відповідної апаратури промислового виробництва.

Технологія очищення прополісу від воскових компонентів була розроблена і запатентована О. І. Тихоновим у співавторстві з колегами (авторське свідоцтво № 1415493). Далі були знайдені оптимальні умови отримання з прополісу фенольних фракцій – гідрофільної (патент № 484871) і гідрофобної (патент № 856075). Як екстрагенти були використані петролейний ефір, хлороформ, ацетон, етилацетат, спирт етиловий. Отримані субстанції були сипкими порошками з добрими технологічними властивостями від жовтого до коричневого кольору із запахом прополісу. Недоліком цих технологій був низький вихід біологічно активних речовин від 2,14 до 2,87 %. При розробці екстракту прополісу авторам вдалося отримати біологічно активну субстанцію прополісу із найбільшим відсотком виходу (50 %), яка мала високу антимікробну і протипроменеву активність [19]. Як виявилось, при екстрагуванні до цієї фракції переходить й значна кількість воску, який за рахунок своїх високих адсорбційних властивостей діючих речовин знижує терапевтичну активність виділеної фракції [24].

Відомо, що у промисловому виробництві лікарських препаратів слід передбачати сучасні підходи до безвідходного виробництва, які значно впливають не лише на якість, але й на собівартість продукції та є гарантією фінансового забезпечення виробника лікарських засобів. Тому раціональне використання сировини є надзвичайно важливою умовою оптимізації виробництва лікарських засобів при безвідходних технологіях і використанні шротів (відходів).

В аспекті викладеного перед ученими стояло завдання розробки способу отримання біологічно активних субстанцій прополісу, який би виключав застосування великих кількостей органічних розчинників, сорбентів і дозволив скоротити та спростити технологічні операції при виробництві лікарських препаратів у заводських умовах.

Для усунення вказаних недоліків та підвищення специфічної активності кінцевого продукту О. І. Тихоновим із колегами уперше була запропонована безвідходна технологія переробки прополісу-сирцю (патент № 55059), згідно з якою спочатку отримують три фракції: віск, водну витяжку і осад. При додаванні до водної витяжки солюбілізатора отримують

фенольний гідрофільний препарат, а при додаванні до осаду неполярного розчинника отримують гідрофобний препарат прополісу [25]. Віск надалі використовують у парфумерному і фармацевтичному виробництві (рис. 1).

Запропонована технологія є економічним безвідходним способом отримання біологічно активних сполук прополісу, який дозволяє разом із стандартизованими субстанціями (фенольним гідрофільним препаратом прополісу, фенольним гідрофобним препаратом прополісу) і готовими лікарськими засобами (настойкою прополісу 10 %, очними краплями «Пропомікс») отримувати широкий спектр біологічно активних сполук прополісу як гідрофільної, так і гідрофобної природи для використання при створенні різних лікарських форм (таблеток, розчинів, мазей, аерозолів тощо) [26].

Дана технологія була впроваджена у виробництво НВП «Апітек» (м. Харків) і ФК «Здоров'я» (м. Харків). Вона відрізнялася простотою апаратурного оснащення, не вимагала енергоємних витрат і була економічною для виробництва лікарських препаратів [18].

Використовуючи викладену вище методологію створення лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва, автори провели дослідження і по комплексній переробці пилку квіткового [27-29].

Для цього у технології субстанції «Поленаса» використали пилку квітковий після екстрагування з нього жиророзчинних речовин (ліпофільного екстракту).

Автори встановили, що за здатністю екстрагувати комплекс ліпофільних речовин, у тому числі каротиноїдів, перевагу має скраплений газ хладон-12. Було поставлено ряд дослідів із екстракції при різних співвідношеннях сировина-екстрагент і при різному часі екстракції. Ліпофільний екстракт отримували шляхом екстракції подрібненої сировини скрапленням газом (дихлородифторометаном) у співвідношенні 1 : 5 – 1 : 6 при тиску 440-540 кПа, температурі 18-25 °С впродовж 2,75-3,25 год із подальшим видаленням екстрагента [29, 30].

Було доведено, що при цьому способі екстракції у субстанцію переходять лише жиророзчинні компоненти. Шрот, який утворюється у процесі цього виробництва, містить суму ферментів та інші водорозчинні біологічно активні речовини [31]. Для начочності безвідходна схема переробки пилку квіткового представлена на рис. 2.

З метою підтвердження можливості використання шроту пилку квіткового для отримання ферментної субстанції «Поленаса» автори провели вивчення його ферментативної активності (табл. 3).

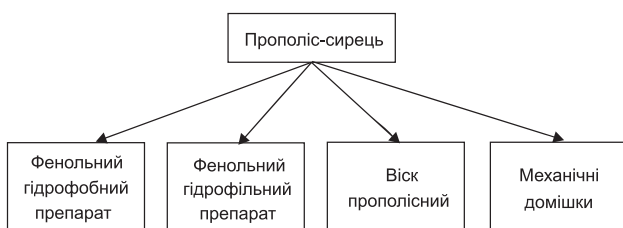


Рис. 1. Схема комплексної безвідходної переробки прополісу-сирцю

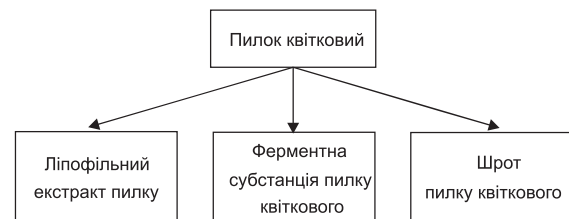


Рис. 2. Схема комплексної переробки пилку квіткового

Таблиця 3
Ферментативна активність шроту пилку
квіткового

Серія, №	Інвертазна активність, мкмоль/л	Амілолітична активність, мкмоль/л	Ліполітична активність, мкмоль/л
1	10105 ± 120	110 ± 15	1180 ± 45
2	10102 ± 115	115 ± 20	1182 ± 40
3	10104 ± 120	114 ± 15	1185 ± 45
4	10110 ± 115	115 ± 25	1185 ± 40
5	10120 ± 110	120 ± 20	1189 ± 40

Результати досліджень показали, що інвертазна, амілолітична і ліполітична активність зберігається в усіх серіях шроту, тобто технологічний режим отримання ліпофільного екстракту не руйнує водорозчинний біологічно активний комплекс пилку квіткового. Величини ферментативних видів активності у шроті та пилку квітковому були практично ідентичні, що доводить доцільність отримання ферментної субстанції «Поленаз» зі шроту пилку квіткового [32-34].

Відомо, що максимальна активність ферменту проявляється при певних значеннях рН реакційного середовища, а рН-стійкість ферментів має межі, при яких вони зберігають свою біологічну активність впродовж певного проміжку часу. Вище або нижче за ці межі відбувається різке зниження ензиматичної дії ферментів до повної їх інактивації. Інвертази з різних джерел сировини мають відмінності в максимумі активності в залежності від рН реакційного середовища [35]. Враховуючи даний факт, увага авторів при розробці субстанції «Поленаз» була приділена вивченню впливу на ці показники режиму технологічного процесу, правильного вибору і застосування технічного оснащення [32].

Авторами на підставі досліджень були визначені оптимальні параметри процесу отримання субстанції «Поленаз» (співвідношення сировина-екстрагент складало 1 : 5, час екстракції – 60 хв, кількість витяжок – 1) [35].

Відомо, що процес осадження ферментів під дією спиртів, ацетону, ефірів та інших речовин ґрунтується на властивості останніх знижувати діелектричну постійну середовища і змінювати її полярність. Це явище сприяє взаємодії молекул ферменту, втраті ним розчинності та випаданню його в осад. Тому однією з важливих стадій отримання ферментних препаратів є фракційне осадження органічним розчинником, використання якого дає можливість звільнитися від супутніх речовин і збільшити вихід субстанції. При цьому природа і об'єм органічного розчинника відіграють вирішальну роль. Авторами був обраний оптимальний розчинник і доведені умови осадження цільового продукту [29, 36].

Комплексом хроматографічних досліджень автори встановили переважну присутність інвертази у білковому комплексі ферментної субстанції «Поленаз».

Методом гелі-хроматографії була встановлена молекулярна маса основного ензиматичного компонента – інвертази. Високоєфективною рідинною хроматографією підтверджена присутність інвертази у субстанції. Встановлено, що до складу ферментної субстанції «Поленаз» входить 16 амінокислот, 7 із яких є незамінними, що підкреслює її терапевтичну цінність [29, 37].

На підставі проведених досліджень автори зробили висновок, що при приготуванні лікарських форм на основі ферментної субстанції необхідно передбачити її захист від руйнівної дії шлункового соку [28, 38].

Авторами вказаних публікацій на сучасному науковому рівні вивчення природної сировини були проведені технологічні дослідження пилку квіткового, в результаті яких встановлені його 2 основні стандартизовані біологічно активні субстанції – ліпофільний екстракт і ферментна субстанція «Поленаз» [39-41].

Наявність вільних сульфгідрильних груп, а також незамінних амінокислот у пилку квітковому характеризують його поживні властивості та біологічну цінність як білкової кормової добавки для використання на птахофабриках. Це враховувалося авторами при розробці технологій двох вказаних раніше субстанцій [42].

Автори довели, що пилку до складу корму можна вводити у незмінному вигляді або у вигляді гранульованого шроту з будь-яким наповнювачем. Представлялася доцільною розробка гранул із вмістом 50 % шроту пилку квіткового. Технологічний і хімічний аналіз отриманих гранул і їх сумішей із комбікормом відповідав існуючим ДСТУ до корму птахів. Запропонована схема годування курчат дозволила збільшити збереження поголів'я на 30 %, а також приріст на одну голову в середньому на 15 грамів. Автори зробили висновок, що відходи переробки пилку квіткового, тобто його шрот, можна застосовувати у виробництві високопродуктивного корму для птахівництва та в інших видах тваринницького господарства України [31].

На підставі досліджень за період з 1970 по 2019 рр. авторами створена аналітична нормативна документація і технологічні регламенти для виробництва близько 40 лікарських препаратів [43-50].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведено огляд наукових публікацій, присвячених розробці безвідходних технологій переробки продуктів бджільництва. Аналіз наукових досліджень показав, що отримання лікарських препаратів на основі продуктів бджільництва залишається актуальним напрямком сучасної фармації. Вагомий внесок у розвиток даної проблематики мали роботи наукової школи О. І. Тихонова по комплексній безвідходній переробці прополісу-сирцю і пилку квіткового з метою отримання стандартизованих біологічно активних субстанцій, необхідних для створення і виробництва лікарських препаратів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Апітерапія : досягнення та перспективи розвитку: матеріали III з'їзду апітерапевтів України (28-30 вересня 2006 р., м. Харків) / редкол. : В. П. Черних, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2006. – 448 с.
2. Апітерапія : погляд у майбутнє: матеріали II з'їзду апітерапевтів України (31 жовт. – 1 листоп. 2002 р., м. Харків) / редкол. : В. П. Черних, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних та ін. – Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2002. – 424 с.
3. Апітерапія : сьогодення та майбутнє фармації: матеріали IV з'їзду апітерапевтів України (12-13 травня 2011 р., м. Київ) / редкол. : Л. І. Боднарчук, В. П. Черних, О. І. Тихонов. – Х. : Оригінал, 2011. – 416 с.
4. Барсков, А. А. Разделение прополиса на фракции и изучение их антимикробной активности / А. А. Барсков, Н. И. Губкина, В. А. Талан // Фитонциды. – К., 1975. – С. 256–268.
5. Тихонов, О. І. Лікарські форми прополісу / О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 1987. – № 5. – С. 31–35.
6. Kuropatnicki, A. K. Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times / Andrzej K. Kuropatnicki, Ewelina Szliszka, Wojciech Krol // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/964149>
7. Dieterich, K. The analysis of bees waxinits several stages of formation and concerning the beeresin (propolis) / K. Dieterich // Pharmazeutische Post. – 1908. – Vol. 40. – P. 369.
8. Vauquelin, L. N. Analysis of the propolis or mastic of bees / L. N. Vauquelin // J. of Natural Philosophy, Chemistry and the Arts. – 1803. – Vol. 5. – P. 48–49.
9. Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis / M. Popova, V. Bankova, D. Butovska et al. // Phytochemical Analysis. – 2004. – Vol. 15. – P. 235–240. <https://doi.org/10.1002/pca.777>
10. Standard methods for Apis mellifera propolis research / Vassya Bankova, Davide Bertelli, Renata Borba et al. // J. of Apicultural Res. – 2019. – Vol. 58 (2). – P. 1–49. <https://doi.org/10.1080/00218839.2016.1222661>
11. Neti'kova', L. Czech ethanol-free propolis extract displays inhibitory activity against a broad spectrum of bacterial and fungal pathogens / L. Neti'kova', P. Bogusch, P. Heneberg // J. of Food Sci. – 2013. – Vol. 78. – P. M1421–M1429. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12230>
12. Using 20 % honey solution eye drops in patients with dry eye syndrome / Jurate Jankauskienė, Dalia Jarushaitiene, Violeta Čeksteryte et al. // J. of Apicultural Res. – 2007. – Vol. 46 (4). – P. 232–235. <https://doi.org/10.1080/00218839.2007.11101400>
13. Виноградова, Т. В. Прополис / Т. В. Виноградова, Г. П. Зайцева // Пчела и здоровье человека. – М., 1966. – С. 240–277.
14. Садовников, А. А. Технология изучения прополиса / А. А. Садовников. – М. : Россельхозиздат, 1983. – 30 с.
15. Ярних, Т. Г. Разработка технологии и исследование настойки прополиса: дис. ... канд. фармац. наук. – Х., 1988.
16. Применение продуктов пчеловодства в народном хозяйстве / А. И. Тихонов, Л. Н. Заикина, А. М. Котенко и др. – М., 1990. – 44 с.
17. Тихонов, О. І. Історія становлення бджільництва як галузі народного господарства та роль апітерапії в лікарському забезпеченні населення / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. С. Шпичак // Наук.-практ. журн. «Фітотерапія. Часопис». – 2016. – № 4. – С. 49–55.
18. Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatów propolisowych / A. I. Tichonow, T. G. Jarnych, W. P. Czernych, I. A. Zupaniec, S. A. Tichonowa; pod red. akademika A. I. Tichonowa. – Krakow: Drukarnia «Marka», 2005. – 274 s.
19. Пат. 484871 Российской Федерации, МКИ³ А 61 К 17/00. Способ получения биологически активных полифенольных соединений из прополиса / Тихонов А. И. – 2010178/28-13; заявл. 27.03.74; опубл. 25.09.75, Бюл. № 35.
20. Тихонов, А. И. Биологически активные субстанции прополиса / А. И. Тихонов, Д. П. Сало, В. И. Гриценко // Ценный продукт пчеловодства : прополис. – Бухарест, 1981. – С. 92–96.
21. Тихонов, О. І. Оптимізація технології біологічно активних фракцій прополісу / О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 1985. – № 1. – С. 45–47.
22. Оптимизация технологии настойки прополиса / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних, Л. Ф. Силаева, А. Г. Николайчук // Хим.-фармац. журн. – 1988. – № 2. – С. 226–227.
23. Тихонов, О. І. Розробка методу очистки від воску і технології одержання з прополісу біологічно активних препаратів / О. І. Тихонов // Фармац. журн. – 1984. – № 3. – С. 48–51.
24. Пат. 856075 Российской Федерации, МКИ³ А 61 К 35/64. Способ получения прополисного экстракта, обладающего противолучевым действием / А. И. Тихонов, В. А. Барабой, М. И. Маршук. – № 2697559; заявл. 18.12.78; зарегистр. 14.04.81.
25. Тихонов, А. И. Получение воска из прополиса / А. И. Тихонов, С. В. Явтушенко, И. Ачилов // Пчеловодство. – 1985. – № 5. – С. 32.
26. Mathematical design of the experiment in the development of technology of beeswax obtaining from propolis / O. I. Tykhonov, T. G. Yarnykh, S. O. Tykhonova et al. // J. of Global Pharma Technol. – 2018. – Vol. 10 (06). – P. 328–338.
27. Розроблення комплексної технології переробки бджолиного обніжжя / О. Тихонов, О. Котенко, С. Андреева та ін. // Тези доп. «I Конгрес світової федерації Українських фармацевтичних товариств» (27-29 травня, Львів). – 1994. – С. 111–112.
28. Тихонова, С. О. Лікарські препарати квіткового пилку / С. О. Тихонова // Фармац. журн. – 1999. – № 2. – С. 42–45.
29. Pyłek kwiatowy – obnoze pszcele w farmacji i medycynie. Teoria, zastosowanie, lecznicze: monografia / A. I. Tichonow, K. Sodza-wichny, S. A. Tichonowa, T. G. Jarnych. – Krakow : Aripol-Farma, 2008. – 273 s.
30. Котенко, О. М. Вивчення хімічного складу ліпофільного екстракту обніжжя бджолиного / О. М. Котенко // Вісник фармації. – 2004. – № 3 (39). – С. 32–37.
31. Рекомендации по использованию цветочной пыльцы в животноводстве (птицеводстве) : метод. рек. / А. И. Тихонов, С. В. Явтушенко, Т. Н. Будникова и др.; под ред. А. И. Тихонова. – К., 1987. – 5 с.
32. Інвертна активність деяких видів монофлорного пилку / О. І. Тихонов, П. І. Кабачний, О. С. Смирнова, Г. Ю. Меркур'єва // Фармац. журн. – 1990. – № 4. – С. 71–72.
33. Тихонова, С. О. Порівняльне вивчення фізико-хімічних властивостей ферментної субстанції «Поленаз» зі шроту та квіткового пилку / С. О. Тихонова // Фармац. журн. – 1999. – № 1. – С. 71–75.

34. A study of the physico-chemical properties of the enzyme substance of «Pollenase» (Article) / A. I. Tikhonov, A. S. Smirnova, T. G. Yarnykh, S. A. Skripnik // *Farmatsevtichnii Zhurnal*. – 1993. – Vol. 48, Issue 1. – P. 50–53.
35. Декларацийний патент України № 1672633, МПК⁵ А 61 К 37/58. Спосіб отримання препарату з бета-фруктофуранозидазною активністю / О. І. Тихонов, В. І. Кабачний, В. Т. Чернобай та ін. / (UA)48030; заявл. 04.01.88; опубл. 15.08.2002. Бюл. № 8.
36. Тихонов, А. И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольным соединением прополиса: дис. ... д-ра фармацевт. наук. – Х., 1983.
37. ВФС 42У-34-478-97. «Полленаза». Введена 30.07.97. – Х. : Фармакопейный комитет МЗ Украины, 1997. – 8 с.
38. Лікарські препарати продуктів бджільництва / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Смирнова та ін. // *Фармац. журн.* – 1991. – № 3. – С. 50–55.
39. Декларацийний патент України № 97126447, МПК⁶ А 61 К 35/64. Спосіб одержання ліпофільного екстракту обніжжа бджолиного / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. М. Котенко, Ю. В. Ковтун, С. О. Тихонова / (UA)25670A; Заявл. 30.12.97; Опубл. 30.09.98.
40. ТУ У.02010936-002-95. Липофильный экстракт цветочной пыльцы. Введен 01.06.95. – 9 с.
41. Тихонов, А. И. Создание готовых лекарственных средств с продуктами пчеловодства – актуальная задача фармации / А. И. Тихонов, С. В. Явтушенко, Т. Г. Ярных // *Апиакта XXIII*. – 1988. – № 4. – С. 108–111.
42. Дослідження жирнокислотного складу ліпофільного екстракту квіткового пилку / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. М. Котенко та ін. // *Вісник фармації*. – 1996. – № 3-4. – С. 40–43.
43. Аналіз асортименту вітчизняних препаратів для лікування вугрової хвороби та перспективи розробки гелю «Прополіс-АК» / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, С. Г. Бобро, О. С. Шпичак // *Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матеріали VI наук.-практ. конф. за міжнар. участю (25-26 жовтня 2018 р., м. Харків)*. – Х., 2018. – С. 179–182.
44. Вибір допоміжних речовин для стабілізації розчину очних крапель «Прополіс» та розрахунок їх осмолярності / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак, Т. В. Мартинюк // *Science and society: Proceeding of the 6th International conference (Hamilton, Canada, 3rd August 2018)*. – Hamilton, Canada, 2018. – P. 34–43.
45. Вибір оптимального фільтруючого матеріалу в технології очних крапель / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак та ін. // *Медицина XXI століття: перспективні та пріоритетні напрями наукових досліджень: збірник матер. міжнар. наук.-практ. конф. (м. Дніпро, 27-28 липня 2018 р.)*. – Дніпро : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. – С. 106–111.
46. Дослідження і вибір режиму стерилізації розчину очних крапель «Прополіс» та оцінка ефективності їх антимікробної дії / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. С. Шпичак, Л. В. Коношевич // *Медична наука та практика: виклики і сьогодення: збірник матер. міжнар. наук.-практ. конф. (Львів, 24-25 серпня 2018 р.)*. – Львів, 2018. – С. 63–69.
47. Дослідження мікробіологічних властивостей гелю «Прополіс-АК» / С. Г. Бобро, О. І. Тихонов, О. Г. Башура, Т. Г. Ярных // *Perspectives of science and education. Proceedings of the 3rd International youth conference (6th July, 2018)*. – SLOVO\WORD, New York, USA. – 2018. – P. 495–503.
48. Розробка технології крему з ліпофільним комплексом обніжжа бджолиного / О. М. Котенко, О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных та ін. // *Міждисциплінарний підхід до рішення естетичних проблем в практиці косметолога : матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (13 березня 2019 р., м. Харків) / за ред. проф. О. Г. Башури та проф. О. І. Тихонова*. – Х. : НФаУ, 2019. – С. 93–96.
49. Стабілізація каротиноїдів в мазі з ліпофільним екстрактом квіткового пилку / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярных, О. М. Котенко та ін. // *Вісник фармації*. – 1997. – № 1 (15). – С. 44–47.
50. The study of the specific toxicity of «Apiprost» capsules / V. M. Koval, T. G. Yarnykh, O. I. Tykhonov et al. // *J. of Pharmac. Sci. and Res.* – 2018. – Vol. 10. – № 9. – P. 2155–2159.

REFERENCES

1. Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I., Jarnykh, T. H. (2006). *Apiterapija: dosjaghennnja ta perspektyv yrozvytku: materialy III z'jzdu apiterapevtiv Ukrainy* (28-30. 09. 2006). Kharkiv: NFaU: Zoloti storinky, 448.
2. Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I., Jarnykh, T. H. (2002). *Apiterapiia: pohliad u maibutnie: Materialy II zizdu apiterapevtiv Ukrainy* (31.10-1.11. 2002). Kharkiv: NFaU: Zoloti storinky, 424.
3. Bodnarchuk, L. I., Chernykh, V. P., Tykhonov, O. I. (2011). *Apiterapiia: sohodennia ta maibutnie farmatsii: Materialy IV zizdu apiterapevtiv Ukrainy* (12-13. 05. 2011). Kyiv: Oryhinal, 416.
4. Barskov, A. A., Gubkina, N. I., Talan V. A. (1975). Razdelenie propolisa na frakcii i izuchenie ikh antimikrobnoi aktivnosti. *Fitoncidy*. Kyiv, 256–268.
5. Tykhonov, O. I. (1987). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 31–35.
6. Kuropatnicki, A. K., Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2013/964149>
7. Dieterich, K. (1908). The analysis of bees waxinits several stages of formation and concerning the bee resin (propolis). *Pharmazeutische Post*, 40, 369.
8. Vauquelin, L. N. (1803). Analysis of the propolis or mastic of bees. *A Journal of Natural Philosophy, Chemistry and the Arts*, 5, 48–49.
9. Popova, M., Bankova, V., Butovska, D., Petkov, V., Nikolova-Damyanova, B., Sabatini, A. G., Bogdanov, S. (2004). Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis. *Phytochemical Analysis*, 15, 235–240. <https://doi.org/10.1002/pca.777>
10. Vassya Bankova, Davide Bertelli, Renata Borba, ... Catiana Zampini (2019). Standard methods for Apis mellifera propolis research. *Journal of Apicultural Research*, 58(2), 1–49. <https://doi.org/10.1080/00218839.2016.1222661>
11. Netíková, L., Bogusch, P., & Heneberg, P. (2013). Czech Ethanol-Free Propolis Extract Displays Inhibitory Activity against a Broad Spectrum of Bacterial and Fungal Pathogens. *Journal of Food Science*, 78(9), M1421–M1429. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12230>
12. Jankauskiene, J., Jarushaitiene, D., Cheksteryte, V., & Rachys, J. (2007). Using 20% honey solution eye drops in patients with dry eye syndrome. *Journal of Apicultural Research*, 46(4), 232–235. <https://doi.org/10.1080/00218839.2007.11101400>

13. Vinogradova, T. V., Zaitceva, G. P. (1966). *Propolis. Pchela i zdorove cheloveka*. Moscow, 240–277.
14. Sadovnikov, A. A. (1983). *Tekhnologiia izucheniiia propolisa*. Moscow: Rosselkhozizdat, 30.
15. Yarnykh, T. H. (1988). Razrabotka tekhnologi i issledovanie nastoiki propolisa. *Doctor's thesis*. Kharkiv.
16. Tykhonov, O. I., Zaikina, L. N., Kotenko, A. M., Smirnova, E. S., Yarnykh, T. H. (1990). *Primenenie produktov pchelovodstva v narodnom khoziaistve*. Moscow, 44.
17. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S. (2016). *Naukovo-praktychnyi zhurnal «Fitoterapiia. Chasopys»*, 4, 49–55.
18. Tichonow, A. I., Jarnych, T. G., Czernych, W. P., Zupanic, I. A., Tichonowa, S. A. (2005). *Teoria i praktyka wytwarzania leczniczych preparatow propolisowych*. Khrakiv : Drukarnia «Marka», 274.
19. Tihonov, A. I. (1975). *Pat. 484871. Rossijskoj Federacii, MKI3 A 61K17/00. Sposob poluchenija biologicheski aktivnih polifenol'nyh soedinenij iz propolisa*.
20. Tihonov, A. I., Salo, D. P., Gritcenko, V. I. (1981). *Biologicheski aktivnye substantcii propolisa. Tcennyi produkt pchelovodstva: propolis*. Bucharest, 92–96.
21. Tykhonov, O. I. (1985). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 45–47.
22. Tykhonov, O. I., Iarnykh, T. G., Silaeva, L. F., Nikolaichuk, A. G. (1988). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2, 226–227.
23. Tykhonov, O. I. (1984). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 48–51.
24. Tykhonov, O. I., Baraboy, V. A., Marshuk, M. I. (1981). *Pat. 856075 Rossijskoj Federacii, MKI3 A 61K35/64. Sposob poluchenija propolisnogo jekstrakta, obladajushhego protivoluchevym dejstviem*.
25. Tykhonov, O. I., Iavtushenko, S. V., Achilov, I. (1985). *Pchelovodstvo*, 5, 32.
26. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Tykhonova, S. O., Shpychak, O. S., Koval, V. M., Kryskiv, O. S., Chan, T. M., Yuryeva, H. B. (2018). Mathematical design of the experiment in the development of technology of bees wax obtaining from propolis. *Journal of global Pharmatechnology*, 10(06), 328–338.
27. Tykhonov, O., Kotenko, O., Andreieva, S., Litka, V., Yarnykh, T., Sobolieva, V., Zhyvora, N. (1994). *Tezy dop. «I Konhres svitovoi federatsii Ukrainykykh farmatsevtichnykh tovarystv»* (27-29. 05. 1994). Lviv, 111–112.
28. Tykhonova, S. O. (1999). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 2, 42–45.
29. Tykhonova, O. I., Sodzawichny, K., Tykhonova, S. A., Yarnykh, T. H. (2008). *Pylek kwiatowy – obnoze pszcele w farmacji i medycynie. Teoria, zastosowanie, lecznicze: monografia*. Krakow: Apipol-Farma, 273.
30. Kotenko, O. M. (2004). *Visnyk farmatsii*, 3(39), 32–37.
31. Tykhonov, O. I., Javtushenko, S. V., Budnikova, T. N., Yarnykh, T. H., Strel'nikov, L. S., Kotenko, A. M., Avdonin, A. D. (1987). *Rekomendatsii po ispolzovaniiu cvetochnoi pyltcy v zhivotnovodstve (ptitsevodstve): metod. rek*. Kyiv, 5.
32. Tykhonov, O. I., Kabachnyi, P. I., Smyrnova, O. S., Merkur'ieva, H. Yu. (1990). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 4, 71–72.
33. Tykhonova, S. O. (1999). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1, 71–75.
34. Tykhonov, A. I., Smirnova, A. S., Yarnykh, T. H., Skripnik, S. A. (1993). A study of the physico-chemical properties of the enzyme substance of «Pollenase» (Article). *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 48(1), 50–53.
35. Tykhonov, O. I., Kabachnyi, V. I., Chernobai, V. T., ... Kotenko, O. M. (2002). *Pat. № 1672633. Deklaratsiynyi patent Ukrainy, MPK 5 A61K37/58. Sposib otrymannia preparatu z beta-fruktofuranozydaznoi aktyvnosti*.
36. Tykhonov, O. I. (1983). Razrabotka tekhnologi i issledovanie lekarstvennykh form s fenolnym soedineniem propolisa. *Doctor's thesis*. Kharkiv.
37. *VFS 42U-34-478-97*. (1997). «Pollenaza». Kharkiv: Farmakopeinyi komitet MZ Ukrainy, 8.
38. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Smyrnova, O. S., Merkurieva, H. Yu. (1991). *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 3, 50–55.
39. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Kotenko, O. M., Kovtun, Yu. V., Tykhonova, S. O. (1998). *Pat. № 97126447. Deklaratsiynyi patent Ukrainy № 97126447, MPK 6 A61K35/64. Sposib oderzhannia lipofilnoho ekstraktu obnizhzhia bdzholynoho*.
40. *TU U.02010936-002-95*. (1995). *Lipofilnyi ekstrakt cvetochnoi pyltcy*.
41. Tykhonov, A. I., Iavtushenko, S. V., Iarnykh, T. G. (1988). *Apiakta KhKhIII*, 4, 108–111.
42. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Kotenko, O. M., Kovtun, Yu. M., Zhyvora, N. V., Tykhonova, S. O. (1996). *Visnyk farmatsii*, 3-4, 40–43.
43. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Bobro, S. H., Shpychak, O. S. (2018). *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky : materialy VI naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* (25-26. 10. 2018). Kharkiv, 179–182.
44. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S., Martyniuk, T. V. (2018). *Science and society: Proceeding of the 6th International conference* (3. 08. 2018). Hamilton, Canada, 34–43.
45. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S., Kran, O. S., Tykhonova, S. O. (2018). *Medytsyna XXI stolittia: perspektyvni ta priorityetni napriam naukovykh doslidzhen: Zbirnyk materialiv mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* (27-28. 07. 2018). Dnipro: Orhanizatsiia naukovykh medychnykh doslidzhen «Salutem», 106–111.
46. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Shpychak, O. S., Konoshevykh, L. V. (2018). *Medychna nauka ta praktyka: vykyky i sohodennia: zbirnyk materialiv mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* (24-25. 08. 2018). Lviv, 63–69.
47. Bobro, S. H., Tykhonov, O. I., Bashura, O. H., Yarnykh, T. H. (2018). *Perspectives of science and education. Proceedings of the 3rd International youth conference* (6.07.2018). New York, USA : SLOVO\WORD, 495–503.
48. Kotenko, O. M., Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Zhyvora, N. V., Nosova, I. A. (2019). *Mizhdystyplinarnyi pidkhid do rishennia estehtychnykh problem v praktytsi kosmetoloha: materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* (13. 03. 2019). Kharkiv: NFaU, 93–96.
49. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Kotenko, O. M., Zhyvora, N. V., Kovtun, Yu. V., Tykhonova, S. O. (1997). *Visnyk farmatsii*, 1(15), 44–47.
50. Koval, V. M., Yarnykh, T. H., Tykhonov, O. I., Koshova, O. Yu., Bashura, O. H., Shpychak, O. S. (2018). The study of the specific toxicity of «Apiprost» capsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(9), 2155–2159.

Відомості про авторів:

Рухмакова О. А., д-р фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-8573-8965](https://orcid.org/0000-0002-8573-8965)

Олійник С. В., канд. фармац. наук, асистент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Котенко О. М., д-р фармац. наук, професор кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: kotenko.nphau@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6233-9841>

Герасимова І. В., канд. фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: iryna_herasymova@ukr.net. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0003-2794-5541](https://orcid.org/0000-0003-2794-5541)

Борщевська М. І., д-р фармац. наук, професор, керівник Департаменту з біотехнології, АТ «Фармак».

E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Information about authors:

Rukhmakova O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-8573-8965](https://orcid.org/0000-0002-8573-8965)

Oleinik S. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Kotenko O. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: kotenko.nphau@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6233-9841>

Herasymova I. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: iryna_herasymova@ukr.net. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0003-2794-5541](https://orcid.org/0000-0003-2794-5541)

Borshchevska M. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor, head of the Department of Biotechnology, JSC "Farmak".

E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Сведения об авторах:

Рухмакова О. А., д-р фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0002-8573-8965](https://orcid.org/0000-0002-8573-8965)

Олейник С. В., канд. фармац. наук, ассистент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Котенко А. М., д-р фармац. наук, профессор кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: kotenko.nphau@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6233-9841>

Герасимова И. В., канд. фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: iryna_herasymova@ukr.net. ORCID: [https:// orcid.org/0000-0003-2794-5541](https://orcid.org/0000-0003-2794-5541)

Борщевская М. И., д-р фармац. наук, профессор, руководитель Департамента по биотехнологии, АО «Фармак».

E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Надійшла до редакції 23.11.2019 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1:339.13.021:615.32

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.3>

В. Д. Рибачук, О. А. Рубан

Національний фармацевтичний університет, Україна

Маркетинговий аналіз порошків для нашкірного застосування (присипок), представлених на ринку України

Активний спосіб життя, заняття спортом, участь у туристичних походах та різноманітних змаганнях, а також виконання деяких видів фізичної праці можуть супроводжуватись травмуванням або пораненням. Це потребує негайної обробки антисептичними препаратами у формі примочок, гелів, мазей, кремів, аерозолів та порошків для нашкірного використання (присипок). Присипки, що застосовуються на ранових поверхнях, повинні володіти достатньою адгезивністю, затримуватись на поверхні та запобігати мікробній інвазії ран, володіти помірними адсорбуючими властивостями, знижувати відчуття болю, не піддаватися протеолітичному розщепленню, а також сприяти скороченню часу загоєння рани. Проте на теперішній час практично не існує препаратів у формі присипок, які б задовольняли всім зазначеним вимогам.

Мета. Провести аналіз зареєстрованих порошків для нашкірного застосування (присипок) для обґрунтування доцільності створення та організації виробництва нових вітчизняних препаратів в формі присипок на основі цеоліту природного (кліноптилоліту).

Матеріали та методи. У роботі використано перелік лікарських засобів складений за офіційними джерелами інформації, який опрацьовували методами узагальнення, систематизації, графічним та методами порівняльного і структурного аналізу.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту зареєстрованих лікарських препаратів та косметичних засобів у формі порошків для нашкірного застосування (присипок). Здійснено структурування відбраного переліку лікарських засобів за виробничою ознакою і складом. За виробничою ознакою – більшість лікарських та косметичних засобів вітчизняного виробництва (62,5 % та 70 % відповідно). Зареєстровані засоби є як моно- так і багатокomпонентними за складом.

Висновки. На фармацевтичному ринку відсутні препарати та косметичні засоби з цеолітом природним. Відсутність на українському ринку препаратів цеоліту природного (кліноптилоліту) вітчизняного виробництва свідчить про 100 % незайнятність даного сегменту ринку і відповідно про необхідність та доцільність упровадження на ринок нових вітчизняних препаратів на основі цеоліту природного в формі порошків для нашкірного застосування (присипок).

Ключові слова: фармацевтичний ринок; порошки для нашкірного застосування; присипки; цеоліт природний

V. D. Rybachuk, O. A. Ruban
National University of Pharmacy, Ukraine

The marketing analysis of powders for application on the skin presented at the market of Ukraine

An active lifestyle, sports, participation in hiking trips and various competitions, as well as performing certain types of physical labor can be accompanied by injury or trauma. This requires immediate treatment with antiseptic preparations in the form of lotions, gels, ointments, creams, aerosols, and powders for skin application (dusting powder). Dusting powders applied on the wound surfaces should have sufficient adhesiveness, settle upon the surface and prevent microbial invasion of wounds, have moderate adsorbing properties, reduce the feeling of pain, are not subject to proteolytic cleavage, and also reduce the healing time of the wound. However, at the present time there are practically no medicines in the form of a dusting powder that would satisfy all the requirements specified.

Aim. To analyze the powders registered for cutaneous application (dusting powders) in order to substantiate the feasibility of creating and organizing the production of new domestic medicines in the form of a dusting powder based on natural zeolite (clinoptilolite).

Materials and methods. In the work a list of medicines based on the official sources of information was used; the methods of generalization, systematization, graphic and methods of comparative and structural analysis were applied.

Results and discussion. The analysis of the pharmaceutical market of Ukraine concerning the range of the medicines and cosmetic products registered in the form of a powder for application on the skin (dusting powders) has been conducted. The structuring of the selected list of drugs by production characteristics and composition has been carried out. The results have shown that the majority of medicines and cosmetic products are of domestic production (62.5 % and 70 %, respectively). The products registered are both mono- and multicomponent in their composition.

Conclusions. There are no medicines and cosmetic products with natural zeolite at the Ukrainian pharmaceutical market. The absence of domestic zeolite preparations (clinoptilolite) at the Ukrainian market indicates 100 % freedom of this market segment and, therefore, the necessity and expediency of introducing new domestic medicines based on natural zeolite in the form of a powder for application on the skin to the market.

Key words: *pharmaceutical market; powder for application on the skin; natural zeolite*

В. Д. Рыбачук, Е. А. Рубан

Национальный фармацевтический университет, Украина

Маркетинговый анализ порошков для наружного применения (присыпок), представленных на рынке Украины

Активный образ жизни, занятия спортом, участие в туристических походах и различных соревнованиях, а также выполнение некоторых видов физического труда могут сопровождаться травмированием или ранением. Это требует немедленной обработки антисептическими препаратами в форме примочек, гелей, мазей, кремов, аэрозолей и порошков для кожного использования (присыпок). Присыпки, применяемые на раневые поверхности, должны обладать достаточной адгезивностью, задерживаться на поверхности и предотвращать микробную инвазию ран, владеть умеренными адсорбирующими свойствами, снижать чувство боли, не поддаваться протеолитическому расщеплению, а также способствовать сокращению времени заживления раны. Однако в настоящее время практически не существует препаратов в форме присыпок, которые бы удовлетворяли всем указанным требованиям.

Цель исследования. Провести анализ зарегистрированных порошков для кожного применения (присыпок) для обоснования целесообразности создания и организации производства новых отечественных препаратов в форме присыпок на основе цеолита природного (клиноптилолита).

Материалы и методы. В работе использован перечень лекарственных средств, составленный по материалам официальных источников информации, который обрабатывали методами обобщения, систематизации, графическим и методами сравнительного и структурного анализа.

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ ассортимента зарегистрированных на фармацевтическом рынке Украины лекарственных препаратов и косметических средств в форме порошков для наружного применения (присыпок). Осуществлено структурирование отобранного перечня лекарственных средств по производственному признаку и составу. По производственному признаку – большинство лекарственных и косметических средств отечественного производства (62,5 % и 70 % соответственно). Зарегистрированные средства являются как моно- так и многокомпонентными по составу.

Выводы. На фармацевтическом рынке отсутствуют препараты и косметические средства с цеолитом естественным. Отсутствие на украинском рынке препаратов с цеолитом природным (клиноптилолитом) отечественного производства свидетельствует о 100 % незанятости данного сегмента и соответственно о необходимости и целесообразности внедрения на рынок новых отечественных препаратов на основе цеолита природного в форме порошков для наружного применения (присыпок).

Ключевые слова: *фармацевтический рынок; порошки для наружного применения; присыпка; цеолит природный*

Вступ. Активний спосіб життя, заняття спортом, участь у туристичних походах та різноманітних змаганнях, а також виконання деяких видів фізичної праці можуть супроводжуватись травмуванням або пораненням. Тому гіперактивні діти, а в першу чергу підлітки, професійні спортсмени та представники певних професій відносяться до категорії людей, які знаходяться в групі з високим ризиком травмування. Пошкодження цілісності шкірного покриву людини, незалежно від розміру та глибини рани, потребує негайної обробки антисептиком або антимікробними препаратами, що дуже важливо для попередження інфікування ранової поверхні. Крім того, часто необхідно зменшити біль, оскільки рана може провокувати дискомфортні відчуття та заважати комфортному виконанню будь-якої діяльності. Для цього використовують фармацевтичні препарати у формі примочок, гелів, мазей, кремів, аерозолей та порошків. Спірним на сьогоднішній день залишається питання про найбільш зручну лікарську форму, що наноситься на рану, і невинувато рідко застосовуються з даною метою порошки для шкірного застосування (присипки) [1, 2].

Присипки – найдрібніший недозований порошок для зовнішнього застосування з розміром час-

ток < 100 мкм. До присипок, що застосовуються на ранові поверхні, висуваються особливі вимоги. Вони повинні володіти достатньою адгезивністю, затримуватись на поверхні та запобігати микробній інвазії ран, володіти помірними адсорбуючими властивостями, знижувати відчуття болю, не піддаватися протеолітичному розщепленню, а також сприяти скороченню часу загоєння рани [3]. На теперішній час практично не існує препаратів у формі присипок, які б задовольняли всім зазначеним вимогам [4]. Тому питання створення нових фармацевтичних препаратів у формі присипки, що задовольняють зазначеним вимогам, є актуальним для сучасної медицини та фармації.

Останнім часом у складі присипок застосовуються природні мінерали, які володіють найціннішими властивостями завдяки вмісту різноманітних макро- і мікроелементів. У фармацевтичній технології як офіційна допоміжна речовина використовується природна біла глина (каолін) [5, 6]. Однак не менш цінним за своїми властивостями є цеоліт природний. Цеоліт природний (клиноптилоліт) являє собою мінерал групи водних алюмосилікатів, що мають каркасну структуру, основними компонентами якої є іони лужних і лужноземельних металів. Він не розчиняється у воді

і біологічних рідинах організму, а також має високу адсорбційну та іонообмінну здатність, здатен вбирати в себе ексудат, патогенні мікроорганізми і токсини, очищуючи тим самим поверхню рани та полегшуючи її загоєння. Він також здатен витримувати термічну стерилізацію. Ці якості дозволяють застосовувати його як допоміжну речовину (формуотворювач) при розробці нових прописів сорбційно-активних лікарських форм [7-12].

На першому етапі створення нового препарату необхідно обґрунтувати доцільність фармацевтичної розробки шляхом аналізу сегменту препаратів в даній лікарській формі та з даною активністю. На теперішній час практично відсутні свіжі роботи, в яких представлений огляд зареєстрованих порошоків для наскірнього застосування (присипок), тому проведення даної роботи є доцільним.

Метою статті є проведення аналізу зареєстрованих порошоків для наскірнього застосування (присипок) для обґрунтування доцільності створення та організації виробництва нових вітчизняних препаратів у даній лікарській формі на основі цеоліту природного (кліноптилоліту).

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були зареєстровані на фармацевтичному ринку України порошки для наскірнього застосування (присипки). При дослідженні опрацьовували інформацію з «Державного реєстру лікарських засобів України» стосовно зареєстрованих в Україні ЕЛП, що представлено на офіційному сайті (станом на 01.01.2019), дані електронного довідника «Компендіум – лікарські препарати» [4, 13] та науково-практичні публікації за темою дослідження. Для їх опрацювання використані методи узагальнення, систематизації, графічний та методи порівняльного і структурного аналізу.

Результати та їх обговорення. На підставі аналізу відібраного переліку засобів у формі порошоків для наскірнього застосування (присипок) встановлено, що на вітчизняному ринку вони представлені 8 лікарськими препаратами та 50 косметичними засобами. Визначено, що наявні препарати згідно з АТС класифікацією належать до різних підгруп АТС групи D «Дерматологічні засоби». У таблиці наведені дані щодо розподілу лікарських засобів (ЛЗ) всередині фармакотерапевтичної групи D «Дерматологічні засоби» із визначенням кількості препаратів, які досліджувалися, та їх частки. На підставі даних внутрішньогрупового аналізу (табл.) слід зазначити, що ЛЗ-об'єкти

вивчення переважно рівномірно розподілені між підгрупами.

Перелік ЛЗ, який було визначено, проаналізовано залежно від країни-виробника ЛЗ. Відповідно до отриманих даних, лєвова частка з виробництва даних ЛЗ належить вітчизняному виробнику (62,5 %), серед яких 37,5 % є монокомпонентними ЛЗ («Присипка дитяча» (ПАТ «Вітаміни», ПАТ «Лубнифарм»), «Ксероформ» (ТОВ «Исток-Плюс»)), а решта комбіновані («Гентаксан» та «Гентасепт» (ПАТ «НВЦ «Борщівський ХФЗ»)). Закордонні препарати є переважно багатокомпонентними: «Банеоцин» (Компанія Sandoz, Австрія), «Тирозур» (Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Німеччина), «Кандід» (Glenmark Pharmaceuticals Ltd, Індія).

Аналіз ринку косметичних засобів у формі порошоків для наскірнього застосування (присипок) здійснювався з урахуванням торгових найменувань, країни і фірми виробника, а також основних споживчих характеристик продукції. За даними Державного реєстру санітарно-епідеміологічних висновків встановлено, що на січень 2019 року загальна номенклатура зареєстрованих в Україні засобів даної групи нараховує 50 найменувань, з яких 70 % вітчизняного виробництва, а решта – закордонного виробництва (рис. 1).

Постачання засобів у формі порошоків для наскірнього застосування (присипок) на ринок України здійснюється з 5 країн світу. Найбільша кількість продукції імпортується з Німеччини (5 найменувань від 5 виробників) та Італії (4 найменування від 2 виробників). Лідуючі позиції за кількістю представленої на косметичному ринку України продукції (іноземного виробництва) посідає «Pharmaceutical company Johnson & Johnson».

Найбільшу частину ринку вітчизняних косметичних засобів даної групи (40 %) посідає продукція ТОВ ПТФ «Фармаком» (Серія гігієнічних присипок «Пантенол-присипка»), друге місце (25,75 %) за обсягом торгових найменувань посідає ТОВ «Відродження» (присипки серії «Капітошка» та «Vedan»), а третє місце поділяють ТОВ «Красота і здоров'я» (серія «Дитяча присипка» з пантенолом та рослинними екстрактами) та ТОВ «Карапуз», маючи по 11,43 % (рис. 2).

Аналіз складу наявних на ринку присипок показав, що для їх виготовлення використовують мінеральні та рослинні порошкоподібні речовини – тальк, крохмаль, бентоніт, білу глину та ін. Вологопогли-

Таблиця

Структура досліджуваних ЛЗ за АТС-класифікацією

АТС код	Фармакотерапевтична група	Кількість ЛП	Частка, %
D01A	Протигрибкові препарати для місцевого застосування	1	12,5
D02A B	Препарати цинку	2	25
D06A X	Інші антибіотики для місцевого застосування	2	25
D06C	Антибіотики в комбінації з хіміотерапевтичними засобами	2	25
D08A X	Інші антисептики та дезінфектанти	1	12,5

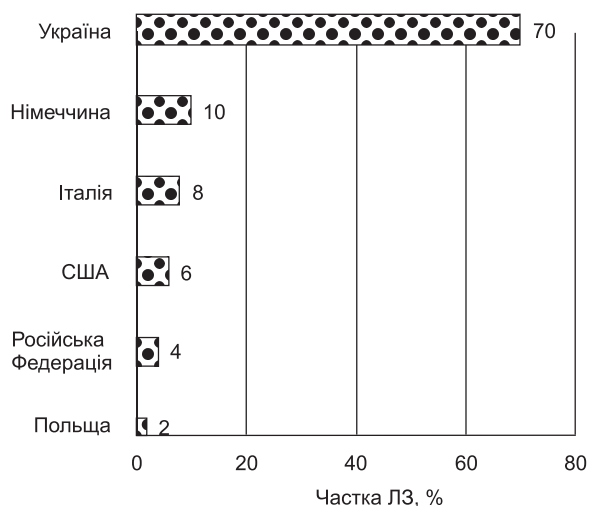


Рис. 1. Розподіл (%) зареєстрованих косметичних засобів у формі порошків для нашкірного застосування (присипок) за країною-виробником

наочі присипки готують на основі крохмалю та бентоніту, а для зменшення жиро- і потовиділення в основу присипки включають цинку та магнію оксид. У складі деяких присипок містяться діючі речовини, що володіють певною фармакологічною дією, насамперед, протизапальною (екстракт ромашки, череди та ін.), антибактеріальною (цинку бацитрацин, гентаміцину сульфат, неоміцину сульфат), протигрибковою (клотримазол, кислота саліцилова) та ранозагоювальною (тиротрицин, пантенол) [2]. Допоміжні речовини у складі присипок можуть проявляти і негативні властивості. Синтетичні сорбуючі полімерні матеріали можуть містити в своєму складі токсичні мономерні, які можуть чинити місцеву шкідливу дію. У той же час целюлоза, колаген, альгірати і ряд інших не забезпечують відтоку ранового вмісту, створюючи умови для концентрації мікрофлори на кордоні розподілу фаз «рана-пов'язка». Такі засоби можуть прилипати до рани, що також призводить до зниження терапевтичного ефекту. Традиційно використовували в присипках крохмаль, біла глина, тальк та інші також можуть викликати небажані побічні ефекти. Так, рослинні крохмалі, вбираючи шкірні виділення, набухають і тим самим закупорюють пори шкіри, викликаючи її подразнення. Тальк є гідрофобним і не володіє осмотичною активністю. Крім того, встановлено, що регулярне нанесення тальку на область геніталій впродовж життя підвищує ризик розвитку злоякісної пухлини ендометрію після менопаузи на 24 % [6].

Привертає увагу повна відсутність препаратів та косметичних засобів з цеолітом природним (кліноптилолітом) у формі порошків для нашкірного засто-

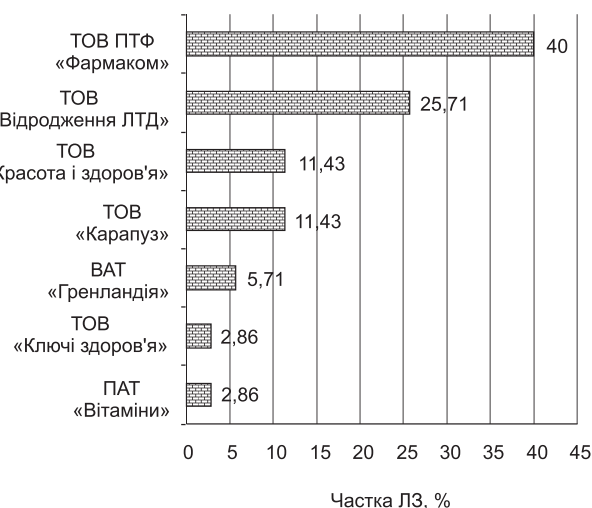


Рис. 2. Кількість пропозицій (%) зареєстрованих косметичних засобів у формі порошків для нашкірного застосування (присипок) вітчизняних виробників

сування (присипок). Таким чином, з огляду на поставлену мету досліджень очевидним є перспективність пошуку та впровадження фармацевтичних препаратів з цеолітом природним у формі порошків для нашкірного застосування (присипок) вітчизняного виробництва.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Розглянуто асортимент зареєстрованих в Україні лікарських препаратів та косметичних засобів у формі порошків для нашкірного застосування (присипок) за АТС-класифікацією, виробничою ознакою і складом.

2. Визначено, що фармацевтичні препарати у формі порошків для нашкірного застосування (присипок) входять до підгруп АТС групи D «Дерматологічні засоби», найбільшу кількість яких складають засоби вітчизняного виробництва (62,5 %). Аналіз ринку косметичних засобів дозволив встановити, що загальна номенклатура зареєстрованих в Україні порошків для нашкірного застосування (присипок) нараховує 50 найменувань, з яких 70 % вітчизняного виробництва, а решта – закордонного виробництва, що надходять з 5 країн світу.

3. Доведена відсутність на українському ринку препаратів цеоліту природного (кліноптилоліту) у формі порошків для нашкірного застосування (присипок), що свідчить про 100 % незайнятність даного сегменту ринку і відповідно про перспективність та доцільність упровадження на ринок нових вітчизняних препаратів на основі цеоліту природного в формі порошку для нашкірного використання (присипки) на основі цеоліту природного.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Травматология и ортопедия / под ред. : К. А. Егиазаряна, И. В. Сиротина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 576 с.
- Белоусов, Ю. Б. Избранные лекции по клинической фармакологии / Л. Б. Белоусов. – М. : «Медицинское информационное агентство», 2016. – 584 с.
- Данькевич, О. С. Присипка / О. С. Данькевич // Фармацевтична енциклопедія : вид. 3-тє / під ред. акад. НАНУ В. П. Черних. – К. : Моріон, 2016. – С. 1380.

4. Компендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – М. : МОРИОН, 2018. – 2270 с.
5. Тихонов, О. І. Аптечна технологія ліків / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних ; за ред. О. І. Тихонова. – Вінниця : Нова Книга, 2016. – 536 с.
6. Вязовая, Е. А. Влияние накожных аппликаций мелкодисперсной минеральной композиции / Е. А. Вязовая, И. А. Орловская, В. А. Козлов // Иммунол. – 2007. – № 6. – С. 338–342.
7. Тишков, Т. М. Современные вспомогательные вещества / Т. М. Тишков, А. В. Погребняк, Л. В. Погребняк // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22742> (дата обращения: 04.04.2019).
8. Присыпка в хирургической практике. Неоправданно забытая лекарственная форма? / А. В. Фролова, А. Н. Косинец, В. П. Булавкин и др. // Мед. журн. – 2009. – № 4. – С. 113–116.
9. Цеолиты в хирургии / А. М. Паничев, Н. И. Богомоллов, Н. П. Бгатова и др. – Владивосток : Изд-во ДВГТУ, 2004. – 120 с.
10. Котвицька, А. А. Препарати для зовнішньої терапії псоріазу на ринку України / А. А. Котвицька, В. В. Карло, А. В. Волкова // Проблеми соціальної гігієни, здоров'я і історії медицини. – 2015. – № 1. – С. 89.
11. Маркетингові дослідження ринку протигрибкових лікарських засобів для місцевого застосування / О. І. Тихонов, О. Є. Фролова, О. П. Гудзенко, С. В. Барнатович // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2016. – Т. 2, № 2. – С. 77–81. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.16.38>
12. Маркетинговый анализ средств для интимной гигиены, представленных на рынке Украины / Л. С. Петровская, И. И. Баранова, И. А. Лобова, Ю. А. Беспалая // Рецепт. – 2017. – № 1 (20). – С. 108–115.
13. Державний реєстр лікарських засобів України. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua/>

REFERENCES

1. Egiazariana, K. A., Sirotnina, I. V. (Eds.). (2016). *Travmatologiya ta ortopediya*. Moscow: GEOTAR-Media, 576.
2. Belousov, Iu. B. (2016). *Izbrannye lekcii po klinicheskoi farmakologii*. Moscow: "Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo", 584.
3. Dankevych, O. S. (2016). *Prysyпка. Farmatsevtichna entsyklopediya* (3-edition). Kyiv: "Morion", 1380.
4. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2018). *Kompendium 2018 – lekarstvennyye preparaty*. Kyiv: MORION, 2270.
5. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H. (2016). *Aptekha tekhnologiya likiv*. Vinnytsia: Nova Knyha, 536.
6. Viazovaia, E. A., Orlovskaiia, I. A., Kozlov, V. A. (2007). *Immunologiya*, 6, 338–342.
7. Tishkov, T. M., Pogrebniak, A. V., Pogrebniak, L. V. (2015). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 2-1. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22742>
8. Frolova, A. V., Kosinets, A. N., Bulavkin, V. P., Kunitckii, V. S., Sitnikov, V. P. (2009). *Meditsinskii zhurnal*, 4, 113–116.
9. Panichev, A. M., Bogomolov, N. I., Bgatova, N. P., Silkin, S. N., Gulkov, A. N. (2004). *Tseolity v khirurgii*. Vladivostok: Izd-vo DVGTU, 120.
10. Kotvitska, A. A., Karlo, V. V., Volkova, A. V. (2015). *Problemy sotcialnoi gigieny, zdravookhraneniia i istorii meditsyny*, 1, 89.
11. Tikhonov, O., Frolova, O., Gudzenko, O., & Barnatovych, S. (2016). Marketing research of antifungal drugs for local use. *Social Pharmacy In Health Care*, 2 (2), 77–81. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.16.38>
12. Petrovskaya, L., Baranova, I., Lobova, I., Bepalaya, Yu. (2017). "Recipe", 1 (20), 108–115.
13. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua>

Відомості про авторів:

Рибачук В. Д., канд. фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7887-0298>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Information about authors:

Rybachuk V. D., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of industrial technology of drugs, National University of Pharmacy. E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7887-0298>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), head of the Department of industrial technology of drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Сведения об авторах:

Рибачук В. Д., канд. фармац. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7887-0298>

Рубан О. А., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: ztl@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Надійшла до редакції 26.04.2019 р.

UDC 615.1:339.13.021:614.27(477.54)

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.10>

Sv. G. Moroz, A. S. Nemchenko, M. V. Podgaina, A. M. Lebedyn

National University of Pharmacy, Ukraine

The analysis of features of retail pharmaceutical market at the regional level

Aim. To analyze the current state of the retail pharmaceutical market and identify the typical trends in the development of pharmacy networks at the regional level in the Kharkiv region.

Materials and methods. For the study the data regarding the number of licensed drug retailers from the Licensure Register for compounding medicines (in pharmacy conditions), wholesale and retail sale of medicines in the Kharkiv region, statistical data, and legislative base of retail sale of medicines were used.

The general methods of scientific knowledge, such as analysis and synthesis, analogy and comparison; grouping method, graphical and statistical methods were used in the study.

Results and discussion. Based on the data of the Licensure Register for compounding medicines (in pharmacy conditions), wholesale and retail sale of medicines in the Kharkiv region the business entities engaged in the retail sales have been analyzed. The analysis of all licensees of drug retail sale in the region has been conducted, and they have been distributed according to the size of pharmacy networks: single, small, medium, big, large and mega networks. It has been found that about a half of the pharmaceutical retailers registered are represented by a single pharmacy network. By the number of retail points (pharmacy or pharmacy point) in the region small and big pharmacy networks dominate. The pharmacy networks, which sizes have structural features of monopoly, have been determined. The typical tendencies for cities and rural areas of the region have been shown. The changes concerning activity in the field of retail sale of medicines have been analyzed.

Conclusions. The analysis of the current trends of the development of pharmacy networks in the Kharkiv region has shown an ambiguous situation. On the one hand, the official data of the Register of places of wholesale and retail sale of medicines has indicated a fairly healthy competition at the retail pharmaceutical market of the region since only one pharmacy network has been registered among pharmacy mega-networks (which have more than 50 points of sales). On the other hand, in the region there are structural features of the monopoly of several pharmacy networks registered as different business entities, and have about 20-25 points of sales, however, in fact, they operate as a pharmacy mega-network with a number of retail points of sales of about 100. This situation is threatening in terms of monopolization and requires a significant legislative regulation.

Key words: retail pharmaceutical market; retail sale of pharmaceuticals; pharmacy network; retail outlet; pharmacy

С. Г. Мороз, А. С. Немченко, М. В. Подгайна, А. М. Лебедин

Національний фармацевтичний університет, Україна

Аналіз особливостей роздрібного фармацевтичного ринку на регіональному рівні

Мета роботи. Аналіз сучасного стану роздрібного фармацевтичного ринку та виявлення характерних тенденцій розвитку аптечних мереж на регіональному рівні у межах Харківської області.

Матеріали та методи. Для дослідження використані дані Ліцензійного реєстру з виробництва лікарських засобів (в умовах аптеки), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами по Харківській області щодо кількості ліцензіатів роздрібною торгівлі лікарськими засобами, статистичні дані, законодавча база з питань роздрібною торгівлі лікарськими засобами. У роботі використовувались загальні методи наукового пізнання: аналізу та синтезу, аналогії та порівняння; метод групування, графічний, статистичний методи.

Результати та їх обговорення. На підставі даних Ліцензійного реєстру з виробництва лікарських засобів (в умовах аптеки), оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами по Харківській області проаналізовано господарючі суб'єкти, що займаються роздрібною торгівлею. Проведено аналіз усіх ліцензіатів роздрібною торгівлі ЛЗ регіону та розподілено їх за розмірами аптечних мереж: одиночні, малі, середні, крупні, великі та мегамережі. Визначено, що близько половини зареєстрованих суб'єктів роздрібною торгівлі фармацевтичними товарами представлені одиночними аптечними мережами. За кількістю торгових точок у регіоні переважають малі та крупні аптечні мережі. Визначено ті мережі, розміри яких мають структурні ознаки монополізму. Показано тенденції, характерні для міст та сільських територій регіону. Проаналізовано зміни щодо ведення діяльності у сфері роздрібною реалізації лікарських засобів.

Висновки. Аналіз сучасних тенденцій розвитку аптечних мереж у Харківській області засвідчив неоднозначну ситуацію. З одного боку, офіційні дані Реєстру місць провадження діяльності з оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами вказують на досить здорову конкуренцію на роздрібному фармацевтичному ринку регіону, адже серед мегамереж (які мають у складі більше 50 торгових точок) зареєстрована лише одна аптечна мережа. З іншого, – у регіоні наявні структурні ознаки прихованого монополізму декількох аптечних мереж, які зареєстровані як різні суб'єкти господарювання і мають у своєму складі близько 20-25 торгових точок, проте фактично вони ведуть свою діяльність як мегамережі з кількістю торгових точок близько 100. Така ситуація є загрозливою з точки зору монополізації та потребує значного законодавчого врегулювання.

Ключові слова: роздрібний фармацевтичний ринок; роздрібною реалізація лікарських засобів; аптечна мережа; торгова точка; аптечний заклад

С. Г. Мороз, А. С. Немченко, М. В. Подгайна, А. Н. Лебедин
Национальный фармацевтический университет, Украина

Анализ особенностей розничного фармацевтического рынка на региональном уровне

Цель работы. Анализ современного состояния розничного фармацевтического рынка и изучение характерных тенденций развития аптечных сетей на региональном уровне в пределах Харьковской области.

Материалы и методы. Для исследования использованы данные Лицензионного реестра по производству лекарственных средств (в условиях аптеки), оптовой и розничной торговли лекарственными средствами по Харьковской области по количеству лицензиатов розничной торговли лекарственными средствами, статистические данные, законодательная база по розничной торговле лекарственными средствами.

В работе использовались общие методы научного познания: анализа и синтеза, аналогии и сравнения; метод группировки, графический, статистический методы.

Результаты и их обсуждение. На основе данных Лицензионного реестра по производству лекарственных средств (в условиях аптеки), оптовой и розничной торговли лекарственными средствами по Харьковской области проанализированы хозяйствующие субъекты, занимающиеся розничной торговлей. Проведен анализ всех лицензиатов розничной торговли лекарственными средствами региона и они распределены по размерам аптечных сетей: одиночные, малые, средние, крупные, большие и мегасети. Определено, что около половины зарегистрированных субъектов розничной торговли фармацевтическими товарами представлены одиночными аптечными сетями. По количеству торговых точек в регионе преобладают малые и крупные аптечные сети. Определены те сети, размеры которых имеют структурные признаки монополизма. Показаны тенденции, которые характерны для городов и сельских территорий региона. Проанализированы изменения по ведению деятельности в сфере розничной реализации лекарственных средств.

Выводы. Анализ современных тенденций развития аптечных сетей в Харьковской области выявил неоднозначную ситуацию. С одной стороны, официальные данные Реестра мест осуществления деятельности по оптовой и розничной торговли лекарственными средствами указывают на достаточно здоровую конкуренцию на розничном фармацевтическом рынке региона, ведь среди мегасетей (имеющих в составе более 50 торговых точек) зарегистрирована только одна аптечная сеть. С другой, – в регионе имеются скрытые структурные признаки монополизма нескольких аптечных сетей, которые зарегистрированы как различные субъекты хозяйствования и имеют в своем составе около 20-25 торговых точек, однако фактически они ведут свою деятельность как мегасети с количеством торговых точек около 100. Такая ситуация является угрожающей с точки зрения монополизации и требует значительного законодательного урегулирования.

Ключевые слова: розничный фармацевтический рынок; розничная реализация лекарственных средств; аптечная сеть; торговая точка; аптечное учреждение

Introduction. The pharmaceutical market is an important part of the pharmaceutical supply system in the country. In modern conditions, it performs many functions; among them one of the most important functions is social. All changes taking place in the economy of the country and the health sector have a particularly significant impact on the retail segment of the market. The pharmacy as the final link of a complex distribution network plays a key role in the pharmaceutical providing system of the population.

Pharmacy institutions are an element of the pharmaceutical market infrastructure formation, which have different character and directions of activity, organizational and legal forms, and types of property. One of the most important trends inherent to the domestic pharmaceutical market is development of processes of consolidation and concentration of pharmaceutical companies. Consolidation of pharmaceutical retail sales means that network pharmacies are united and absorb each other. Pharmacy networks (PN) are gradually becoming an important “players” at the domestic pharmaceuticals market. Particularly noteworthy is that today the retail pharmaceutical market of Ukraine has features of latent monopolization of PN. A similar situation is threatening from the pharmaceutical safety point of view.

A sufficient number of works is devoted to the analysis of functioning and development of pharmacy networks. In particular, O. V. Posilkina and Zh. V. Mala

studied the factors of PN competitiveness in Ukraine, as well as the experience of regulating of the PN activity in Ukraine and abroad [1-2]; modern directions of development of pharmacy networks were the subject of the research of Z. M. Mnushko and G. S. Babicheva [3]; the organizational and economic principles of development of pharmacy network business structures were defined in the work of L. Z. Kit [4].

The analysis of publications has shown that the work devoted to the study of regional peculiarities of the development of the retail pharmaceutical market is practically absent, and the issues of monopolization of PN at the regional level remain unclear.

The **aim** of the work is to analyze the current state of the retail pharmaceutical market and identify the typical trends in the development of pharmacy networks at the regional level in the Kharkiv region.

Materials and methods. For the study the data regarding the number of licensed drug retailers from the Licensure Register for compounding medicines (in pharmacy conditions), wholesale and retail sale of medicines in the Kharkiv region, statistical data, and legislative base of retail sale of medicines were used.

The general methods of scientific knowledge, such as analysis and synthesis, analogy and comparison; grouping method, graphical and statistical methods were used in the study.

Results and discussion. The Kharkiv region differs from others by concentration of all components of the pharmaceutical industry (education, science, production and sale of medicines). It allows solving the branch tasks in complex way, and is one of the flagships of pharmacy. The Kharkiv region occupies the 4th place by the concentration of pharmacy institutions among the regions of Ukraine. On average, one retail sale point (SP) in Ukraine has about 2 thousand inhabitants. The structure of SP distribution corresponds to the structure of the population by regions in general.

According to the Register of places of wholesale and retail sales of medicines, as of 2019, there are 367 business entities operating in the Kharkiv region representing by 1369 pharmacies. The general characteristics of the retail pharmaceutical market of the Kharkiv region are presented in Tab. 1

During the study PN were divided according to the classification: single, small (2-5 SP), medium (6-10 SP), big (11-25 SP), large (26-50 SP) and mega networks (more than 50 SP).

Data of Tab. 1 indicate that the structure of the retail pharmaceutical segment is presented by both single pharmacy institutions, which number is 188 (49.5 %), and pharmacies combined into PN. At the same time, the share of economic entities, including one SP, accounts for 13.7 % of all SP. These are business entities with private ownership, most of them are private limited liability companies.

The majority of business entities (50.5 %) are combined into PN, while the networks are dominated by small networks (38.9 %), including 401 SP, and it is 29.3 % of the total number of SP. The largest number of business entities in the Kharkiv region is represented by 2 SP – 22.5 % (12.3 % of the total number of SP). At the second place among PN there are large networks (10-25 SP), which make up 25.8 % of the total number of pharmacy institutions in the region. At the same time, six of these PN are represented by eleven SP: “Titan” Ltd. (“Zdorovia” network), “Pridneprovsk Pharmaceutical Company” Ltd., Pharmacy No. 308 Ltd., Pharmacy 216 Ltd., Konovalova – physical person, as well as the communal property pharmacy “Lozova Municipal Pharmacy Communal Enterprise”.

Comparison of the number of licensees and the number of places of their economic activity shows that each licensee has 3.7 times more places of activity than the number of licenses. This may indicate that most of the licensees have an extensive network of pharmacy institutions, i.e. they work in the pharmacy network format.

Big PN (26-50 SP) in the Kharkiv region, according to the License Registry, are only 7 entities: PF “Gamma-55”, PE “Pharmacy 2011”, PE “Farmarost 2011”, PE “Temp 2011”, “The low prices Pharmacy. Kharkiv” Ltd., the State wholesale-retail enterprise “Regional Pharmacy warehouse”, and the municipal enterprise “Municipal Pharmacy of Kharkiv”. Attention is drawn to the fact that the first four of the above mentioned entities belong to one network “Pharmacy 9-1-1”, and therefore, in total, they consist of 150 SP. According to the website of

this PN there are 237 pharmacy institutions in the structure in the Kharkiv region. Thus, there are structural signs of monopoly. A similar situation occurs with “Magnolia” Ltd., which is known as PN “The low prices Pharmacy”. In the Kharkiv region this PN is represented by several entities: “Magnolia” Ltd. (16 SP), “The low prices Pharmacy. Kharkiv” Ltd. (31 SP), “The low prices Pharmacy. Poltava” Ltd. (10 SP). In total, there are 57 SP; hence, this PN also refers to mega-networks.

“Astarta” Ltd. – a network “Family Pharmacy” belongs to mega-networks with 61 SP in number.

Table 1

The general characteristics of the retail pharmaceutical market of the Kharkiv region by types of pharmacy networks

Pharmacy network types	The number of sale points in the pharmacy network	The number of business entities (licensees)		The number of sale points	
		units	%	units	%
Single	1	188	49.5	188	13.7
Small	2	84	22.1	168	12.3
	3	34	8.9	102	7.5
	4	19	5.0	76	5.6
	5	11	2.9	55	4.0
Total		148	38.9	401	29.3
Medium	6	7	1.8	42	3.1
	7	4	1.1	28	2.0
	8	1	0.3	8	0.6
	9	2	0.5	18	1.3
Total		15	3.9	126	9.2
Big	11	6	1.6	66	4.8
	12	2	0.5	24	1.8
	14	1	0.3	14	1.0
	16	2	0.5	32	2.3
	17	3	0.8	34	2.5
	18	2	0.5	36	2.6
	19	1	0.3	19	1.4
	20	2	0.5	40	2.9
	21	1	0.3	21	1.5
	22	2	0.5	44	3.2
Total		21	5.5	355	25.9
Large	26	1	0.3	26	1.9
	31	2	0.5	62	4.5
	33	1	0.3	33	2.4
	34	1	0.3	34	2.5
	41	1	0.3	41	3.0
Total		7	1.8	238	17.4
Mega	61	1	0.3	61	4.5
In total		367	100.0	1369	100.0

Notes: Developed according to [5].

Analyzing the analytical data of the information portal "Apteka" (Pharmacy) and our own data it has been found that experts refer to PN having structural features of the monopoly position in the Kharkiv region (having more than 6 SP) the following PN:

- PN "Pharmacy 9-1-1", Kharkiv;
- PN "Zdorovia", Merefia;
- PN "Dobra pharmacy plus" Ltd., Kharkiv;
- PN of the State Wholesale and Retail Enterprise "Regional pharmacy warehouse", Vasishevo;
- PN "Dars-D" Ltd., Chuguev;
- PN of PE «Nika +», Kharkiv;
- PN EOF "Vesta", Vovchansk;
- PN of the Central District Pharmacy No. 131, Krasnokutsk;
- PN "Seb-Farm" Ltd, Kharkiv;
- PN of the Central District Pharmacy No. 114, Bliznyuki.

In general, according to expert estimates in the Kharkiv region there are 37 private networks that have 6 or more pharmacy institutions in their structure. This is the third indicator in Ukraine after the Kyiv and Dnipropetrovsk region.

The hidden monopolization of PN is extremely threatening; the creation of unfavorable conditions for individual entrepreneurs that do not meet the conditions of unfair competition, further destruction of communal and state pharmacy networks with their gradual elimination in the countryside will lead to final consolidation of 2-3 end beneficiaries at the retail pharmacy market. Moreover, they will decide the fate of manufacturers of pharmaceutical products and distributors [6].

Our further study was performed in the direction of analyzing the number of pharmacy institutions in the Kharkiv region by the administrative and territorial features (Fig.).

Apparently, most of the pharmacy institutions (49 %) are located in the cities of the region, 37 % are in urban villages, and only 14 % are active in villages. This ratio generally reflects the division of the urban and rural population in the region. Thus, in 2018 the city population was 2179.5 thousand people, while the rural population was 514.5 thousand people, i.e. the urban population was 4.2 times higher than the rural one.

When analyzing the division of pharmacy institutions by organizational and legal forms (Tab. 2) it has been found that half of the pharmacy institutions in the

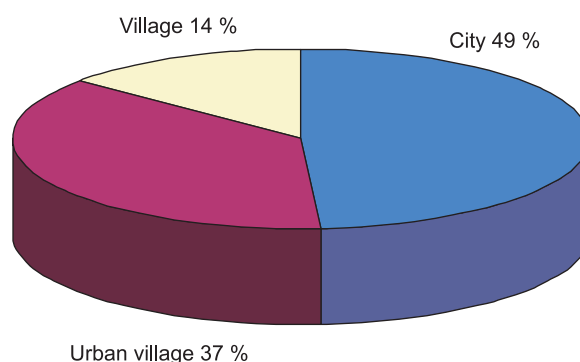


Fig. Division of pharmacy institutions in the Kharkiv region by the administrative and territorial features, 2019

region operate in the form of Ltd. At the same time, there are significant differences between their ratios in Kharkiv, where such an organizational and legal form prevails and makes up 58.8 %, and in the Kharkiv region where it is only 37.6 %. Almost the same share is occupied by individual entrepreneurs in the region – 37.9 %, while in Kharkiv they are only 10.3 %. In Kharkiv, a significant proportion is also occupied by private enterprises – 22.6 %. In addition, over the last 3 years there is a tendency towards a gradual decrease in the number of pharmacy institutions founded by private entrepreneurs in cities and their increase in rural areas.

Regarding division of pharmacy institutions of the region by types of ownership it can be argued that municipal and state pharmacies constitute 8 %; in Kharkiv their share is less – 6.4 %, while in the region – 9.9 %.

In order to provide competitive conditions for the retail sale of medicines, avoidance of monopolies concerning the most regions, it is currently proposed to make radical changes to functioning of business entities in the retail pharmaceutical market. Thus, three relevant draft laws were registered (Tab. 3).

At the same time, the documents submitted contain rather significant contradictions, in particular regarding the non-promotion of competition in the regional markets for the retail sale of medicines, the creation of geographical barriers for the entry of new business entities into the pharmacy market, and others.

Table 2

Division of pharmacy institutions of Kharkiv and the Kharkiv region by organizational and legal forms, 2019

Organizational and legal forms of pharmacy institutions	Kharkiv		Kharkiv region		Total	
	units	%	units	%	units	%
Limited Liability Company, Ltd.	440	58.8	237	37.6	677	49.1
Private enterprise	169	22.6	77	12.2	246	17.9
Physical person- entrepreneurs	77	10.3	239	37.9	316	22.9
Municipal enterprise	36	4.8	47	7.5	83	6.0
State enterprise	12	1.6	15	2.4	27	2.0
Other	14	1.9	15	2.4	29	2.1
Total	748	100	630	100	1378	100.0

Table 3

The analysis of changes in the legislation of Ukraine regarding the implementation of activities in the field of retail sales of medicines

Type of restrictions	The Draft Law "On Amendments to the Law of Ukraine "About Medicines" concerning providing the economic competition and protecting the rights of patients in the retail sale of medicines" (second edition)	The Draft Law "On Amendments to some legislative acts of Ukraine concerning the comprehensive cheapening of medicines for citizens and providing development of the domestic pharmaceutical industry"	The Draft Law "On amendments to some legislative acts of Ukraine on providing the effective competition and guaranteeing the rights of patients in the sphere of retail sale of medicines"
The minimum distance between pharmacies	300 m. The norm does not apply to pharmacies created in towns and villages or will be located in medical and preventive treatment, sanatorium-resort institutions and social protection institutions		Taking into account demographic indicators, economic factors, supporting transportation, as well as the density of the network of medical and preventive treatment and pharmacy institutions
Limitations on the number of pharmacies	Physical person- entrepreneurs, legal entities – no more than 4 pharmacies without restriction of pharmacy points within the administrative-territorial unit of the location of one of the pharmacies. Pharmacies located in the village are not taken into account. It is permitted: 8 pharmacies for business entities conducting activities related to the turnover of controlled substances; 15 pharmacies if the subjects are engaged in extemporaneous drug manufacturing or if it has 5 pharmacies in villages	The number of pharmacies in the same network can not be more than 2 % of the total number of the pharmacies registered (their structural subdivisions) within the region	
Qualification requirements	Physical person- entrepreneurs – must comply with the uniform qualification requirements for persons having the right to engage in the pharmaceutical activities; legal entities - at least one of the participants is a person who meets the uniform qualification requirements for persons having the right to engage in the pharmaceutical activity and should own at least 50% of the share in the authorized capital		The notion of the subject of management and the head of the pharmacy institution is differentiated; Any person will be able to open a pharmacy, but the head of the institution must necessarily meet the qualification requirements. Physical person- entrepreneurs – if the functions of the head of a pharmacy institution is performed directly, then it must also meet the qualification requirements; legal entities – in the executive body must be at least 1 person who has a complete higher education in the field of "Pharmacy", a certificate of a pharmacist-specialist and the certificate of awarding of a qualification category in this specialty

Notes: Developed according to [7-9].

Conclusions and prospects for further research.

Based on the foregoing, the following conclusions can be drawn:

- as of 2019, there are 367 business entities operating in the Kharkiv region, they represent 1369 pharmacies;
- by the number of the registered entities engaged in the drug retail trade almost half (49.5 %) are single pharmacies, 50.5 % of licensees, respectively, represent networks differed in sizes;
- the largest share among the PN in the region by the number of SP is small networks (up to 5 SP) – 29.3 % and big (11-25 SP) – 25.9 %. Each licensee has 3.7 times more places of activity than the number of licenses, and it indicates that most of them work in the form of networks;
- according to the License Registry in the Kharkiv region only one PN belongs to mega-networks and has 61 pharmacy institutions in its structure. At the same

time, there are other mega-networks with over 200 SP (17.3 % of the total number of SP in the region) at the pharmaceutical market of the region. Moreover, this situation is hidden since such licensees are not registered in the License Registry, i.e. the networks are divided into several business entities, which structure consists of only 20-25 SP. This situation is a direct threat to pharmaceutical safety at the market, and it requires state regulation;

- currently, significant changes are taking place in Ukraine to conduct activities in the retail pharmaceutical market in order to prevent further monopolization and provide competitive conditions, in particular to determine a minimum distance between pharmacies, limit the number of pharmacies per owner, establish qualification requirements for a pharmacy owner, organizational requirements.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Посилкіна, О. В. Дослідження тенденцій розвитку аптечних мереж в Україні і факторів їх конкурентоспроможності / О. В. Посилкіна, Ж. В. Мала // Вісник Національного університету «Львівська політехніка». Серія : Логістика. – Львів : Вид-во Львівської політехніки, 2018. – № 892. – С. 171–178.
2. Посилкіна, О. В. Аналіз досвіду регулювання діяльності аптечних мереж в Україні і за рубежом / О. В. Посилкіна, Ж. В. Мала // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матер. VI наук.–практ. конф. за міжнар. участю, (м. Харків, 25–26 жовт. 2018 р.). – Х., 2018. – С. 49–54.
3. Бабічева, Г. С. Аналіз сучасних напрямків розвитку ринкової діяльності аптечних підприємств / Г. С. Бабічева, З. М. Мнушко // Укр. журн. клін. та лабораторної медицини. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 7–11.
4. Кіт, Л. З. Чинники впливу на розвиток мережевих аптечних підприємницьких структур / Л. З. Кіт // Регіональна економіка. НАН України. ДУ «Інститут регіональних досліджень імені М. І. Долишнього НАНУ». – Львів, 2017. – № 4. – С. 110–120.
5. Офіційний сайт Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://dls.gov.ua/>
6. Пашков, В. Монополізація аптечних мереж : наслідки та перспективи / В. Пашков // Єженедельник «Аптека». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.apteka.ua/article/462221>
7. Про внесення змін до Закону України «Про лікарські засоби» щодо забезпечення економічної конкуренції та захисту прав пацієнтів при здійсненні роздрібною торгівлі лікарськими засобами : Законопроект (реєстр. № 8591) // Єженедельник «Аптека». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.apteka.ua/article/463538>
8. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо комплексного здешевлення ліків для громадян та забезпечення розвитку вітчизняної фармацевтичної галузі : Законопроект (реєстр. № 9372). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/GH78C00A.html
9. Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо забезпечення ефективної конкуренції та гарантування прав пацієнтів у сфері роздрібною торгівлі лікарськими засобами : Законопроект (реєстр. № 10211) // Єженедельник «Аптека». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://www.apteka.ua/article/497612>

REFERENCES

1. Posylkina, O. V., Mala, Zh. V. (2018). *Visnyk Natsionalnoho universytetu «Lvivska politekhniky»*. Seriiia : Lohistyka. Lviv : Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniky, 892, 171–178.
2. Posylkina, O. V., Mala, Zh. V. (2018). *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky: materialy VI naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu*, (25–26. 10. 2018). Kharkiv, 49–54.
3. Babicheva, H. S., Mnushko, Z. M. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 4 (1), 7–11.
4. Kit, L. Z. (2017). *Rehionalna ekonomika. NAN Ukrainy. DU «In-t rehionalnykh doslidzhen im. M. I. Dolishnoho NANU»*. Lviv, 4, 110–120.
5. *Ofitsiyni sait Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky*. (n.d.). Available at : <http://dls.gov.ua/>
6. Pashkov, V. (n.d.). *Ezhenedelnyk «Apteka»*. Available at : <https://www.apteka.ua/article/462221>
7. *Pro vnesennia zmin do Zakonu Ukrainy «Pro likarski zasoby shchodo zabezpechennia ekonomichnoi konkurentsii ta zakhystu prav patsientiv pry zdiisnenni rozdribnoi torhivli likarskymy zasobamy» : Zakonoproekt (reiestr. № 8591)*. (n.d.). Ezhenedelnyk «Apteka». Available at : <https://www.apteka.ua/article/463538>
8. *Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo kompleksnoho zdeshevlennia likiv dlia hromadian ta zabezpechennia rozvytku vitchyznianoï farmatsevtichnoi haluzi : Zakonoproekt (reiestr. № 9372)*. (n.d.). Available at : http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/GH78C00A.html
9. *Pro vnesennia zmin do deiakykh zakonodavchykh aktiv Ukrainy shchodo zabezpechennia efektyvnoi konkurentsii ta harantuvannia prav patsientiv u sferi rozdribnoi torhivli likarskymy zasobamy : Zakonoproekt (reiestr. № 10211)*. (n.d.). Ezhenedelnyk «Apteka». Available at : <https://www.apteka.ua/article/497612>

Informations about authors:

Moroz Sv. G., Candidate of Economics (PhD), associate professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4150-0741>

Nemchenko A. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1601-8881>

Podgaina M. V., Candidate of Pharmacy (PhD), associate professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2088-0469>

Lebedyn A. M., Candidate of Pharmacy (PhD), teaching assistant of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: alla_leb7@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8101-1056>

Відомості про авторів:

Мороз С. Г., канд. економ. наук, доцент кафедри організації та економіки фармацевції, Національний фармацевтичний університет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4150-0741>

Немченко А. С., д-р фармацев. наук, професор, завідувач кафедри організації та економіки фармацевції, Національний фармацевтичний університет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1601-8881>

Подгайна М. В., канд. фармацев. наук, доцент кафедри організації та економіки фармацевції, Національний фармацевтичний університет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2088-0469>

Лебедин А. М., канд. фармацев. наук, асистент кафедри організації та економіки фармацевції, Національний фармацевтичний університет. E-mail: alla_leb7@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8101-1056>

Сведения об авторах:

Мороз С. Г., канд. эконом. наук, доцент кафедры организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4150-0741>

Немченко А. С., д-р фармацев. наук, профессор, заведующая кафедрой организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1601-8881>

Подгайна М. В., канд. фармацев. наук, доцент кафедры организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: economica@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2088-0469>

Лебедин А. Н., канд. фармацев. наук, ассистент кафедры организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: alla_leb7@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8101-1056>

Надійшла до редакції 20.05.2019 р.

У. М. Датхаев, А. Р. Шопабаяева, Р. Б. Ержанова

Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова,
Республика Казахстан

Тенденции развития мирового фармацевтического рынка

Цель исследования – анализ тенденций развития мирового фармацевтического рынка и перспектив его развития.

Материалы и методы. Методы исследования – обзор литературных данных и обобщение материала, методы анализа и синтеза, маркетингового, системного, логико-структурного и сравнительного анализа, прогнозирования и программирования.

Результаты и их обсуждение. Определено, что в современных условиях на мировом фармацевтическом рынке огромное значение приобретает усиление взаимодействия между производственным, оптовым и розничным звеньями. Их нынешние взаимоотношения характеризуются постоянным поиском новых форм сотрудничества, что в сложившихся условиях вполне закономерно, так как оно должно быть взаимовыгодным и высокоэффективным, приносящим максимальную прибыль всем участникам товаропроводящей сети, с одной стороны, и максимально обеспечивать все потребности населения, с другой стороны. По результатам анализа статистических данных определено, что максимальный ежегодный прирост объемов фармацевтического рынка (107,0 %) достигнут в 2016 году, но в последние годы наблюдается его замедление. Изменение объемов рынка в среднем составляет 5–6 %. Анализ динамики мирового экспорта и импорта лекарственных средств характеризует динамику фармацевтического рынка (темпы прироста экспорта – 7,7 %, импорта – 10,1 %). Наблюдается мировая тенденция к увеличению объемов производства фармацевтической продукции (на 29 %), расходов на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (на 58 %), рыночной стоимости лекарственных средств по розничным ценам (на 24,1 %) и их оплаты по государственному медицинскому страхованию (на 298,48 %). Мировой тенденцией здравоохранения является увеличение расходов на генерические лекарственные средства (до 36 % от общего объема фармацевтического рынка). Темпы прироста объемов продаж лекарственных средств в стоимостном выражении в целом на мировом фармацевтическом рынке по терапевтическим группам не равномерны. К проблемам мировой фармации отнесено недостаточное количество научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, появление новых юридических и регуляторных ограничений, политическая напряженность и экономический кризис в мире.

Выводы. По результатам исследования установлены основные тенденции развития и недостатки мирового фармацевтического рынка. На основании анализа сформулированы ключевые задачи его развития.

Ключевые слова: лекарственные средства; фармацевтический рынок; экспорт; импорт; объем продаж

U. Dathayev, A. Shopabayeva, R. Erganova

Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov, Republic of Kazakhstan

Trends of the global pharmaceutical market development

Aim. To analyze trends of the global pharmaceutical market development and its prospects.

Materials and methods. The following methods of research were used: the review of literature data and generalization of the material, methods of analysis and synthesis, marketing, system, logical-structural and comparative analysis, forecasting and programming.

Results and discussion. It has been determined that in the present-day conditions the intensification of the interaction between production, wholesale and retail links is of great importance at the global pharmaceutical market. Their current relationships are characterized by a constant search for new forms of cooperation; it is quite logical today since they should be mutually beneficial and highly effective, bringing the maximum profit to all members of the commodity network, on the one hand, and maximally providing all the needs of the population, on the other hand. According to the results of the statistical data analysis, it has been determined that the maximum annual increase of the volume of the pharmaceutical market (107.0 %) was achieved in 2016, but in recent years it has been slowed down. The average market volume changes by 5–6 %. The analysis of the dynamics of the world exports and imports of medicines characterizes the dynamics of the pharmaceutical market (the growth rate of exports is 7.7 %, and imports – 10.1 %). There is a worldwide tendency to increase the volume of production of pharmaceutical products (by 29 %), research and development costs (by 58 %), the market value of medicines in retail prices (by 24.1 %), and their payment by the state medical insurance (by 298.48 %). The global trend of healthcare is to increase the cost of generic drugs (up to 36 % of the total pharmaceutical market). The growth rates of sales of medicines in terms of value in general at the world pharmaceutical market by therapeutic groups are uneven. The problems of world pharmacy include insufficient number of research and development work, the emergence of new legal and regulatory constraints, political tension and the economic crisis in the world.

Conclusions. According to the results of the study the main trends of development and disadvantages of the world pharmaceutical market have been identified. Based on the analysis the key tasks of its development have been formulated.

Key words: medicines; pharmaceutical market; export; import; sales

У. М. Датхаєв, А. Р. Шопабаяєва, Р. Б. Єржанова

Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова, Республіка Казахстан

Тенденції розвитку світового фармацевтичного ринку

Мета дослідження – аналіз тенденцій розвитку світового фармацевтичного ринку і перспектив його розвитку.

Матеріали та методи. Методи дослідження – огляд літературних даних і узагальнення матеріалу, методи аналізу і синтезу, маркетингового, системного, логіко-структурного і порівняльного аналізу, прогнозування і програмування.

Результати та їх обговорення. Визначено, що в сучасних умовах на світовому фармацевтичному ринку величезного значення набуває посилення взаємодії між виробничою, оптовою і роздрібною ланками. Їх нинішні взаємини характеризуються постійним пошуком нових форм співпраці, що на сьогоднішній день є цілком закономірним, так як вони повинні бути взаємовигідними і високоефективними, що принесе максимальний прибуток усім учасникам товаропровідної мережі, з одного боку, і максимально забезпечить усі потреби населення, з іншого боку. За результатами аналізу статистичних даних визначено, що максимальний щорічний приріст обсягів фармацевтичного ринку (107,0 %) досягнуто в 2016 році, але в останні роки спостерігається його уповільнення. Зміна обсягів ринку в середньому становить 5-6 %. Аналіз динаміки світового експорту й імпорту лікарських засобів характеризує динамічність фармацевтичного ринку (температура приросту експорту – 7,7 %, імпорту – 10,1 %). Спостерігається світова тенденція до збільшення обсягів виробництва фармацевтичної продукції (на 29 %), витрат на науково-дослідні та дослідно-конструкторські роботи (на 58 %), ринкової вартості лікарських засобів за роздрібними цінами (на 24,1 %) і їх оплати за державним медичним страхуванням (на 298,48 %). Світовою тенденцією охорони здоров'я є збільшення витрат на генеричні лікарські засоби (до 36 % від загального обсягу фармацевтичного ринку). Темпи приросту обсягів продажів лікарських засобів у вартісному виразі в цілому на світовому фармацевтичному ринку за терапевтичними групами є нерівномірними. До проблем світової фармації віднесено недостатню кількість науково-дослідних та дослідно-конструкторських робіт, появу нових юридичних і регуляторних обмежень, політичну напруженість і економічну кризу в світі.

Висновки. За результатами дослідження встановлені основні тенденції розвитку та недоліки світового фармацевтичного ринку. На підставі аналізу сформульовані ключові завдання його розвитку.

Ключові слова: лікарські засоби; фармацевтичний ринок; експорт; імпорт; обсяг продажів

Введение. Мировой фармацевтический рынок представляет собой объединение производителей, оптовых и розничных организаций, осуществляющих реализацию фармацевтической продукции; ученых, занимающихся разработкой новых лекарственных средств (ЛС); врачей, назначающих эти препараты, и пациентов, принимающих их для лечения заболеваний. В связи с большим количеством участников этот рынок подвержен постоянным изменениям, вызванным ростом спроса на медицинские услуги, а следовательно, и на ЛС, всплеском инфекционных и распространением хронических заболеваний, с появлением новых методов лечения, старением населения, повышением уровня ответственного самолечения и информированности населения и пр. [1].

Цель исследования – анализ тенденций развития мирового фармацевтического рынка и перспектив его развития.

Материалы и методы исследования. Методы исследования – обзор литературных данных и обобщение материала; методы анализа и синтеза, маркетингового, системного, логико-структурного и сравнительного анализа, прогнозирования и программирования.

Результаты и их обсуждение. По прогнозам компании «Deloitte» [2] к 2020 году затраты на охрану здоровья вырастут на 4,3 % и составят 8734,6 бил. долл. США, соответственно, будет наблюдаться и тенденция к увеличению общих расходов на ЛС (на 30 % по сравнению с 2013 годом) [3]. О чем свидетельствует и ежегодный прирост объемов фармацевтического рынка, максимум которого был достигнут в 2016 году

(107,0 % по сравнению с 2004 г.) [4]. Несмотря на это в последние годы наблюдается его замедление, а изменение объемов рынка в среднем составляет 5-6 % (рис. 1).

Динамичность фармацевтического рынка также характеризует и динамика мирового экспорта (температура прироста – 7,7 % по сравнению с 1990 г.) и импорта (на 10,1 %) ЛС. Как показывает статистика, наблюдается отрицательное сальдо торгового баланса (импорт фармацевтической продукции на мировом рынке превышает ее экспорт на 7,69 %) [5, 6, 7] (рис. 2), что свидетельствует о наводнении рынков импортной фармацевтической продукцией и об ущемлении интересов производителей страны, в которую поставляется продукция.

С другой стороны, положительная динамика импорта фармацевтической продукции напрямую зависит от увеличения объемов ее производства (на 29 % по сравнению с 2004 г.), расходов на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР) (на 58 %), рыночной стоимости ЛС по розничным ценам (на 24,1 %) и оплаты ЛС по государственному медицинскому страхованию – на 298,48 % (рис. 3) [8, 9, 10].

Мировой тенденцией, характеризующей фармацевтический рынок, является увеличение расходов на генерические ЛС (с 27 % до 36 % от общего объема фармацевтического рынка в 2017 году) при сокращении расходов на оригинальные препараты на 113 млрд долл. США, вызванное окончанием сроков патентной защиты, потерей исключительности и ограничением физической и ценовой доступности [7].

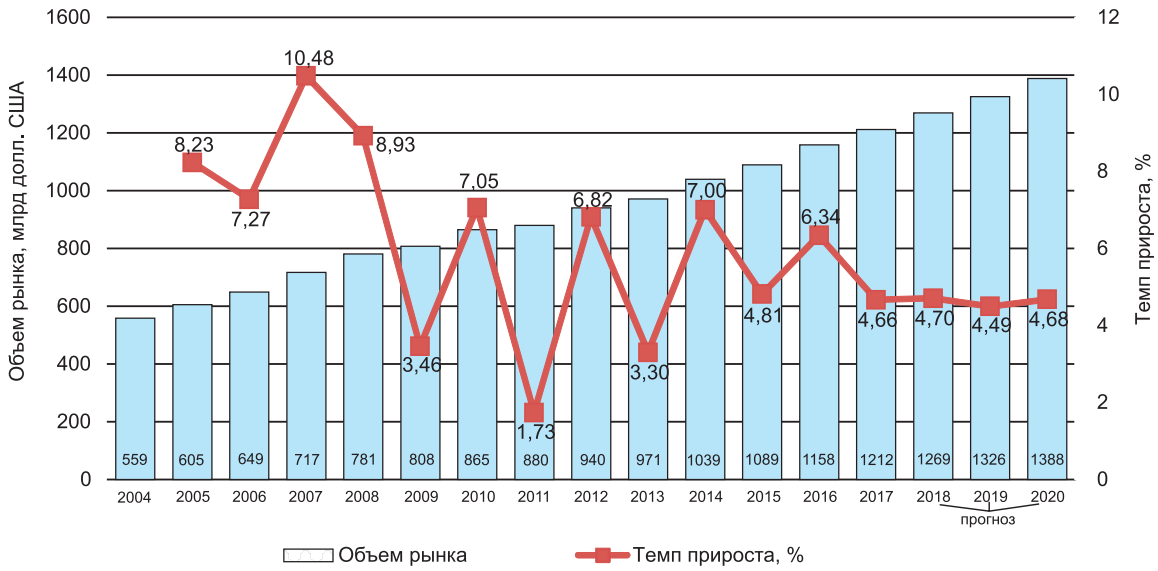


Рис. 1. Объем мирового фармацевтического рынка (2004-2020 гг.)

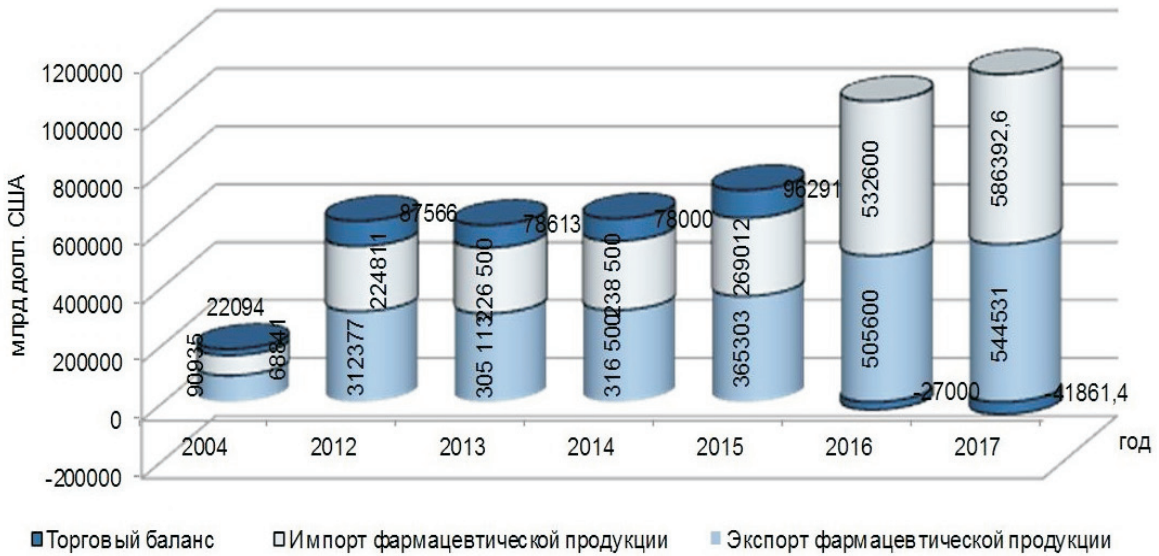


Рис. 2. Динамика развития экспортно-импортных отношений на мировом фармацевтическом рынке (2004-2017 гг.)

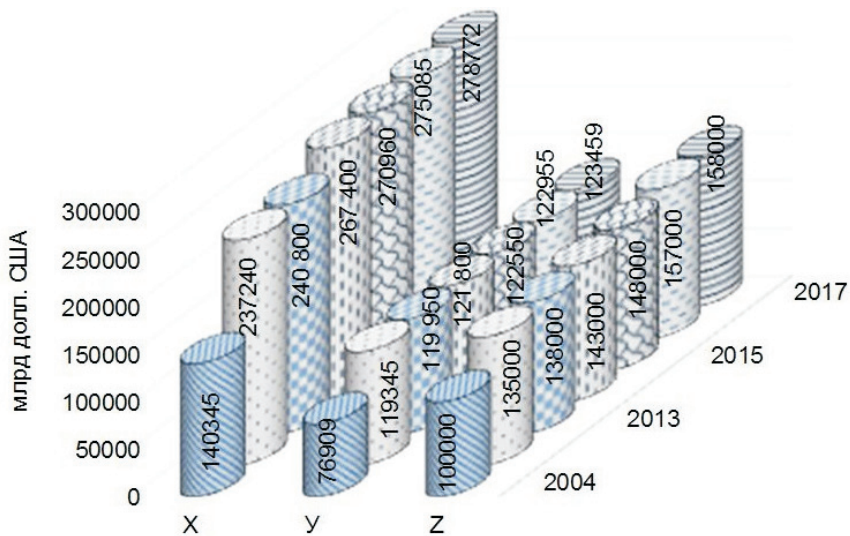
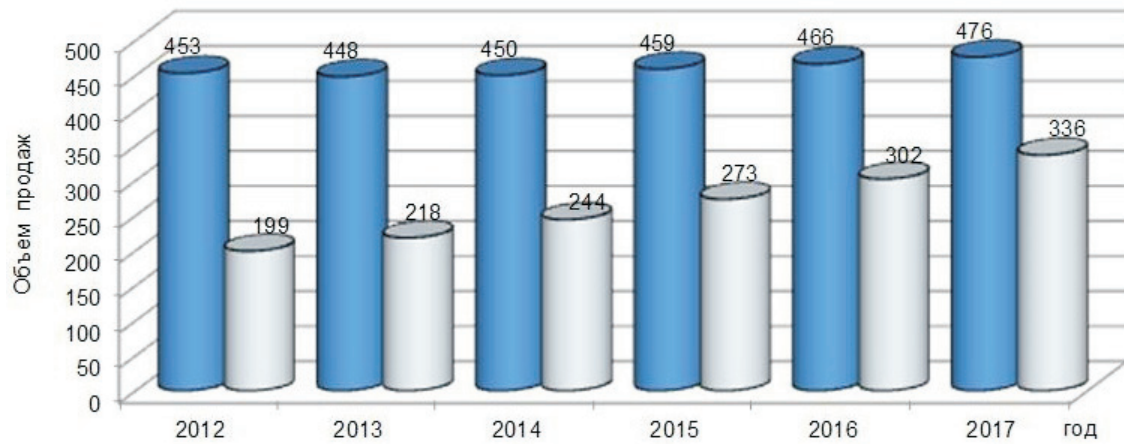


Рис. 3. Динамика рыночной стоимости фармацевтической продукции (X), затрат на государственное медицинское страхование (Y) и на НИОКР (Z) в мире с 2004 г. по 2017 г.



а) генерические ЛС



б) оригинальные ЛС

Рис. 4. Динамика объемов продаж ЛС, млн долл. США

Относительно распределения расходов на ЛС по сегментам мирового рынка можно сформулировать следующую динамику увеличения расходов:

- на оригинальные ЛС – на 30 % на развитых рынках и на развивающихся рынках на 87 %;
- на генерические препараты – на 5 % на развитых рынках и на развивающихся рынках на 69 % (рис. 4).

Анализ статистических данных свидетельствует о том, что генерические ЛС занимают большую долю рынка как в натуральном, так и в стоимостном выражении,

а по прогнозам в 2020 году их доля в общем объеме рынка составит около 63 %, в то время как доля оригинальных препаратов сократилась до 26 % (рис. 5) [8].

Темпы прироста объемов продаж ЛС в стоимостном выражении в целом на мировом фармацевтическом рынке по терапевтическим группам также не равномерны, среднегодовой рост противоопухолевых препаратов к 2020 году составит 12,5 %, дерматологических – на 10,4 %, ЛС для лечения заболеваний органов чувств – 7,7 %, противодиабетических – 6,8 %,

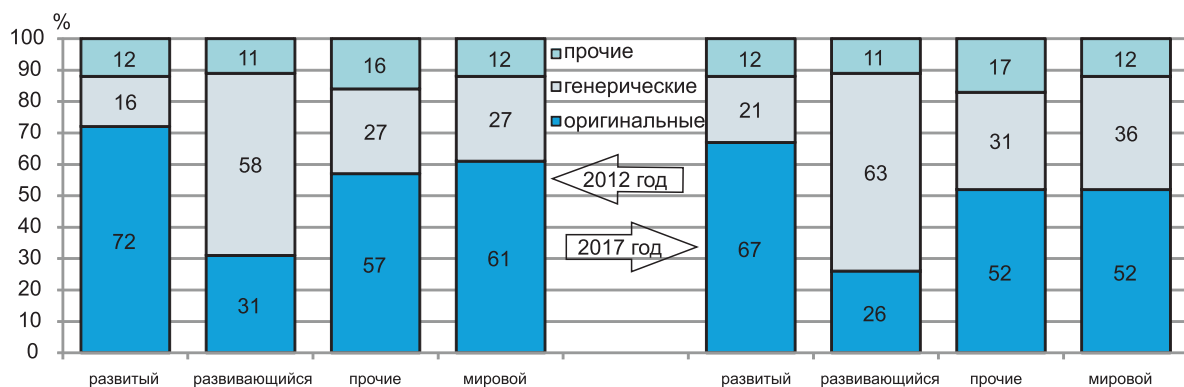


Рис. 5. Распределение ЛС по занимаемой доле на рынках [8]

вакцин – 5,1 %, остальные группы ЛС имеют незначительную динамику (бронхорасширяющие – 2 %, для лечения рассеянного склероза – 2 %, противоревматические – 1,6 %, антигипертензивные – 0,4 %) [6].

Выявленная ситуация объясняется расширением границ мирового фармацевтического рынка в основном за счет развивающихся стран, увеличением объемов генерических ЛС, ростом определенных заболеваний или появлением новых, созданием современных методов и подходов к лечению и т. д.

Обобщая все современные характеристики мирового фармацевтического рынка, можно отметить такие его особенности, как: высокую насыщенность рынка; усиление роли государственного регулирования системы здравоохранения (в т. ч. и фармацевтического сектора); увеличение расходов фармкомпаний на НИОКР и продвижение ЛС как на традиционных, так и на новых рынках; укрупнение фармацевтических компаний; снижение давления, связанного с потерей патентной защиты на оригинальные препараты на развитых рынках, и др.

К проблемам мировой фармации, выявленным на основании проведенного анализа, можно отнести недостаточное количество НИОКР, ухудшение репутации отрасли, появление новых юридических и регуляторных ограничений, политическую напряженность и экономический кризис в мире.

Из проблемных моментов и современных тенденций фармации вытекают и ключевые задачи ее развития, а именно: интенсификация НИОКР; усовершенствование подходов, методов и моделей инновационного развития фармации; привлечение дополнительных финансовых ресурсов на развитие отрасли; внедрение современных технологий продаж и маркетинга; сотрудничество с регуляторными органами с целью создания унифицированного и упрощенного нормативно-правового обеспечения функционирования отрасли; разработка новых методов диагностики заболеваний и ЛС с целевым механизмом действия; постоянное усовершенствование многоканальных форм сбыта фармацевтической продукции и появление но-

вых субъектов фармацевтического рынка; рост объемов производства и реализации генерических препаратов; повышение репутации отрасли, появление новых подходов к обучению персонала, задействованного на всех этапах жизненного цикла ЛС, а также разработка стандартов и сертификация деятельности всех субъектов фармацевтического рынка.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. На основании проведенного анализа, сформулированы основные тенденции, присущие мировому фармацевтическому рынку, а именно: колебания объемов рынка, увеличение экспорта и импорта лекарственных средств, рост объемов производства фармацевтической продукции и ее рыночной стоимости.

2. К проблемам мировой фармации, выявленным на основании проведенного анализа, относятся недостаточное количество НИОКР, ухудшение репутации отрасли, появление новых юридических и регуляторных ограничений, политическая напряженность и экономический кризис в мире.

3. Сформулированы особенности мирового фармацевтического рынка: высокая насыщенность рынка; усиление роли государственного регулирования системы здравоохранения (в т. ч. и фармацевтического сектора); увеличение расходов фармкомпаний на продвижение лекарственных средств, укрупнение фармацевтических компаний; снижение давления, связанного с потерей патентной защиты на оригинальные препараты на развитых рынках и др.

4. Определены перспективные направления развития фармации (безопасные стандартизированные процессы, позволяющие оказывать своевременную качественную медицинскую помощь; компетентные и квалифицированные сотрудники, эффективное применение новых технологий, постоянное усовершенствование многоканальных форм сбыта фармацевтической продукции и появление новых субъектов фармацевтического рынка; рост объемов производства и реализации генерических препаратов и др.).

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. 2018 Global health care sector outlook. [Electronic resource]. – Available at : <https://www2.deloitte.com/ru/ru/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/2017/global-health-care-sector-outlook.html>
2. World Industry Outlook, Healthcare and Pharmaceuticals, The Economic Intelligence Unit. [Electronic resource]. – Available at : <https://store.eiu.com/product/healthcare-world-outlook/>
3. Global Outlook for Medicines Through 2018 : доклад компании «IMS Institute for Health care Informatics». [Electronic resource]. – Available at : http://static.correofarmaceutico.com/docs/2014/12/01/informe_ims.pdf
4. Evaluate Pharma, 2015, World Preview 2015 outlook to 2020. [Electronic resource]. – Available at : <http://www.evaluategroup.com/public/reports/evaluatepharma-world-preview-2015.aspx>
5. United Nations Commodity Trade Statistics Database. [Electronic resource]. – Available at : <http://comtrade.un.org/db/ce/ceSnap-shot.aspx?cc=54&px=S3&y=2012&p=0&rg=1,2&so=9999>
6. Мировой фармацевтический рынок : состояние и тенденции. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.newchemistry.ru/letter.php?n_id=7812&cat_id=10&page_id=2
7. The Global Use of Medicines: Outlook through 2017. [Electronic resource]. – Available at : <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1501906.pdf>
8. Сапир, Е. В. Особенности мирового фармацевтического рынка и проблемы его освоения российскими компаниями / Е. В. Сапир, И. А. Карачев // Росс. внешнеэкономический вестник. – 2016. – № 8. – С. 97–111.

9. Word's Richest Countries. [Electronic resource]. – Available at : <http://www.worldsrichestcountries.com/top-pharmaceuticals-importers.html>
10. Major global pharmaceutical companies based on pharma. [Electronic resource]. – Available at : <http://www.statista.com/statistics/281306/major-global-pharmaceutical-companies-based-on-pharma-revenue-2014>
11. IMS Health. [Electronic resource]. – Available at : <http://www.oracle.com/us/products/applications/ims-health-170679.html>

REFERENCES

1. *2018 Global health care sector outlook*. (2018). Available at: <https://www2.deloitte.com/ru/ru/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/2017/global-health-care-sector-outlook.html>
2. *World Industry Outlook, Healthcare and Pharmaceuticals, The Economic Intelligence Unit*. (n.d.). Available at: <https://store.eiu.com/product/healthcare-world-outlook/>
3. *Global Outlook for Medicines Through 2018: доклад компании «IMS Institute for Health care Informatics»*. (2018). Available at: http://static.correofarmaceutico.com/docs/2014/12/01/informe_ims.pdf
4. *Evaluate Pharma, 2015, World Preview 2015 outlook to 2020*. (2015). Available at: <http://www.evaluategroup.com/public/reports/evaluatepharma-world-preview-2015.aspx>
5. *United Nations Commodity Trade Statistics Database*. (n.d.). Available at: <http://comtrade.un.org/db/ce/ceSnap-shot.aspx?cc=54&px=S3&y=2012&p=0&rg=1,2&so=9999>
6. *Mirovoy farmatsevticheskiy ryinok: sostoyanie i tendentsii*. (n.d.). Available at: www.newchemistry.ru/letter.php?n_id=7812 &cat_id=10&page_id=2
7. *The Global Use of Medicines: Outlook through 2017*. (2017). Available at: <http://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1501906.pdf>
8. Sapir, E. V., Karachev, I. A. (2016). *Rossiyskiy vneshneekonomicheskii vestnik*, 8, 97–111.
9. *Word's Richest Countries*. (n.d.). Available at: <http://www.worldsrichestcountries.com/top-pharmaceuticals-importers.html>
10. *Major global pharmaceutical companies based on pharma*. (n.d.). Available at: <http://www.statista.com/statistics/281306/major-global-pharmaceutical-companies-based-on-pharma-revenue-2014>
11. *IMS Health*. (n.d.). Available at: <http://www.oracle.com/us/products/applications/ims-health-170679.html>

Сведения об авторах:

Датхаев У. М., д-р фармац. наук, профессор, проректор по стратегическому и корпоративному развитию, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова
Шопабаяева А. Р., канд. фармац. наук, доцент кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова
Ержанова Р. Б., докторант кафедры организации, управления и экономики фармации и клинической фармации, Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-9425>.
E-mail: r.erzhanova@dari.kz

Information about authors:

Dathaev U., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, vice-rector for Strategic and Corporate Development, Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov
Shopabayeva A., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov
Erganova R., doctoral student of the Department of Organization, Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Kazakh National Medical University named after S. D. Asfendiyarov. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-9425>.
E-mail: r.erzhanova@dari.kz

Відомості про авторів:

Датхаев У. М., д-р фармац. наук, професор, проректор зі стратегічного та корпоративного розвитку, Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова
Шопабаяева А. Р., канд. фармац. наук, доцент кафедри організації, управління та економіки фармації та клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова
Ержанова Р. Б., докторант кафедри організації, управління та економіки фармації та клінічної фармації, Казахський національний медичний університет імені С. Д. Асфендіярова. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-9425>. E-mail: r.erzhanova@dari.kz

Надійшла до редакції 21.05.2019 р.

О. І. Висоцька¹, Л. В. Яковлєва², Т. О. Баглай²

¹ Навчально-науковий центр Українського тренінгового центру сімейної медицини
Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, Україна

² Національний фармацевтичний університет, Україна

Дослідження асортименту та визначення обсягів споживання антиретровірусних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України впродовж 2017-2019 років

Станом на 2017 рік від початку епідемії ВІЛ/СНІД було інфіковано 77,3 млн осіб по всьому світу та зафіксовано 35,4 млн смертей, пов'язаних з ВІЛ. Незважаючи на впровадження комплексу профілактичних та протиепідемічних заходів, Україна залишається другою країною у Східній Європі та Центральній Азії за тягарем епідемії ВІЛ-інфекції. Станом на кінець 2017 року лише 136 378 осіб (без урахування дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, ВІЛ-статус яких (дітей) остаточно не встановлений) знали про свій позитивний ВІЛ-статус та перебували на обліку у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ), зокрема 64,7 % (88 270 осіб) отримували антиретровірусну терапію (АРТ).

Мета роботи – дослідити асортимент лікарських засобів (ЛЗ) для АРТ (АТС-код J05A – Противірусні засоби прямої дії), які представлені на фармацевтичному ринку України, та проаналізувати споживання даної групи ЛЗ з метою оцінки повноти отримання необхідної терапії хворими.

Матеріали та методи. Представлені на фармацевтичному ринку України ЛЗ для АРТ (групи J05A) аналізували за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН». Для розрахунку споживання ЛЗ для АРТ використовували уніфіковану АТС/DDD-методологію, рекомендовану ВООЗ.

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що об'єми споживання антиретровірусних лікарських засобів збільшились у 2017-2019 роках. Виявлено, що за даними ВООЗ у світі налічується 52 міжнародні непатентовані назви (МНН), які можуть використовуватись для лікування ВІЛ/СНІД, з них 24 МНН зареєстровано в Україні, а активно використовувались у 2019 році тільки 15 МНН.

Висновки. За досліджуваній період з 2017 по 2019 рік визначена тенденція до збільшення споживання препаратів для АРТ. Але число осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом, які отримують АРТ, значно нижче від загальної кількості інфікованих.

Ключові слова: антиретровірусні лікарські засоби; антиретровірусна терапія; вірус імунодефіциту людини; споживання лікарських засобів; фармацевтичний ринок; встановлена добова доза

О. І. Vysotska¹, L. V. Iakovlieva², T. O. Bahlai²

¹ Educational and Research Center – Ukrainian Family Medicine Training Center of Bogomolets
National Medical University, Ukraine

² National University of Pharmacy, Ukraine

The study of the assortment and determination of volumes of consumption of antiretroviral drugs at the Ukrainian pharmaceutical market within 2017-2019

As of 2017, 77.3 million people were infected worldwide since the start of the epidemic, and 35.4 million deaths associated with HIV were recorded. Despite the introduction of a complex of preventive and anti-epidemic measures, Ukraine remains the second country in Eastern Europe and Central Asia by the indicator of the load rate (economic and social) of the HIV epidemic. As of the end of 2017, only 136,378 people (excluding children born to HIV-positive women, the HIV status of children had not been definitively determined) knew about their positive HIV status and were registered in healthcare institutions (HCI), in particular 64.7 % (88,270 people) received the antiretroviral therapy (ART).

Aim. To study the assortment of drugs presented at the pharmaceutical market of Ukraine for ART (ATC-code J05A – Direct-acting antiviral agents) and analyze the consumption of this group of drugs in order to assess the completeness of the necessary therapy to patients. Drugs for ART (J05A group) presented at the pharmaceutical market of Ukraine were analyzed according to the "Pharmstandard" analytical system of the pharmaceutical market research of the "MORION" Company. To calculate the drug consumption for ART a unified ATC/DDD-methodology recommended by the WHO was used.

Results and discussion. It has been found that the volumes of consumption of antiretroviral drugs (ARD) increase in 2017-2019. It has been determined that according to the WHO there are 52 international non-proprietary names (INNs) in the world that can be used to treat HIV/AIDS, among them 24 INNs are registered in Ukraine, and only 15 INNs are actively used in 2019.

Conclusions. For the period under review from 2017 to 2019 the tendency to increase the consumption of drugs for ART has been determined. But the number of people with the confirmed HIV status who receive ART is much lower than the total number of people infected with HIV.

Key words: antiretroviral drugs; antiretroviral therapy; human immunodeficiency virus; consumption of drugs; pharmaceutical market; defined daily dose

О. И. Высоцкая¹, Л. В. Яковлева², Т. А. Баглай²

¹ Учебно-научный центр Украинского тренингового центра семейной медицины Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца, Украина

² Национальный фармацевтический университет, Украина

Изучение ассортимента и определение объемов потребления антиретровирусных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины в течение 2017-2019 годов

По состоянию на 2017 год от начала эпидемии ВИЧ/СПИД было инфицировано 77,3 млн человек во всем мире и зафиксировано 35,4 млн смертей, связанных с ВИЧ. Несмотря на внедрение комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий, Украина остаётся второй страной в Восточной Европе и Центральной Азии по показателю величины нагрузки (экономической и социальной) эпидемии ВИЧ-инфекции. По состоянию на конец 2017 года только 136 378 человек (без учета детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами, ВИЧ-статус которых (детей) окончательно не установлен) знали о своём позитивном ВИЧ-статусе и пребывали на учете в учреждениях здравоохранения (УЗО), в частности 64,7 % (88 270 человек) получали антиретровирусную терапию (АРТ).

Цель работы – исследовать ассортимент лекарственных средств (ЛС) для АРТ (АТС-код J05A – Противовирусные средства прямого действия), которые представлены на фармацевтическом рынке Украины, и проанализировать потребление данной группы ЛС с целью оценки полноты получения необходимой терапии больными.

Материалы и методы. Представленные на фармацевтическом рынке Украины ЛС для АРТ (группы J05A) анализировали по данным аналитической системы исследования фармацевтического рынка «Фармстандарт» компании «Морион». Для расчёта потребления ЛС для АРТ использовали унифицированную АТС/DDD-методологию, которая рекомендована ВОЗ.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что объёмы потребления антиретровирусных лекарственных средств (АРВЛС) увеличиваются в 2017-2019 годах. Выяснено, что по данным ВОЗ в мире насчитывается 52 международных непатентованных названия (МНН), которые могут использоваться для лечения ВИЧ/СПИД, из них 24 МНН зарегистрировано в Украине, а активно использовалось в 2019 году только 15 МНН.

Выводы. За исследуемый период с 2017 по 2019 год установлена тенденция по увеличению потребления препаратов для АРТ. Но количество человек с подтвержденным ВИЧ-статусом, которые получают АРТ, значительно ниже от общего количества инфицированных.

Ключевые слова: антиретровирусные лекарственные средства; антиретровирусная терапия; вирус иммунодефицита человека; потребление лекарственных средств; фармацевтический рынок; установленная суточная доза

Вступ. Перша смерть, спричинена вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), зафіксована у 1959 році у Конго (підтвердження здійснили пізніше за збереженими зразками крові). Станом на 2017 рік від початку епідемії ВІЛ/СНІД було інфіковано 77,3 млн осіб по всьому світу та зафіксовано 35,4 млн смертей, пов'язаних з ВІЛ [1].

У кінці 1980-х років в Радянському Союзі синдром набутого імунодефіциту (СНІД) називали «чумою ХХ століття», тоді цю хворобу трактували як прояв буржуазної культури та розпусти. Але вже тоді були зафіксовані перші інфіковані на території СРСР. Не менш значним став випадок інфікування сотні дітей в Елісті Калмицької АРСР, який приховували ще майже рік [2].

Згідно з оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ) на теперішній час лише 79 % ВІЛ-інфікованих людей знають про свій статус. У 2018 році антиретровирусну терапію (АРТ) отримували 23,3 млн людей з ВІЛ у світі [3].

Незважаючи на впровадження комплексу профілактичних та протиепідемічних заходів, Україна залишається другою країною у Східній Європі та Центральній Азії за тягарем епідемії ВІЛ-інфекції [1]. За оцінними даними на початок 2018 р. в країні проживало

244 000 ВІЛ-позитивних людей. Кожен сотий громадянин України у віці від 15 до 49 років інфікований ВІЛ, що є одним із найвищих показників серед країн регіону. Впродовж 2018 р. в Україні щодня реєстрували 50 випадків захворювання на ВІЛ-інфекцію, 24 – захворювання на СНІД і дев'ять випадків смерті від хвороб, зумовлених СНІДом [4].

Згідно з офіційними статистичними даними за період 1987 – травень 2019 року у країні офіційно зареєстровано 341 084 випадки ВІЛ-інфекції серед громадян України, зокрема 114 487 випадків захворювання на СНІД і 49 751 випадок смерті від захворювань, зумовлених СНІДом [4].

Станом на 01.04.2019 р. укладах охорони здоров'я (ЗОЗ) під медичним наглядом перебувало 142 076 ВІЛ-інфікованих громадян України (показник 336,5 на 100000 населення), зокрема 46 987 хворих із діагнозом «СНІД» (111,3) [4].

Кількість осіб усіх вікових груп людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), в Україні за оцінними даними становила 203 000 осіб на кінець 2017 р. (без урахування анексованих територій АР Крим та тимчасово неконтрольованих Урядом України територій Донецької та Луганської областей). З них станом на кінець

2017 року лише 67,2 % (136 378 осіб, без урахування дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, ВІЛ-статус яких остаточно не встановлений) знали про свій позитивний ВІЛ-статус та перебували на обліку у ЗОЗ, зокрема 64,7 % (88 270 осіб) отримували антиретровірусну терапію (АРТ). Разом з тим, за останні п'ять років країна досягла значного прогресу в лікуванні ВІЛ-позитивних осіб. Охоплення антиретровірусною терапією зросло майже вдвічі (з 56 000 до 102 000 осіб), утримання на терапії через 12 і більше місяців від її початку зросло з 69 % до 88 % [4].

Основною причиною смерті у хворих на СНІД залишається туберкульоз – понад 50 % всіх випадків смерті від СНІДу. В Україні розроблена та діє до 2020 року Стратегія забезпечення сталої відповіді на епідемії туберкульозу, в тому числі хіміорезистентного, та ВІЛ-інфекції/СНІДу, яка була схвалена Кабінетом Міністрів України у 2017 році [4, 5].

Фахівці Центру громадського здоров'я МОЗ України (ЦГЗ) разом з національними та міжнародними експертами розробили Національну стратегію тестування на ВІЛ в Україні на 2019-2030 рр., яка спрямована на досягнення цілей Політичної декларації Генасамблеї ООН 2016 р. «Прискореними темпами до активізації боротьби з ВІЛ та припинення епідемії СНІДу до 2030 року». Документ базується на загальноприйнятих світових рекомендаціях і враховує напрями реформування вітчизняної системи охорони здоров'я [6].

Згідно з новими глобальними цілями Fast Track Об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) «90–90–90» в період до 2020 року необхідно досягти першого показника «90» – 90 % ЛЖВ повинні знати про свій позитивний ВІЛ-статус. Цей показник є відправною точкою для досягнення другого «90» – АРТ отримують 90 % від кількості тих осіб, які знають про свій позитивний ВІЛ-статус. Виконання третього «90» означає, що у 90 % тих пацієнтів, які отримують АРТ, повинно бути досягнуто зниження вірусного навантаження до невизначуваного рівня. Довгостроковими цілями 2030 року є «95–95–95» та припинення глобальної епідемії ВІЛ-інфекції [6].

Враховуючи велику поширеність ВІЛ/СНІД у світі та в Україні, зокрема епідемічний характер захворювання, небезпечність для життя і здоров'я, дуже важливою є вчасна і повна терапія даної групи пацієнтів.

Мета роботи – дослідити асортимент лікарських засобів (ЛЗ) для АРТ (АТС-код J05A – Противірусні засоби прямої дії), які представлені на фармацевтичному ринку України, та проаналізувати споживання даної групи ЛЗ з метою оцінки повноти отримання необхідної терапії хворими.

Матеріали та методи. Для аналізу асортименту ЛЗ для АРТ на фармацевтичному ринку України та у світі користувались ресурсами Центру співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів [7] та Державним реєстром лікарських засобів України [8].

Представлені на фармацевтичному ринку України ЛЗ для АРТ (групи J05A: J05AE, J05AF, J05AG, J05AR) аналізували за даними аналітичної системи дослідження фармацевтичного ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» [9].

Для розрахунку споживання ЛЗ для АРТ використовували уніфіковану АТС/DDD-методологію, рекомендовану ВООЗ. Як одиницю вимірювання споживання лікарських засобів використовували DDD (Встановлена добова доза (Defined Daily Dose)) з урахуванням АТС-коду, що характеризує показання до застосування [10].

Для розрахунків споживання користувались такими формулами:

$$DDDs = \frac{\text{Кількість препарату (г)}}{DDD \text{ (г)}}, \quad (1)$$

що означає кількість спожитих доз за певний період, у даному дослідженні – рік.

$$DDDs/1000 \text{ жителів/день} = \frac{DDDs \cdot 1000}{\text{чисельність населення} \cdot 365}, \quad (2)$$

що показує кількість DDDs певного ЛЗ, які були спожиті впродовж кожного дня однією тисячею людей з популяції впродовж року.

$$PDDs = \frac{\text{Кількість препарату (г)}}{\text{Середня добова доза, що призначається (г)}}, \quad (3)$$

$$PDDs/1000 \text{ жителів/день} = \frac{PDDs \cdot 1000}{\text{чисельність населення} \cdot 365}. \quad (4)$$

Показник PDDs, а з нього і показник PDDs/1000 жителів/день обраховувались при визначенні споживання тих препаратів, для яких не було визначено DDD Центром співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів [7].

У підсумку результати підрахунку показників PDDs/1000 жителів/день та DDDs/1000 жителів/день підсумовувались по кожній МНН.

У розрахунках використовували такі дані:

1) чисельність населення в Україні з даних Державної служби статистики України (2017 – 42485473, 2018 – 42269802, 2019 – 42153201) [11];

2) кількість зареєстрованих осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом із даних Центру громадського здоров'я МОЗ України [4] та Інформаційного бюлетеня № 50 «ВІЛ-інфекція в Україні», виданого у 2019 році [12] (2017 – 136 378, 2018 – 169 433, 2019 – 142 076).

Результати та їх обговорення. Аналіз обсягів споживання антиретровірусних лікарських засобів (АРВЛЗ) виявив тенденцію до їх збільшення у 2017-2019 роках (табл. 1).

Використовуючи дані по чисельності населення України та кількості зареєстрованих осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом, робимо розрахунок % населення, що має ВІЛ-статус по роках. У 2017 році – 0,32 %, 2018 – 0,40 %, 2019 – 0,34 %.

Також спостерігаємо, що тільки 0,15 % населення споживало ЛЗ для АРТ у 2017, 0,18 % – у 2018 та

Таблиця 1

Споживання препаратів для АРТ в Україні за 2017-2019 роки

МНН	Споживання (DDDs)			Споживання (DDDs/1000/день)		
	2017	2018	I-II кв 2019	2017	2018	I-II кв 2019
J05AE03 Ритонавір	9532,67	10743,14	30040,81	0,000615	0,000696	0,003959
J05AE08 Атазанавір	–	–	426180,00	–	–	0,056168
J05AE10 Дарунавір	46227,48	47614,51	60101,02	0,002981	0,003086	0,007921
J05AF01 Зидовудин	42408,00	32636,59	21488,00	0,002734	0,002115	0,002832
J05AF05 Ламівудин	1128746,18	651557,45	467562,48	0,072788	0,042231	0,061622
J05AF06 Абакавір	423163,33	273216,87	15848,57	0,027287	0,017709	0,002089
J05AF07 Тенофовір дизопроксил	1418617,61	824116,32	549326,99	0,091481	0,053415	0,072398
J05AG01 Невірапін	4620,00	336484,03	1680,00	0,000298	0,021809	0,000221
J05AG03 Ефавіренз	2158646,59	2263170,99	2572850,66	0,139203	0,146688	0,339087
J05AG04 Етравірін	5970,00	8550,00	6870,00	0,000385	0,000554	0,000905
J05AR01 Зидовудин і Ламівудин	3047337,13	5277094,11	943110,00	0,196512	0,342036	0,124297
J05AR02 Ламівудин і Абакавір	171930,00	2760902,49	885133,66	0,011087	0,178948	0,116656
J05AR03 Тенофовір дизопроксил і Емтрицитабін	2020038,02	6337726,64	4344944,31	0,130264	0,410781	0,572639
J05AR06 Емтрицитабін, Тенофовір дизопроксил і Ефавіренз	350460,00	8509277,10	2048430,00	0,022600	0,551531	0,269972
J05AR10 Лопінавір і Ритонавір	11461939,04	349842,40	3996380,07	0,739138	0,022675	0,526700
J05AR11 Ламівудин, Тенофовір дизопроксил і Ефавіренз	506370,00	354,18	–	0,032654	0,000023	–
Разом	22796006,05	27683286,82	16369946,57	1,470027	1,794297	2,157466

0,22 % у 2019 рр., а це означає, що тільки 46,9 % осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом отримували АРТ у 2017 році, 45 % – у 2018 році і 64,7 % – у 2019 році впродовж першого півріччя.

При розрахунках за іншим підходом отримуємо майже ідентичні результати (табл. 2). Наприклад, припускаємо, що кожен ВІЛ-інфікований повинен отримати одну дозу одного препарату для АРТ кожного дня впродовж року. Виходячи з цих даних, в Україні повинно було б бути спожито 49 777 970 (136 378 хворих × 365 днів) доз у 2017 році.

Всього за період 2017 року було спожито тільки 22 796 006,05 доз, що дорівнює 45,8 % від 100 %

потреби у препаратах даної групи, а також відповідає частці осіб з ВІЛ-статусом, які отримували лікування, від усіх зареєстрованих ВІЛ-інфікованих у 2017 році.

Станом на 01 квітня 2019 року було зареєстровано 142 076 ВІЛ-позитивних людей [4]. Розраховано, що за перше півріччя 2019 року вони повинні отримати 25 573 680 (142 076 хворих × 180 днів) DDDs АРВЛЗ. По факту визначено, що спожито тільки 16 369 946,57 DDDs, що вказує на те, що тільки 64,01 % ВІЛ-інфікованих отримували АРТ. За такою ж схемою розраховували відсоток хворих, які отримували АРТ у 2018 році (табл. 2).

Таблиця 2

Дані зі споживання АРВЛЗ ВІЛ-інфікованими особами

Рік	2017 р.	2018 р.	I-II кв. 2019 р.
Кількість осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом	136 378	169 433	142 076
Передбачувана кількість спожитих DDDs АРВЛЗ	49 777 970	61 843 045	25 573 680
Спожиті DDDs	22 796 006,05	27 683 286,82	16 369 946,57
% осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом, які отримали АРТ	45,8	44,76	64,01

Кількість зареєстрованих торгових назв АРВЛЗ в Україні за I-II квартал 2019 року

№	АТС-код	МНН (міжнародна транскрипція)	ТН 2019 р. (I-II кв.)	
			Зареєстровано	Використовується
J05AE Protease inhibitors/Інгібітори протеази				
1	03	Ritonavir/Ритонавір (RTV або/r)	2	2
2	07	Fosamprenavir/Фосампренавір (FPV)	2	–
3	08	Atazanavir/Атазанавір (ATV)	3	1
4	10	Darunavir/Дарунавір (DRV)	8	4
Всього ТН у групі			15	7
J05AF Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors/ Нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази				
5	01	Zidovudine/Зидовудин (ZDV), а також Азидотимідин (АЗТ)	11	2
6	02	Didanosine/Диданозин (ddl)	3	–
7	05	Lamivudine/Ламівудин (ЗТС)	13	4
8	06	Abacavir/Абакавір (ABC)	6	2
9	07	Tenofovir disoproxil/Тенофовір (TDF)	4	2
Всього ТН у групі			37	10
J05AG Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors/ Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази				
10	01	Nevirapine/Невірапін (NVP)	7	1
11	03	Efavirenz/Ефавіренз (EFV)	9	2
12	04	Etravirine/Етравірін (ETR)	2	2
13	05	Rilpivirine/Рилпівірін (RPV)	1	–
Всього ТН у групі			19	5
J05AR Antivirals for treatment of HIV infections, combinations/ Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації				
14	01	Zidovudine and Lamivudine/Ламівудин і Зидовудин	9	1
15	02	Lamivudine and Abacavir/Абакавір і Ламівудин (ABC/ЗТС або KVX)	4	3
16	03	Tenofovir disoproxil and Emtricitabine/Тенофовір і Емтрицитабін (TDF/FTC або TVD)	2	2
17	06	Emtricitabine, Tenofovir disoproxil and Efavirenz/ Емтрицитабін, Тенофовір і Ефавіренз	4	2
18	08	Emtricitabine, Tenofovir disoproxil and Rilpivirine	1	–
19	10	Lopinavir and Ritonavir/Лопінавір і Ритонавір (LPV/r)	7	6
20	11	Lamivudine, Tenofovir disoproxil and Efavirenz/ Ефавіренз, Ламівудин і Тенофовір (EFV/ЗТС/TDF)	2	–
21	12	Lamivudine and Tenofovir disoproxil	1	–
22	13	Lamivudine, Abacavir and Dolutegravir	2	–
23	14	Darunavir and Cobicistat	1	–
24	18	Emtricitabine, Tenofovir alafenamide, Elvitegravir and Cobicistat	2	–
Всього ТН у групі			35	14
Разом			106	36

За даними ВООЗ у світі налічується 52 міжнародні непатентовані назви (МНН), які можуть використовуватись для лікування ВІЛ/СНІД, з них 24 МНН зареєстровано в Україні, а активно використовувались у 2019 році тільки 15 МНН (табл. 3).

За даними Державного реєстру лікарських засобів України [8] у першому півріччі 2019 року зареєстровано

106 торгових назв (ТН) ЛЗ для АРТ. З них тільки 40 % (36 ТН) використовувались за I-II квартал 2019 року (дані системи «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» [9]).

У табл. 4 реально представлені ті МНН лікарських засобів та кількість їх ТН, які закуповувались державою та Центрами ВІЛ/СНІД для проведення АРТ у досліджуваний період.

Таблиця 4

Асортимент АРВЛЗ, реально представлених на фармацевтичному ринку
України впродовж 2017-2019 років

№	АТС-код	МНН (міжнародна транскрипція)	ТН		
			2017	2018	2019 (I-II кв.)
J05AE Protease inhibitors / Інгібітори протеази					
1	03	Ritonavir/Ритонавір (RTV або/r)	2	4	2
2	08	Atazanavir/Атазанавір (ATV)	–	–	1
3	10	Darunavir/Дарунавір (DRV)	4	4	4
Всього ТН у групі			6	8	7
J05AF Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors/ Нуклеозидні і нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази					
4	01	Zidovudine/Зидовудин (ZDV), а також Азидотимідин (АЗТ)	3	4	2
5	05	Lamivudine/Ламівудин (ЗТС)	8	7	4
6	06	Abacavir/Абакавір (ABC)	3	4	2
7	07	Tenofovir disoproxil/Тенофовір (TDF)	4	5	2
Всього ТН у групі			18	20	10
J05AG Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors/Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази					
8	01	Nevirapine/Невірапін (NVP)	1	5	1
9	03	Efavirenz/Ефавіренз (EFV)	2	5	2
10	04	Etravirine/Етравірін (ETR)	1	1	2
Всього ТН у групі			4	11	5
J05AR Antivirals for treatment of HIV infections, combinations/ Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації					
11	01	Zidovudine and Lamivudine/Ламівудин і Зидовудин	3	6	1
12	02	Lamivudine and Abacavir/Абакавір і Ламівудин (ABC/ЗТС або KVX)	1	6	3
13	03	Tenofovir disoproxil and Emtricitabine/ Тенофовір і Емтрицитабін (TDF/FTC або TVD)	2	4	2
14	06	Emtricitabine, Tenofovir disoproxil and Efavirenz/ Емтрицитабін, Тенофовір і Ефавіренз	1	6	2
15	10	Lopinavir and Ritonavir/Лопінавір і Ритонавір (LPV/r)	7	3	6
16	11	Lamivudine, Tenofovir disoproxil and Efavirenz/ Ефавіренз, Ламівудин і Тенофовір (EFV/ЗТС/TDF)	1	1	–
Всього ТН у групі			15	26	14
Разом			43	65	36

Кількість ТН, які представлені на фармацевтичному ринку України, зростала від 43 ТН у 2017 році до 65 ТН у 2018 році та знизилась до 36 ТН у першому півріччі 2019 року (табл. 4).

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. За період з 2017 року по 2019 рік визначена тенденція до збільшення споживання препаратів для АРТ з 1,47 DDDs/1000/день за 2017 рік до 1,79 DDDs/1000/день у 2018 році і до 2,18 DDDs/1000/день за I півріччя 2019 року. Але число осіб з підтвердженим ВІЛ-статусом,

які отримують АРТ, залишається нижчим від загальної кількості інфікованих. У I-му півріччі 2019 року цей показник склав 64,7 % від усіх ВІЛ-інфікованих.

2. В Україні у 2019 році зареєстровано 24 МНН АРВЛЗ, у світі існує 52 МНН, а реально на фармацевтичному ринку України представлено та використовується 15 МНН, представлених 36 ТН ЛЗ. Це може бути достатній асортимент для 100 % забезпечення АРТ усіх ВІЛ-позитивних осіб в Україні.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Статистика об'єднаної програми Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІД (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS)). [Електронний ресурс]. – Available at : <http://aidsinfo.unaids.org/> (дата звернення: 31.10.2019 р.)
2. Боброва, И. СПИД глаза не выест. Московский комсомолец. 27.03.2002. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <https://www.mk.ru/old/article/2002/03/27/169315-spид-glaza-ne-vyiest.html> (дата обращения: 31.10.2019 р.)
3. World Health Organization. Newsroom. Fact sheets. HIV/AIDS. [Електронний ресурс]. – Available at : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (date of access: 20.10.2019)
4. Центр громадського здоров'я МОЗ України. [Електронний ресурс]. – Available at : <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilnid/statistika-z-vilnidu> (дата звернення: 15.11.2019)

5. Розпорядження КМУ № 248-р від 22 березня 2017 р. Про схвалення Стратегії забезпечення сталої відповіді на епідемії туберкульозу, в тому числі хіміорезистентного, та ВІЛ-інфекції/СНІДу на період до 2020 року та затвердження плану заходів щодо її реалізації. [Електронний ресурс]. – Available at : <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/248-2017-%D1%80> (дата звернення: 15.11.2019)
6. Національна Стратегія тестування на ВІЛ в Україні: 2019-2030 роки / Центр громадського здоров'я. Київ, 2018. [Електронний ресурс]. – Available at : https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/Natsionalna_strategia_testuvannia_na_VIL_v_Ukraini_2019-2030.pdf (дата звернення: 08.11.2019)
7. Центр співпраці ВООЗ з методології статистичного аналізу лікарських засобів. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [Електронний ресурс]. – Available at : https://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (дата звернення: 08.11.2019)
8. Державний реєстр лікарських засобів України. Департамент фармацевтичної діяльності, Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України. [Електронний ресурс]. – Available at : <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 10.10.2019)
9. Система дослідження ринку лікарських засобів «Фармстандарт» компанії «Моріон». [Електронний ресурс]. – Available at : <http://www.pharmstandart.com.ua> (дата звернення: 10.10.2019)
10. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/ДДД-методологія): мет. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, А. В. Степаненко та ін. – К. : НФаУ, ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 32 с.
11. Державна служба статистики України. [Електронний ресурс]. – Available at : <http://www.ukrstat.gov.ua/> (дата звернення: 10.10.2019)
12. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 50 / І. Кузін, В. Марциновська, Ж. Антоненко; за ред. В. Курпіти. – Київ, 2019. – 112 с.

REFERENCES

1. *The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) statistics*. (n.d.). Available at: <http://aidsinfo.unaids.org/>
2. Bobrova, I. (2002). *SPID glaza ne vyest. Moskovskii komsomoletc*. Available at: <https://www.mk.ru/old/article/2002/03/27/169315-spид-glaza-ne-vyiest.html>
3. *World Health Organization. Newsroom. Fact sheets*. (n.d.). HIV/AIDS. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
4. *Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy*. (n.d.). Available at: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilnid/statistika-z-vilnidu>
5. *Rozporiadzhennia KМУ № 248-r vid 22 bereznia 2017 r.* (2017). Pro skhvalennia Stratehii zabezpechennia staloї vidpovidі na epidemii tuberkulozu, v tomu chysli khimiorезystentnogo, ta VIL-infektsii/SNIDu na period do 2020 roku ta zatverdzhennia planu zakhodiv shchodo yii realizatsii. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/248-2017-%D1%80>
6. *Natsionalna Stratehiia testuvannia na VIL v Ukraini: 2019-2030 roky*. (2018). Tsentr hromadskoho zdorovia. Kyiv. Available at: https://www.phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/Natsionalna_strategia_testuvannia_na_VIL_v_Ukraini_2019-2030.pdf
7. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. (n.d.). Available at: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/
8. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Departament farmatsevtychnoi diialnosti, Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua>
9. *Systema doslidzhennia rynku likarskykh zasobiv «Farmstandart» kompanii «Morion»*. (n.d.). Available at: <http://www.pharmstandart.com.ua>
10. Morozov, A. M., Iakovlieva, L. V., Stepanenko, A. V. (2013). *Vyvchennia spozhyvannia likarskykh zasobiv za anatomo-terapevtychno-khimichnoi klasyfikatsiiei ta vstanovlenymy dobovymy dozamy (ATC/DDD-metodolohiia): Metod. Rekomendatsii*. – Kyiv: NFAU, DETs MOZ Ukrainy, 32.
11. *Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy*. (n.d.). Available at: <http://www.ukrstat.gov.ua/>
12. Kuzin, I., Martsynovska, V., Antonenko, Zh., Kurpity, V. (Ed). (2019). *VIL-infektsiia v Ukraini. Informatsiyni biuleten № 50*. Kyiv, 112.

Відомості про авторів:

Висоцька О. І., канд. мед. наук, доцент, директор, Навчально-науковий центр Українського тренінгового центру сімейної медицини Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. E-mail: uafmed@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-8000>. Web of Science ResearcherID: AAE-9598-2019

Яковлева Л. В., д-р фармац. наук, професор, завідувачка кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>. ResearcherID: R-8174-2018

Баглай Т. О., асистент кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>. ResearcherID: AAF-2607-2019

Informations about authors:

Vysotska O. I., Candidate of Medicine (Ph. D), associate professor, director of the Educational and Research Center – Ukrainian Family Medicine Training Center of Bogomolets National Medical University. E-mail: uafmed@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-8000>. Web of Science ResearcherID: AAE-9598-2019

Iakovlieva L. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>. ResearcherID: R-8174-2018

Bahlai T. O., teaching assistant of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>. ResearcherID: AAF-2607-2019

Сведения об авторах:

Высоцкая О. И., канд. мед. наук, доцент, директор, Учебно-научный центр Украинского тренингового центра семейной медицины Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца. E-mail: uafmed@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5733-8000>. Web of Science ResearcherID: AAE-9598-2019

Яковлева Л. В., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>. ResearcherID: R-8174-2018

Баглай Т. А., ассистент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1390-8571>. ResearcherID: AAF-2607-2019

Надійшла до редакції 25.11.2019 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.254.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.18>

І. І. Шевцов

Національний фармацевтичний університет, Україна

Дослідження гормоноподібних властивостей гліоксирену

Мета роботи. Вивчити можливу взаємодію гліоксирену (нової сечогінної субстанції – похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) з нирковими рецепторами мінералокортикостероїдів. З'ясувати можливу роль дофаміноподібного впливу у реалізації ниркових ефектів гліоксирену, а також провести дослідження ефективності одночасного застосування інгібіторів дофамінових рецепторів та гліоксирену.

Матеріали та методи. В експерименті на щурах вивчено взаємодію гліоксирену з периферичними нирковими рецепторами дофаміну через вплив субстанції на діурез в умовах блокади таких рецепторів домперидоном (блокатором периферичних рецепторів дофаміну) дозою 50 мг/кг. Визначались діурез, екскреція натрію і калію впродовж 2 годин. Досліджено вплив гліоксирену на рецептори мінералокортикоїдів на тлі часткової блокади цих рецепторів спіронолактоном перорально дозою 20 мг/кг. Досліджені водний діурез, екскреція натрію і калію за 2 години.

Результати та їх обговорення. Встановлені стимуляція гліоксиреном водного діурезу внаслідок посилення ниркового кровотоку, активація натрійурезу внаслідок пригнічення реабсорбції натрію в результаті впливу на епітелій каналців нефрону, стимуляція натрійурезу і зниження калійурезу внаслідок пригнічення секреції альдостерону в надниркових залозах.

Висновки. Гліоксирен має властивості агоніста ниркових рецепторів дофаміну, оскільки спричиняє ниркові ефекти, властиві дофаміну і пов'язані з активацією периферичних дофамінових рецепторів. Гліоксирен не є антагоністом ниркових рецепторів альдостерону.

Ключові слова: гліоксирен; похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти; діуретична активність; агоніст ниркових рецепторів дофаміну; конкурентний антагоніст альдостерону

I. I. Shevtsov

National University of Pharmacy, Ukraine

The study of hormone-like properties of glioxyren

Aim. To study the possible interaction of glioxyrene (a new diuretic substance – a derivative of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid) with renal receptors of mineralocorticosteroids; to find out the possible role of the dopamine-like effect in the renal effects of glioxyren, as well as study the effectiveness of the simultaneous use of inhibitors of dopamine receptors and glioxyren.

Materials and methods. In the experiment in rats the interaction of glioxyren with peripheral renal receptors of dopamine was studied through the effect of the substance on diuresis under blockade of these receptors with domperidone (a blocker of peripheral receptors of dopamine) in the dose of 50 mg/kg. Diuresis, excretion of sodium and potassium were determined for 2 hours. The effect of glioxyren on the receptors of mineralocorticoids on the background of the partial blockade of these receptors by spironolactone in the oral dose of 20 mg/kg was studied. Water diuresis, excretion of sodium and potassium was studied for 2 hours.

Results and discussion. It has been found that there is the stimulation of water diuresis with glioxyrene as a result of strengthening of the renal blood flow, activation of sodium excretion due to inhibition of sodium reabsorption as a result of the effect on the epithelium of the nephron tubules, stimulation of natriurea and reduction of potassium due to inhibition of aldosterone secretion in the adrenal glands.

Conclusions. Glioxyren has the properties of a dopamine renal receptor agonist as it causes renal dopamine-specific effects associated with the activation of peripheral dopamine receptors. Glioxyren is not an aldosterone renal receptor antagonist.

Key words: glioxyren; derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid; diuretic activity; dopamine-renal receptor agonist; antagonist of aldosterone

И. И. Шевцов

Национальный фармацевтический университет, Украина

Исследование гормоноподобных свойств глиоксирена

Цель работы. Изучить возможное взаимодействие глиоксирена (новое мочегонное вещество – производное 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты) с почечными рецепторами минералокортикостероидов. Выяснить возможную роль дофаминоподобного влияния в реализации почечных эффектов глиоксирена, а также изучить эффективность одновременного применения ингибиторов дофаминовых рецепторов и глиоксирена.

Матеріали и методи. В експерименте на крысах изучено взаимодействие глиоксирена с периферическими почечными рецепторами дофамина: влияние субстанции на диурез в условиях блокады этих рецепторов домперидоном (блокатором периферических рецепторов дофамина) в дозе 50 мг/кг. Определялись диурез, экскреция натрия и калия в течение 2 часов. Исследовано влияние глиоксирена на рецепторы минералокортикоидов на фоне частичной блокады этих рецепторов спиронолактоном внутрь в дозе 20 мг/кг. Исследовались водный диурез, экскреция натрия и калия за 2 часа.

Результаты и их обсуждение. Установлены стимуляция глиоксиреном водного диуреза вследствие усиления почечного кровотока, активация натрийуреза вследствие угнетения реабсорбции натрия в результате воздействия на эпителий канальцев нефрона, стимуляция натрийуреза и снижение калийуреза вследствие угнетения секреции альдостерона в надпочечниках.

Выводы. Глиоксирен обладает свойствами агониста почечных рецепторов дофамина, поскольку вызывает почечные эффекты, присущие дофамину и связанные с активацией периферических дофаминовых рецепторов. Глиоксирен не является антагонистом почечных рецепторов альдостерона.

Ключевые слова: глиоксирен; производные 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты; диуретическая активность; агонист почечных рецепторов дофамина; конкурентный антагонист альдостерона

Вступ. Діуретичні засоби є сучасною широкоживованою групою лікарських засобів, що застосовуються при хронічній серцево-судинній недостатності, гіпертонічній хворобі, периферичних набряках тощо. Попри численні переваги наявних діуретиків, існує потреба створення нових препаратів цього класу. У сфері пошуку нових діуретиків перспективною є група похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, серед яких ми виділили субстанцію, умовно названу «гліоксирен», що в попередніх експериментах проявила високу сечогінну активність.

Літературні дані свідчать про важливу роль дофамінових рецепторів у регуляції водно-сольового балансу організму через вплив на тонус артеріол [1], реабсорбцію натрію та води епітелієм канальців нефрону [2], секрецію альдостерону кірковою речовиною надниркових залоз [3] тощо. Оскільки за даними літератури похідні індолу є прямими агоністами дофамінових рецепторів [4] (імовірно, і похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти), а також беручи до уваги доведену здатність деяких споріднених індолу сполук (індометацину) пригнічувати активуючий вплив ангіотензину II та ангіотензину III на синтез альдостерону в наднирниках [5], було вирішено дослідити вплив гліоксирену на основні показники діяльності нирок за умови блокади рецепторів дофаміну.

Мета. Вивчити можливу взаємодію гліоксирену з нирковими рецепторами мінералокортикостероїдів. З'ясувати можливу роль дофаміноподібного впливу у реалізації ниркових ефектів гліоксирену, а також здійснили дослідження ефективності одночасного застосування інгібіторів дофамінових рецепторів та гліоксирену.

Матеріали та методи. Взаємодію гліоксирену з периферичними нирковими рецепторами дофаміну вивчали через вплив субстанції на діурез в умовах блокади таких рецепторів препаратом домперидоном (блокатором периферичних рецепторів дофаміну).

В експерименті з визначення антидіуретичної (блокуючої) дози домперидону були залучені 7 груп білих нелінійних щурів різної статі масою 165,0-185,0 г. Кожна група нараховувала 7 тварин. Щури 1-ї групи отримували лише водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг (контроль), 2-а група отримувала додатково домперидон перорально питомою дозою 10 мг/кг; 3-я група – домперидон 20 мг/кг; 4-а гру-

па – 30 мг/кг; 5-а – 40 г/кг; 6-а група – 50 мг/кг; 7-а група – 60 мг/кг. Тварини знаходились в індивідуальних обмінних клітках, враховувалась кількість виділеної сечі за 2 години.

Дослідження впливу гліоксирену на рецептори дофаміну проведені на щурах-самцях масою 170,0-190,0 г, розподілених на 4 групи по 10 тварин у кожній. Щури 1-ої групи отримували лише водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг маси за методом Є. Б. Берхіна [6]. Тварини 2-ої групи отримували додатково гліоксирен з розрахунку 37,1 мг/кг маси. Піддослідні щури 3-ої групи отримували водне навантаження, гліоксирен у дозі 37,1 мг/кг і домперидон з розрахунку 50 мг/кг маси тіла. Тварини 4-ої групи отримували домперидон питомою дозою 50 мг/кг і воду в кількості 25 мл/кг. Вимірювався діурез за 2 години, визначалась концентрація іонів натрію та калію у сечі за методом полум'яної фотометрії [7].

Дослідження можливого впливу гліоксирену на рецептори мінералокортикоїдів проводили з використанням спиронолактону (верошпірону) фірми «Гедеон Ріхтер» (Угорщина) перорально дозою 20 мг/кг [8]. Експеримент поставлений на 4-х групах щурів кількістю по 10 голів і масою 160,0-180,0 г: 1 група – інтактний контроль; 2 група – щури, яким вводили гліоксирен у дозі 37,1 мг/кг (ЕД₅₀); 3 група – тварини, що отримували спиронолактон дозою 20 мг/кг; 4 група – сумісне введення гліоксирену і спиронолактону.

Результати дослідження були опрацьовані методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення. Першим етапом експерименту – встановлення оптимальної дози домперидону, яка викликає максимальний антидіуретичний ефект. Вже перша випробувана доза (10 мг/кг) показала тенденцію до зниження сечовиділення (зниження діурезу на 11,4 %, $p > 0,05$). Дозам домперидону 50 мг/кг і 60 мг/кг відповідали майже однакові показники (зниження діурезу на 41,2 %, $p < 0,05$). Таким чином, оптимальна питома доза домперидону, яка викликає максимальний антидіуретичний ефект, становила 50 мг/кг.

Аналіз результатів досліджень впливу гліоксирену на рецептори дофаміну показав, що за умови блокади рецепторів спостерігалось зменшення об'єму

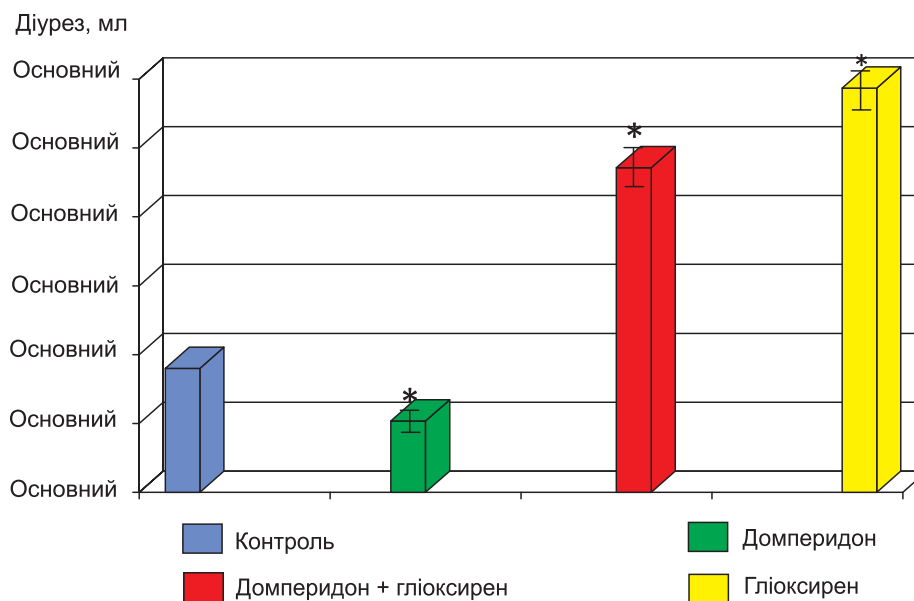


Рис. 1. Вплив гліоксирену на сечовидільну функцію нирок за умови блокади дофамінових рецепторів, $p < 0,05$

виділеної сечі на 78 % щодо групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 1). Також спостерігалось зниження екскреції іонів натрію у 1,64 рази щодо контролю ($p < 0,05$), зниження екскреції іонів калію у 1,48 рази відносно показників контрольної групи (табл. 1). Отримані результати свідчать, що виділення з сечею води у випадку застосування домперидону знижується активніше, ніж натрійурез і калійурез. Це дозволяє припустити, що антидіуретичний ефект домперидону обумовлений переважно зниженням ниркового кровообігу і клубочкової фільтрації і меншою мірою – пригніченням натрійурезу, тобто цей фармакологічний препарат діє протилежно ендogenous дофаміну, який активує нирковий кровообіг і натрійурез.

Призначення гліоксирену за умови водного навантаження призвело до зростання діурезу у 3,27 рази ($p < 0,05$), зростання екскреції іонів натрію – у 3,46 рази ($p < 0,05$). Спостерігалось також зростання екскреції іонів калію у 2,84 рази ($p < 0,05$). За даними попередніх дослідів використання гліоксирену супроводжується суттєвим підвищенням екскреції креатиніну, що свідчить про відповідне посилення ниркового кровообігу. Зростання діурезу, яке супроводжується відповідним підвищенням натрійурезу та калійурезу і досягнуте без використання осмотично

активних сполук, дозволяє припустити, що діуретичний ефект гліоксирену обумовлений покращенням ниркового кровообігу і зростанням гломерулярної ультрафільтрації (більшою мірою) і меншою мірою – пригніченням реабсорбції іонів натрію.

Одночасне застосування гліоксирену та домперидону викликало зростання діурезу у 2,58 рази ($p < 0,05$), підвищення екскреції натрію із сечею – у 2,43 рази ($p < 0,05$). Екскреція іонів калію зростала у 1,18 рази ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що за умови пригнічення дофамінових рецепторів діуретична активність гліоксирену знизилася. Так, показники водного діурезу знизилися у 2,26 рази порівняно з групою щурів, які отримували гліоксирен ($p < 0,05$); щодо натрійурезу – знизилися у 1,44 рази ($p < 0,05$); щодо калійурезу – знизилися у 2,37 рази ($p < 0,05$). При сумісному застосуванні гліоксирену та домперидону порівняно з групами тварин, які отримували лише гліоксирен або чистий домперидон, нами помічена односпрямованість та близька кратність змін показників діурезу та натрійурезу. Також експеримент показав, що гліоксирен суттєво послаблює антидіуретичні ефекти домперидону, пов'язані з блокадою дофамінових рецепторів. Так, у порівнянні з показниками групи, яка отримувала лише домперидон,

Таблиця 1

Діурез та екскреція з сечею електролітів у щурів за умови використання гліоксирену на тлі блокади дофамінових рецепторів, $x \pm Sx$

Умови дослідів	Діурез, мл/2 год	Екскреція іонів Na^+ , мкмоль/2 год	Екскреція іонів K^+ , мкмоль/2 год
Контроль (водне навантаження)	$3,81 \pm 0,40$	$1,72 \pm 0,24$	$19,28 \pm 2,95$
Гліоксирен	$10,10 \pm 0,78^{*}/^{***}$	$5,97 \pm 0,31^{*}/^{***}$	$54,95 \pm 2,68^{***}$
Гліоксирен + домперидон	$9,97 \pm 0,60^{*}/^{**}/^{***}$	$4,15 \pm 0,21^{*}/^{**}/^{***}$	$22,94 \pm 2,09$
Домперидон	$2,18 \pm 0,44^{*}/^{**}$	$1,05 \pm 0,17^{**}$	$12,92 \pm 2,01^{*}/^{**}$

Примітки: $n = 10$ в усіх серіях експерименту; * – $p < 0,05$ стосовно контролю; ** – $p < 0,05$ стосовно показників гліоксирену; *** – $p < 0,05$ стосовно показників домперидону.

Вплив гліоксирену на діурез та екскрецію іонів натрію і калію у щурів за умов зниженої мінералокортикоїдної активності ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 10$)

Групи тварин	Діурез, мл/2год	Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год
Контроль	$2,58 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,19$	$17,51 \pm 3,26$
Гліоксирен	$7,92 \pm 0,83^{*/***}$	$4,87 \pm 0,61^{*/***}$	$43,58 \pm 3,11^*$
Спіронолактон	$3,10 \pm 0,14^{**}$	$3,90 \pm 0,47^{**}$	$24,40 \pm 1,61$
Гліоксирен + спіронолактон	$6,55 \pm 0,87^{*/***}$	$5,12 \pm 0,34^{**/**}$	$33,99 \pm 2,50^{**/**}$

Примітка: * – $p < 0,05$ в порівнянні з інтактним контролем; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гліоксиреном; *** – $p < 0,05$ в порівнянні зі спіронолактоном.

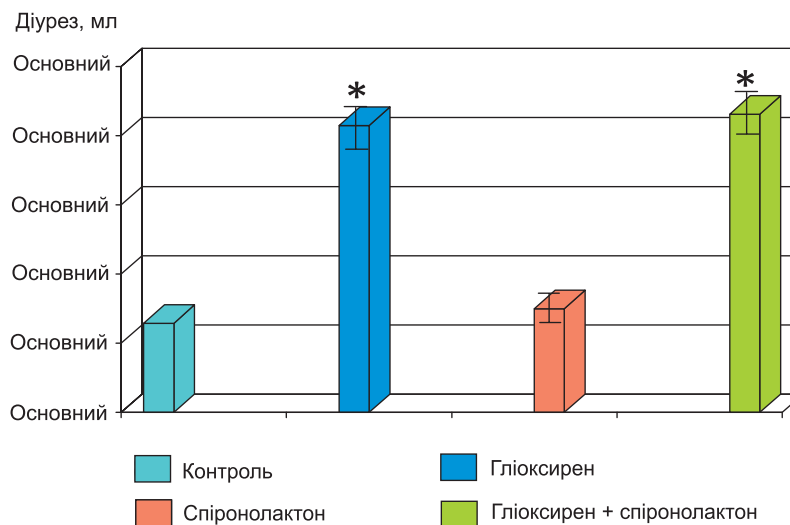


Рис. 2. Вплив гліоксирену на сечовидільну функцію нирок за умов блокади альдостеронових рецепторів, $p < 0,05$

у групі з використанням одночасно гліоксирену та домперидону відзначено суттєве зростання діурезу (у 4,61 рази, $p < 0,05$), зростання натрійурезу (у 3,97 рази, $p < 0,05$), збільшення калійурезу (у 1,75 рази, $p < 0,05$). Згідно з літературними даними [6] саме такий вплив на нирки (стимуляція водного діурезу внаслідок посилення ниркового кровообігу, активація натрійурезу через пригнічення реабсорбції натрію внаслідок впливу на епітелій каналців нефрону, стимуляція натрійурезу та зменшення калійурезу внаслідок пригнічення секреції альдостерону в корі надниркових залоз) притаманний дофаміну. Таким чином, враховуючи результати експерименту, а також літературні відомості про належність похідних індолу (до яких відноситься гліоксирен) до прямих агоністів рецепторів дофаміну, можна стверджувати, що гліоксирен викликає ниркові ефекти, притаманні дофаміну і пов'язані з активацією дофамінових рецепторів. На наш погляд, наведені дані свідчать, що гліоксирен є агоністом ниркових рецепторів дофаміну.

В ході експерименту з вивчення взаємодії гліоксирену з рецепторами альдостерону встановлено, що спіронолактон підвищує діурез в 1,2 рази в порівнянні з інтактним контролем (табл. 2). При цьому зросло також виділення іонів натрію з сечею в

3,16 рази ($p < 0,05$). Ми спостерігали також і підвищення екскреції іонів калію з сечею, однак дані статистично недостовірні ($p > 0,05$). При сумісному застосуванні гліоксирену і спіронолактону сечовиділення перевищувало показники при окремому введенні гліоксирену і спіронолактону і вірогідно зросло в 2,13 рази порівняно із спіронолактоном і в 2,55 рази – в порівнянні з інтактним контролем (рис. 2). Таким чином, гліоксирен підвищував сечогінний ефект спіронолактону. Разом з тим при сумісному застосуванні гліоксирену і спіронолактону спостерігалось підвищення натрійурезу у 1,33 рази порівняно із показниками спіронолактону, та у 1,06 рази – порівняно з показниками гліоксирену. Екскреція іонів натрію перевищувала дані інтактного контролю в 3,29 рази. Літературні дані [4] свідчать, що механізми діуретичної дії спіронолактону пов'язані з конкурентним антагонізмом із молекулами альдостерону за специфічні рецептори мінералокортикоїдів. Дані дослідження вказують на те, що гліоксирен у ED_{50} (37,1 мг/кг) не запобігав діуретичному ефекту спіронолактону, для здійснення якого необхідні вільні альдостеронові рецептори. Тому можемо вважати, що гліоксирен у дозі ED_{50} (37,1 мг/кг) не зв'язується із рецепторами мінералокортикоїдних гормонів, розташованими на плазм

матичній мембрані клітин-ефекторів, і не є конкурентним антагоністом альдостерону.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Гліоксирен має властивості агоніста ниркових рецепторів дофаміну, оскільки викликає ниркові ефек-

ти, властиві дофаміну і пов'язані з активацією периферичних дофамінових рецепторів.

2. Гліоксирен не є антагоністом ниркових рецепторів альдостерону.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Молекулярная и нанофармакология / Н. Л. Шимановский, М. А. Епинетов, М. Я. Мельников. – М. : Физматлит, 2010. – 624 с.
2. Грачева, В. В. Основы физиологии почки / В. В. Грачева, И. В. Карпова; под общ. ред. А. Ф. Якимовского. – С–Пб. : СпецЛит, 2017. – 153 с.
3. Luther, J. M. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction / J. M. Luther // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 16–21. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000189>
4. Орлов, В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. – Х. : Фолио, 2005. – 461 с.
5. Сергеев, П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. Н. Петров. – Волгоград : Изд-во «Семь ветров», 1999. – 508 с.
6. Берхин, Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // *Хим.-фармац. журн.* – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
7. Атомно-абсорбционный фотометрический спектральный анализ и фотометрия пламени / В. В. Бардин, Е. С. Войчинова, М. И. Булатов ; под ред. В. Б. Алесковского // в кн. : Физико-химические методы анализа : практическое рук. – Ленинград : Химия, 1988. – С. 138–176.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России 2018 / под ред. Е. А. Толмачевой. – М. : Видаль Рус, 2018. – 1240 с.
9. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 308–315, С. 117–126, С. 318–320, С. 236–315.

REFERENCES

1. Shimanovskii, N. L., Epinetov, M. A., Melnikov, M. Ia. (2010). *Molekuliarnaia i nanofarmakologiya*. Moscow : Fizmatlit, 624.
2. Gracheva, V. V., Karpova, I. V., Iakimovskogo, A. F. (Eds.). (2017). *Osnovy fiziologii pochki pod obshchei redaktsiei*. St-Petersburg : SpetsLit, 153.
3. Luther, J. M. (2016). Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25 (1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000189>
4. Orlov, V. D., Lipson, V. V., Ivanov, V. V. (2005). *Meditsinskaia khimiia*. Kharkov: Folio, 461.
5. Sergeev, P. V., Shimanovskii, N. L., Petrov, V. N. (1999). *Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv*. Volgograd: Izd-vo "Sem ветров", 508.
6. Berkhin, E. B. (1977). Metody izucheniia vliianiia novykh khimicheskikh soedinenii na funktsiiu pochek. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 11 (5), 3–11.
7. Aleskovskii, V. B., Bardin, V. V., Boichinova, E. S., Bulatov, M. I. (1988). Atomno-absorbtsionnyi fotometricheskii spektralnyi analiz i fotometriia plameni. *Fiziko-khimicheskie metody analiza: Prakticheskoe rukovodstvo*. Leningrad : Khimiia, 138–176.
8. Tolmacheva, E. A. (Ed.). (2018). *Spravochnik Vidal. Lekarstvennye preparaty v Rossii 2018*. Vidal Rus, 1240.
9. Sernov, L. N., Gatsura, V. V. (2000). *Elementy eksperimentalnoi farmakologii*. Moscow : Meditsina, 308–315, 117–126, 318–320, 236–315.

Відомості про авторів:

Шевцов І. І., доцент кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Information about authors:

Shevtsov I. I., associate professor of the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Сведения об авторах:

Шевцов И. И., доцент кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Надійшла до редакції 30.05.2019 р.

N. A. Gorchakova, A. V. Zaychenko, K. Yu. Sorokopud

Bogomolets National Medical University, Ukraine

Amino acids in cardiology, gastroenterology and neurology

Aim. To determine the role of amino acids in cardiology, gastroenterology and neurology.

Materials and methods. The material of the article was the literature data on the use of amino acids in cardiology, gastroenterology and neurology, which were processed by methods of generalization and systematization.

Results and discussion. Data on the role of leucine, isoleucine, and valine in the pathogenesis of heart failure and the effect on their metabolism for prophylactic and therapeutic purposes are provided. The antiatherogenic role of glycine and leucine, taurine and arginine in the metabolic syndrome has been highlighted. The neuroprotective and cardioprotective values of L-arginine, and the neurotransmitter value of glutamate have been indicated. The attention is focused on the role of amino acids in the implementation of hepatoprotection.

Conclusions. In the pathogenesis of cardiovascular, gastroenterological, neurological diseases a significant role is given to amino acids. The analysis of the literature data confirms the rationality of the introduction of drugs containing branched-chain amino acids in order to achieve cardioprotective, neuroprotective and hepatoprotective effects.

Key words: *amino acids; pathogenesis; cardiology; gastroenterology; neurology*

Н. О. Горчакова, Г. В. Зайченко, К. Ю. Сорокопуд
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

Амінокислоти в кардіології, гастроентерології та неврології

Мета дослідження. Визначення ролі амінокислот у кардіології, гастроентерології та неврології.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували літературні дані щодо застосування амінокислот у кардіології, гастроентерології та неврології, які були опрацьовані методами узагальнення та систематизації.

Результати та їх обговорення. Надані дані щодо ролі лейцину, ізoleyцину, валіну в патогенезі серцевої недостатності і впливі на їхній обмін з профілактичною і лікувальною метою. Виділена антиатерогенна роль гліцину і лейцину, таурину і аргініну при метаболічному синдромі. Вказано нейропротекторне та кардіопротекторне значення L-аргініну, нейротрансмітерне – глутамату. Акцентовано увагу на ролі амінокислот у реалізації гепатопротекції.

Висновки. У патогенезі серцево-судинних, гастроентерологічних, неврологічних захворювань важливе місце відведене амінокислотам. Проведений аналіз літературних даних підтверджує раціональність введення препаратів, що містять амінокислоти із розгалуженими ланцюгами задля досягнення кардіопротекторної, нейропротекторної та гепатопротекторної дії.

Ключові слова: *амінокислоти; патогенез; кардіологія; гастроентерологія; неврологія*

Н. А. Горчакова, А. В. Зайченко, Е. Ю. Сорокопуд
Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Украина

Аминокислоты в кардиологии, гастроэнтерологии и неврологии

Цель исследования. Установление роли аминокислот в кардиологии, гастроэнтерологии и неврологии.

Материалы и методы. Материалом статьи служили литературные данные относительно использования аминокислот в кардиологии, гастроэнтерологии и неврологии, которые обрабатывали методами обобщения и систематизации.

Результаты и их обсуждение. Предоставлены данные относительно роли лейцина, изолейцина, валина в патогенезе сердечной недостаточности и влияния на их обмен с профилактической и лечебной целью. Выделена антиатерогенная роль глицина и лейцина, таурин и аргинина при метаболіческом синдроме. Указано нейропротекторное и кардіопротекторное значение L-аргініна, нейротрансмітерное – глутамата. Акцентируется внимание на роли аминокислот в реализации гепатопротекции.

Выводы. В патогенезе сердечно-сосудистых, гастроэнтерологических, неврологических заболеваний значительное место отведено аминокислотам. Проведенный анализ литературных данных подтверждает рациональность введения препаратов, содержащих аминокислоты с разветвленными цепями для достижения кардіопротекторного, нейропротекторного и гепатопротекторного действия.

Ключевые слова: *аминокислоты; патогенез; кардиология; гастроэнтерология; неврология*

Introduction. Amino acids play an extremely important role in the body, they are substrates for the synthesis of protein molecules, regulate and participate in many biochemical processes. A disorder in the metabolism of these compounds, in particular both their deficiency and excess, is very important in the pathogenesis of various diseases. Therefore, the correction of anabolism and catabolism of amino acids is one of the thera-

peutic approaches in the treatment of these pathologies.

The **aim of the work** is to determine the role of amino acids in cardiology, gastroenterology and neurology.

Materials and methods. The material of the article was the literature data on the use of amino acids in cardiology, gastroenterology and neurology, which were processed by methods of generalization and systematization.

Results and discussion

Amino acids in cardiology

Heart failure. Branched-chain amino acids (BCAA), which include leucine, isoleucine and valine, play an important role in the physiology of the normal heart and in the pathogenesis of heart failure. Unlike other metabolites, BCAA are inactivated not only in the liver, but also in other tissues: the myocardium, diaphragm, kidneys and brain. It suggests that these amino acids are of particular importance as bioenergy fuels, especially in conditions of chronic hypoxia [1]. In addition, due to the stimulation of mitochondrial biogenesis of BCAA in the myocardium and skeletal muscles the adaptive properties of eukaryotic organisms are improved, and the average life expectancy increases [2].

The key enzyme for BCAA catabolism is mitochondrial protein phosphatase (PP2Cm), which provides phosphorylation and activation of branched-chain dehydrogenase complex (BCAA conversion product under the effect of aminotransferase). In the normal heart, the active expression of PP2Cm in cardiomyocytes indicates a high level of catabolism of these compounds.

However, under severe heart failure, there is a significant reduction in the expression of this enzyme, which leads to an increase in the number of free BCAAs. At first glance, it has a beneficial effect since under hypoxia they serve as supplementary nutrients for cardiomyocytes: stimulate their hypertrophy and participate in further heart remodeling processes.

Moreover, it has been found that PP2Cm deficiency and BCAA degradation are not compensatory, but, on the contrary, are pathogenetic factors in the development of the disease. Continuous activation of mTOR pathway, suppression of cardioprotective autophagy of damaged cells, a change of the bioenergetic activity of cardiomyocytes and disturbance of regulation of mitochondrial biochemical processes due to the formation of free radicals are all "side effects" of increasing the amount of BCAA in the heart [1].

Atherosclerosis. It is well-known that exogenous alimentary factors play an important role in the pathogenesis of atherosclerosis, and consequently, in coronary heart disease (CHD) [3]. But if cholesterol and other lipid metabolism products as the etiological factors of these diseases have been studied in detail, the role of amino acids, their mechanisms of action and the content of the diet of patients have not been studied so widely. Nowadays, data is available on the involvement of some specific amino acids in the process of foamy cell formation – modified macrophages that absorb lipid deposits in the intima of blood vessels and are components of an atherosclerotic plaque.

Analyzing the properties of 20 basic amino acids they can be classified as pro- and anti-atherogenic ones by the nature of the action on the metabolism. Thus, glycine, cysteine, alanine, leucine, glutamate and glutamine have the anti-atherogenic effect. They directly participate in the foam cells formation, mainly due to modulation of the cellular metabolism of triglycerides. In the study on cultured macrophages of J774A.1, these amino

acids significantly (by 24-38 %) decreased the content of triglycerides in these cells and weakened the capture of very low density lipoprotein (VLDL), carriers of triglycerides by macrophages. In contrast, glutamate and glutamine had the pro-atherogenic effect as they contributed to the accumulation of lipids in macrophages (by 107 % and 129 %).

Addition of glycine to apolipoprotein E-deficient (apoE^{-/-}) mice for 40 days significantly decreased the triglyceride levels in the serum and in peritoneal macrophages (MPMs) isolated from the mice (by 19 %). In contrast, glutamine addition significantly increased MPM free radical generation and the accumulation of cholesterol and triglycerides (by 48 %), via enhanced uptake of LDL and VLDL [4].

A possible mechanism of the anti-atherogenic effect of glycine consists in its activating chlorine channels, providing glycine-dependent entry of these ions into a cell. By regulating the intracellular concentration of chlorine the amino acid reduces the accumulation of triglycerides by foamy cells [5].

The studies in human populations, in mice and cultured macrophages have found that leucine modifies the lipid metabolism by enhancing mitochondrial respiration. This amino acid is also able to suppress the accumulation of fat by tissues [6].

If the anti-atherogenic effect of leucine is undoubted, then with two other BCAAs, valine and isoleucine, this is not all that clear. The studies of the peripheral blood of patients with atherosclerosis show a connection between this disease and a disorder of the BCAA metabolism. An increase in the level of these two amino acids in the blood gives grounds for using laboratory analysis results as affirmation of the patients' diagnosis [7]. This is due to the fact that in conditions of constant hypoxia, catabolism of BCAA is disturbed; therefore, they accumulate both in the blood and in the cells [8]. Although some scientists suggest that elevation of BCAA in the peripheral blood is explained by the activity of the intestinal microflora rather than food factors [9].

These data confirm the rationality of introducing drugs or adding an appropriate amount of leucine, glycine and other anti-atherogenic amino acids to the diet of patients in order to achieve the cardioprotective effect. At the same time, patients should reduce the use of products or medicines containing pro-atherogenic amino acids glutamate and glutamine. In turn, BCAA can be included in the diagnostic markers of atherosclerosis.

Metabolic syndrome. The role of BCAA metabolism products in the development of the metabolic syndrome, in particular insulin resistance, obesity and arterial hypertension, has been experimentally confirmed. The metabolic syndrome in mice was induced by feeding them with a diet rich in fats and BCAA. As a consequence, constant phosphorylation processes were observed in animals in mTOR, JNK and IRS1 (ser307) pathways, and the accumulation of acylarnitin in muscles [10].

Recently, it has been suggested that the effects of BCAA depend on the metabolic status of the body [11]. In addition, the correlation between BCAA and cardio-

metabolic diseases has been shown to be age-related and more common in younger individuals than in the elderly [12].

It is believed that taurine, a cysteine derivative, and arginine may be components of the standard therapy for diabetic patients with cardiovascular complications. Experimental results in streptozotocin-induced diabetes mice indicate that taurine directly affects the functional activity of the myocardium, while in combination with arginine, it eliminates the disturbance of the ultrastructure of cardiomyocytes due to hyperglycemia. This is confirmed by echocardiography and electron microscopy, and *in vivo* catheterization [13].

It should be noted that taurine and arginine have pronounced antioxidant properties, regulate the content of Ca^{2+} in the cells of the heart, thus protecting cardiomyocytes against oxidative stress, calcium mechanisms of damage and necrosis. [14-16] In addition, taurine induces an anti-apoptotic protein Bcl-2 and thus protect the heart cells [13].

Therefore, in patients with the metabolic syndrome it is expedient to control the level of BCAA and their metabolic products, and diabetic patients with cardiovascular complications should be included in the treatment plan for arginine and taurine.

Amino acids in neurology

It is well-known that amino acids play an extremely important role in the functioning of the central and peripheral nervous system: tryptophan, tyrosine, histidine and arginine are precursors of many neurotransmitters. Therefore, both the deficit and the excess of these substances lead to a variety of neurological disorders [17]. We propose to pay attention to the amino acids arginine and glutamate, which metabolic disorders play an important role in the pathogenesis of many pathologies of the nervous system.

L-Arginine is an extremely important amino acid for the normal brain function. It is not only included in the synthesized polypeptide chains in the nerve cells, but is a substrate for the formation of urea, creatine, nitric oxide, glutamic acid, ornithine, proline and polyamines. In turn, these metabolites are involved in many physiological processes in the central nervous system [18].

Depressive disorders. It is known that L-arginine has a neuroprotective property. Nitric oxide (NO), the final product of the metabolism of this amino acid, provides expression of the hypoxia-inducible factor-1 α , thereby preventing neuronal necrosis. [19] In the pathogenesis of depressive disorders an important role is played by inflammatory changes and expressed oxidative processes in the patient's body. That is why the disorder of arginine catabolism, and consequently, the reduction of NO production, leads to increased oxidative stress and necrotic changes in the brain of patients, thus exacerbating depression [20].

The **MELAS-syndrome** (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes). After a 9-year clinical study of sick children and adults with this syndrome scientists concluded that oral and intravenous administration of L-arginine yields good

results in relieving the symptoms of this pathology. Oral administration of the amino acid prevents the development of stroke and reduces the degree of their severity. Intravenous administration of L-arginine helped to eliminate the main four symptoms of the disease: headaches, nausea/vomiting, loss of consciousness and visual impairment [21].

Alzheimer's disease (AD). Some scientists believe that L-arginine may be a potential marker for AD in older adults since in clinical trials in patients with this diagnosis the plasma level of this amino acid is significantly elevated. This indicates a significant imbalance of the metabolism of arginine in the central nervous system. [22] In contrast to patients with AD, individuals with good memory have lower levels of L-arginine [23].

In patients with AD the disturbance of expression of arginase [24] and NO-synthase [25], enzymes that provide catabolism of arginine and contribute to its transformation into nitric oxide (NO), is also observed in the brain. In the experimental modeling of AD in mice the introduction of arginase significantly reduced the symptoms of the disease [26].

Thus, in the case of depressive disorders and the MELAS- syndrome, there is a deficiency of L-arginine, which elimination is the aim of the pathogenetic therapy. On the contrary, in the case of Alzheimer's disease the disorder of the catabolism of this amino acid and the accumulation of it over the normal level cause the characteristic symptoms. Therefore, the substitution enzyme therapy is indicated for this disease.

Glutamate is a powerful excitatory neurotransmitter secreted by nerve cells in the brain. It transmits signals between neurons and under normal conditions plays an important role in the learning and memory processes, the storage of information in the brain.

Multiple sclerosis. A neurotransmitter glutamate is involved in autoimmune demyelination in multiple sclerosis (MS). This is confirmed by statistical studies of the level of this amino acid in the cerebrospinal fluid [27], plasma [28], lacrimal gland secretion [29]: the level of this amino acid was much higher in patients with MS compared to control groups of healthy adult patients. The pathogenesis of lesions in MS is due to neurotoxic effects of glutamate on oligodendrocytes and neurons in the central nervous system. The experimental studies have shown that the excitatory glutaminergic effects mediated by N-methyl-D-aspartate (NMDA) and α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionate (AMPA) receptors also cause damage to axons, which causes characteristic symptoms of the disease [27].

Frontotemporal dementia. Currently, the clinical studies prove that glutamate is a key neurotransmitter in the pathogenesis of front-temporal dementia (FTD). Experimental animals with FTD showed selective hypofunction of NMDA and AMPA receptors in glutaminergic pyramidal neurons normally accumulated in the frontal and temporal cortex. Other *in vivo* experiments using noninvasive transcranial magnetic stimulation indicate the involvement of the glutaminergic system in the development of both sporadic and hereditary forms of FTD [30].

Thus, if MS is characterized by a significant increase in the amount of glutamate in the brain, in FTD, on the contrary, there is a deficiency of it. Regulation of the metabolism of glutamate and the use of receptor blockers to it should be one of the directions of MS therapy, whereas in FTD, the treatment approach should be aimed at eliminating the deficit of the neurotransmitter, like dopaminergic therapy in Parkinson's disease and cholinergic one in Alzheimer's disease.

Amino acids in gastroenterology

Disturbances of metabolism of branched-chain amino acids occur also in the pathogenesis of diseases of the gastrointestinal tract, in particular liver pathologies.

BCAA is not only a substrate for the synthesis of proteins – they are also involved in the regulation of the metabolism of different nutrients. Patients with chronic liver diseases (chronic and alcoholic hepatitis, primary biliary and cryptogenic cirrhosis) are characterized by a deficiency of BCAA and, therefore, have a variety of metabolic disorders. A significant decrease in the concentration of BCAA is considered a diagnostic marker of cirrhosis and a criterion for the severity of liver damage.

Liver encephalopathy (LE) is a severe consequence of cirrhosis and is due to the toxic effects of bile acids on neurons and, consequently, the development of the hepatic coma. It is important that a mild form of LE is typical for almost 80 % of patients with chronic liver disease, and it significantly affects their level of life. A major factor in the development of BCAA deficiency is hyperammonemia. In addition to the urea cycle in the liver, ammonium is also detoxified in the skeletal muscle with the participation of BCAA. Thus, the prescription of these amino acids is a potential therapeutic strategy to eliminate the symptoms of LE [31]. These data have been confirmed by 11 randomized clinical trials [32].

Taking into account that cirrhosis is a precancerous condition it should be noted that the amino acid imbalance is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhotic changes in the liver. The studies have shown that BCAA

administration reduces HCC risk and prolongs life expectancy in these patients [33]. This is due to the fact that BCAA not only promotes detoxification and elimination of hyperammonemia, but also prevents proliferation of tumor cells by inducing apoptosis [34]. They also stimulate the selection of growth factors, enhance regeneration of hepatocytes, and increase the number of parenchymal cells.

In addition, BCAA increases immunity in patients with cirrhosis: improves the phagocytic function of neutrophils and affects the proliferation of lymphocytes, preventing irreversible damage to dendritic cells that release interleukin-12, a powerful natural killer activator. The immuno-stimulating effect of these amino acids is particularly important since bacterial (often opportunistic) infections are considered one of the most common causes of death in patients with cirrhosis.

Thus, the prescription of BCAA (as granules or as food products) is pathogenetically feasible as it prevents the development of liver failure and infectious diseases in patients with cirrhosis [33].

Conversely, in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and obesity an increase in the concentration of BCAA (including isoleucine and valine) in the plasma is observed. Scientists consider the excess of BCAA as a result of high insulin resistance in these patients and an enhanced disintegration of proteins [35].

Consequently, in the pathogenesis of liver disease, both deficiency and excess BCAA are possible. Taking this into account the amino acid exchange in these patients can be corrected.

Conclusions and prospects of further research

In the pathogenesis of cardiovascular, gastroenterological, neurological diseases a significant role is given to amino acids. The analysis of the literature data confirms the rationality of the introduction of drugs containing branched-chain amino acids in order to achieve cardioprotective, neuroprotective and hepatoprotective effects.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Branched-chain amino acid metabolism in heart disease : an epiphenomenon or a real culprit? / Ying Huang, Meiyi Zhou, Haipeng Sun, Yibin Wang // *Cardiovascular Res.* – 2011. – Vol. 90, Issue 2. – P. 220–223. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr070>
2. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice / G. D'Antona, M. Ragni et al. // *Cell Metab.* – 2010. – Vol. 12, Issue 4. – P. 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.08.016>
3. Michas, G. Dietary fats and cardiovascular disease: putting together the pieces of a complicated puzzle / G. Michas, R. Michas, A. Zampelas // *Atherosclerosis.* – 2014. – Vol. 234, Issue 2. – P. 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.013>
4. Atherogenicity of amino acids in the lipid-laden macrophage model system in vitro and in atherosclerotic mice : a key role for triglyceride metabolism / O. Rom, C. Grajeda-Iglesias, M. Najjar et al. // *J. of Nutritional Biochem.* – 2017. – Vol. 45. – P. 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.023>
5. Rom, O. It is not just lipids: proatherogenic vs. antiatherogenic roles for amino acids in macrophage foam cell formation / O. Rom, M. Aviram // *Current Opinion in Lipidol.* – 2017. – Vol. 28, Issue 1. – P. 85–87.
6. Leucine supplementation via drinking water reduces atherosclerotic lesions in apoE null mice / Y. Zhao, X. Y. Dai et al. // *Acta Pharmacologica Sinica.* – 2016. – Vol. 37, Issue 2. – P. 196–203. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.88>
7. Association of a peripheral blood metabolic profile with coronary artery disease and risk of subsequent cardiovascular events / S. H. Shah, J. R. Bain, M. J. Muehlbauer et al. // *Circ Cardiovasc. Genet.* – 2010. – Vol. 3, Issue 2. – P. 207–214. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.109.852814>
8. Gannon, N. P. BCAA metabolism and insulin sensitivity – dysregulated by metabolic status? / N. P. Gannon, J. K. Schnuck, R. A. Vaughan // *Molecular Nutrition & Food Res.* – 2018. – Vol. 62, Issue 6. – P. 170076–170077. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700756>

9. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity / H. K. Pedersen, V. Gudmundsdottir, H. B. Nielsen et al. // *Nature*. – 2016. – Vol. 535, Issue 7612. – P. 376–381.
10. A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance / C. B. Newgard, J. An, J. R. Bain et al. // *Cell Metab.* – 2009. – Vol. 9, Issue 4. – P. 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
11. Bifari, F. Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals : a pharmacological point of view / F. Bifari, E. Nisoli // *British J. of Pharmacol.* – 2017. – Vol. 174, Issue 11. – P. 1366–1377. <https://doi.org/10.1111/bph.13624>
12. Association of circulating branched-chain amino acids with cardiometabolic traits differs between adults and the oldest-old / L. Sun, C. Hu, R. Yang et al. // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, Issue 51. – P. 88882–88893. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21489>
13. Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes / T. S. Paramjit, James Thliveris et al. // *Experimental & Clinical Cardiol.* – 2011. – Vol. 16, Issue 3. – P. 17–22.
14. Ito, T. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications / T. Ito, S. W. Schaffer, J. Azuma // *Amino Acids*. – 2011. – Vol. 42, Issue 5. – P. 1529–1539. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0883-5>
15. Endogenous antioxidants and radical scavengers / A. M. Rizzo, P. Berselli, S. Zava et al. // *Advances in Experimental Medicine and Biol.* – 2011. – Vol. 698. – P. 52–67. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7347-4_5
16. Restoration of cardiomyocyte function in streptozotocin-induced diabetic rats after treatment with vanadate in a tea decoction / T. A. Clark, T. G. Maddaford, P. S. Tappia et al. // *Current Pharmaceutical Biotechnol.* – 2010. – Vol. 11, Issue 8. – P. 906–910. <https://doi.org/10.2174/138920110793261999>
17. Lieberman, Harris R. Amino Acid and Protein Requirements : Cognitive Performance, Stress, and Brain Function / Harris R. Lieberman // *Protein and Amino Acids*. – 1999. – P. 289–307.
18. Nikolic, J. Effect of caffeine on metabolism of L-arginine in the brain / J. Nikolic, G. Bjelakovic, I. Stojanovic // *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*. – 2003. – Vol. 244, Issue 1–2. – P. 125–128. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0247-0_18
19. The effects of L-arginine on neurological function, histopathology, and expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha following spinal cord ischemia in rats / M. C. Tuncer, E. S. Hatipoglu, H. Ozturk et al. // *Eur. Surgical Res.* – 2005. – Vol. 37, Issue 6. – P. 323–329. <https://doi.org/10.1159/000090331>
20. Global arginine bioavailability ratio is decreased in patients with major depressive disorder / Toni Ali-Sisto, Tommi Tolmunen, Heimo Viinamäki et al. // *J. of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 229. – P. 145–151 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.030>
21. Therapeutic regimen of L-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research / Y. Koga, N. Povalko, E. Inoue et al. // *J. Neurol.* – 2018. – Vol. 265, Issue 12. – P. 2861–2874. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9057-7>
22. A metabolomic approach to identifying biomarkers in blood of Alzheimer’s disease / Chia Ni Lin, Chin Chang Huang et al. // *Annals of Clinical and Translational Neurol.* – 2019. – Vol. 6, Issue 3. – P. 537–545. <https://doi.org/10.1002/acn3.726>
23. What success can teach us about failure : the plasma metabolome of older adults with superior memory and lessons for Alzheimer’s disease / M. Mapstone, F. Lin, M. A. Nalls et al. // *Neurobiol. Aging*. – 2017. – Vol. 51. – P. 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.007>
24. Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD / C. A. Colton, R. T. Mott, H. Sharpe et al. // *J. of Neuroinflammation*. – 2006. – Vol. 3. – P. 1–27. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-27>
25. Altered arginine metabolism in Alzheimer’s disease brains / P. Liu, M. S. Fleete, Y. Jing et al. // *Neurobiol. Aging*. – 2014. – Vol. 35, Issue 9. – P. 1992–2003. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.013>
26. Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer’s disease / M. J. Kan, J. E. Lee, J. G. Wilson et al. // *J. of Neurosci.* – 2015. – Vol. 35 – P. 5969–5982. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4668-14.2015>
27. Excitatory amino acids and multiple sclerosis: Evidence from cerebrospinal fluid / P. Sarchielli, L. Greco, A. Floridi et al. // *Archives of Neurol.* – 2003. – Vol. 60, Issue 8. – P. 1082–1088. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1082>
28. Gawwam, G. A. Serum Glutamate Is a Predictor for the Diagnosis of Multiple Sclerosis / G. A. Gawwam, I. K. Sharquie // *Sci. World J.* – 2017. – P. 5. <https://doi.org/10.1155/2017/9320802>
29. Integrated Lipidomics and Metabolomics Analysis of Tears in Multiple Sclerosis: An Insight into Diagnostic Potential of Lacrimal Fluid / Ilaria Cicalini, Claudia Rossi, Damiana Pieragostino et al. // *Intern. J. of Molecular Sci.* – 2019. – Vol. 20, Issue 6. – P. 1265. <https://doi.org/10.3390/ijms20061265>
30. Toward a Glutamate Hypothesis of Frontotemporal Dementia / Alberto Benussi, Antonella Alberici, Emanuele Buratti et al. // *Front Neurosci.* – 2019. – Vol. 13. – P. 304. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00304>
31. Kawaguchi, T. Effects of oral branched-chain amino acids on hepatic encephalopathy and outcome in patients with liver cirrhosis / T. Kawaguchi, E. Taniguchi, M. Sata // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2013. – Vol. 28, Issue 5. – P. 580–588. <https://doi.org/10.1177/0884533613496432>
32. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy / L. L. Gluud, G. Dam, I. Les et al. // *Cochrane Database of Systematic Rev.* – 2017. – Issue 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001939.pub4>
33. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis / Takumi Kawaguchi, Koichi Shiraishi, Toshifumi Ito et al. // *Clinical Gastroenterol. and Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, Issue 6. – P. 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.050>
34. Hagiwara, A. Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms / A. Hagiwara, M. Nishiyama, S. Ishizaki // *J. of Cellular Physiol.* – 2012. – Vol. 227, Issue 5. – P. 2097–2105. <https://doi.org/10.1002/jcp.22941>
35. Altered amino acid concentrations in NAFLD : Impact of obesity and insulin resistance / M. Gaggini, F. Carli, C. Rosso et al. // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67, Issue 1. – P. 145–158. <https://doi.org/10.1002/hep.29465>

REFERENCES

- Huang, Y., Zhou, M., Sun, H., & Wang, Y. (2011). Branched-chain amino acid metabolism in heart disease: an epiphenomenon or a real culprit? *Cardiovascular Research*, *90* (2), 220–223. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr070>
- D'Antona, G., Ragni, M., Cardile, A., Tedesco, L., Dossena, M., Bruttini, F., ... Nisoli, E. (2010). Branched-Chain Amino Acid Supplementation Promotes Survival and Supports Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis in Middle-Aged Mice. *Cell Metabolism*, *12* (4), 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.08.016>
- Michas, G., Micha, R., & Zampelas, A. (2014). Dietary fats and cardiovascular disease: Putting together the pieces of a complicated puzzle. *Atherosclerosis*, *234* (2), 320–328. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.03.013>
- Rom, O., Grajeda-Iglesias, C., Najjar, M., Abu-Saleh, N., Volkova, N., Dar, D. E., ... Aviram, M. (2017). Atherogenicity of amino acids in the lipid-laden macrophage model system in vitro and in atherosclerotic mice: a key role for triglyceride metabolism. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *45*, 24–38. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.023>
- Oren, R., Aviram, M. (2017). It is not just lipids: proatherogenic vs. antiatherogenic roles for amino acids in macrophage foam cell formation. *Current Opinion in Lipidology*, *28* (1), 85–87.
- Zhao, Y., Dai, X., Zhou, Z., Zhao, G., Wang, X., & Xu, M. (2015). Leucine supplementation via drinking water reduces atherosclerotic lesions in apoE null mice. *Acta Pharmacologica Sinica*, *37* (2), 196–203. <https://doi.org/10.1038/aps.2015.88>
- Shah, S. H., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Crosslin, D. R., Haynes, C., ... Kraus, W. E. (2010). Association of a Peripheral Blood Metabolic Profile With Coronary Artery Disease and Risk of Subsequent Cardiovascular Events. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, *3* (2), 207–214. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.109.852814>
- Gannon, N. P., Schnuck, J. K., & Vaughan, R. A. (2018). BCAA Metabolism and Insulin Sensitivity - Dysregulated by Metabolic Status? *Molecular Nutrition & Food Research*, *62* (6), 1700756. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700756>
- Pedersen, H. K., Gudmundsdottir, V., Nielsen, H. B., Tuulia, Hyotylainen., Trine, Nielsen., Benjamin, A. H. Jensen., Kristoffer, Forslund., ... Falk, Hildebrand. (2016). Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. *535* (7612), 376–381.
- Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., ... Svetkey, L. P. (2009). A Branched-Chain Amino Acid-Related Metabolic Signature that Differentiates Obese and Lean Humans and Contributes to Insulin Resistance. *Cell Metabolism*, *9* (4), 311–326. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.02.002>
- Bifari, F., & Nisoli, E. (2016). Branched-chain amino acids differently modulate catabolic and anabolic states in mammals: a pharmacological point of view. *British Journal of Pharmacology*, *174* (11), 1366–1377. <https://doi.org/10.1111/bph.13624>
- Sun, L., Hu, C., Yang, R., Lv, Y., Yuan, H., Liang, Q., ... Yang, Z. (2017). Association of circulating branched-chain amino acids with cardiometabolic traits differs between adults and the oldest-old. *Oncotarget*, *8* (51), 88882–88893. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21489>
- Paramjit, S. T., James, Thliveris., Yan-Jan Xu, Aroutiounova, N., Naranjan, S. Dh. (2011). Effects of amino acid supplementation on myocardial cell damage and cardiac function in diabetes. *Exp Clin Cardiol.*, *16* (3), e17–e22.
- Ito, T., Schaffer, S. W., & Azuma, J. (2011). The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*, *42* (5), 1529–1539. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-0883-5>
- Rizzo, A. M., Berselli, P., Zava, S., Montorfano, G., Negroni, M., Corsetto, P., & Berra, B. (2010). Endogenous Antioxidants and Radical Scavengers. *Bio-Farms for Nutraceuticals*, 52–67. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7347-4_5
- Clark, A. T., G. Maddaford, T., S. Tappia, P., E. Heyliger, C., K. Ganguly, P., & N. Pierce, G. (2010). Restoration of Cardiomyocyte Function in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats after Treatment with Vanadate in a Tea Decoction. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, *11* (8), 906–910. <https://doi.org/10.2174/138920110793261999>
- Harris, R. Lieberman. (1999). Amino Acid and Protein Requirements: Cognitive Performance, Stress, and Brain Function. *Protein and Amino Acids*, 289–307.
- Nikolic, J., Bjelakovic, G., & Stojanovic, I. (2003). Effect of caffeine on metabolism of L-arginine in the brain. *Guanidino Compounds in Biology and Medicine*, 125–128. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0247-0_18
- Tuncer, M. C., Hatipoglu, E. S., Ozturk, H., Kervancioglu, P., & Buyukbayram, H. (2005). The Effects of L-Arginine on Neurological Function, Histopathology, and Expression of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha following Spinal Cord Ischemia in Rats. *European Surgical Research*, *37* (6), 323–329. <https://doi.org/10.1159/000090331>
- Ali-Sisto, T., Tolmunen, T., Viinamäki, H., Mäntyselkä, P., Valkonen-Korhonen, M., Koivumaa-Honkanen, H., ... Lehto, S. M. (2018). Global arginine bioavailability ratio is decreased in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, *229*, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.030>
- Koga, Y., Povalko, N., Inoue, E., Nakamura, H., Ishii, A., Suzuki, Y., ... Fujii, K. (2018). Therapeutic regimen of l-arginine for MELAS: 9-year, prospective, multicenter, clinical research. *Journal of Neurology*, *265* (12), 2861–2874. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9057-7>
- Chia-Ni, Lin., Chin-Chang, Huang., Kuo-Lun, Huang., Kun-Ju, Lin., Tzu-Chen, Yen., Hung-Chou, Kuo. (2019). A metabolomic approach to identifying biomarkers in blood of Alzheimer's disease. *Ann Clin Transl Neurol.*, *6* (3), 537–545. <https://doi.org/10.1002/acn3.726>
- Mapstone, M., Lin, F., Nalls, A. N., Cheema, A. K., Singleton, A. B., Fiandaca, M. S., Federoff, H. J. (2017). What success can teach us about failure: the plasma metabolome of older adults with superior memory and lessons for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, *51*, 148–155. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.11.007>
- Colton, C. A., Mott, R. T., Sharpe, H., Xu, Q., Van Nostrand, W. E., & Vitek, M. P. (2006). Expression profiles for macrophage alternative activation genes in AD and in mouse models of AD. *Journal of Neuroinflammation*, *3* (1), 27. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-3-27>
- Liu, P., Fleete, M. S., Jing, Y., Collie, N. D., Curtis, M. A., Waldvogel, H. J., Faull, R. L. M., Abraham, W. C., Zhang, H. (2014). Altered arginine metabolism in Alzheimer's disease brains. *Neurobiol Aging*, *35* (9), 1992–2003. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.013>
- Kan, M. J., Lee, J. E., Wilson, J. G., Everhart, A. L., Brown, C. M., Hoofnagle, A. N., ... Jansen, M. (2015). Arginine deprivation and immune suppression in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal Neurosci*, *35*, 5969–5982. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4668-14.2015>

27. Sarchielli, P., Greco, L., Floridi, A., Floridi, A., & Gallai, V. (2003). Excitatory Amino Acids and Multiple Sclerosis. *Archives of Neurology*, 60 (8), 1082–1088. <https://doi.org/10.1001/archneur.60.8.1082>
28. Al Gawwam, G., & Sharquie, I. K. (2017). Serum Glutamate Is a Predictor for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *The Scientific World Journal*, 2017, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2017/9320802>
29. Cicalini, I., Rossi, C., Pieragostino, D., Agnifili, L., Mastropasqua, L., di Ioia, M., ... Del Boccio, P. (2019). Integrated Lipidomics and Metabolomics Analysis of Tears in Multiple Sclerosis: An Insight into Diagnostic Potential of Lacrimal Fluid. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (6), 1265. <https://doi.org/10.3390/ijms20061265>
30. Benussi, A., Alberici, A., Buratti, E., Ghidoni, R., Gardoni, F., Di Luca, M., ... Borroni, B. (2019). Toward a Glutamate Hypothesis of Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00304>
31. Kawaguchi, T., Taniguchi, E., & Sata, M. (2013). Effects of Oral Branched-Chain Amino Acids on Hepatic Encephalopathy and Outcome in Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition in Clinical Practice*, 28 (5), 580–588. <https://doi.org/10.1177/0884533613496432>
32. Gluud, L. L., Dam, G., Les, I., Marchesini, G., Borre, M., Aagaard, N. K., & Vilstrup, H. (2017). Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001939.pub4>
33. Kawaguchi, T., Shiraishi, K., Ito, T., Suzuki, K., Koreeda, C., Ohtake, T., ... Suzuki, K. (2014). Branched-Chain Amino Acids Prevent Hepatocarcinogenesis and Prolong Survival of Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12 (6), 1012–1018. e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.050>
34. Hagiwara, A., Nishiyama, M., & Ishizaki, S. (2012). Branched-chain amino acids prevent insulin-induced hepatic tumor cell proliferation by inducing apoptosis through mTORC1 and mTORC2-dependent mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 227 (5), 2097–2105. <https://doi.org/10.1002/jcp.22941>
35. Gaggini, M., Carli, F., Rosso, C., Buzzigoli, E., Marietti, M., Della Latta, V., ... Gastaldelli, A. (2017). Altered amino acid concentrations in NAFLD: Impact of obesity and insulin resistance. *Hepatology*, 67 (1), 145–158. <https://doi.org/10.1002/hep.29465>

Information about authors:

Gorchakova N. A., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.

E-mail: gorchakovan@ukr.net

Zaychenko G. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University.

E-mail: anna.zajchenko@gmail.com

Sorokopud K. Yu., student, Bogomolets National Medical University. E-mail: ekaterinasorokopud996@gmail.com

Відомості про авторів:

Горчакова Н. О., д-р мед. наук, професор кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

E-mail: gorchakovan@ukr.net

Зайченко Г. В., д-р мед. наук, професор, зав. кафедри фармакології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця.

E-mail: anna.zajchenko@gmail.com

Сорокопуд К. Ю., студентка, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця. E-mail: ekaterinasorokopud996@gmail.com

Сведения об авторах:

Горчакова Н. А., д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

E-mail: gorchakovan@ukr.net

Зайченко А. В., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии, Национальный медицинский университет

имени А. А. Богомольца. E-mail: anna.zajchenko@gmail.com

Сорокопуд Е. Ю., студентка, Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца.

E-mail: ekaterinasorokopud996@gmail.com

Надійшла до редакції 31.05.2019 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні вимоги до публікації

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім встановленим вимогам, вказаним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами.

Обсяг статті – до 10-15 сторінок заданого формату.

Вимоги до змісту статті

Редколегія приймає до розгляду актуальні оригінальні статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук встановленої хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих по окремих нозологічних формах; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармації, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

Вимоги до структури статті

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить встановлені підрозділи, назви яких вказуються напівжирним шрифтом без крапки в кінці. Текст з нового рядка. Обов'язкові підрозділи:

Вступ. У вступі визначається постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Необхідно обов'язково зазначити аналіз останніх досліджень і публікацій. Потрібно проаналізувати літературні джерела, дотичні до теми статті, а також власні попередні публікації з цієї тематики, які окреслюють наукову проблему. У цьому підрозділі необхідно зазначити результати, які вдалося отримати авторам попередніх видань, та зазначити не вирішені проблеми.

Мета містить постановку завдання.

Матеріали та методи містять характеристику методів та методик, які повинні давати чітке уявлення про об'єктивність отриманих результатів.

Результати та їх обговорення містять результати досліджень, зроблених автором. Вони мають бути викладені чітко та вичерпно з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Висновки та перспективи подальших досліджень містять основні висновки з певного дослідження, його подальшого застосування, критичну оцінку недоліків вивчення проблеми та перспективи подальших досліджень у певному напрямку.

Конфлікт інтересів. Будь-які потенційні конфлікти інтересів повинні бути розглянуті якомога раніше на ранній можливій стадії. Приклади потенційних конфліктів інтересів: оплачені дослідження, консультації, заявки на патент, гранти або інше фінансування, особисті відношення авторів з іншими людьми або організаціями. Редакція повинна застосовувати політику Elsevier щодо розкриття потенційних конфліктів інтересів між авторами і рецензентами, наприклад, керівні принципи ICMJE.

Перелік використаних джерел інформації, розташованих за згадуванням по тексту.

Представлення статей

До статті додаються відомості про авторів, які містять: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), учене звання, учений ступінь; місце роботи та посаду, яку обіймає автор; назву країни, номери телефонів, E-mail для листування (без підкреслення), ORCID та Researcher ID (при наявності).

Вимоги до технічного оформлення статті

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).

2. Ініціали та прізвища авторів.

3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка). Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою надрядкового знаку.

4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом з пропусками.

5. Анотація подається трьома мовами (українською, англійською, російською), але спочатку мовою статті, в якій наведені наступні підрозділи: мета роботи, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, ключові слова. Усі підрозділи починаються з абзаців. Обсяг має бути не менше 1800 знаків. Рекомендовано будувати речення за зразком: “Виявлено...”, “Встановлено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено вклад/вплив/роль...”, “Охарактеризовані закономірності...”, “Розглянуто...” тощо.

6. Словосполучення “*Ключові слова*” подається з абзацу мовою статті курсивом (ключові слова необхідні для пошукових систем і класифікації статей за темами). Англійські ключові слова для статей бажано авторам обирати з рубрикатора MeSH Національної бібліотеки медицини США <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>. В інтересах автора вказати кількість ключових слів, необхідних для збільшення шансів знаходження статті

через пошукові системи. Словосполучення вважаються одним ключовим словом. Кількість ключових слів – 5-8. У назвах, резюме та ключових словах використання торгових марок має бути максимально обмежене. Лікарські препарати за текстом мають згадуватись за їх міжнародними непатентованими назвами. У випадках, коли виробник лікарського препарату важливий у контексті дослідження, у дужках після непатентованої назви згадується назва виробника.

7. Текст статті подається після анотації через інтервал, абзацний відступ – 1 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Посилання в тексті статті подаються у квадратних дужках із зазначенням порядкового номера в списку літератури. Номери джерел розділяють комою, напр.: [7, 8, 12]. Крапку в реченні ставлять після дужок, посилань.

10. Рисунки і таблиці оформлюються відповідно до ДСТУ 3008-95 та розташовуються в тексті строго в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожну роботу у списку літератури повинно бути зроблено посилання у тексті статті.

Основа джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані у престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Слід обмежити посилання на неавторитетні веб-ресурси, методичні рекомендації, підручники, посібники, тези конференцій. Посилання на URL адреси мають обов’язково містити зазначення дати звернення до них. Автори повинні використовувати правила щодо скорочень назв видань у посиланнях за стандартами ISO/Medline/CAS. При наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це слід вказувати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (завичай в усіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими он-лайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliteratsiia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються трьома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією в роботу та повертаються автору на доопрацювання. Статті, надіслані авторам на виправлення або доопрацювання, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 3 дні після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення помилок набору та правильності інформації. Після узгодження оригінал-макету всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам відсилається **Договір про надання послуг з редакційної підготовки наукової статті до публікації у журналі “Вісник фармації”**. Цей договір з квитанцією про оплату необхідно повернути до видавничого центру НФаУ.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

ДО ЮВІЛЕЮ В. П. ЧЕРНИХ.....	3
-----------------------------	---

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

V. V. Kachaniuk, V. M. Shevel THE SUBSTANTIATION OF THE QUALITY CONTROL METHOD FOR DETERMINING THE RADIONUCLIDE PURITY AND THE TOTAL RADIOACTIVITY OF RADIOPHARMACEUTICALS	5
V. V. Качанюк, В. М. Шевель / Обґрунтування методу контролю якості для визначення радіонуклідної чистоти та загальної радіоактивності радіофармацевтичних препаратів V. V. Качанюк, В. Н. Шевель / Обоснование метода контроля качества для определения радионуклидной чистоты и общей радиоактивности радиофармацевтических препаратов	
Ж. М. Полова, Л. Г. Алмакаєва ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ СПРЕЮ «АРГОЦИД-МІДЬ» ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ВЕТЕРИНАРІЇ	9
Zh. M. Polova, L. G. Almakayeva / Determination of the quality indicators of "Argocid-mid" spray for veterinary use Ж. Н. Полова, Л. Г. Алмакаєва / Определение показателей качества спрея «Аргоцид-медь» для применения в ветеринарии	
М. Ye. Blazheyevskiy, N. Yu. Bondarenko, Yu. Yu. Serdiukova, V. D. Yaremenko DETERMINATION OF L-CYSTINE IN TABLETS USING THE CHEMILUMINESCENCE METHOD	15
М. Є. Блажеєвський, Н. Ю. Бондаренко, Ю. Ю. Сердюкова, В. Д. Яременко / Визначення L-цистину в пігулках з використанням методу хемілюмінесценції Н. Е. Блажеевский, Н. Ю. Бондаренко, Ю. Ю. Сердюкова, В. Д. Яременко / Определение L-цистина в таблетках с использованием метода хемилюминесценции	

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

Г. Д. Сліпченко, О. А. Рубан, Т. Є. Колісник ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	21
G. D. Slipchenko, O. A. Ruban, T. Ye. Kolisnyk / The pharmaco-technological studies on the development of a drug of the plant raw material for the treatment of cardiovascular diseases Г. Д. Сліпченко, Е. А. Рубан, Т. Е. Колесник / Фармакотехнологические исследования по разработке препарата на основе растительного сырья для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	
Л. Н. Сиденко, Н. А. Казаринов ВИБОР ОПТИМАЛЬНОГО УВЛАЖНИТЕЛЯ ПРИ РОЗРОБЦІ СОСТАВА І ТЕХНОЛОГІЇ ПОЛУЧЕННЯ КАПСУЛ С НИФУРОКСАЗИДОМ	28
L. M. Sidenko, M. O. Kazarinov / The choice of the optimal moisturizer in the development of the composition and technology of capsules with nifuroxazide Л. М. Сіденко, М. О. Казарінов / Вибір оптимального зволожувача при розробці складу та технології отримання капсул з ніфуроксазидом	
О. А. Рухмакова, С. В. Олійник, О. М. Котенко, І. В. Герасимова, М. І. Борщевська БЕЗВІДХОДНІ ТЕХНОЛОГІЇ ПЕРЕРОБКИ ПРОДУКТІВ БДЖІЛЬНИЦТВА (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД)	37
O. A. Rukhmakova, S. V. Oleynuk, O. M. Kotenko, I. V. Herasymova, M. I. Borshevskaya / Non-waste technologies for processing bee products (analytical review) О. А. Рухмакова, С. В. Олейник, А. М. Котенко, И. В. Герасимова, М. И. Борщевская / Безотходные технологии переработки продуктов пчеловодства (аналитический обзор)	

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

В. Д. Рибачук, О. А. Рубан МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ПОРОШКІВ ДЛЯ НАШКІРНОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ПРИСИПОК), ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА РИНКУ УКРАЇНИ	46
V. D. Rybachuk, O. A. Ruban / The marketing analysis of powders for application on the skin presented at the market of Ukraine В. Д. Рыбачук, Е. А. Рубан / Маркетинговый анализ порошков для наружного применения (присыпок), представленных на рынке Украины	
Sv. G. Moroz, A. S. Nemchenko, M. V. Podgaina, A. M. Lebedyn THE ANALYSIS OF FEATURES OF RETAIL PHARMACEUTICAL MARKET AT THE REGIONAL LEVEL	51
С. Г. Мороз, А. С. Немченко, М. В. Подгайна, А. М. Лебедин / Аналіз особливостей роздрібного фармацевтичного ринку на регіональному рівні С. Г. Мороз, А. С. Немченко, М. В. Подгайна, А. Н. Лебедин / Анализ особенностей розничного фармацевтического рынка на региональном уровне	

У. М. Датхаев, А. Р. Шопабаяева, Р. Б. Ержанова ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ МИРОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА.....	58
U. Dathaev, A. Shopabayeva, R. Erganova / Trends of the global pharmaceutical market development	
У. М. Датхаев, А. Р. Шопабаяева, Р. Б. Ержанова / Тенденції розвитку світового фармацевтичного ринку	

О. І. Висоцька, Л. В. Яковлева, Т. О. Баглай ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ОБСЯГІВ СПОЖИВАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ ВПРОДОВЖ 2017-2019 РОКІВ	64
O. I. Vysotska, L. V. Iakovlieva, T. O. Bahlai / The study of the assortment and determination of volumes of consumption of antiretroviral drugs at the Ukrainian pharmaceutical market within 2017-2019	
О. И. Высоцкая Л. В. Яковлева, Т. А. Баглай / Изучение ассортимента и определение объемов потребления антиретровирусных лекарственных средств на фармацевтическом рынке Украины в течение 2017-2019 годов	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

І. І. Шевцов ДОСЛІДЖЕННЯ ГОРМОНОПОДІБНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГЛІОКСИРЕНУ	71
I. I. Shevtsov / The study of hormone-like properties of glioxyren	
И. И. Шевцов / Исследование гормоноподобных свойств глиоксирена	

N. A. Gorchakova, A. V. Zaychenko, K. Yu. Sorokopud AMINO ACIDS IN CARDIOLOGY, GASTROENTEROLOGY AND NEUROLOGY	76
Н. О. Горчакова, Г. В. Зайченко, К. Ю. Сорокопуд / Амінокислоти в кардіології, гастроентерології та неврології	
Н. А. Горчакова, А. В. Зайченко, Е. Ю. Сорокопуд / Аминокислоты в кардиологии, гастроэнтерологии и неврологии	

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”	83
---	----