

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

**ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ**



**NEWS OF
PHARMACY**



**ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ**

2020 – № 2 (100)

Харків
НФаУ

Головний редактор

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Відповідальний секретар

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

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”, ВІНИТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

Рекомендовано ученою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 1 від 31.08.2020 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 24.09.2020 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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

УДК 612.12-001.45:340.624

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.20>В. В. Сапелкін¹, В. А. Руднєв², В. Г. Нікітюк², О. В. Коломійцев²¹ Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна² Харківський НДІ судових експертиз імені засл. проф. М. С. Бокаріуса, Україна

Застосування хемометричного методу для обробки результатів рентгенофлуоресцентного спектрального аналізу вогнепальних пошкоджень, спричинених кулями патронів «Терен-12П»

Визначення науково-обґрунтованих критеріїв, які б дозволяли об'єктивно діагностувати пошкодження одягу, заподіяних при пострілах еластичними кулями патронів «Терен-12П», які знаходяться на озброєнні правоохоронців України, на сьогодні є актуальною проблемою в судовій медицині та криміналістиці.

Метою дослідження є визначення спроможності використання хемометричного методу (методу головних компонент) для обробки результатів експериментальних досліджень, отриманих за допомогою рентгено-флуоресцентного спектрального аналізу при визначенні елементного складу нашарувань у зоні пошкоджень тканини одягу, спричинених у результаті влучень еластичних куль патронів «Терен-12П».

Матеріали та методи. Матеріали – шість розповсюджених зразків тканини: штучний шкіряний стрейч-матеріал на флісовій основі (зразок «А»), бавовняне трикотажне полотно (зразок «Б»), штучний шкіряний матеріал з полівінілхлоридним (ПВХ) покриттям на тканинній основі (зразок «В»), плащова тканина на одношаровій синтепоновій підкладці (зразок «Г»), плащова тканина (зразок «Д») та камуфльована тканина «Грета» кольору «Ліс» (зразок «Е»); балістичний пластилін «Beschussmasse, 6287156» (виробник – фірма «Carl Weible KG», Німеччина). Методи, які використовувалися в дослідженні: метод рентгенофлуоресцентного спектрального аналізу (РФСА).

Результати та їх обговорення. З використанням шести поширених зразків тканин одягу та балістичного пластиліну були проведені експериментальні постріли з помпової рушниці «Форт-500А» кулями патронів «Терен-12П» при стрільбі з відстаней 0-15 м. За допомогою РФСА був визначений елементний склад куль, продуктів згорання порохового заряду, які були вилучені зі ствола рушниці після пострілу, а також тканини мішеней до пострілів та в ділянках пошкоджень після пострілів. Аналіз та обробка якісного і кількісного складу хімічних елементів у ділянках пошкоджень був здійснений з використанням хемометричного підходу – методу головних компонент.

Висновки. Встановлені головні критерії діагностики пошкоджень тканин одягу, спричинених кулею патрону «Терен-12П» за допомогою РФСА, які доцільно використовувати при проведенні відповідних експертних досліджень.

Ключові слова: еластична куля травматичної дії; патрон «Терен-12П»; вогнепальні пошкодження тканин одягу; рентгенофлуоресцентний спектральний аналіз; хемометричний підхід; метод головних компонент

V. V. Sapielkin¹, V. A. Rudniev², V. G. Nikitiuk², O. V. Kolomiitsev²¹ Kharkiv Medical Academy for Post-Graduate Education, Ukraine² Hon. Prof. M. S. Bokarius Kharkiv Research Institute of Forensic Examinations, Ukraine

Application of the chemometric method for processing the results of the X-ray fluorescence spectral analysis of gunshot injuries caused by bullets of "Teren-12P" cartridges

Determination of scientifically grounded criteria that allow us to objectively diagnose damage to clothing caused by firing elastic bullets of "Teren-12P" cartridges, which are in service with Ukrainian law enforcement agencies, is currently an urgent problem in forensic medicine and forensic science.

Aim. To determine the ability to use the chemometric method (principal component method) for processing the results of the experimental studies obtained using the X-ray fluorescence spectral analysis when determining the elemental composition of deposits in the area of damage to clothing fabrics obtained as a result of the hit of elastic balls of "Teren-12P" cartridges.

Materials and methods. Six common fabrics – fleece-backed faux leather stretch fabric (Pattern A), cotton knitted fabric (Pattern B), fabric-backed polyvinyl chloride (PVC), coated faux leather fabric (Pattern C), raincoat fabric on a single-layer sintepon backing (sample "D"), raincoat fabric (sample "D") and camouflage fabric "Greta", colors "Forest" (sample "E"); ballistic plasticine "Beschussmasse, 6287156" (manufacturer – Carl Weible KG, Germany) were used. The following research methods were applied: X-ray fluorescence spectral analysis (RFSA) method.

Results and discussion. Using six common samples of clothing fabrics and ballistic plasticine the experimental shots from a Fort-500A pump-action gun were carried out by bullets of "Teren-12P" cartridges from distances of 0-15 m. Using RFSA the elemental composition of bullets and products of combustion of a powder charge was determined. These bullets were removed from the barrel of the gun after a shot, as well as target fabrics before shots and in areas of damage after shots. The analysis and processing of the qualitative and quantitative composition of chemical elements in the damaged areas was carried out using the chemometric approach – the method of principal components.

Conclusions. The main criteria for diagnosing clothing fabrics damage by a bullet from the "Teren-12P" cartridge using RFSA have been determined; they must be used when conducting the appropriate expert studies.

Key words: *traumatic elastic bullet; "Teren-12P" cartridge; gunshot damage to clothing fabrics; X-ray fluorescence spectral analysis; chemometric approach; principal component analysis*

В. В. Сапелкин¹, В. А. Руднев², В. Г. Никитюк², А. В. Коломийцев²

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

² Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз имени засл. проф. М. С. Бокариуса, Украина

Применение хемометрического метода для обработки результатов рентгенофлуоресцентного спектрального анализа огнестрельных повреждений, причинённых пулями патронов «Терен-12П»

Определение научно-обоснованных критериев, позволяющих объективно диагностировать повреждения одежды, причиненные при выстрелах эластичными пулями патронов «Терен-12П», которые находятся на вооружении правоохранительных органов Украины, в настоящее время является актуальной проблемой в судебной медицине и криминалистики.

Целью исследования является определение способности использования хемометрического метода (метода главных компонент) для обработки результатов экспериментальных исследований, полученных с помощью рентгенофлуоресцентного спектрального анализа при определении элементного состава отложений в зоне повреждений тканей одежды, полученных в результате попадания эластичных шаров патронов «Терен-12П».

Материалы и методы. Материалы – шесть распространенных образцов ткани: искусственный кожанный стрейч-материал на флисовой основе (образец «А»), хлопковое трикотажное полотно (образец «Б»), искусственный кожанный материал с поливинилхлоридным (ПВХ) покрытием на тканевой основе (образец «В»), плащевая ткань на однослойной синтепоновой подложке (образец «Г»), плащевая ткань (образец «Д») и камуфлированная ткань «Грета» расцветки «Лес» (образец «Е»); баллистический пластилин «Beschussmasse, 6287156» (производитель – фирма «Carl Weible KG», Германия). Методы, используемые в исследовании: метод рентгенофлуоресцентного спектрального анализа (РФСА).

Результаты и их обсуждение. С использованием шести распространенных образцов тканей одежды и баллистического пластилина были проведены экспериментальные выстрелы из помпового ружья «Форт-500А» пулями патронов «Терен-12П» с расстояний 0-15 м. С помощью РФСА был определен элементный состав пуль, продуктов сгорания порохового заряда, которые были изъяты из ствола ружья после выстрела, а также ткани мишеней до выстрелов и в участках повреждений после выстрелов. Анализ и обработка качественного и количественного состава химических элементов в участках повреждений был осуществлен с использованием хемометрического подхода – метода главных компонент.

Выводы. Установлены главные критерии диагностики повреждений тканей одежды пуль патрона «Терен-12П» с помощью РФСА, которые необходимо использовать при проведении соответствующих экспертных исследований.

Ключевые слова: *эластичная пуля травматического действия; патрон «Терен-12П»; огнестрельные повреждения тканей одежды; рентгенофлуоресцентный спектральный анализ; хемометрический подход; метод главных компонент*

Вступ. Для припинення масових заворушень та групових правопорушень громадського порядку спеціальними підрозділами Міністерства внутрішніх справ України активно застосовуються помпові рушниці 12-го калібру модельного ряду «Форт-500». Стрільба з зазначеної зброї зазвичай здійснюється сертифікованими кульовими та картечними патронами травматичної дії «Терен-12П» та «Терен-12К», які виготовляються на підприємстві ТОВ «НВП «Еколог» (м. Київ) [1]. Найчастіше використовуються кульові патрони «Терен-12П» (рис. 1), оскільки вони є найбільш ефективними при застосуванні проти біологічних об'єктів при стрільбі на відстані до 15...20 м.

Масове застосування зазначеної зброї та патронів травматичної дії до неї у ході призупинення протиправних дій призводить до значної кількості випадків травмування еластичними уражаючими елемен-

тами як осіб, які брали безпосередню участь у заворушеннях, так і сторонніх осіб, які були спостерігачами цих подій. Внаслідок цього виникає гостра необхідність визначення комплексу диференційно-діагностичних ознак вогнепальної травми та вогнепальних пошкоджень, які були спричинені еластичними кулями патронів травматичної дії «Терен-12П».

Сучасний підхід до вивчення механізмів формування вогнепальної травми в умовах ударно-контактної взаємодії з високошвидкісним еластичним кінетичним снарядом (кулею) травматичної дії ґрунтується виключно на комплексному вивченні як самих об'єктів досліджень, так і особливостей фізичних процесів, що відбуваються під час влучення кулі у тканини біологічного об'єкта. Для цього застосовуються інноваційні біомеханічні та цифрові технології, а також математико-статистичні методи аналізу ре-



Рис. 1. Загальний вигляд патрону 12-го калібру «Терен-12П» та кулі, якою він споряджений

зультатів натурних випробувань. Судово-медична діагностика ушкоджень тіла та пошкоджень одягу, спричинених еластичними кулями патронів калібру 9 мм, виготовлених на підприємствах різних фірм-виробників в Україні, достатньо широко висвітлена у роботах вітчизняних фахівців з судової медицини [2-5]. Проте в судовій медицині та судовій балістиці на сталих методологічних засадах не опрацьовано комплексу науково-обґрунтованих діагностичних критеріїв, які б дозволили об'єктивно встановити як «вогнепальний» характер спричиненого пошкодження одягу, так і визначити саме уражаючий елемент, що його спричинив.

Метою дослідження є визначення спроможності використання хемометричного методу (методу головних компонент (МГК)) для обробки результатів експериментальних досліджень, отриманих за допомогою рентгенофлуоресцентного спектрального аналізу (РФСА) при визначенні елементного складу нашарувань у зоні пошкоджень тканин одягу, спричинених у результаті влучень еластичних куль патронів «Терен-12П».

Матеріали та методи. Для натурних випробувань з метою отримання найбільш достовірних даних були використані шість розповсюджених зразків тканини, а саме: штучний шкіряний стрейч-матеріал на флісовій основі (зразок «А»), бавовняне трико-тажне полотно (зразок «Б»), штучний шкіряний матеріал з полівінілхлоридним (ПВХ) покриттям на тканинній основі (зразок «В»), плащова тканина на одношаровій синтепоновій підкладці (зразок «Г»), плащова тканина (зразок «Д») та камуфльована тканина «Грета» кольору «Ліс» (зразок «Е»). Зазначені зразки тканини мають різні фізико-механічні та слідосприймаючі властивості і достатньо широко використовуються для виготовлення верхнього одягу [6]. Для більшої достовірності відтворення умов стрільби і механізму спричинення вогнепальних пошкоджень у ході

експериментальних досліджень зразки тканин закріплювалися на блоках балістичного пластиліну «Beschussmasse, 6287156» (виробник – фірма «Carl Weible KG», Німеччина), сертифікованого Європейським комітетом зі стандартизації для балістичних досліджень [7]. Експериментальні постріли проводились з рушниці «Форт-500А», ствол якої був орієнтований перпендикулярно до поверхні мішені. Стрільба здійснювалася серіями по п'ять пострілів з дев'яти відстаней – у «щільний притул», 5 см, 10 см, 50 см, 1 м, 3,5 м, 5 м, 10 м та 15 м. Відстань пострілу 15 м була обрана як «гранична», оскільки, починаючи з цієї відстані, як було встановлено в ході попередніх натурних випробувань, ступінь вираження слідів контакту в зоні пошкоджень тканин із збільшенням дистанції стрільби відрізняється незначно. У ході проведення натурних випробувань було досліджено 270 об'єктів, що дозволяє провести розгорнуті статистичні дослідження експериментальних даних.

Елементний склад куль патронів «Терен-12П», порохових газів, які були вилучені зі ствола рушниці після пострілу, а також тканини мішеней «А-Е» у вихідному вигляді (до пострілів) та в ділянках пошкоджень після пострілів досліджувався методом РФСА за допомогою спектрометра «ElvaX» з використанням при реєстрації спектрів ліцензійного програмного забезпечення, що постачається разом із зазначеним приладом. Цей спектрометр призначений для неруйнівного експрес-аналізу елементного складу і має межу виявлення домішок важких металів у легкій матриці 1 ppm, похибка вимірювання масових часток металів становить 0,1 %. Сутність методу РФСА полягає в опромінюванні досліджуваного фрагменту матеріалу високоенергетичними (звичайно рентгенівськими) променями та реєстрації спектра супутнього при цьому флуоресцентного випромінювання [8-10]. Застосування методу РФСА у практиці судово-медичних та криміналістичних досліджень має низку переваг перед іншими методами атомного спектрального аналізу, до яких належать:

- мінімальна тривалість та простота підготовки об'єкта до досліджень; зразки не потребують спалювання чи переведення у вигляд розчину і досліджуються у незмінному вигляді; зразки потрібно лише просушити до повітряно-сухого стану (за наявності вакуумної камери видалення вологи відбувається автоматично);
- об'єкти дослідження не руйнуються і не зазнають змін на якісному та кількісному рівні впродовж дослідження (однак фрагменти тканини потрібно вирізати перед дослідженням);
- оперативність проведення досліджень; час реєстрації одного спектра складає декілька хвилин.

Реєстрація спектрів рентгенівської флуоресценції (РФ) для контрольного дослідження зазвичай виконується у трьох окремих точках зразка тканини. Реєстрацію спектрів РФ після пострілу здійснено з ділянок, розташованих поблизу пошкодження, а саме у зоні пояса обтирання та у зоні контакту торцевої поверхні головної частини кулі, на яких містяться нашару-

вання полімерного матеріалу кулі після ударно-контактної взаємодії.

Аналіз якісного та кількісного складу хімічних елементів зі встановленням внутрішніх прихованих зв'язків між окремими показниками та визначенням закономірностей утворення нашарувань здійснювався з використанням хемометричного підходу – МГК, який є сучасним та більш прийнятним для візуалізації та інтерпретації багатовимірних даних, зокрема продуктів пострілу [11-13]. Сутність МГК полягає у приведенні великого масиву вихідних даних до нової системи координат (кількість координатних осей відповідає кількості змінних у вихідному масиві – N), у якій за першою координатною віссю (перша головна компонента) спостерігаються найбільші варіації вихідних даних у N -мірному просторі. За другою головною компонентою описується значна частина залишкової варіації, при цьому друга координатна вісь перпендикулярна попередній і т. п. За допомогою перших двох-трьох головних компонент можна візуально та швидко виділити об'єкти, які відрізняються від інших. Окрім того, це дозволяє виявити групи подібних об'єктів, проаналізувати, які змінні здійснюють найбільший внесок у результати дослідження, а також встановити, які змінні корелюють між собою, та відкинути частину даних як «шумову» складову [14-16]. У ході проведення досліджень методом МГК та для обробки даних застосовувалося ліцензійне програмне забезпечення, а саме статистичний пакет Statistica 10.0 Enterprise (розробник – компанія Stat Soft Inc., США).

Результати та їх обговорення. При дослідженнях хімічного та елементного складу еластичної кулі патрону травматичної дії «Терен-12П» за методикою систематичної ідентифікації полімерів та РФСА було встановлено, що вона виготовлена з пластифікованого полівінілхлориду, у складі мінеральної частини якої містяться переважно Са (близько 90 %), Сl, Sr та Pb з домішкою алюмінієвої пудри (близько 4-6 %). У складі продуктів пострілу в стволі рушниці «Форт-500А» після пострілу кулею патрону «Терен-12П» виявлені такі хімічні елементи: Fe, Pb та Cu. Відсутність сурми (Sb) капсульного складу у продуктах згорання може бути зумовлена нерівномірністю її розподілення, низьким вмістом або маскуванням лініями флуоресценції інших елементів.

Дослідження даних, отриманих з використанням методу РФСА за допомогою МГК для зразка «А», наведено на рис. 2.

Додатково більш наочно представлені відомості щодо елементного складу зразка «А» у тривимірному вигляді. При побудові тривимірних діаграм вихідні дані стосовно інтенсивності ліній рентгенівської флуоресценції (РФ) нормалізовано за кожним елементом. Це дозволяє уявити одночасно характер зміни інтенсивності ліній РФ для елементів як з великою інтенсивністю, так і з малою, зобразивши їх у одній системі координат. Проекції зразка у новій

системі координат (від фактора 1 до фактора 3) подані на рис. 2 у лівому стовпчику, а вплив (внесок) змінних (значень інтенсивності ліній РФ елементів) у зразку «А» показано у правому стовпчику на проекції з окружністю. При формуванні проекцій використані дані стосовно трьох перших головних компонент (факторів), які обумовлюють більше 80 % варіацій вихідних змінних (за даними розрахунків, конкретне значення для кожного фактора вказане біля його найменування).

На основі обробки та аналізу даних про елементний склад у зоні контакту кулі патрону «Терен-12П» з мішенями зразків тканин «А-Е», який включав візуальну оцінку отриманих результатів та застосування хемометричного підходу (МГК), встановлено наступне. Сліди контакту еластичної кулі патрону «Терен-12П» із тканиною у місці їх взаємодії характеризуються виявленням таких хімічних елементів:

- за наявності в складі тканини при контрольному вимірюванні Сl інтенсивність його ліній РФ після пострілу зменшується або зовсім не фіксується, при відсутності у складі тканини при контрольному вимірюванні після пострілу можуть з'являтися його лінії РФ;
- інтенсивність ліній РФ Са після пострілу систематично зменшується або зовсім не відмічається;
- за відсутності у складі тканини при контрольному вимірюванні Fe його лінії РФ можуть з'явитися після пострілу з будь-якої дослідженої відстані; за наявності у складі тканини при контрольному вимірюванні Fe збільшення інтенсивності ліній РФ відмічено при пострілі у «щільний притул» та були слабкішими за вихідну інтенсивність при збільшенні відстані пострілу (ВП);
- лінії РФ Zn не були відмічені у складі тканини при контрольному вимірюванні, після пострілу лінії РФ Zn зареєстровано у 44 випадках з 54;
- лінії РФ As не були відмічені у складі тканини при контрольному вимірюванні, після пострілу лінії РФ As зареєстровано у 23 випадках з 54;
- лінії РФ Sb не були відмічені у складі тканини при контрольному вимірюванні, після пострілу лінії РФ Sb зареєстровано у 20 випадках з 54 на всіх ВП, з яких 17 випадків (85 %) на ВП до 1 м;
- лінії РФ Pb не були відмічені у складі тканини при контрольному вимірюванні, після пострілу лінії РФ Pb зареєстровано у 47 випадках з 54;
- вміст Ti зменшувався у 29 випадках з 45; при дослідженні зразків «Б» Ti не був знайдений ані до, ані після пострілу, отже, зменшення інтенсивності ліній РФ Ti слід вважати лише додатковою ознакою щодо контакту з кулею патрону «Терен-12П».

Оскільки інтенсивність ліній РФ Zr та Вг може як зменшуватися, так і збільшуватися, виявлення цих елементів не є інформативними щодо визначення факту контакту кулі з тканиною. As, Sr, Се, Re та Cu, хоча й були помічені в окремих випадках у продуктах пострілу, але за результатами досліджень не мо-

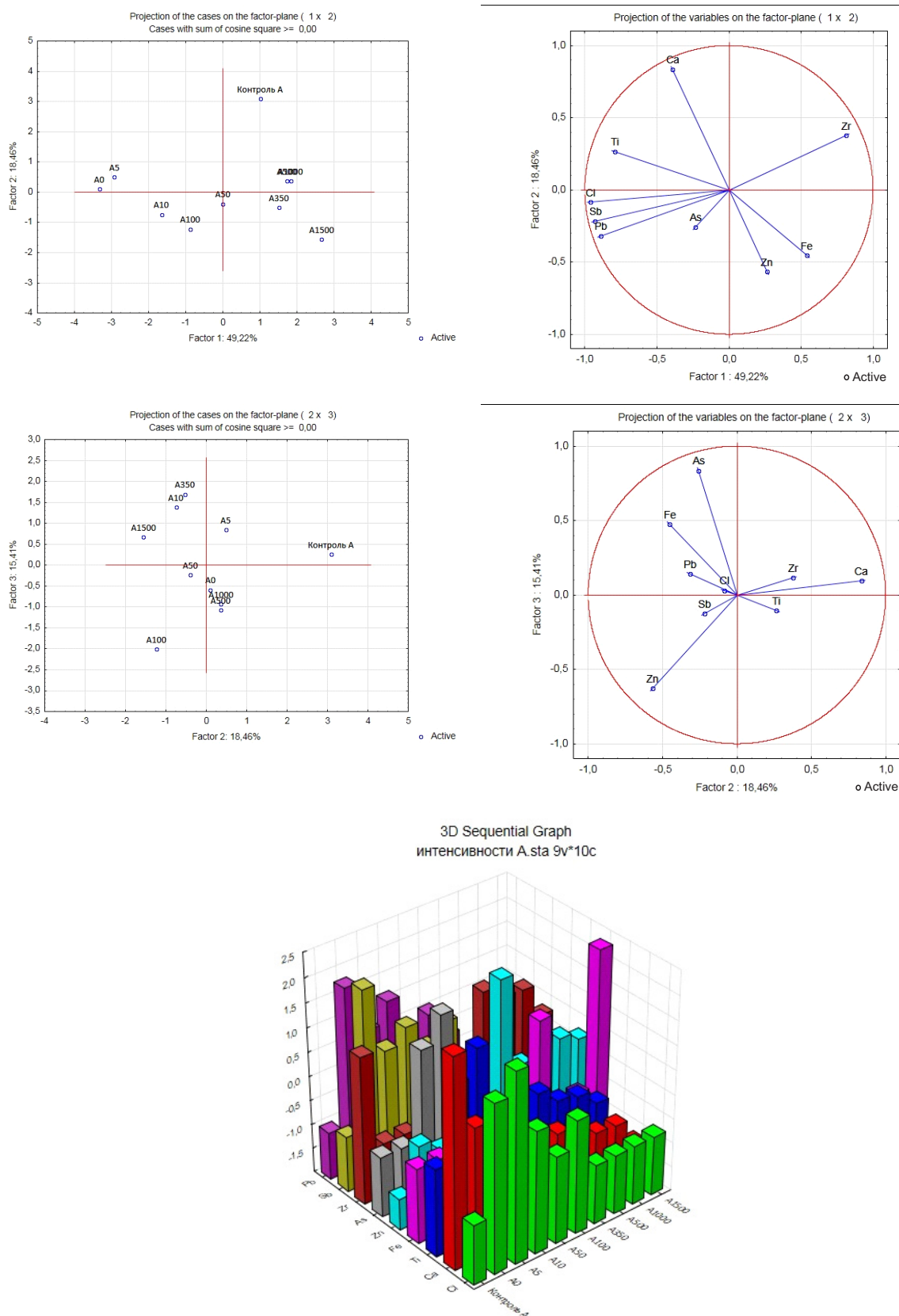


Рис. 2. Дослідження елементного складу ділянок пошкоджень зразка тканини «А» за допомогою МГК

жуть використовуватися як ознака безпосереднього контакту кулі з тканиною одягу. В окремих випадках виключення може бути зроблене для Си, який стабільно виявлявся в продуктах згорання порошу в каналі ствола.

Наявність або відсутність хімічних елементів є ознаками, певна сукупність яких достовірна для результатів пострілів з кожної відстані для зразків «А-Е»: 2 ознаки – 1 (1,8 %); 3 ознаки – 9 (16,7 %); 4 – 11 (20,4 %); 5 – 16 (29,6 %); 6 – 12 (22,2 %); 7 – 5 (9,3 %).

Таким чином, у більш ніж 98 % випадків пострілів з різних відстаней спостерігається сукупність не менше 2 ознак, а у 80 % випадків спостерігається 4 або більше ознак, що разом із результатами судово-медичного, криміналістичного, хімічного та балістичного експертних досліджень може бути використано для підтвердження факту, що пошкодження тканин одягу було спричинено внаслідок влучення саме еластичної кулі патрону травматичної дії «Терен-12П».

Слід відмітити, що у більшості випадків основним хімічним елементом, який відображається в зоні пошкодження тканини одягу при пострілі безоболонковою кулею, є Pb, вміст якого перевищує 90 % та наближається до 100 %. При пострілах оболонковою кулею переважно визначаються Cu та Zn. У складі кулі патрону «Терен-12П» вміст Pb, встановлений методом РФСА, не перевищує 50 %, а Cu та Zn не виявляється. Отже, елементний склад за даними РФСА може використовуватися як ознака, за допомогою якої можна достеменно відрізнити місце контакту тканини з еластичною кулею патрону «Терен-12П» від місця контакту з оболонковою або безоболонковою металевими кулями.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Для вирішення питання, чи утворені пошкодження на окремих ділянках одягу еластичною кулею патрону «Терен-12П», застосування методу РФСА є найбільш доцільним. Якісні та кількісні показники елементного складу в місцях пошкодження та у контрольній пробі (на непошкодженій ділянці) дозволяють вирішувати питання, чи могли дані пошкодження утворитися саме у результаті пострілу еластичною кулею патрону «Терен-12П», чи у результаті влучення іншого уражаючого елемента. Дані стосовно кількісного вмісту елементів слід представляти у вигляді інтенсивності ліній РФ, а не нормалізованого вмісту.

Інтенсивність ліній характеризує абсолютний елементний склад в органічному матеріалі (тканині, нашаруванні матеріалу кулі), виявлений характер зміни якого (складу) і свідчить про можливість здійснення пострілу кулею патрону «Терен-12П».

Головними критеріями діагностики та ідентифікації пошкоджень тканин одягу еластичною кулею патрону «Терен-12П» при застосуванні методу РФСА є:

- зменшення інтенсивності ліній елементів, які присутні у контрольній пробі; до цих елементів переважно відносяться Ca, Ti, Cl та Fe (останні два можуть бути відсутніми у контрольній пробі);
- поява елементів, які відсутні у контрольній пробі – переважно Fe, Cl, Zn, As, Sb, Pb, Cu. Fe входить до складу примолу, а Cu відмічена у нашаруваннях продуктів згорання порошу у каналі ствола; інші елементи можуть міститися у складі кулі або певним чином супроводжувати постріл.

Хоча кальцій міститься у складі матеріалу кулі патрону «Терен-12П», дані щодо зменшення вмісту кальцію на поверхні пошкоджені ділянки (у порівнянні з контрольною пробою) є одними з найбільш відтворюваних (спостерігалися у 90,7 % дослідів).

Поява сурми на пошкодженій ділянці є прямою ознакою пострілу з близької відстані (до 1 м). У 85 % експериментальних досліджень при пострілі з відстані менше 1 м спостерігалася поява сурми, яка входить до складу ініціюючої речовини капсуля патрону.

Висновок про належність елементного складу, що був виявлений в ділянці пошкодження тканини одягу, до матеріалу кулі патрону «Терен-12П» може бути сформульований лише в імовірній формі, оскільки на склад та кількість привнесених елементів впливає ціла низка умов слідоутворення.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Sapielkin V. V. Forensic Medical Peculiarities of Skin Damage Caused by a Large-Caliber Bullet Cartridge of Traumatic (Non-Lethal) Action «Терен-12П» *Galician Medical Journal*. 2016. Vol. 23, № 2. P. 67–73.
2. Сухий В. Д. Судово-медична характеристика ушкоджень, спричинених 9 мм еластичними кулями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 1999. 20 с.
3. Колос О. П. Порівняльна судово-медична характеристика пошкоджень різних видів тканин одягу при пострілах з використанням патронів «Оса», «ПНД-9П» та «АЛ-9Р», споряджених еластичними кулями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2010. 20 с.
4. Михайленко, О. В. Морфологічні особливості ушкоджень, заподіяних при пострілах патронами «Терен 3ФП» і «АЕ 9» : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.25 / Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2010. 18 с.
5. Паралелі між ушкодженнями, що заподіяні при пострілах еластичними кулями з пістолетів та револьверів, призначених для самооборони, і ушкодженнями, що заподіяні зі штатної вогнепальної зброї / В. Д. Мішалов та ін. *Судово-медична експертиза*. 2016. № 1. С. 41–45.
6. Козаченко І. М., Сухін О. П., Стариченко В. В. Оптимізація вибору матеріалів-імітаторів одягу для експериментальних досліджень ушкоджень зі ствольної зброї. *Питання судової медицини та експертної практики* : ХІ зб. наук. пр., присвяч. 90-річ. Донецького обл. бюро судово-мед. експертизи та 60-річ. каф. судової мед. Донецького нац. мед. ун-ту ім. М. Горького. Донецьк, 2013. С. 150–152.
7. Сапелкін В. В. Оптимізація вибору імітатора біологічних тканин при моделюванні вогнепальних поранень, спричинених кулями патрону травматичної дії «Терен-12П». *Криміналістика і судова експертиза* : Міжвідомч. наук.-метод. зб. Київ, 2014. Вип. 59. С. 475–484.
8. Рентгенофлуоресцентный анализ / В. П. Афонин и др. Новосибирск : Наука, Сиб. отделение, 1991. 173 с.
9. Полежаев Ю. М. Оптический атомно-эмиссионный и рентгенофлуоресцентный методы спектрального анализа : учеб. Екатеринбург : УПИ, 1991. 92 с.
10. Fonseca J. F., Cruz M. M., Carvalho M. L. Muzzle-to-target distance determination by X-ray fluorescence spectrometry. *X-Ray Spectrom.* 2014. Vol. 43, P. 49–55.

11. Chemometric classification of gunshot residues based on energy dispersive x-ray microanalysis and inductively coupled plasma analysis with massspectrometric detection / S. Stefen et al. *9th Rio Symposium on Atomic Spectrometry. Spectrochimica Acta. Part B: Atomic Spectroscopy*. 2007. № 62 (9). P. 1028–1036.
12. Multivariate optimisation of ICP OES instrumental parameters for Pb/Ba/Sb measurement in gunshot residues / G. Vanini et al. *Microchemical Journal*. 2015. Vol. 120, P. 58–63.
13. Родионова О. Е., Померанцев А. Л. Хемомеритика: достижения и перспективы. *Успехи химии*. 2006. № 75 (4). С. 302–321.
14. Kumar R., V. Sharma V. Chemometrics in Forensic Science. *Trends in Analytical Chemistry*. 2018. № 105. P. 191–201.
15. Краснянчин Я. Н., Пантелеймонов А. В., Холин Ю. В. Хемомеритические методы в контроле подлинности продуктов питания и пищевого сырья. *Методы и объекты химического анализа*. 2010. Т. 5, № 3. С. 118–147.
16. Харман Г. Современный факторный анализ / пер. с англ. В. Я. Лумельского; науч. ред. и вступ. ст. Э. М. Бравермана. Москва : Статистика, 1972. 487 с.

REFERENCES

1. Sapielkin, V. V. (2016). Forensic Medical Peculiarities of Skin Damage Caused by a Large-Caliber Bullet Cartridge of Traumatic (Non-Lethal) Action «Teren-12P». *Galician Medical Journal*, 23 (2), 67–73.
2. Sukhyi, V. D. (1999). Sudovo-medychna kharakterystyka ushkodzen, sprychynenykh 9 mm elastychnymy kulihamy. *Extended abstract of candidates thesis*. Kyiv, 20.
3. Kolos, O. P. (2010). Porivnialna sudovo-medychna kharakterystyka poshkodzen riznykh vydiv tkanyn odiahu pry postrilakh z vykorystanniam patroniv «Osa», «PND-9P» ta «AL-9R», sporiadzhenykh elastychnymy kulihamy. *Extended abstract of candidates thesis*. Kyiv, 20.
4. Mykhailenko, O. V. (2010). Morfolohichni osoblyvosti ushkodzen, zapodiianykh pry postrilakh patronamy «Teren 3FP» i «AE 9». *Extended abstract of candidates thesis*. Kyiv, 18.
5. Mishalov, V. D., Sukhyi, V. D., Voichenko, V. V., Kostenko Ye. Ya. (2016). *Sudovo-medychna ekspertyza*, 1, 41–45.
6. Kozachenko, I. M., Sukhin, O. P., Starychenko V. V. (2013). Proceeding from Pytannia sudovoi medytsyny ta ekspertnoi praktyky : XI zb. nauk. pr., prysviachena 90-richchiu Donetskoho oblasnoho biuro sudovo-medychnoi ekspertyzy ta 60-richchiu kafedry sudovoi medytsyny Donetskoho natsionalnoho medychnoho universytetu im. M. Horkoho. (pp. 150–152). Donetsk.
7. Sapielkin, V. V. (2014). *Kriminalistika i sudebnaia ekspertiza*. (Vol. 59). Kyiv, 475–484.
8. Afonin, V. P., Komiak, N. Y., Nikolaev, V. P., Plotnikov R. Y. (1991). *Renthenofluorestsentnyi analiz*. Novosybyrsk: Nauka, Syb. otdelenye, 173.
9. Polezhaev, Yu. M. (1991). *Opticheskii atomno-emissionnyi i renthenofluorestsentnyi metody spektralnoho analiza*. Ekaterinburh: UPI, 92.
10. Fonseca, J. F., Cruz, M. M., Carvalho, M. L. (2014). Muzzle-to-target distance determination by X-ray fluorescence spectrometry. *X-Ray Spectrom*, 43, 49–55.
11. Stefen, S., Otto, M., Niewoehner, L., Barth, M., Brozek-Mucha, Z., Biegstraaten, J., Horvath, R. (2007). Chemometric classification of gunshot residues based on energy dispersive x-ray microanalysis and inductively coupled plasma analysis with massspectrometric detection. *9th Rio Symposium on Atomic Spectrometry. Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 62 (9), 1028–1036.
12. Vanini, G. et al. (2015). Multivariate optimisation of ICP OES instrumental parameters for Pb/Ba/Sb measurement in gunshot residues. *Microchemical Journal*, 120, 58–63.
13. Rodionova, O. E., Pomerantsev A. L. (2006). *Uspekhi khimii*, 75 (4), 302–321.
14. Kumar, R., Sharma V. (2018). Chemometrics in Forensic Science. *Trends in Analytical Chemistry*, 105, 191–201.
15. Krasnianshin, Ya. N., Panteleimonov, A. V., Kholin Yu. V. (2010). *Metody i obekty khimicheskoho analiza* 5 (3), 118–147.
16. Kharman, H. (1972). *Sovremennyi faktorny analiz*. Moscow: Statistika, 487.

Відомості про авторів:

Сапелкін В. В., асистент кафедри судово-медичної експертизи, Харківська медична академія післядипломної освіти.

E-mail: bodydoc666@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9795-8463>

Руднев В. А., кандидат хім. наук, провідний науковий співробітник Лабораторії криміналістичних досліджень, Харківський науково-дослідний інститут судових експертиз імені засл. проф. М. С. Бокаріуса. E-mail: vasilyi.rudniev@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2550-3515>

Нікітюк В. Г., завідувач сектора балістичних досліджень Лабораторії криміналістичних досліджень, Харківський науково-дослідний інститут судових експертиз імені засл. проф. М. С. Бокаріуса. E-mail: nikityuk_sha@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-7334>

Коломійцев О. В., кандидат технічних наук, провідний науковий співробітник Лабораторії криміналістичних досліджень, Харківський науково-дослідний інститут судових експертиз імені засл. проф. М. С. Бокаріуса. E-mail: sashagun@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-1034>

Information about authors:

Sapielkin V. V., teaching assistant of the Department of Forensic Medical Examination, Kharkiv Medical Academy for Post-Graduate Education.

E-mail: bodydoc666@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9795-8463>

Rudniev V. A., Candidate of Chemistry (Ph.D.), leading researcher of the Laboratory of Forensic Examination,

Hon. Prof. M. S. Bokarius Kharkiv Research Institute of Forensic Examinations. E-mail: vasilyi.rudniev@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2550-3515>

Nikityuk V. G., head of the Section of Ballistic Research at the Laboratory of Forensic Examination,

Hon. Prof. M. S. Bokarius Kharkiv Research Institute of Forensic Examinations. E-mail: nikityuk_sha@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-7334>

Kolomiitsev O. V., Candidate of Technical Sciences (Ph.D.) leading researcher of the Laboratory of Forensic Examination,

Hon. Prof. M. S. Bokarius Kharkiv Research Institute of Forensic Examinations. E-mail: sashagun@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-1034>

Сведения об авторах:

Сапелкин В. В., ассистент кафедры судебно-медицинской экспертизы, Харьковская медицинская академия последипломного образования. E-mail: bodydoc666@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9795-8463>

Руднев В. А., кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории криминалистических исследований,

Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз имени засл. проф. М. С. Бокариуса.

E-mail: vasilyi.rudniev@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2550-3515>

Никитюк В. Г., заведующий сектором баллистических исследований Лаборатории криминалистических исследований,

Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз имени засл. проф. М. С. Бокариуса.

E-mail: nikityuk_sha@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-7334>

Коломийцев А. В., кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории криминалистических исследований,

Харьковский научно-исследовательский институт судебных экспертиз имени засл. проф. М. С. Бокариуса.

E-mail: sashagun@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1932-1034>

Надійшла до редакції 21.06.2019 р.

Н. І. Гудзь¹, М. І. Шанайда², Р. Є. Дармограй¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

Шавлія лікарська (*Salvia officinalis* L.): перспективи використання сировини як джерела рослинних препаратів антиоксидантної та антимікробної дії

Вступ. У світовій медичній практиці спостерігається тенденція до збільшення використання питомої частки лікарських засобів, які виготовляються на основі лікарської рослинної сировини. У зв'язку з цим визначено необхідність з'ясувати перспективу подальшого наукового вивчення і застосування рослинної сировини й препаратів на основі шавлії лікарської (*Salvia officinalis* L.) як лікарської рослини офіційної медицини.

Мета дослідження. Провести інформаційний пошук джерел наукової літератури стосовно впливу географічного походження, вибору екстрагенту та способів екстракції сировини на хімічний склад і біологічну активність лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) на основі шавлії лікарської; проаналізувати асортимент зареєстрованих препаратів із шавлії лікарської в Україні; визначити перспективні напрямки фітохімічних та фармакологічних досліджень цієї рослини.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були інформаційний пошук, аналіз та порівняння сучасних даних наукової літератури (за 2009-2019 рр.) щодо хімічного складу, біологічної дії та використання сировини шавлії лікарської в медичній практиці. Використані такі бази даних як Scopus, PubMed, ScienceDirect, ResearchGate та Google Scholar.

Результати та їх обговорення. У статті проаналізовано дані джерел наукової літератури стосовно результатів фітохімічного та фармакологічного вивчення сировини шавлії лікарської та препаратів на її основі за останні 10 років. Встановлено, що основними біологічно активними речовинами (БАР) шавлії лікарської є фенольні сполуки (флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, таніни) та терпеноїди (ефірна олія, у якій переважають моно- і сесквітерпеноїди; наявні також ди- і тритерпенові сполуки). Поеднання цих груп БАР у різних лікарських формах із сировини рослини забезпечує високий антимікробний та антиоксидантний потенціал ЛЗРП на основі шавлії лікарської. Максимальний антиоксидантний ефект виявлено для витяжок сировини, отриманих із використанням полярних розчинників, завдяки, насамперед, високому вмісту поліфенолів; антимікробна дія виявляється як за рахунок терпенових, так і фенольних сполук. В умовах сьогодення використання можливостей отримання культури клітин і тканин шавлії лікарської *in vitro*, а також сучасних інструментальних методів аналізу відіграє значну роль у виділенні, ідентифікації та встановленні фармакологічної активності нових сполук із сировини рослини.

Висновки. Визначено перспективність вивчення впливу нових способів екстракції та сучасних інструментальних методів фітохімічного аналізу на вилучення цінних груп БАР і фармакологічну активність рослинних препаратів на основі шавлії лікарської. Листки, а також суцвіття і трава цієї рослини можуть розглядатись як перспективні джерела для розробки нових ЛЗРП антиоксидантної та антимікробної дії.

Ключові слова: *Salvia officinalis*; фенольні сполуки; терпеноїди; фармакологічна активність; лікарська форма; метод екстракції

N. I. Hudz¹, M. I. Shanaida², R. Ye. Darmogray¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

***Salvia officinalis* L.: prospects of using the raw material as a source of herbal medicines with the antioxidant and antimicrobial activity**

There is a worldwide tendency to increase the use of a specific proportion of medicines based on the medicinal plant raw materials. In this regard, there is a need to clarify the prospect for further research and use of Garden Sage (*Salvia officinalis* L.) herbal preparations as a plant of official medicine.

Aim. To conduct an informative search of scientific data on the influence of the geographical origin, choice of the solvent and extraction methods on the chemical composition and the biological activity of herbal medicinal products from Garden Sage; to analyze the range of registered medicines from this plant in Ukraine; to determine the promising directions of its phytochemical and pharmacological studies.

Materials and methods. The study objects were the search, analysis and comparison of the current data of scientific literature (2009-2019) concerning the chemical composition, biological activity and use of Garden Sage in medicine. Such databases as Scopus, PubMed, ScienceDirect, ResearchGate, and Google Scholar were used for search and analysis.

Results and discussion. The paper includes the data of scientific literature over the last 10 years regarding the results of phytochemical and pharmacological study of the raw material of Garden Sage and herbal products based on it. The major groups of biologically active substances found in Garden Sage include phenolic compounds (flavonoids, hydroxycinnamic acids, tannins) and terpenoids (essential oil, in which mono- and sesquiterpenoids predominate). Di- and triterpene compounds were also present in Garden Sage. The combination of these groups of biological active substances in different herbal medicinal products from the Garden Sage provides their high antimicrobial and antioxidant potential. The maximum antioxidant effect was found after extraction using polar solvents due to a high content of polyphenols. The antimicrobial activity was manifested both by terpenoids and phenolic compounds. Currently, the use of opportunities to obtain cell and tissue culture *in vitro*, as well as modern instrumental methods of analysis, plays a significant role in isolation, identification and determination of the pharmacological activity of new compounds extracted from this plant raw material.

Conclusions. The prospects of future research of the influence of new extraction methods and modern phytochemical methods on the isolation of valuable groups of biological active substances and the pharmacological activity of herbal medicines from Garden Sage have been determined. Leaves, inflorescences and herb of Garden Sage may be considered as a promising source for the development of new herbal medicinal products with the antioxidant and antimicrobial activities.

Key words: *Salvia officinalis*; phenolic compounds; terpenoids; pharmacological activity; dosage form; extraction method

Н. И. Гудзь¹, М. И. Шанайда², Р. Е. Дармограй¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

² Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Украина

Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.): перспективы использования сырья как источника растительных препаратов антиоксидантного и антимикробного действия

Введение. В мировой медицинской практике наблюдается тенденция к увеличению использования удельного веса лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья. В связи с этим определена необходимость изучения перспективы дальнейшего научного исследования и применения растительного сырья и препаратов на основе шалфея лекарственного (*Salvia officinalis* L.) как растения официальной медицины.

Цель исследования. Провести информационный поиск данных научной литературы касательно влияния географического происхождения, выбора экстрагента и способов экстракции сырья на химический состав и биологическую активность лекарственных средств растительного происхождения (ЛСРП) на основе шалфея лекарственного; проанализировать ассортимент зарегистрированных в Украине препаратов на его основе; определить перспективные направления фитохимических и фармакологических исследований этого растения.

Материалы и методы. Объектами исследования были информационный поиск, анализ и сравнение современных данных научной литературы (за 2009-2019 гг.) относительно химического состава, биологического действия и использования сырья шалфея лекарственного в медицинской практике. Использованы такие базы данных как Scopus, PubMed, ScienceDirect, ResearchGate и Google Scholar.

Результаты и их обсуждение. В статье проанализированы данные научной литературы относительно результатов фитохимического и фармакологического изучения сырья шалфея лекарственного и препаратов на его основе за последние 10 лет. Установлено, что основными биологически активными веществами (БАВ) шалфея лекарственного являются фенольные соединения (флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, танины) и терпеноиды (эфирное масло, в котором преобладают моно- и сесквитерпеноиды; присутствуют также ди- и три-терпеновые соединения). Сочетание этих групп БАВ в различных лекарственных формах из сырья растения обеспечивает высокий антимикробный и антиоксидантный потенциал ЛСРП на его основе. Максимальный антиоксидантный эффект установлен для извлечений сырья шалфея лекарственного, полученного с использованием полярных растворителей, благодаря, прежде всего, высокому содержанию полифенолов; антимикробное действие проявляется как за счет терпеновых, так и фенольных соединений. В современных условиях использование возможностей получения культуры клеток и тканей *in vitro*, а также современных инструментальных методов анализа играет значительную роль в выделении, идентификации и установлении фармакологической активности новых соединений, извлеченных из сырья растения.

Выводы. Определена перспектива изучения влияния новых способов экстракции и современных инструментальных методов фитохимического анализа на выделение ценных групп БАВ и фармакологическую активность растительных препаратов на основе шалфея лекарственного. Листья, а также соцветия и трава этого растения могут рассматриваться как перспективные источники для разработки новых ЛСРП с антиоксидантным и антимикробным действием.

Ключевые слова: *Salvia officinalis*; фенольные соединения; терпеноиды; фармакологическая активность; лекарственная форма; метод экстракции

Вступ. В останні десятиліття рослинні препарати та ефірні олії, отримані на основі представників родини Глухокропівові (*Lamiaceae* Martinov) привертають значну увагу як джерело біологічно активних речовин (БАР) для лікування інфекційних захворювань, запальних процесів, нейродегенеративних змін,

а також як компоненти косметичних засобів та як натуральні консерванти харчових продуктів [1, 2]. Основними групами БАР, крім ефірних олій, які накопичують представники цієї родини, вважаються фенольні сполуки з антиоксидантними, антимутагенними, протизапальними, анагетичними, в'язучими влас-

тивостями. Ефірні олії цих рослин перспективні для профілактики і лікування інфекційних захворювань, використання в ароматерапії, косметології тощо [3, 4].

Серед офіційних лікарських рослин родини Глухокропівові особливу увагу привертають види роду Шавлія (*Salvia* L.) [5-8], який є найбільшим у родині і налічує біля 1000 видів, розповсюджених у Середземномор'ї, Південно-Східній Азії, Африці та Південній і Центральній Америці [9]. На території України поширені 22 види роду Шавлія [10]. Серед представників цього роду найбільш популярними щодо медичного використання є шавлія лікарська (*S. officinalis* L.), шавлія пустельна (*S. deserti* Schangin), шавлія мускатна (*S. sclarea* L.), шавлія червонокореневищна (*S. miltiorrhiza* Bunge), шавлія ефіопська (*S. aethiops* L.) тощо [6, 11].

Шавлія лікарська є найбільш відомим видом у цьому роді, оскільки здавна використовується в народній та офіційній медицині, її внесено до низки фармакопей і авторитетних монографій [11-14]. Цей вид вважають джерелом БАР широкого спектра дії, перспективних для введення як до складу як монокомпонентних, так і комплексних лікарських засобів, а також косметичних продуктів [7].

Мета дослідження. Провести інформаційний пошук джерел наукової літератури стосовно впливу географічного походження, вибору екстрагенту та способів екстракції сировини на хімічний склад і біологічну активність лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) на основі шавлії лікарської; проаналізувати асортимент зареєстрованих препаратів із шавлії лікарської в Україні; визначити перспективні напрямки фітохімічних і фармакологічних досліджень рослини.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були інформаційний пошук, аналіз та порівняння сучасних даних наукової літератури (за 2009-2019 рр.) щодо фітохімічного складу, біологічної дії та особливостей використання сировини шавлії лікарської у медичній практиці. Використані такі бази даних як Scopus, PubMed, ScienceDirect, ResearchGate та Google Scholar.

Результати та їх обговорення. На основі аналізу даних наукової літератури встановлено, що шавлія лікарська попри її багаторічне використання в офіційній медицині, в останні роки є об'єктом активного наукового вивчення завдяки накопиченню значної кількості поліфенолів та терпеноїдів – вторинних метаболітів, які виявляють антиоксидантні, в'язучі, протизапальні, нейропротекторні, анагетичні, антимікробні та ряд інших важливих лікувальних властивостей [7, 8, 13, 14].

За морфологічними ознаками шавлія лікарська – це напівкущ до 70 см заввишки, який має прямостоячі розгалужені стебла і прості, супротивні, зморщені, опушені листки; квітки фіолетово-сині, двогубі, зібрані у верхівкових колосоподібних суцвіттах. Батьківщиною рослини вважається Мала Азія, звідки вона розповсюдилась спочатку по країнах Балканського півострова й Середземномор'я, а вже згодом на інших

континентах [7, 10, 15, 16]. В Україні шавлія лікарська успішно інтродукована й культивується в умовах степової та лісостепової зон, де нерідко дичавіє [17, 18].

В офіційній медицині як лікарську рослину сировину використовують листки шавлії лікарської, яку отримують від культивованих рослин [11-14]; у науковій літературі є також вказівки на перспективність вивчення та використання трави та суцвіть рослини [15, 16].

Встановлені основні закономірності накопичення фенольних сполук, ефірних олій, ди- і тритерпеноїдів, деяких груп БАР первинного синтезу в надземних органах цієї рослини. Так, у листках і квітках шавлії лікарської в значній кількості накопичуються розмаринова кислота, похідні флавону, таніни, моно-, ди- і тритерпеноїди, а також полісахариди, карбонові кислоти та вітаміни тощо; фармакологічну активність ЛЗРП на основі шавлії лікарської забезпечують, насамперед, БАР вторинного синтезу – поліфеноли й терпеноїди [13-16, 19-39].

В останні роки досить інтенсивно вивчалися фенольні сполуки шавлії лікарської [19-27]. Разом з тим завдяки використанню нових способів екстракції сировини та сучасних методів хроматографічного та спектрального аналізу відкривається можливість для ідентифікації та ізолювання нових компонентів із сировини рослини з антиоксидантними, антимутагенними, антимікробними й іншими цінними властивостями [39, 40]. Дані різних авторів щодо вмісту поліфенолів у надземних органах шавлії лікарської дещо відрізняються, що, можливо, зумовлено різним географічним походженням та хемотиповими особливостями рослин, а також вибором методу й умов екстракції та природи екстрагенту. Визначено перспективність аналізу та використання післядистиляційної витяжки сировини шавлії лікарської [41].

Листки шавлії лікарської накопичують значну кількість гідроксикоричних кислот: розмаринову (728,68 мг/100 г), кофейну (11,88 мг/100 г), п-кумарову (11,25 мг/100 г) [6]. Серед флавоноів ідентифіковані лютеолін (рис. 1), лютеолін-7-глікозид, апігенін, апігенін-7-глікозид, 7-метоксіапигенін, 7-метоксилуеолін, сальвігенін тощо [6, 8]. Значна кількість цих компонентів має доведені антиоксидантні та антибіотичні властивості [24, 25]. За даними Li B. та співавт. [32] листя шавлії лікарської характеризувалось високим вмістом розмаринової кислоти (див. рис. 1) – 5340 мг/100 г сухої маси сировини. За даними Coisin M. та співавт. [6] вміст цієї сполуки в сировині становив 728,68 мг/100 г сухої маси.

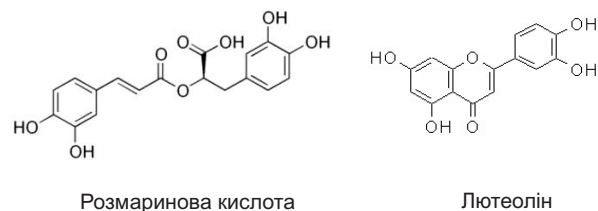


Рис. 1. Структурні формули деяких поліфенолів шавлії лікарської

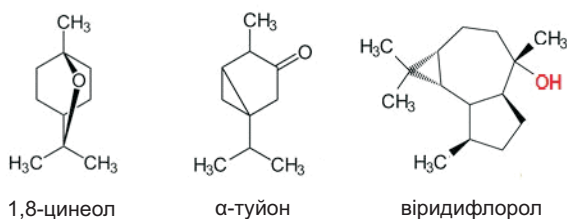


Рис. 2. Основні компоненти ефірної олії шавлії лікарської



Рис. 3. Основні ди- та тритерпеноїди, виявлені у сировині шавлії лікарської

Флавоони є домінуючим підкласом флавоноїдів у сировині цієї рослини [23, 24]. Використання екстрагентів з різною полярністю показало, що метанол, етанол та їхні суміші з водою мають найвищу здатність екстрагувати поліфеноли із сировини цієї рослини [15, 16, 19-24, 27].

Компонентний склад ефірної олії шавлії лікарської значною мірою залежить від вибору сировинних органів для досліджень (листя, квіток чи трави), місця її зростання, хемотипу, способу отримання ефірної олії тощо [28-34]. Так, при культивуванні в Національному ботанічному саду України імені М. М. Гришка НАН України (м. Київ) серед летких компонентів домінували (рис. 2): біциклічний монотерпеноїд α -туйон (22,24 %), моноциклічний монотерпеноїд 1,8-цинеол (22,46 %) та сесквітерпеноїд віридіфлорол (10,09 %) [28]; ці ж компоненти, проте у дещо іншому співвідношенні, переважали і в сировині шавлії лікарської, вирощеної у Запорізькій обл., де було визначено 27,66 % α -туйону, 9,51 % віридіфлору та 8,07 % 1,8-цинеолу [29]. Кошовим О. М. та співавт. [33] на основі аналізу терпеноїдного складу листя шавлії лікарської, заготовленого на півдні України (Запорізька обл. та АР Крим), встановлено домінування α -туйону (620,8 мг/100 г), камфори (366,8 мг/100 г), 1,8-цинеолу (157,1 мг/100 г) та β -туйону (119,9 мг/100 г). При культивуванні в Тунісі ефірна олія шавлії лікарської накопичувала максимальний вміст камфори (25,14 %), α -туйону (18,83 %), 1,8-цинеолу (14,14 %) та віридіфлору (7,98 %) [30].

Науковці довели антимікробні властивості 1,8-цинеолу [31] і протизапальну, антиоксидантну й антимікробну активність віридіфлору [32]. Разом з тим досить значний вміст в ефірній олії рослини α -туйону може спричинити певний токсичний ефект за умови її довготривалого застосування [14].

Серед інших терпенових сполук у сировині шавлії лікарської виявлено дитерпеноїди з групи лабдану – карнозолову кислоту та карнозол (рис. 3), які володіють вираженими антиоксидантними властивостями [35]. Тритерпеноїди шавлії лікарської представлені, здебільшого, урсоловою та олеаноловою кислотами [36], які чинять антиоксидантну, протизапальну, гепатопротекторну, протипухлинну й антимікробну дію, що характерно також для представників Глухокровових із родів Чабер, Змієголовник, Лофант підроду Котовникові [37].

У «Державному реєстрі лікарських засобів України» [42] представлено ряд ЛЗРП із сировини шав-

лії лікарської, які наявні на фармацевтичному ринку України, зокрема: «Шавлії листя» (сировина), для якої зазначено, що її БАР ущільнюють епітеліальні тканини, знижують проникність клітинних мембран, зміцнюють стінки ушкоджених кровоносних судин, а також мають в'язучу, протизапальну й антисептичну дію; «Шавлії настойка», яку рекомендують використовувати у разі запалення слизових оболонок порожнини рота, глотки, верхніх дихальних шляхів та інфікованих ран тощо; «Екстракт шавлії з вітаміном С др. Тайсса» (таблетки для розсмоктування), які чинять протизапальну, дезінфікуючу, в'язучу дію. Листя шавлії лікарської входить також до складу комплексних фітопрепаратів: «Інгафітол», «Стоматофіт А» та багатьох інших [42].

У медичній практиці настойка сировини шавлії лікарської використовується переважно для полоскання ротової порожнини і горла при запальних процесах: стоматиті, гінгівіті, фарингіті, а також при гнійничкових хворобах шкіри, гнійних ранах і виразках, ревматичних болях і жіночих гормональних розладах [13, 14]. Завдяки наявності гірких сполук вона стимулює виділення шлункового соку, поліпшує роботу шлунково-кишкового тракту, має слабо виражену антиспастичну здатність, що застосовується для лікування захворювань органів травної системи. Оскільки препарати шавлії лікарської зміцнюють епітелій, їх використовують для промивань і ванночок у разі тривало незагоєваних ран, нагноєних виразок, ангіни, запальних процесів дихальних шляхів і як в'язучий засіб при діареї [7, 14].

Перспективним є застосування ефірної олії шавлії лікарської в ароматерапії та косметології. Ефірна олія шавлії лікарської виявляє загальнозміцнювальну, протизапальну дію, є добрим антисептиком, має естрогеноподібну активність, позитивно впливає на стан репродуктивної системи жінок [13, 14]. Разом з тим є певні застереження щодо її довготривалого застосування через досить значний вміст α -туйону та камфори [14].

Експериментальними дослідженнями були доведені антиоксидантні, протизапальні, нейропротекторні, антимутагенні, анагетичні, антимікробні, протівірусні, гіпоглікемічні властивості БАР та ЛЗРП на основі шавлії лікарської [13, 14, 27, 30, 43-50]. Надалі важливим є з'ясування молекулярних механізмів фармакологічних ефектів ЛЗРП на основі шавлії лікарської [51], вивчення можливості культивування та отримання БАР певної спрямованості дії з викорис-

танням тканинних культур рослини в умовах *in vitro*, що є на сьогодні перспективним напрямом наукових досліджень [52] тощо.

Антиоксидантні й протизапальні властивості сировини цієї рослини пояснюються, насамперед, високим вмістом поліфенолів – розмаринової кислоти, похідних флавону тощо, які завдяки наявності трьох і більше гідроксильних груп у молекулі здатні інгібувати активні вільні радикали [8, 16, 19, 27, 43]. Shamnas M. та співавт. [16] довели високий рівень антиоксидантної активності метанольного екстракту квіток шавлії лікарської в умовах *in vitro*, порівнявши декілька загальновідомих моделей. Метанольний екстракт надземної частини рослини, отриманий методом мацерації, містив найвищий рівень поліфенолів (1974,89 мг/100 г сухої маси у перерахунку на галову кислоту) і, відповідно, виявив максимальну антиоксидантну активність (85,12 %) щодо впливу на активний вільний радикал 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу порівняно з етанольним, водним, діетиленгліколевим і гексановим екстрактами [27]. Антиоксидантна активність метанольних екстрактів листків шавлії лікарської за рівнем інгібування 2,2-дифеніл-1-пікрилгідрозилу коливалась у діапазоні від 41,5 % до 60,9 % залежно від місця заготівлі сировини рослини (на території Польщі чи України) [43].

Серйозним викликом останніх років є зростання кількості стійких до антимікробних лікарських засобів штамів хвороботворних організмів, тому виявлення нових антимікробних компонентів природного походження відкриває перспективу успішної боротьби з антибіотикорезистентними мікроорганізмами

[46]. Пропіленгліколевий екстракт листків шавлії лікарської виявив антимікробну активність стосовно клінічних штамів *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus mutans* та *Candida spp.*, ізольованих із ротової порожнини пацієнтів [47]. Антибактеріальний ефект рідини для полоскань ротової порожнини, яка містила витяжку з листя шавлії лікарської, стосовно *Streptococcus mutans* було доведено Beheshti-Rouy та співавт. [48]. Антифунгальний ефект метанольного екстракту надземної частини шавлії лікарської був виявлений у результаті проведених клінічних досліджень його інгібуючого впливу на декілька видів роду *Candida* [49]. Ефірна олія шавлії лікарської виявила виражений бактерицидний вплив на *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans* і помірний бактеріостатичний ефект щодо *Escherichia coli*, *Salmonella typhias* та *Pseudomonas aeruginosa* [50].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведений аналіз даних наукової літератури показав перспективність подальших фітохімічних та фармакологічних досліджень і створення нових ЛЗРП та косметичних засобів на основі сировини шавлії лікарської для застосування у стоматології, дерматології, лікуванні інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів тощо. Це забезпечить основу для отримання та подальшого вивчення як індивідуальних сполук, так і екстрактів, настоек, настоїв та інших лікарських форм із шавлії лікарської, які разом з ефірною олією можуть бути використані для розроблення препаратів з антимікробною, антиоксидантною та іншими видами фармакологічної активності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Ramasubramania R. Medicinally potential plants of *Labiatae* (*Lamiaceae*) family: an overview. *Research Journal of Medicinal Plants*. 2012. № 6. P. 203–213.
2. Shanaida M., Hudz N., Korzeniowska K., Wieczorek P. Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some *Lamiaceae* species. *International Journal of Green Pharmacy*. 2018. № 12 (3). P. 200–204.
3. Tzima K., Brunton N., Rai D. K. Qualitative and quantitative analysis of polyphenols in *Lamiaceae* plants – a review. *Plants*. 2018. Vol. 7 (25). DOI: 10.3390/plants7020025. (Date of access: 04.02.2020).
4. Shanaida M., Golembiovskaya O., Hudz N., Wieczorek P. P. Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the *Lamiaceae* family. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*. 2018. Vol. 31 (4). P. 194–199.
5. Кошовий О. М. Фенольний склад деяких представників підроду *Sclarea* роду *Salvia*. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2012. Т. 3 (10). С. 11–14.
6. Phytochemical evaluation of some *Salvia* species from Romanian flora / M. Coisin et al. *Analele Stiintifice ale Universitatii Biologie vegetala*. 2012. Vol. 58 (1). P. 35–44.
7. Ніженковська І. В., Цуркан О. О., Седько К. В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 58–61.
8. Bioactive profile of various *Salvia officinalis* L. preparations / M. Jakovljević et al. *Plants*. 2019. Vol. 8 (55). DOI: 10.3390/plants8030055. (Date of access: 04.02.2020).
9. *The Plant List* (2019). URL: <http://www.theplantlist.org> (Date of access: 04.02.2020).
10. Определитель высших растений Украины / Д. Н. Доброчаева и др. Київ : Фітосоціоцентр, 1999. 548 с.
11. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. Т. 3. 732 с.
12. European Pharmacopoeia. 2014. 8.0. URL: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/index_english.pdf (Date of access: 02.10.2017).
13. European Union herbal monograph on *Salvia officinalis* L., folium. European Medicines Agency (EMA). 2016 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf (Date of access: 04.02.2020).
14. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants / World Health Organization. 2009. Vol. 4. P. 343–361.

15. Identification of new compounds from sage flowers (*Salvia officinalis* L.) as markers for quality control and the influence of the manufacturing technology on the chemical composition and antibacterial activity of sage flower extracts / S. Gericke et al. *J Agric Food Chem.* 2018. Vol. 28, № 66 (8). P. 1843–1853.
16. Shamnas M., Kumar R., Teotia U. Antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of *Salvia officinalis* flowers. *American Journal of PharmTech Research.* 2014. Vol. 4 (2). P. 166–175.
17. Скибіцька М. І. Перспективи інтродукції лікарських та декоративних рослин з родини *Lamiaceae* у Західному Лісостепу України. *Наук. вісник ХЛТУ України.* 2013. Вип. 23, № 10. С. 40–45.
18. Bioecological features of plants species of *Salvia* L. genus under conditions of the forest-steppe zone of Ukraine / O. Korablova et al. *Agrobiodiversity for Improve the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life* : 4th Int. Scientific Conf. Sept. 11–13, 2019. Nitra: Slovak Republic. P. 102.
19. Phytochemical study and biological activity of sage (*Salvia officinalis* L.) / M. Abdelkader et al. *Int. Journal of Bioengineering and Life Sciences.* 2014. Vol. 8 (11). P. 1253–1257.
20. Walch S. G., Lachenmeier D. W., Kuballa T. Holistic control of herbal teas and tinctures based on sage (*Salvia officinalis* L.) for compounds with beneficial and adverse effects using NMR Spectroscopy. *Anal Chem Insights.* 2012. Vol. 7. P. 1–12.
21. De Falco, B. NMR spectroscopy and Mass Spectrometry in metabolomics analysis of *Salvia*. *Phytochemistry Reviews.* 2018. Vol. 17 (5). P. 951–972.
22. Validated HPTLC method for the quantitative analysis of rosmarinic acid in several *Salvia* sp. / H. B. Altan et al. *Turk. J. Pharm. Sci.* 2014. № 11 (3). P. 245–254.
23. Kharazian N. Identification of flavonoids in leaves of seven wild growing *Salvia* L. (*Lamiaceae*) species from Iran. *Progress in Biological Sciences.* 2013. Vol. 3(2). P. 81–98.
24. Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted / A. H. Mansourabadi et al. *Advanced Herbal Medicine.* 2015. Vol. 1 (3). P. 31–41.
25. Попова Н. В., Дихтярев С. И., Маслова Н. Ф., Литвиненко В. И. Антибиотические свойства лутеолина. *Український біофармацевтичний журнал.* 2011. № 6. С. 4–11.
26. Стандартизация по сумме флавоноидов в фармацевтической разработке препаратов природного происхождения / Н. И. Гудзь и др. *Рецепт.* 2019. Т. 22, № 1. С. 15–27.
27. Evaluation of antioxidant activity and phenolic content in different *Salvia officinalis* L. extracts / A.-V. Pop (Cuceu) et al. *Bulletin UASVM Food Science and Technology.* 2015. № 72 (2). P. 210–214.
28. Хромато-мас-спектрометричне дослідження летких сполук ефірної олії трави різних видів роду *Salvia* L. / О. М. Семенченко та ін. *Фармацевтичний журнал.* 2013. № 1. С. 62–65.
29. Особенности химического состава видов рода *Salvia* L. / В. С. Доля и др. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2013. № 3 (13). С. 83–85.
30. Chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* essential oil from Tunisia / M. R. Khedher et al. *EXCLI J.* 2017. Vol. 16. P. 160–173.
31. Antimicrobial efficacy of eucalyptus oil and 1,8-cineole alone and in combination with chlorhexidine digluconate against microorganisms grown in planktonic and biofilm cultures / E. R. Hendry et al. *J Antimicrob Chemother.* 2009. Vol. 64 (6). P. 1219–1225. DOI: 10.1093/jac/dkp362. (Date of access: 04.02.2020).
32. Anti-inflammatory, antioxidant and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of viridiflorol: the major constituent of *Allophylus edulis* (A. St.-Hil., A. Juss. & Cambess.) Radlk. / L. Fatori N. Trevizana et al. *Journal of Ethnopharmacology.* 2016. № 192. P. 510–515.
33. Терпеноїдний склад листя деяких видів шавлії України / О. М. Кошовий та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2012. № 2 (9). С. 13–18.
34. Comparison of essential oil composition and phenolic acid content of selected *Salvia* species measured by GC–MS and HPLC methods / B. Li et al. *Industrial Crops and Products.* 2015. Vol. 69. P. 329–334.
35. Extraction of carnosic acid and carnosol from sage (*Salvia officinalis* L.) leaves by supercritical fluid extraction and their antioxidant and antibacterial activity / V. Pavić et al. *Plants (Basel).* 2019. № 8 (1). P. 16.
36. Shyamal K. J. *Salvia* genus and triterpenoids. *IJPSR.* 2016. Vol. 7 (12). P. 4710–4732.
37. Shanaida M., Pryshlyak A., Golembiowska O. Determination of triterpenoids in some *Lamiaceae* species. *Research Journal of Pharmacy and Technology.* 2018. № 7. P. 3113–3118.
38. Амінокислотний та цукровий склад спиртового екстракту з листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий та ін. *Вісник фармації.* 2011. № 1 (65). С. 49–52.
39. Шанайда М. І. Визначення якісного складу та кількісного вмісту вуглеводів у траві представників родини *Lamiaceae* Juss. *Фармацевтичний часопис.* 2015. № 4. С. 13–18.
40. The effect of extraction solvents, temperature and time on the composition and mass fraction of polyphenols in dalmatian wild sage (*Salvia officinalis* L.) extracts / M. Dent et al. *Food Tehnology and Biotehnology.* 2013. Vol. 51 (1). P. 84–91.
41. Вовк Г. В. Фітохімічне дослідження продуктів комплексної переробки шавлії лікарської : автореф. дис. ... канд. фармац. наук: 15.00.02. Запоріжжя, 2017. 23 с.
42. Державний реєстр лікарських засобів України (2019). URL: <http://www.drlz.com.ua> (Date of access: 04.02.2020).
43. Antioxidant phenolic compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. / I. Jasicka-Misiak et al. *Ecological Chemistry and Engineering.* 2018. Vol. 25 (1). P. 133–142.

44. Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice / M. R. Rodrigues et al. *J. Ethnopharmacol.* 2012. Vol. 31, № 139 (2). P. 519–526.
45. Khare R. Exploring the potential effect of methanolic extract of *Salvia officinalis* against UV exposed skin aging: *in vivo* and *in vitro* model. *Curr Aging Sci.* 2019. Vol. 8. DOI: 10.2174/1874609812666190808140549. (Date of access: 04.02.2020).
46. Ventola C. L. The antibiotic resistance crisis. *Pharmacy and Therapeutic Journal.* 2015. Vol. 40 (4). P. 277–283.
47. Antimicrobial activity of noncytotoxic concentrations of *Salvia officinalis* extract against bacterial and fungal species from the oral cavity / J. R. de Oliveira et al. *Gen Dent.* 2019. Vol. 67 (1). P. 22–26.
48. Beheshti-Rouy M., Azarsina M., Rezaie-Soufi L. The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: a randomized clinical trial. *Iran J. Microbiol.* 2015. Vol. 7 (3). P. 173–177.
49. Bioassay-guided isolation of anti-Candida biofilm compounds from methanol extracts of the aerial parts of *Salvia officinalis* (Annaba, Algeria) / N. Kerkoub et al. *Front Pharmacol.* 2018. Vol. 10, № 9. P. 1418. DOI: 10.3389/fphar.2018.01418. (Date of access: 04.02.2020).
50. Khalil S. R. Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia officinalis* L. collected in Syria. *African Journal of Biotechnology.* 2011. Vol. 10 (42). P. 8397–8402.
51. Ghorbani A., Esmailizadeh M. Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J. Tradit. Complement. Med.* 2017. Vol. 7 (4). P. 433–440.
52. Current approaches toward production of secondary plant metabolites / Md. S. Hussain et al. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences.* 2012. Vol. 4 (1). P. 12–20.

REFERENCES

1. Ramasubramania, R. (2012). Medicinally potential plants of *Labiatae* (*Lamiaceae*) family: an overview. *Research Journal of Medicinal Plants*, 6, 203–213.
2. Shanaida, M., Hudz, N., Korzeniowska, K., Wieczorek, P. (2018). Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some *Lamiaceae* species. *International Journal of Green Pharmacy*, 12 (3), 200–204.
3. Tzima, K. (2018). Qualitative and quantitative analysis of polyphenols in *Lamiaceae* plants – a review. *Plants*, 7 (25). doi: 10.3390/plants7020025.
4. Shanaida, M., Golembiovska, O., Hudz, N., Wieczorek P. P. (2018). Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the *Lamiaceae* family. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 31 (4), 194–199.
5. Koshovyi, O. M. (2012). Fenolnyj sklad dejaknykh predstavnykiv pidrodu *Sclarea* rodu *Salvia*. *Akt. pyt. farm. i med. nauky ta praktyky*, 3 (10), 11–14.
6. Coisin, M., Necula, R., Grigoras, V. et al. (2012). Phytochemical evaluation of some *Salvia* species from Romanian flora. *Analele Stiintifice ale Universitatii Biologie vegetala*, 58 (1), P. 35–44.
7. Nizhenkovska, I. V., Tsurkan, O. O., Sedko, K. V. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 58–61.
8. Jakovljević, M., Jokić, S., Molnar, M., et al. (2019). Bioactive profile of various *Salvia officinalis* L. Preparations. *Plants*. 8 (55). doi: 10.3390/plants8030055.
9. *The Plant List.* (2019). Available at: <http://www.theplantlist.org>.
10. Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin Yu. N. et al. (1999). *Opredelitel' vysshih rastenij Ukrainy*. Kiev: Fitosociocentr, 548.
11. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2nd ed. (Vols. 1–3. Vol. 3). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
12. *European Pharmacopoeia.* (2014). Available at: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/index_english.pdf.
13. *European Union herbal monograph on Salvia officinalis L., folium. European Medicines Agency (EMA).* (2016). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-salvia-officinalis-l-folium-revision-1_en.pdf.
14. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. (2009). *World Health Organization*, 4, 343–361.
15. Gericke, S., Lübken, T., Wolf D. et al. (2018). Identification of new compounds from sage flowers (*Salvia officinalis* L.) as markers for quality control and the influence of the manufacturing technology on the chemical composition and antibacterial activity of sage flower extracts. *J Agric Food Chem.*, 28 (66(8)), 1843–1853.
16. Shamnas, M., Kumar, R., Teotia U. (2014). Antioxidant and anti-inflammatory activity of methanol extract of *Salvia officinalis* flowers. *American Journal of PharmTech Research*, 4 (2), 166–175.
17. Skybitska, M. I. (2013). *Nauk. visnyk NLTU Ukrainy*, 23 (10), 40–45.
18. Korablova, O., Frolova, N., Yushchenko N. et al. (2019). Bioecological features of plants species of *Salvia* L. genus under conditions of the forest-steppe zone of Ukraine. Proceeding from Agrobiodiversity for Improve the Nutrition, Health and Quality of Human and Bees Life: 4th Int. Scientific Conf. (Sept. 11–13, 2019). (pp. 102). Nitra, Slovak Republic.
19. Abdelkader, M., Ahcen, B., Rachid, D., Hakim H. (2014). Phytochemical study and biological activity of sage (*Salvia officinalis* L.). *Int. Journal of Bioengineering and Life Sciences*, 8 (11), 1253–1257.
20. Walch, S. G., Lachenmeier, D. W., Kuballa T. (2012). Holistic control of herbal teas and tinctures based on sage (*Salvia officinalis* L.) for compounds with beneficial and adverse effects using NMR Spectroscopy. *Anal Chem Insights.*, 7, 1–12.
21. De Falco, Lanzotti, V. B., (2018). NMR spectroscopy and Mass Spectrometry in metabolomics analysis of *Salvia*. *Phytochemistry Reviews*, 17 (5), 951–972.
22. Altan, H. B., Akaydin, G., Kirmizibekmez, H., Yesilada E. (2014). Validated HPTLC method for the quantitative analysis of rosmarinic acid in several *Salvia* sp. *Turk. J. Pharm. Sci.*, 11 (3), 245–254.

23. Kharazian, N. (2013). Identification of flavonoids in leaves of seven wild growing *Salvia* L. (*Lamiaceae*) species from Iran. *Progress in Biological Sciences*, 3 (2), 81–98.
24. Mansourabadi, A. H., Sadeghi, H. M., Razavi, N., Rezvani, E. (2015). Anti-inflammatory and analgesic properties of salvigenin, *Salvia officinalis* flavonoid extracted. *Advanced Herbal Medicine*, 1 (3), 31–41.
25. Popova, N. V., Dykhtirev, S. Y., Maslova, N. F., Lytvynenko, V. Y. (2011). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 4–11.
26. Gudž, N. I., Ezerskaia, O. I., Shanaida, M. I., Shimkova, Ya. (2019). *Retsept*, 22 (1), 15–27.
27. Pop (Cuceu), A.-V., Tofană, M., Socac, S. A. et al. (2015). Evaluation of antioxidant activity and phenolic content in different *Salvia officinalis* L. extracts. *Bulletin UASVM Food Science and Technology*, 72 (2), 210–214.
28. Semenchenko, O. M., Curkan, O. O., Korabliova, O. A., Burmaka, O. V. (2013). *Farmacevtychnyi zhurnal*. 1, 62–65.
29. Dolia, V. S., Trzhetskii, S. D., Mozul, V. I., Tretiak, N. I. (2013). *Aktualni pitannia farmatsevtichnoi i medichnoi nauki ta praktiki*, 3 (13), 83–85.
30. Khedher, M. R., Khedher, S. B., Chaieb I. et al. (2017). Chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* essential oil from Tunisia. *EXCLI J*, 16, 160–173.
31. Hendry, E. R., Worthington, T., Conway, B. R., Lambert, P. A. (2009). Antimicrobial efficacy of eucalyptus oil and 1,8-cineole alone and in combination with chlorhexidine digluconate against microorganisms grown in planktonic and biofilm cultures. *J Antimicrob Chemother*, 64 (6), 1219–1225. doi: 10.1093/jac/dkp362.
32. Fatori, L., Trevizana, N., Felipe do Nascimento, K. et al. (2016). Anti-inflammatory, antioxidant and anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of viridiflorol: the major constituent of *Allophylus edulis*. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 510–515.
33. Koshovyi, O. M., Vynohradov, B. A., Kovaliova, A. M., Komisarenko, A. M. (2012). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2 (9), 13–18.
34. Li, B., Zhang, C., Peng L. et al. (2015). Comparison of essential oil composition and phenolic acid content of selected *Salvia* species measured by GC–MS and HPLC methods. *Industrial Crops and Products*, 69, 329–334.
35. Pavić, V., Jakovljević, M., Molnar, M., Jokić, S. (2019). Extraction of carnolic acid and carnolol from sage (*Salvia officinalis* L.) leaves by supercritical fluid extraction and their antioxidant and antibacterial activity. *Plants (Basel)*, 8 (1), 16.
36. Shyamal, K. J., Gorai, D., Roy R. (2016). *Salvia* genus and triterpenoids. *IJPSR*, 7 (12), 4710–4732.
37. Shanaida, M., Pryshlyak, A., Golembiowska, O. (2018). Determination of triterpenoids in some *Lamiaceae* species. *Journal of Pharmacy and Technology*, 7, 3113–3118.
38. Koshovyi, O. M., Zaitsev, H. P., Kovaliova, A. M., Komisarenko, A. M. (2011). *Visnyk farmatsii*, 1 (65), 49–52.
39. Shanaida, M. I. (2015). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 13–18.
40. Dent, M., Dragovic-Uzelac, V., Penic, M. et al. (2013). The effect of extraction solvents, temperature and time on the composition and mass fraction of polyphenols in dalmatian wild sage (*Salvia officinalis* L.) extracts. *Food Tehnology and Biotehnology*, 51 (1), 4–91.
41. Vovk H. V. (2017). Fitokhimichne doslidzhennia produktiv kompleksnoi pererobky shavlui likarskoi. *Extended abstract of candidates thesis*. Zaporizhzhia, 23.
42. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (2019). Available at: <http://www.drlz.com.ua>.
43. Jasicka-Misiak, I., Poliwoda, A., Petecka, M. et al. (2018). Antioxidant phenolic compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. *Ecological Chemistry and Engineering*, 25 (1), 133–142.
44. Rodrigues, M. R., Kanazawa, L. K., Neves das, T. L. (2012). Antinociceptive and anti-inflammatory potential of extract and isolated compounds from the leaves of *Salvia officinalis* in mice. *J. Ethnopharmacol*, 139 (2), 519–526.
45. Khare, R., Upmanyu, N., Jha, M. (2019). Exploring the potential effect of methanolic extract of *Salvia officinalis* against UV exposed skin aging: *in vivo* and *in vitro* model. *Curr Aging Sci.*, 8. doi: 10.2174/1874609812666190808140549.
46. Ventola, C. L. (2015). The antibiotic resistance crisis. *Pharmacy and Therapeutic Journal*, 40 (4). 277–283.
47. Oliveira de, J. R., Vilela, P. G., Almeida, R. B., Oliveira de F. (2019). Antimicrobial activity of noncytotoxic concentrations of *Salvia officinalis* extract against bacterial and fungal species from the oral cavity. *Gen Dent*. 67 (1), 22–26.
48. Beheshti-Rouy, M., Azarsina, M., Rezaie-Soufi L. (2015). The antibacterial effect of sage extract (*Salvia officinalis*) mouthwash against *Streptococcus mutans* in dental plaque: a randomized clinical trial. *Iran J. Microbiol*, 3, 173–177.
49. Kerkoub, N., Panda, S. K., Yang, M. R. et al. (2018). Bioassay-guided isolation of anti-Candida biofilm compounds from methanol extracts of the aerial parts of *Salvia officinalis* (Annaba, Algeria). *Front Pharmacol.*, 10 (9), 1418. doi: 10.3389/fphar.2018.01418.
50. Khalil, S.R., Li Z.-G. (2011). Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia officinalis* L. collected in Syria. *African Journal of Biotechnology*, 10 (42). 8397–8402.
51. Ghorbani, A., Esmailzadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. *J. Tradit. Complement. Med.* 7 (4), 433–440.
52. Hussain, Md. S., Fareed, S., Ansari S. et al. (2012). Current approaches toward production of secondary plant metabolites. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences*, 4 (1), 12–20.

Відомості про авторів:

Гудзь Н. І., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків і біофармації, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Шанайда М. І., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри фармакогнозії з медичною ботанікою, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>

Дармограй Р. Є., кандидат фармац. наук, доцент кафедри фармакогнозії і ботаніки, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6911>

Information about authors:

Hudz N. I., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Drug Technology and Biopharmacy, Lviv National Medical University by Danylo Halytsky. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Shanayda M. I., Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy with Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>

Darmogray R. E., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacognosy and Botany, Lviv National Medical University by Danylo Halytsky. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6911>

Сведения об авторах:

Гудзь Н. И., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств и биофармации, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: natali_gudz@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2240-0852>
Шанайда М. И., кандидат биол. наук, доцент кафедры фармакогнозии с медицинской ботаникой, Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины. E-mail: shanayda@tdmu.edu.ua.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1070-6739>

Дармограй Р. Е., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармакогнозии и ботаники, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2257-6911>

Надійшла до редакції 24.02.2020 р.

Подяка: Співавтор Наталія Гудзь дякує Міжнародному Вишеградському фонду за стипендію для досліджень, проведених в Опольському Університеті (Польща) та пов'язаних із розробкою рослинних препаратів трави *Salvia officinalis*.

Acknowledgment: Co-author Nataliia Hudz thanks the International Visegrad Fund for the scholarship for the research performed in University of Opole (Poland) and related to the development of herbal preparations of the *Salvia officinalis* herb.

W. A. Alkhalaf Malek, V. O. Grudko, O. A. Ruban, N. A. Herbina, O. V. Gvozdik

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Development of the spectrophotometric method for the quantitative determination of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in tablets based on a dry ginger extract

Zingiber officinale has a wide range of pharmacological properties, including hypoglycemic and antioxidant ones. Most literature sources associate the pharmacological activity and mechanism of action of ginger with the content of phenolic compounds, and in particular gingerol.

Aim. To develop the spectrophotometric method for the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in tablets based on a dry ginger extract.

Materials and methods. The study object were tablets with an average weight of 0.5 g containing 0.3 g of a dry ginger extract (manufacturer – “Medagroprom”, Dnipro) obtained by the direct compression method. The spectrophotometric method was used to determine phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol.

Results and discussion. The spectral characteristics of a standard sample of 6-gingerol, a predominant substance among biologically active phenolic compounds of ginger, have been studied. It has been shown that its absorption spectrum in the range from 220 to 400 nm contains one absorption band with a maximum at 281 nm, which can be used as an analytical absorption band for the quantitative determination by absorption spectrophotometry. It has been proven that excipients do not interfere with the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds in the composition of tablets with a dry extract of ginger since they do not absorb electromagnetic radiation in the region of the analytical maximum. It has been found that the content of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in the experimental batch of tablets is 0.03556 ± 0.0088 g/tab. The relative uncertainty of the mean determination was 1.007 %.

Conclusions. The spectrophotometric method for the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in tablets based on a dry ginger extract with the subsequent calculation by the standard method has been developed. It can be used to develop quality control procedures for the tablets under research.

Key words: spectrophotometer; dry extract; ginger; tablets; gingerol; diabetes mellitus

В. А. Алхалаф Малек, В. О. Грудько, О. А. Рубан, Н. А. Гербіна, О. В. Гвоздик
Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у таблетках на основі сухого екстракту імбиру лікарського

Імбир лікарський має широкий спектр фармакологічних властивостей, серед яких гіпоглікемічні та антиоксидантні. Більшість літературних джерел пов'язує фармакологічну активність та механізм дії імбиру з вмістом у ньому фенольних сполук, зокрема гінгеролу.

Метою даної роботи є розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у таблетках на основі сухого екстракту імбиру лікарського.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були таблетки, отримані методом прямого пресування з середньою масою 0,5 г, що містять 0,3 г сухого екстракту імбиру лікарського (виробник «Медагропром», м. Дніпро). Для визначення фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол використовували спектрофотометричну методику.

Результати та їх обговорення. Вивчені спектральні характеристики стандартного зразка 6-гінгеролу, який є переважальною речовиною серед біологічно активних фенольних сполук імбиру лікарського. Показано, що у його абсорбційному спектрі в області від 220 до 400 нм міститься одна смуга поглинання з максимумом при 281 нм, яка може бути використана як аналітична смуга вбирання для кількісного визначення методом абсорбційної спектрофотометрії. Доведено, що допоміжні речовини не заважають кількісному визначенню суми фенольних сполук у складі таблеток з сухим екстрактом імбиру, оскільки не поглинають електромагнітного випромінювання в області аналітичного максимуму. Встановлено, що вміст суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол в експериментальній серії таблеток складає $0,03556 \pm 0,0088$ г/т. Відносна невизначеність середнього визначення склала 1,007 %.

Висновки. Розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у таблетках на основі сухого екстракту імбиру лікарського з наступним розрахунком за методом стандарту, яка може бути використана при розробці методик контролю якості досліджуваних таблеток.

Ключові слова: спектрофотометр; сухий екстракт; імбир; таблетки; гінгерол; цукровий діабет

В. А. Алхалаф Малек, В. А. Грудько, Е. А. Рубан, Н. А. Гербина, О. В. Гвоздик
Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Разработка спектрофотометрической методики количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в таблетках на основе сухого экстракта имбиря лекарственного

Имбирь лекарственный имеет широкий спектр фармакологических свойств, среди которых гипогликемические и антиоксидантные. Большинство литературных источников связывает фармакологическую активность и механизм действия имбиря с содержанием в нем фенольных соединений и в частности гингерола.

Целью данной работы является разработка спектрофотометрической методики количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в таблетках на основе сухого экстракта имбиря лекарственного.

Материалы и методы. Объектом исследования были таблетки, полученные методом прямого прессования со средней массой 0,5 г, содержащие 0,3 г сухого экстракта имбиря лекарственного (производитель «Медагропром», г. Днепро). Для определения фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол использовали спектрофотометрическую методику.

Результаты и их обсуждение. Изучены спектральные характеристики стандартного образца 6-гингерола, который является преобладающим веществом среди биологически активных фенольных соединений имбиря лекарственного. Показано, что в его абсорбционном спектре в области от 220 до 400 нм содержится одна полоса поглощения с максимумом при 281 нм, которая может быть использована как аналитическая полоса поглощения для количественного определения методом абсорбционной спектрофотометрии. Доказано, что вспомогательные вещества не мешают количественному определению суммы фенольных соединений в составе таблеток с сухим экстрактом имбиря, поскольку не поглощают электромагнитные излучения в области аналитического максимума. Установлено, что содержание суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в экспериментальной серии таблеток составляет $0,03556 \pm 0,0088$ г/г. Относительная неопределенность среднего определения составила 1,007 %.

Выводы. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в таблетках на основе сухого экстракта имбиря лекарственного с последующим расчетом по методу стандарта, которая может быть использована при разработке методик контроля качества исследуемых таблеток.

Ключевые слова: спектрофотометр; сухой экстракт; имбирь; таблетки; гингерол; сахарный диабет

Introduction. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) is a perennial herbaceous plant of the *Zingiberaceae* family. It is cultivated in many tropical and subtropical countries, including Australia, Nigeria and Haiti; moreover, China and India are the world's leading producers of ginger.

In folk medicine, ginger is used to treat colds, rheumatism, angina, and digestive disorders, such as dyspepsia, nausea, vomiting, gastritis, and diarrhoea. Lately, ginger has attracted attention because of its wide range of pharmacological activities, such as antitumor, antioxidant, anti-inflammatory, anti-diabetic, cytotoxic, antiplatelet ones [1].

The main bioactive components of ginger are essential oils, as well as phenolic compounds, such as gingerol and shogaol, which are responsible for the particular pungent taste of the plant. The preliminary pharmacological studies have made it possible to associate the hypoglycemic and antioxidant activity of a dry ginger extract with the 6-gingerol content [2, 3]. This confirms the relevance and prospects of its use for the development of hypoglycemic drugs [4].

To determine the total amount of phenolic compounds, which 6-gingerol belongs to, in herbal medicines, the spectrophotometric analysis is widely used [5].

Therefore, the **aim of this work** was to develop the spectrophotometric method for the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in tablets based on a dry ginger extract.

Materials and methods. The study objects were tablets with an average weight of 0.5 g, containing 0.3 g

of a dry extract of ginger (manufacturer – “Medagroprom”, Dnipro). They were obtained by the direct compression method [6].

The solution of 6-gingerol by HPLC (manufactured by Aktin chemicals, Inc., China) was used as the standard solution.

On the basis of the previous studies of a dry ginger extract the optimal solvent – 40 % ethyl alcohol – was selected; it allowed the maximum extraction of pharmacologically active amount of phenolic compounds from the dry extract composition [7].

To quantify the total amount phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in tablets the test solution, placebo solution and comparison solution were prepared.

Test solution and placebo solution. Place approximately 0.15 g of the powdered tablets or 0.06 g of the powdered mixture of excipients (accurate weight) in a 50 ml volumetric flask and add 30 ml of 40 % ethanol. After heating on a water bath, stirring and subsequent cooling dilute the solution to the volume with the same solvent. Filter the resulting solutions through a “blue ribbon” paper filter removing the first 5 ml of the filtrates. Place 5 ml of the solutions' filtrates in 25 ml flasks and dilute to the volume with ethanol 40 % while stirring.

Comparison solution. Place 100 mg of the standard sample of 6-gingerol in a 50 ml volumetric flask, dilute the solution to the volume with 96 % ethanol and mix. After that place 1 ml of the initial solution of gingerol in a 50 ml volumetric flask, dilute to the volume with 40% ethanol and mix.

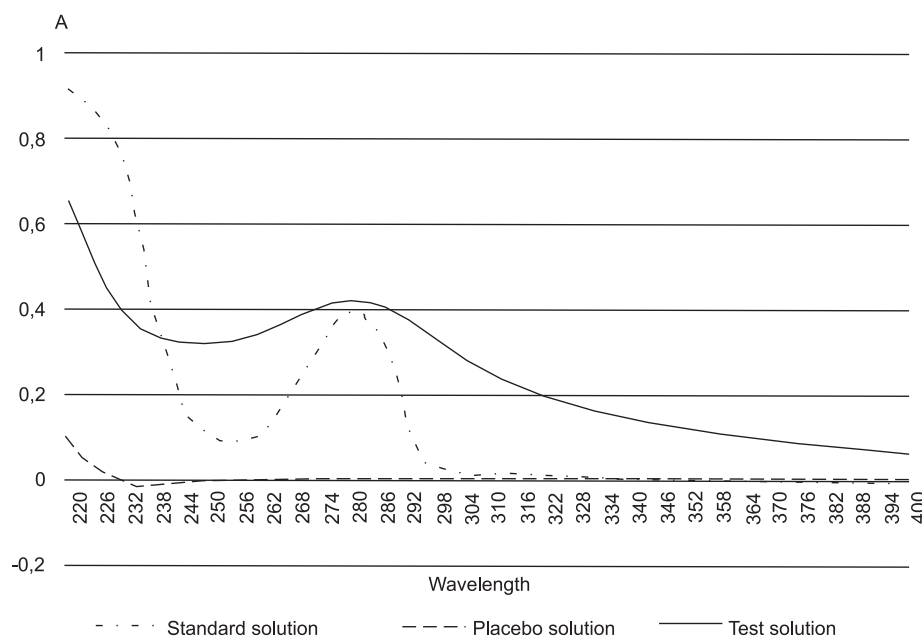


Fig. Absorption spectra of 6- gingerol, tablet mass and placebo solutions in 40 % ethanol

For the solutions obtained on an Evolution 60-S spectrophotometer the absorption spectra (Fig.) were taken in the range of 220-400 nm, and the optical density was determined at a wavelength of 281 nm in cells with a layer thickness of 10 mm. As the control solution 40 % ethanol was used.

Results and discussion. As can be seen in Fig., the absorption maxima of the standard 6-gingerol solution and the test solution of tablets with a dry ginger extract completely coincide in the absorption spectra of the solutions analyzed in the range from 220 to 400 nm. They contain one absorption band in the region where the aromatic compounds usually absorb with a maximum at 281 nm. The absorption band of the tablet mass solution is much wider, indicating the presence of the total amount of phenolic compounds with the similar structure. The coincidence of maxima indicates the possibility of their total quantitative determination with conditional calculation to 6-gingerol. The placebo solution does not absorb ultra-violet radiation in the region specified and thus cannot affect the results of the spectrophotometric quantitative determination of the total amount of biologically active compounds.

According to the results of determining the optical density of the test solutions and comparison solutions, the content of phenolic compounds in one tablet (in grams) calculated with reference to 6-gingerol was found by the formula:

$$X_g = \frac{A \times V_1 \times V_3 \times m_{st} \times V_{2st} \times m_t}{A_{st} \times m_s \times V_2 \times V_{1st} \times V_{3st}},$$

where: A_{st} – is the optical density of the standard solution; A – is the optical density of the test solution; V_1 – is the volume of the first volumetric flask for preparation of the test solution; V_{1st} – is the volume of the first measuring flask for preparation of the standard solution; V_2 – is the volume of the aliquot when preparing the test solution; V_{2st} – is the volume of the aliquot when preparing the standard solution; V_3 – is the volume of the second dilution of the test solution; V_{3st} – is the volume of the second dilution of the standard solution; m_s – is the sample weight of powdered tablets; m_{st} – is the weight of the standard 6-gingerol sample; m_t – is the average weight of a tablet.

The results are shown in Tab. 1.

Table 1

The results of the quantitative determination of the experimental samples of tablets with a dry ginger extract

No	Weight of the sample, g	Optical density, A	The content of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol, g/tablet
1	0.1449	0.417	0.03556
2	0.1462	0.430	0.03637
3	0.1508	0.421	0.03448
4	0.1496	0.427	0.03524
5	0.1519	0.451	0.03669
6	0.1511	0.429	0.03502

Notes: $A_{st} = 0.398$; $m_t = 0.4914$ g.

Table 2

Metrological characteristics of the analysis results

The total amount of phenolic compounds found, g/g	X_{av} , g	S^2	S	P, %	t (p,f)	ΔX_{av}	$\bar{\varepsilon}_{av}$, %
0.03556	0.03556	6.98×10^{-7}	0.000836	95	2.57	0.000877	1.007
0.03637							
0.03448							
0.03524							
0.03669							
0.03502							

Notes: S^2 – dispersion; S – standard deviation (separate determination); P – reliability; t (p,f) – Student's criterion; ΔX_{av} – confidence interval of the mean determination; ε – relative uncertainty of the mean determination, %.

The data obtained were subjected to statistical processing. The results are presented in Tab. 2.

Conclusions and prospects of further research

1. The spectral characteristics of a standard sample of 6-gingerol, a predominant substance among biologically active phenolic compounds of ginger, have been studied. It has been shown that its absorption spectrum in the range from 220 to 400 nm contains one absorption band with a maximum at 281 nm, which can be used as an analytical absorption band for the quantitative determination by absorption spectrophotometry.

2. It has been proven that excipients do not interfere with the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds in the composition of tablets with a dry extract of ginger by the absorption spectrophotometry method since they do not absorb electromagnetic radiation in the region of the analytical maximum.

3. The method of the quantitative determination of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol by the method of direct one-wave absorption spectrophotometry with the subsequent calculation by the standard method has been developed.

4. According to the method developed it has been found that the content of the total amount of phenolic compounds calculated with reference to 6-gingerol in the experimental batch of tablets is 0.03556 ± 0.0088 g/tab. The relative uncertainty of the mean determination is 1.007 %.

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

REFERENCES

1. Jalal B. Z., Nasroallah M. K. Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *Euro. J. Exp. Bio.* 2014. № 4 (1). P. 87–90.
2. Experimental rationale of selection of the hypoglycemic dose of ginger dry extract on normoglycemic rats / N. M. Kononenko et al. *Pharmaceutical Journal*. 2018. № 1-2. P. 68–77.
3. Impact of dry extract of ginger on morphological state of pancreas of syrian golden hamsters on the background of hypercalorim diet / N. Kononenko et al. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. № 4. P. 38–44.
4. Алхалаф М. В. А., Гербина Н. А., Рубан Е. А. Сравнительный маркетинговый анализ сахароснижающих препаратов на рынке Украины и Иордании. *Технологічні та біофармацевтичні аспекти створення лікарських препаратів різної направленості дії: матеріали IV Міжн. наук.-практ. інтернет-конф.*, м. Харків, 14-15 листоп. 2019 р. Харків: НФаУ, 2019. 248 с.
5. Бельтюкова С. В., Бычкова А. А. Биологически активные полифенолы и методы их определения. *Біопроцеси, біотехнологія харчових продуктів, БАП*. 2013. № 3 (24). С. 18–25.
6. Substantiation of auxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingiber officinale / W. A. Alkhalaf Malek et al. *Biopharmaceutical Journal*. 2019. № 3. P. 23–28.
7. Визначення фенольних сполук у перерахунок на 6-гінгерол у сухому екстракті імбиру лікарського при розробці таблеток гіпоглікемічної дії / В. А. Алхалаф Малек та ін. *Хімія природних сполук: матеріали V Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю*, м. Тернопіль, 30-31 трав. 2019 р. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 174 с.

REFERENCES

1. Jalal, B. Z., Nasroallah, M. K. (2014). *Euro. J. Exp. Bio.*, 4 (1), 87–90.
2. Kononenko, N. M., Chikitkina, V. V., Sorokina, M. V., Alkhalaf, M. W. (2018). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1-2, 68–77.
3. Kononenko, N., Sorokina, M., Larianovska, J., Chikitkina V. (2018). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4, 38–44.
4. Alhalaf, M. V. A., Gerbina, N. A., Ruban, E. A. (2019). Technological and biopharmaceutical aspects of drugs developing with different orientation of action: *proceedings of the 4th International Scientific and Practical Internet Conference (14-15.11.2019)*. (p. 248). Kharkiv.
5. Beltiukova, S. V., Bychkova, A. A. (2013). *Bioprotsezy, biotekhnolohiia kharchovykh produktiv, BAR*, 3 (24), 18-25.
6. Alkhalaf Malek, W. A., Ruban, O. A., Kutova, O. V., Herbina, N. A. (2019). *Biopharmaceutical Journal*, 3, 23–28.
7. Alkhalaf Malek V. A., Hrudko V. O., Ruban E. A., Herbyna N. A. (2019). Chemistry of Natural Compounds: *Proceedings of the 5th All-Ukrainian Scientific and Practical Conference with International Participation (30-31. 05. 2019)*. (p. 174). Ternopil.

Information about authors:

Alkhalaf Malek W. A., post graduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ztl@ukrfa.kharkov.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Grudko V. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: 431230@ukr.net

Herbina N. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9826-7552>

Gvozdik O. V., Master's degree student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

Відомості про авторів:

Алхалаф Малек В. А., аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Рубан О. А., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Грудько В. О., кандидат фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: 431230@ukr.net

Гербіна Н. А., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: n.a.gerbina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9826-7552>

Гвоздик О. В., магістрант кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Сведения об авторах:

Алхалаф Малек В. А., аспирант кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: malekwalkhalaf@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1188-0632>

Рубан Е. А., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Грудько В. А., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: 431230@ukr.net

Гербина Н. А., кандидат фармац. наук, доцентка кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: n.a.gerbina@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9826-7552>

Гвоздик О. В., магистрант кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Надійшла до редакції 21.03.2020 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.014.4 : 615.454.2 : 547.913 : 615.281.8

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.26>В. М. Чушенко¹, Ю. В. Левачкова¹, І. В. Герасимова¹, Т. П. Осолодченко²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України

Створення комбінованих песаріїв з флуконазолом і олією амаранту для лікування вагінального кандидозу

Мета роботи. Експериментально обґрунтувати склад і технологію комбінованих песаріїв для лікування вагінального кандидозу на поліетиленоксидній основі із флуконазолом і олією амаранту.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були виготовлені методом виливання зразки песаріїв на основі поліетиленоксидів 400 та 1500 у співвідношенні 1:9. Під час роботи були використані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармакотехнологічні (визначення гомогенності, розпадання песаріїв, стійкість до руйнування), фізико-хімічні (абсорбційна спектrophотометрія в УФ-області спектра) та біофармацевтичні методи дослідження.

Результати та їх обговорення. Для створення песаріїв використовували субстанцію флуконазол, яка виявляє антибактеріальні властивості та олію амаранту. В якості супозиторної основи було вирішено взяти ПЕО за рахунок наявності гіперосмолярної дії, яка є доречною при застосуванні супозиторіїв у гінекології. В даній роботі наведені результати проведених досліджень зразків песаріїв з подальшим обґрунтуванням складу та технології їх виготовлення.

Висновки. В результаті проведених досліджень експериментально обґрунтовано склад і розроблено раціональну технологію виготовлення комбінованих песаріїв на основі флуконазолу та олії амаранту на поліетиленоксидній основі.

Ключові слова: вагінальний кандидоз; песарії; флуконазол; поліетиленоксидні основи; олія амаранту

V. M. Chushenko¹, Yu. V. Levachkova¹, I. V. Herasymova¹, T. P. Osolodchenko²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² SI "Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology" of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Creation of combined pessaries with fluconazole and amaranth oil for the treatment of vaginal candidiasis

Aim. To experimentally substantiate the composition and technology of combined pessaries on a polyethylene oxide base with fluconazole and amaranth oil for the treatment of vaginal candidiasis.

Materials and methods. The study object was samples of pessaries based on polyethylene oxides 400 and 1500 in the ratio of 1:9. These samples were made by the method of pouring. During the work the following research methods were used: organoleptic (appearance, color, odor and homogeneity), pharmacotechnological (determination of homogeneity, decomposition of pessaries and resistance to destruction), physical and chemical (absorption spectrophotometry in the UV spectrum) and biopharmaceutical ones.

Results and discussion. To create pessaries the substance fluconazole possessing antibacterial properties and amaranth oil were used. We decided to take PEO as a suppository base due to the presence of the hyperosmolar action, which was relevant for the use of suppositories in gynecology. In this article, the results of the studies of the pessaries samples with the subsequent substantiation of the composition and their manufacturing technology are presented.

Conclusions. As a result of the studies conducted the composition has been experimentally substantiated, and the rational technology for production of combined pessaries on a polyethylene oxide base with fluconazole and amaranth oil has been developed.

Key words: vaginal candidiasis; pessaries; fluconazole; polyethylene oxide bases; amaranth oil

В. Н. Чушенко¹, Ю. В. Левачкова¹, І. В. Герасимова¹, Т. П. Осолодченко²¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины² ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова» НАМН Украины

Создание комбинированных pessaries с флуконазолом и маслом амаранта для лечения вагинального кандидоза

Цель работы. Экспериментально обосновать состав и технологию комбинированных pessaries для лечения вагинального кандидоза на полиетиленоксидной основе с флуконазолом и маслом амаранта.

Матеріали и методи. Объектом исследования были приготовленные методом выливания образцы песариев на полиэтиленоксидной основе 400 и 1500 в соотношении 1:9. Во время работы были использованы органолептические (внешний вид, цвет, запах, однородность), фармакотехнологические (определение гомогенности, распад pessaries, устойчивость к разрушению), физико-химические (абсорбционная спектрофотометрия в УФ-области спектра) и биофармацевтические методы исследования.

Результаты и их обсуждение. Для создания pessaries использовали субстанцию флуконазол, которая проявляет антибактериальные свойства, и масло амаранта. В качестве суппозиторной основы было решено взять ПЭО за счет наличия гиперосмолярного действия, которое уместно при применении суппозитория в гинекологии. В данной работе приведены результаты проведенных исследований образцов pessaries с последующим обоснованием состава и технологии их изготовления.

Выводы. В результате проведенных исследований экспериментально обоснован состав и разработана рациональная технология изготовления комбинированных pessaries на основе флуконазола и масла амаранта на полиэтиленоксидной основе.

Ключевые слова: вагинальный кандидоз; pessaries; флуконазол; полиэтиленоксидная основа; масло амаранта

Вступ. Проблема лікування вагінального кандидозу та створення ефективних лікарських засобів для боротьби з даним видом захворювання є однією з актуальних задач для гінекології та фармації. Актуальність полягає в тому, що на теперішній час спостерігається значне зниження народжуваності, збільшення патологій під час вагітності та у новонароджених, що є прямим наслідком інфекційних та грибкових захворювань урогенітальної ділянки жінок [1, 2].

Лікарський арсенал вагінальних засобів для лікування грибкової патології складається переважно з речовин синтетичного походження, які можуть пригнічувати імунну систему, статеві та надниркові залози. Для збереження здоров'я пацієнтів доцільно використовувати протигрибкові засоби рослинного походження, які не проявляють сенсibiliзуючої дії, характеризуються широким спектром антимікробної активності тощо [3, 4].

Використання комплексної терапії для лікування змішаних урогенітальних інфекцій вагінальних лікарських засобів має важливе значення. Її переваги очевидні, т. я. в препаратах передбачене раціональне сполучення різноманітних за фармакологічною дією речовин, які забезпечують зменшення небажаної побічної дії окремих інгредієнтів; можливість підібрати оптимальну основу-носію, що створює рівномірне розподілення композиції на слизових оболонках з урахуванням анатомо-фізіологічних особливостей урогенітальних органів [5, 6].

Дослідивши асортимент вагінальних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України, ми зробили висновки, що кількість вітчизняних препаратів, особливо комбінованих, є недостатньою, а це зумовлює необхідність створення комбінованих лікарських засобів [7-9].

У зв'язку з вищевикладеним перспективним напрямком розробки нових препаратів для лікування вагінального кандидозу є поєднання декількох субстанцій (синтетичних та природних) у складі лікарського засобу, що дозволить створювати ефективні препарати з менш вираженою побічною дією [10, 11].

Метою роботи є експериментальне обґрунтування складу та технології комбінованих песаріїв на основі синтетичної (флуконазол) і природної (олії ама-

ранту) речовини для лікування вагінального кандидозу на поліетиленоксидній основі.

Матеріали та методи. Для виконання окресленої мети були застосовані органолептичні (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фармакотехнологічні (визначення гомогенності, розпадання песаріїв, стійкість до руйнування) і фізико-хімічні (абсорбційна спектрофотометрія в УФ-області спектра) методи дослідження. Зразки песаріїв готували методом виливання на основі поліетиленоксиду 400 та 1500, взятих у співвідношенні 1:9. Основа відповідає вимогам ДФУ 2.0 та нормативно-технічній документації [13-15].

Вивчення антибактеріальної активності проводили на базі інституту імені І. І. Мечникова в лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України під керівництвом доц. Т. П. Осолоченко. В якості препарату порівняння обрано препарат «Фуцис», який містить 150 мг флуконазолу.

Результати та їх обговорення. В останні роки широко застосовуються препарати на основі класу триазольних сполук, найбільш популярним представником яких є флуконазол. Механізм дії флуконазолу полягає в пригніченні біосинтезу стеролів мембрани грибів, зв'язуванні групи гемозалежного від цитохрому Р-450 ферменту ланостерол-14-деметилази грибкової клітини, порушенні синтезу ергостеролу. Флуконазол активний відносно різних штамів *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.* і *Trichophytum spp.* Він також активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. За даними літератури ефективність при застосуванні даної активної фармацевтичної речовини складає до 93 % [12]. При виборі терапевтичної концентрації враховували те, що при створенні лікарської форми, призначеної для інтравагінального або ректального введення, керуються дозами, встановленими для перорального введення. Найчастіше призначеним дозуванням флуконазолу є 150 мг на одну капсулу або таблетку [8].

Розширення діапазону схем і методів місцевого лікування запальних гінекологічних захворювань є перспективним шляхом для широкого вивчення і засто-

сування біологічно активних речовин, ефірних олій і лікарських рослин [10]. На теперішній час відомо більше 2000 ефіроолійних рослин. В Україні аромотерапія поки відноситься до нетрадиційної медицини і у своєму арсеналі використовує близько 40 ефірних олій (у світовій лікувальній практиці застосовується більше 300). Більша частина ефірних олій на території України зареєстрована в якості косметичних засобів. Ефірні олії привертають до себе увагу, насамперед, як невичерпні джерела лікарської сировини для створення препаратів з антимікробною, протизапальною, репаративною, імуномодулюючою дією. Тому основною метою наших досліджень було вивчення можливості застосування ефірної олії для розробки нового лікарського засобу для локальної терапії ряду інфекційно-запальних захворювань у гінекології [11].

Ефірні олії містять вітаміни, гормони, антибіотики, феромони (невидимі, але відчутні ароматичні сигнали), а також речовини, що регенерують клітини, які живлять, надають життєву енергію живій рослині і захищають її. Завдяки цим властивостям підвищується імунітет рослин до різних захворювань, знищуються хвороботворні бактерії і нейтралізуються віруси [11]. Ефірні олії чинять дію у двох напрямках: фізичному – проникаючи через шкіру в капілярну кровоносну систему при розтираннях сумішами олій для масажу, тощо і психологічному – впливаючи через органи нюху на нервову систему при паровій або прямій інгаляції. За даними літератури дія синтетичних речовин посилюється при наявності деяких речовин природного походження, зокрема ефірних та жирних олій. За результатами аналізу літературних джерел та листів лікарських призначень до складу комбінованого препарату запропоновано, крім флуконазолу, введення субстанції природного походження, а саме олії амаранту.

Цілющі властивості амаранту відомі з глибокої давнини. Його широке використання обумовлене унікальним складом, який містить багато амінокислот, мікроелементів, мінералів, вітамінів, протеїнів, поліненасичених жирних кислот, холіну, жовчних кислот, стероїдів [11]. Олія амаранту містить у своєму складі 6-8 % сквалену, який є найважливішим його компонентом. Саме сквален є джерелом кисню, необхідного організму, і сприяє нормалізації процесів тканинного дихання, володіє антимікробною, антиканцерогенною і фунгіцидною здатністю. При гінекологічних захворюваннях зовнішнє застосування амарантової олії має виражені ранозагоювальні, бактеріцидні та протизапальні властивості, що дає можливість ввести його до складу препарату для комплексного лікування ерозії шийки матки, запалення придатків, міом, кольпітів, цервіцитів, ендометритів, вагінітів та інших захворювань жіночої статеві сфери [4].

Для вибору носія при виготовленні вагінальних супозиторіїв (песаріїв), а також враховуючи етіологію та клінічну картину вагінального кандидозу, нашу увагу привернули гідрофільні основи – макроколи та гідрофобні – вітепсоли. Макроколи володіють осмотичними властивостями, внаслідок чого при лікуванні

адсорбують значну кількість ексудату. Крім цього, макроколи мають такі позитивні властивості, як термостабільність, стійкість до зміни рН середовища, стійкість при зберіганні. Але вищевказану основу не можна застосовувати впродовж тривалого часу, так як вона може висушувати слизову оболонку піхви. Гідрофобні основи, а саме вітепсол з точки зору фармакотерапії вагінального кандидозу також може бути використаний в якості основи.

Для створення песаріїв використовували субстанцію флуконазол, яка виявляє антибактеріальні властивості і відповідає вимогам ДФУ. Вміст флуконазолу у песаріях визначений за даними літератури, у зарубіжних песаріях він складає 150 мг [7]. Вміст олії амаранту підібрано нами експериментально і він складає 100 мг. Співвідношення діючих речовин песаріїв: флуконазолу – 0,150 г та олії амаранту 0,100 г було обрано як раціональне, оскільки збільшення вмісту олії амаранту до 0,120 г не призводить до суттєвого зростання терапевтичної дії і є економічно недоцільним. Супозиторії готували у лабораторних умовах масою 3,0 г. Уведення олії амаранту до складу песаріїв зумовлене крім всього тим, що олія забезпечує ефективну консервуючу дію.

Відомо, що основним недоліком ПЕО-основ є їх гіперосмолярна дія, проте у гінекології цей недолік може бути доречним, наприклад, для лікування захворювань, які супроводжуються значними виділеннями та набряками. Враховуючи це, нами для подальших досліджень була обрана ПЕО-основа.

При розробці складу песаріїв, в першу чергу, необхідно було вивчити розчинність флуконазолу. Експериментальні дані показали, що флуконазол не розчинний у воді, проте він легко розчиняється у ПЕО-400, утворюючи розчин, що значно полегшує його введення до ПЕО основи.

Для змішування гідрофобної та гідрофільної фаз необхідно додавати емульгатори, які впливають на фармакотехнологічні показники песаріїв. Як емульгатори використовували емульгатор № 1, емульгатор Т-2 та твін-80. З метою вивчення впливу кількості емульгаторів на вивільнення флуконазолу проводили біофармацевтичні дослідження для підтвердження оптимального складу та прогнозування необхідного терапевтичного ефекту.

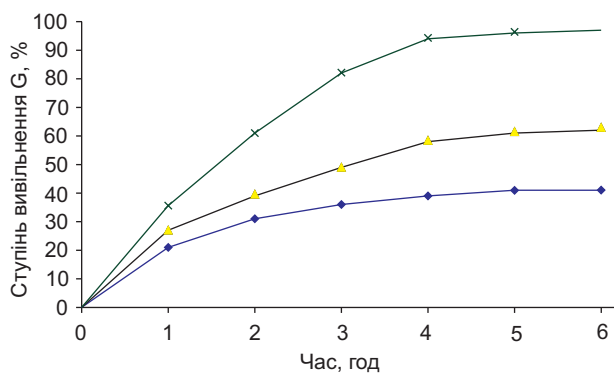
Готували модельні зразки песаріїв з діючими речовинами (флуконазолом і олією амаранту) з додаванням ПАР у кількості 1 %, 3 % і 5 %. Основу поміщали у порцелянову чашку і розчиняли на водяній бані. У ступку поміщали емульгатори в кількостях, представлених вище, розплавляли при необхідності та змішували з олією амаранту, потім добавляли розплавлену супозиторну основу з флуконазолом.

Вивчення швидкості вивільнення діючих речовин із приготованих зразків песаріїв проводили мембранно-дифузійним методом. Діалізічним середовищем був розчин 0,1 М кислоти хлористоводневої. Дослідження проводили при температурі $(37 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ та перемішуванні магнітною мішалкою зі швидкістю 100 об/хв впродовж 6 год. Через кожну годину аналізували вміст

Таблиця 1

Фармакотехнологічні показники песаріїв із флуконазолом та олією амаранту

Об'єкти дослідження	Показники			
	опис	стійкість до руйнування, кг	час розчинення, хв	Т. пл. °C
Песарії з флуконазолом та олією амаранту	Песарії кремово-білого кольору	3,2	34,2 ± 0,58	54,5 ± 0,5



— ПЕО + ем. № 1 — ПЕО + ем. Т-2 — ПЕО + твін-80

Рис. 1. Залежність ступеня вивільнення (G, %) флуконазолу із песаріїв на ПЕО-основі з різними емульгаторами в концентрації 5 %

флуконазолу у діалізатах. Для визначення кількісного вмісту флуконазолу використовували абсорбційну спектрофотометрію в УФ-області. Оптичну густину розчинів флуконазолу вимірювали за довжини хвилі (266 ± 2) нм відповідно у підкисленому розчині у кюветі з товщиною шару 10 мм.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що при приготуванні зразків песаріїв з емульгаторами: емульгатор № 1, емульгатор Т-2 та твін-80 у кількостях 1 % і 3 % одержати зразки, що відповідали б вимогам ДФУ, не вдалося, так як зразки були неоднорідними. При приготуванні зразків песаріїв з емульгатором № 1, емульгатором Т-2 та твін-80 у кількостях 5 % показано, що обрана їх кількість забезпечує однорідність, але повне і пролонговане вивільнення флуконазолу із песаріїв забезпечує тільки 5 % твіну-80 (рис. 1).

При вивільненні флуконазолу із песаріїв, виготовлених із додаванням 5 % твіну-80, спостерігалось збільшення діючих речовин у діалізаті; так через 1 год після початку дослідів вивільнювалось 33 % флуконазолу, через 2 год – 64 %, а через 3-4 год – близько 93 %.

На підставі проведених досліджень можна зробити висновок, що при приготуванні песаріїв з флуконазолом і олією амаранту найбільш раціональним є зразок песаріїв з вмістом емульгатора твіну-80 у кількості 5 %, адже він відповідає вимогам ДФУ.

Враховуючи те, що поліетиленоксидна основа виявляє високу осмотичну активність і має дегідратуючу здатність, було проведено вивчення осмотичної активності песаріїв з флуконазолом і олією амаранту. При запропонованому співвідношенні компонентів кількість абсорбованої води складає 260 % від маси супозиторію, що дозволяє говорити про задо-

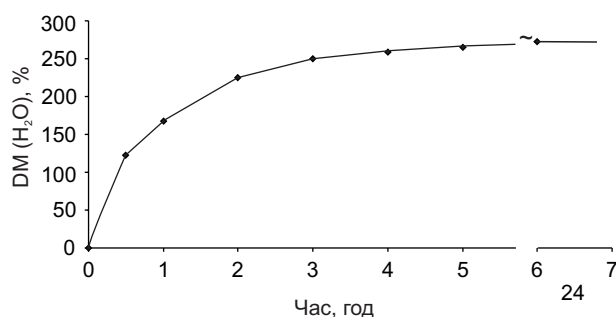


Рис. 2. Осмотична активність досліджуваних песаріїв на ПЕО-основі

вільну осмотичну активність, яка буде сприяти усуненню набряків та виділень, що супроводжують такі гінекологічні захворювання як кольпіти, вульвовагініти, бактеріальні вагінози.

Вивчення структурно-механічних, біофармацевтичних і осмотичних властивостей песаріїв із флуконазолом і олією амаранту довело доцільність використання ПЕО у якості основи для створення песаріїв з флуконазолом і олією амаранту.

Результати досліджень показали, що введення твіну-80 до супозиторної маси знижує осмотичну активність поліетиленоксидної основи (9:1) приблизно на 10-15 % (рис. 2).

Для визначення фармакотехнологічних показників модельних зразків вивчали однорідність, стійкість до руйнування, час розчинення, температуру плавлення. Результати досліджень зразків песаріїв наведені в табл. 1.

У відповідності до рекомендацій ВООЗ та ДФУ для оцінки активності препаратів використовували тест-штами *Staphylococcus aureus* американської колекції типових культур ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Статистичну обробку результатів визначення зон затримки росту мікроорганізмів проводили згідно з вимогами Державної фармакопеї України 2.0 [10]. Статистичний аналіз результатів біологічного та кількісного визначення проводили з використанням пакету MS Excel [13]. Результати антибактеріальної активності зразків песаріїв та препарату «Фуцис» наведені в табл. 2. Результати вивчення антибактеріальної активності свідчать, що зразки песаріїв із флуконазолом та олією амаранту на основі макрогелів мають активність відносно наступних штамів мікроорганізмів: *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Candida albicans* ATCC 885/653, *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus*

Таблиця 2

Антибактеріальна активність досліджуваних препаратів

Мікроорганізми	Діаметри зон затримки росту препаратів, в мм	
	препарат «Фуцис»	зразок песаріїв
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	15,33 ± 0,72	18,00 ± 0,82
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	16,33 ± 0,73	15,67 ± 0,62
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	X	X
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	X	X
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	17,67 ± 0,69	20,67 ± 1,02
<i>Candida albicans</i> ATCC 885/653	18,67 ± 0,83	24,67 ± 1,13
<i>Peptococcus niger</i>	18,00 ± 0,87	22,00 ± 0,81
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	18,00 ± 0,78	22,33 ± 0,69
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	18,67 ± 0,84	22,67 ± 0,71

Примітка: X – відсутність активності.

anaerobius, *Fusobacterium necrophorum*. Відносно штамів *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 мікробіцидна активність відсутня в обох досліджуваних зразках.

За результатами антибактеріальної активності встановлено, що зразок песаріїв із флуконазолом та олією амаранту достовірно перевищує дію препарату порівняння «Фуцис» відносно штамів *S. aureus* (на 17,4 %), *B. subtilis* (на 17 %), *C. albicans* (на 32,1 %), *P. niger* (на 22,2 %), *P. anaerobius* (на 24 %) та *F. Necrophorum* (на 21,4 %). Отже, зразок песаріїв, до складу яких введено крім флуконазолу речовину природного походження, а саме, олію амаранту, виявляє більш ви-

ражені антимікробні властивості, ніж препарат «Фуцис», до складу якого входить лише субстанція флуконазол – речовина синтетичного походження. Новизна дослідження підтверджена патентом України на корисну модель № у 93885 «Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань» [16].

Висновки. На підставі фізико-хімічних, фармако-технологічних, біофармацевтичних і мікробіологічних досліджень експериментально обґрунтовано склад і технологію комбінованих песаріїв на основі флуконазолу і та олії амаранту на поліетиленоксидній основі.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Кузнецова И. В., Чилова Р. А. Бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз. *Акушерство и гинекология*. 2018. № 5. С. 143–148. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149> (дата обращения: 08.06.2020).
- Попова А. Л., Дворянский С. А., Яговкина Н. В. Современные аспекты лечения и профилактики вульвовагинального кандидоза: обзор литературы. *Вятский медицинский вестник*. 2013. № 4. С. 31–36.
- Прилепская В. Н., Байрамова Г. Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 80 с.
- Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Котельникова А. В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017. № 26. С. 1965–1970.
- Артымук Н. В., Черняева В. И. Современные подходы к терапии вульвовагинального кандидоза. *Гинекология*. 2015. Т. 1, № 4. С. 47–49.
- Боровиков И. О., Куценко И. И., Герасименко Е. Э. Лечение рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин, планирующих беременность. *РМЖ. Мать и дитя*. 2018. № 2 (1). С. 13–18.
- Компендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Москва: МОРИОН, 2018. 2270 с.
- Дзюба А. С. Российский рынок суппозиториев: оценка основных тенденций. *Ремедиум*. 2013. № 9. С. 44–48.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlez.com.ua/> (дата звернення: 22.05.2020).
- Пошук нових лікарських засобів для сучасної гінекології / Н. В. Мельникова та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2010. № 1. С. 61–63.
- Полная книга по ароматерапии. Профилактика и лечение заболеваний эфирными маслами. 2-е изд., доп. и перераб. / С. С. Солдатченко и др. Симферополь: Таврида, 2007. 529 с.
- Современное состояние ассортимента лекарственных средств для лечения вагинального кандидоза / Ю. В. Левачкова и др. *Science Rise*. 2015. № 12/4 (17). С. 4–10. DOI: 10.15587/2313-8416.2015.56942 (дата обращения: 23.07.2020).
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 732 с.
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
- Державна Фармакопея України: в 3-х т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- Засіб у формі песаріїв для лікування гінекологічних захворювань: пат. 93885 Україна. заявл. 25. 03. 2014.

REFERENCES

1. Kuznetsova, I. V., Chilova, R. A. (2018). *Akusherstvo i ginekologiya*, 5, 143–148. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.143-149>.
2. Popova, A. L., Dvorianskii, S. A., Yagovkina, N. V. (2013). *Viatskii meditsinskii vestnik*, 4, 31–36.
3. Prilepskaia, V. N., Bairamova, V. N. (2010). *Vulvovaginalnyi kandidoz. Klinika, diagnostika, printcipy terapii*. Moscow: GEOTAR-Media, 80.
4. Pestrikova, T. Yu., Yurasova, E. A., Kotelnikova, A. V. (2017). *RMZh. Mat i ditia*, 26, 1965–1970.
5. Artymuk, N. V., Cherniaeva V. I. (2015). *Ginekologiya*, 17 (4), 47–49.
6. Borovikov, I. O., Kutchenko, I. I., Gerasimenko, E. E. (2018). *RMZh. Mat i ditia*, 2 (1), 13–18.
7. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2018). *Kompendium 2018 – lekarstvennyye preparaty*. Kiev: MORION, 2270.
8. Dziuba, A. S. (2013). *Remedium*, 9, 44–48.
9. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n. d.). Available at : <http://www.drlz.com.ua/>.
10. Melnykova, N. V., Fukleva, L. A., Puchkan, L. O., Zhadan, I. S., Loboda, O. S., Lytvynenko, T. M. (2010). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1, 61–63.
11. Soldatchenko, S. S., Kashchenko, G. F., Golovkin, V. A., Gladyshev, V. V. (2007). *Polnaia kniga po aromaterapii. Profilaktika i lechenie zabolevanii efirnymi maslami*. Simferopol: Tavrida, 529.
12. Levachkova, Yu. V., Yarnykh, T. G., Pushok, S. N., Chushenko, V. N. (2015). *Science Rise*, 12/4 (17), 4–10. doi: 10.15587/2313-8416.2015.56942
13. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 3). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 732.
14. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 2). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 724.
15. DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 1). Kharkiv: DP “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 1128.
16. Zasib u formi pesariiv dlia likuvannia hinekologichnykh zakhvoriuvan. (2014). *Pat. 93885 Ukraina: MPK A61K 9/02, A61K 36/71, A61K 31/4196, A61P 15/02*.

Відомості про авторів:

Чушенко В. М., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Левачкова Ю. В., докторка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Герасимова І. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: iryna_herasymova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Осолодченко Т. П., кандидатка біол. наук, доцентка, ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова» НАМН України

Information about authors:

Chushenko V. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Levachkova Yu. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), associate professor of the Technology of Drugs Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

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

Osolodchenko T. P., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor, SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology” of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Сведения об авторах:

Чушенко В. Н., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1032-9008>

Левачкова Ю. В., доктор фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tl@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-4041>

Герасимова И. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: iryna_herasymova@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-5541>

Осолодченко Т. П., кандидат биол. наук, доцент, ГУ «Институт микробиологии и иммунологии имени И. И. Мечникова» НАМН Украины

Надійшла до редакції 18.12.2019 р.

УДК 615.454.1:615.32:615.281.9:616-001.4

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.29>В. В. Ковальов¹, Н. В. Бородин¹, В. М. Ковальов¹, В. М. Ковальов²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Харківський національний медичний університет, Україна

Вивчення антимікробної активності мазей з ліпофільним екстрактом пагонів *Salix viminalis* L.

Зростання кількості гнійно-запальних захворювань і післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршення загальних результатів лікування гнійних хірургічних інфекцій, в тому числі завдяки формуванню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів зумовлюють пошук ефективних антимікробних речовин. Такими речовинами можуть виступати рослинні екстракти.

Метою проведеної роботи є розширення асортименту вітчизняних мазей, що містять у якості активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) субстанції рослинного походження. Для реалізації поставленої мети колективом авторів було вивчено можливість розробки мазі на гідрофільній основі з використанням у якості АФІ ліпофільного екстракту пагонів *Salix viminalis* L. та аналіз її антимікробних властивостей.

Матеріали та методи. У якості об'єкту досліджень використано зразки м'яких лікарських форм, що містять ліпофільний екстракт з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.) в концентрації від 1 % до 10 % на гідрофільній мазевій основі, яка містить твін-80, розчин пропіленгліколю (ПГ) та сплав поліетиленоксидів (ПЕО) 400 та 1500. Методом контролю ефективності зразків обрано метод дифузії в агар з визначенням зони затримки росту мікроорганізмів. Використані штами *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результати та їх обговорення. Проведеними дослідженнями доведено наявність антимікробної активності досліджуваних зразків мазей на комплексній гідрофільній основі. Встановлено повільне зростання антимікробної активності мазей з підвищенням концентрації екстракту верби прутоподібної. Отримані результати будуть використані у якості бази для проведення подальших біофармацевтичних досліджень і подальшої реалізації поставленої мети.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено оптимальну концентрацію екстракту верби прутоподібної у складі мазі на гідрофільній основі. Запропонована мазь проявляє виражену антимікробну активність по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* та *Candida albicans* і може бути використана для лікування інфекційно ускладнених ран.

Ключові слова: мазь; екстракт; *Salix viminalis* L.; антимікробна активність; гнійна рана

V. V. Kovalev¹, N. V. Borodina¹, V. M. Kovalev¹, V. M. Kovalev²

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Ukraine

The study of the antimicrobial activity of ointments with the lipophilic extract from *Salix viminalis* L. Shoots

The increase in the number of purulent-inflammatory diseases and postoperative purulent complications, as well as deterioration of the results of treating purulent surgical infections, including the formation of antibiotic-resistant strains of microorganisms, leads to the search for effective antimicrobial substances. Plant extracts can be used for these purposes.

Aim. To expand the range of domestic ointments containing substances of natural origin as active pharmaceutical ingredients (API).

To achieve the aim the team of authors has studied the possibility of developing an ointment on a hydrophilic base using the lipophilic extract from *Salix viminalis* shoots as API and the analysis of its antimicrobial properties.

Materials and methods. As the study object the samples of semisolid medicinal forms containing the lipophilic extract from *Salix viminalis* shoots in the concentration from 1 % to 10 % on a hydrophilic ointment base with Tween-80, propylene glycol (PG) solution and an alloy of polyethylene oxides (PEO) 400 and 1500 were used. As the method of the samples efficiency control the method of diffusion into agar with the growth inhibition zone determination was chosen. *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 and *Candida albicans* ATCC 885-653 strains were used.

Results and discussion. The studies conducted have proven the presence of the antimicrobial activity in the samples of ointments on a complex hydrophilic base. A gradual increase in the antimicrobial activity of ointments has been found with an increase in the concentration of the extract from *Salix viminalis* shoots. The results obtained can be used as the base for further biopharmaceutical research and the aim implementation.

Conclusions. As a result of the studies conducted the optimal concentration of the *Salix viminalis* extract in the ointment composition on the hydrophilic base has been determined. The composition developed exhibits a pronounced antimicrobial activity against strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* and *Candida albicans*. The ointment can be used to treat infectious complications of wounds.

Key words: ointment; extract; *Salix viminalis* L.; antimicrobial activity; purulent wound

В. В. Ковалев¹, Н. В. Бородин¹, В. Н. Ковалев¹, В. Н. Ковалев²

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

²Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Изучение антимикробной активности мазей с липофильным экстрактом побегов *Salix viminalis* L.

Возрастание количества гнойно-воспалительных заболеваний и послеоперационных гнойных осложнений, а также ухудшение общих результатов лечения гнойных хирургических инфекций, в том числе из-за формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов обуславливают поиск эффективных антимикробных веществ. Такими веществами могут выступать растительные экстракты.

Целью проведенной работы является расширение ассортимента отечественных мазей, содержащих в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) субстанции растительного происхождения. Для реализации поставленной цели коллективом авторов была изучена возможность разработки мази на гидрофильной основе с использованием в качестве АФИ липофильного экстракта побегов ивы прутовидной и анализ ее антимикробных свойств.

Материалы и методы. В качестве объекта исследований использованы образцы мягких лекарственных форм, содержащих липофильный экстракт побегов ивы прутовидной (*Salix viminalis* L.) в концентрации от 1 % до 10 % на гидрофильной мазевой основе, содержащей твин-80, раствор пропиленгликоля (ПГ) и сплав полиэтиленоксидов (ПЕО) 400 и 1500. Методом контроля эффективности образцов выбран метод диффузии в агар с определением зоны задержки роста микроорганизмов. Использованы штаммы *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 и *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результаты и их обсуждение. Проведенными исследованиями доказано наличие антимикробной активности исследуемых образцов мазей на комплексной гидрофильной основе. Установлено постепенное возрастание антимикробной активности мазей при повышении концентрации экстракта ивы прутовидной. Полученные результаты будут использованы в качестве базы для проведения дальнейших биофармацевтических исследований и последующей реализации поставленной цели.

Выводы. В результате проведенных исследований установлено оптимальную концентрацию экстракта ивы прутовидной в составе мази на гидрофильной основе. Разработанный состав проявляет выраженную антимикробную активность по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* и *Candida albicans*. Предложенная мазь может быть использована для лечения инфекционных осложнений ран.

Ключевые слова: мазь; экстракт; *Salix viminalis* L.; антимикробная активность; гнойная рана

Вступ. Впродовж останніх десятиліть традиційні методи лікування гнійних ран піддалися істотному перегляду. Необхідність цього кроку була обумовлена, в першу чергу, зростанням кількості гнійно-запальних захворювань і післяопераційних гнійних ускладнень, а також погіршенням загальних результатів лікування при гнійних хірургічних інфекціях завдяки формуванню антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів. Хірургічне лікування і медикаментозну терапію гнійної рани можна розглядати тільки як доповнюючі один одного компоненти її комплексного лікування [1-4]. У комплексному лікуванні гнійних ран на теперішній час застосовується величезна кількість способів: активне хірургічне лікування гнійних ран, добре зарекомендувала себе методика лікування гнійних ран ультразвуком низької і середньої частоти, а також лікування гнійних ран в антибактеріальному середовищі. Але найбільшого поширення в практичній хірургії набула методика лікування гнійних ран «під пов'язкою» з використанням місцевих хіміотерапевтичних засобів, яка на сьогодні залишається основною в клінічній практиці, оскільки вона зручна практично і вигідна економічно [3].

Під місцевим медикаментозним лікуванням варто розуміти використання лікарських препаратів, що наносяться на ранову поверхню, зокрема, найзручнішою формою застосування є мазі. Більшість використовуваних на сьогодні м'яких лікарських форм має однонаправлену дію, а для лікування в першій

фазі ранового процесу потрібна дія як мінімум в трьох напрямках: посилення відтоку ексудату з рани, некролітична дія та пригнічення мікрофлори [1, 3].

На теперішній час на тлі переоцінки місця антибіотиків з урахуванням формування мікробними клітинами антибіотикорезистентності, що призводить до значного зниження їх активності, зростає інтерес до антисептиків. Останні представляють собою хімічні речовини (незалежно від джерела отримання та складу), які чинять антимікробну дію, використовуються для нанесення на пошкоджену та неушкоджену шкіру, слизові оболонки, порожнини, рани з метою лікування чи попередження розвитку місцевих інфекційних уражень, сепсису [5, 6].

Перспективним слід вважати розробку комплексних препаратів, що поєднують у складі АФІ та компонент, що запобігає мікробу-мішені формувати відповідну або множинну антибіотикорезистентність. При цьому слід враховувати, що поряд із встановленням нових механізмів антибіотикорезистентності найбільш поширеним залишається R-плазмідне набуття та передача мікробами-донорами множинної лікарської стійкості. Сучасна номенклатура антимікробних препаратів налічує лише поодинокі представників, які у виявах притаманних фармакологічних властивостей паритетно поєднують антимікробну та елімінаційно-пригнічувальну активність по відношенню до R-плазмід множинної лікарської стійкості. Такими речовинами можуть виступати екстракти,

що проявляють антимікробну дію по відношенню до резистентних штамів [5-1].

Останнім часом йде активний пошук антимікробних речовин рослинного походження, які можуть бути використані з зазначеною метою [11-13]. Нашу увагу привернув ліпофільний екстракт з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.), отриманий на кафедрі фармакогнозії Національного фармацевтичного університету під керівництвом проф. В. М. Ковальова, хімічний склад якого представлений широким спектром біологічно активних речовин. Основними діючими речовинами ліпофільного екстракту *Salix viminalis* є хлорофіли, каротиноїди, леткі сполуки, сума ненасичених жирних кислот, фенольні речовини та інші біологічно активні речовини, що зумовлюють високу антимікробну, протизапальну, анальгетичну, репаративну активність сировини і субстанцій, отриманих на її основі [14-16].

Метою нашої роботи стала розробка мазі з ліпофільним екстрактом пагонів верби прутоподібної на гідрофільній мазевій основі та вивчення її антимікробних властивостей.

Матеріали та методи. Ліпофільні екстракти отримували з пагонів верби прутоподібної (*Salix viminalis* L.). Для цього використовували сировину, заготовлену у 2018 році в Харківській області у період завершення повного розвитку асиміляційної системи (червень-липень). Пагони збирали з щонайменше десяти різних дерев і формували об'єднаний зразок. Зразки сировини сушили при кімнатній температурі впродовж 10 днів, а висушений рослинний матеріал зберігали в добре закритих мішках на полицях при кімнатній температурі. Для виділення суми ліпофільних речовин брали по 20,0 г подрібненої сировини та вичерпно екстрагували хлороформом в апараті Сокслета. Отримані ліпофільні екстракти концентрували до повного видалення екстрагенту і використовували для подальшого дослідження. Використовували екстрактор Сокслета (артикул 8730/500 ml) з боросилікатного термостійкого скла SIMAX, колбу з круглим дном об'ємом 1000 мл виробництва Чехії, колбонагрівач одномісний LOIP LH-110 (ЛАБ-КН-1000) виробництва Росії.

Концентрації екстракту від 1 % до 10 % були обрані на підставі аналізу літературних даних і є найбільш розповсюдженими, склад мазевої основи був обраний на основі досліджень, проведених раніше [11-13]. Мікробіологічні дослідження проводили в лабораторії біохімії мікроорганізмів і поживних середовищ ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМНУ» під керівництвом старшого наукового співробітника Т. П. Осолдченко.

Показником дифузії речовини, що проявляє антимікробну дію, з досліджуваної основи був розмір зони затримки зростання тест-штамів, яка утворюється в агаровому середовищі на чашці Петрі. Для дослідження зразків мазей були використані еталонні тест-культури грампозитивних і грамнегативних бактерій, які належать до різних таксономічних груп: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853,

Bacillus subtilis ATCC 6633, *Proteus vulgaris* ATCC 4636. Протигрибкову дію зразків мазей досліджено на референтному штамі *Candida albicans* ATCC 885-653. Зазначений набір тест-штамів є загальноприйнятим при первинному визначенні антимікробної дії. Усі тест-культури було одержано з музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ імені І. І. Мечникова НАМН України». Середовища для культивування застосовували відповідно до виду мікроорганізмів згідно з існуючими методичними розробками і рекомендаціями [17-19].

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин (оптична щільність) проводили за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland). Використовували прилад Densi-La-Meter (виробництва PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі – 540 нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою низької температури (4 °C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до антибактеріальних лікарських засобів проводили у відповідності до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2007 р. № 167) методом колодязів на середовищі Мюллера-Хінтона («HimediaLaboratorlesPvt. LtdIndia»). Середовище готували відповідно до інструкції виробника. Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро-декстрозний агар. Визначення чутливості дослідних речовин проводили на двох шарах поживного середовища, які розливали у чашки Петрі. Нижчий шар складався з агар-агару (10 мл). На нього встановлювали 3-6 металеві стерильні циліндри діаметром 8 мм та висотою 10 мм. Навколо циліндрів заливали верхній шар (14 мл поживного середовища + 1 мл мікробного розчину 0,5 од. за шкалою McFarland), який складався з поживного середовища (агаровий гель) з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму. Після застигання стерильним пінцетом виймають колодязі і в лунки вносять дослідний зразок мазі (0,3 мл). Оцінку антибактеріальної активності дослідних зразків проводили за діаметром зон затримки росту:

- 10 мм – мікроорганізм не чутливий до дослідної речовини;
- 10-15 мм – мікроорганізм слабочутливий до дослідної речовини;
- 15-25 мм – мікроорганізм чутливий до дослідної речовини;
- 25 мм та вище - мікроорганізм високочутливий до дослідної речовини.

Для встановлення антимікробної активності нами були виготовлені дослідні зразки мазей з ліпофільним екстрактом пагонів верби прутоподібної. Склади досліджуваних зразків мазей наведені у табл. 1.

Результати та їх обговорення. Результати вивчення антимікробної активності досліджуваних зразків мазі (методом дифузії в агар) наведені в табл. 2.

Таблиця 1

Склад досліджуваних зразків, г

Склад	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
Ліпофільний екстракт пагонів верби прутноподібної	0,1	0,25	0,5	1,0
Твін-80	0,1	0,25	0,5	1,0
ПГ	0,5	0,5	0,5	0,5
Вода очищена	0,5	0,5	0,5	0,5
ПЕО 400/ПЕО 1500 (6:4)	До 10,0	До 10,0	До 10,0	До 10,0

Таблиця 2

Зони затримки росту мікроорганізмів, мм

Штам	Зразок			
	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	23,33 ± 0,93	24,33 ± 0,59	25,17 ± 0,85	25,50 ± 0,62
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	19,00 ± 0,72	19,67 ± 0,59	22,33 ± 0,94	21,83 ± 0,85
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	18,83 ± 0,85	19,50 ± 0,62	20,50 ± 0,95	19,67 ± 0,58
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	20,17 ± 0,46	20,50 ± 0,62	21,50 ± 0,92	21,33 ± 0,93
<i>Basillus subtilis</i> ATCC 6633	24,17 ± 0,85	25,17 ± 0,46	25,50 ± 0,62	24,67 ± 0,93
<i>Candida albicans</i> ATCC 653/885	13,33 ± 0,61	15,17 ± 0,46	16,83 ± 0,58	15,67 ± 0,59

Примітка: n=6, p=95.

Результати проведених досліджень показали повільне зростання антимікробної активності мазей з підвищенням концентрації екстракту. Штами *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Basillus subtilis* виявилися чутливими навіть до досліджуваного зразка № 1; високочутливий до зразків № 3 та № 4 – штам *Staphylococcus aureus*; до зразка № 3 – *Basillus subtilis*. Слабкочутливий до зразка № 1 – штам *Candida albicans*, але при підвищенні концентрації до 2,5 % і вище – чутливий.

Таким чином, аналіз отриманих даних показав, що найбільш оптимальною концентрацією ліпофільного екстракту пагонів верби прутноподібної є 5 % при використанні гідрофільної поліетиленоксидної основи за параметром антимікробної активності по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Basillus subtilis* та *Candida albicans*.

При подальших біофармацевтичних дослідженнях планується уточнити концентрацію АФІ, дослі-

дити наявність протизапальної та репаративної активності, а також визначити можливість створення комбінованих препаратів.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. На експериментальному рівні обґрунтована мікробіологічна перспективність і можливість розробки м'яких лікарських форм на основі ліпофільного екстракту з пагонів верби, призначених для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри та інфекційно обтяжених ранових процесів.

2. Проведеними дослідженнями доведено, що за вираженістю антимікробних властивостей оптимальною для використання у складі мазей є 5 % концентрація ліпофільного екстракту з пагонів *Salix viminalis* L.

3. Досліджувана мазь перспективна для проведення подальших досліджень щодо вдосконалення складу та технології і може сприяти розширенню асортименту вітчизняних мазей на основі субстанцій рослинного походження для лікування гнійно-запальних захворювань шкіри.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Привольнев В. В., Каракулина Е. В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. № 3. С. 214–222. URL: <https://cmac-journal.ru/publication/2011/3/cmhc-2011-t13-n3-p214/> (дата обращения: 17.02.2020).
2. Левчук И. П., Костюченко М. В., Назаров А. П. Профилактика раневых инфекций при ограниченных повреждениях кожи. *Consilium Medicum*. 2017. № 19. С. 19–22. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ranevyh-infektsiy-pri-ogranichennyh-povrezhdeniyah-kozhi> (дата обращения: 26.02.2020).

3. Самсон А. А., Кузьмин Ю. В., Самсон М. А. Антибактериальная терапия гнойных ран. *Медицина неотложных состояний*. 2018. № 7 (94). С. 13–18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-gnoynyh-ran> (дата обращения: 26.02.2020).
4. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance / A. H. Holmes et al. *The Lancet*. 2016. Vol. 387, № 10014. P. 176–187. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0) (Date of access: 12.07.2020).
5. Мікробіологічне обґрунтування принципу створення комплексних антимікробних препаратів з упереджувальними властивостями щодо формування антибіотикорезистентності / Н. І. Філімонова та ін. *Вісник фармації*. 2005. № 1 (41). С. 69–72. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18503> (дата звернення: 17.08.2020).
6. Родин А. В. Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019. № 3-4. С. 47–57. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56> (дата обращения: 26.02.2020).
7. Santajit S., Indrawattana N. Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*. 2016. Vol. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067> (Date of access: 12.07.2020).
8. Antimicrobial resistance and primary health care: brief / World Health Organization. 2018. URL: https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/amr.pdf?sfvrsn=8817d5ba_2 (Date of access: 12.07.2020).
9. Kawamura H. National action plans on antimicrobial resistance in Japan. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018. Vol. 73. P. 33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.04.3498> (Date of access: 12.07.2020).
10. Antimicrobial resistance / H. D. Marston et al. *Jama*. 2016. Vol. 316. № 11. P. 1193–1204. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764> (Date of access: 12.07.2020).
11. Лікарські препарати для місцевого лікування ран: сучасний стан та перспективи розвитку / Л. В. Яковлева та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2011. № 1 (14). С. 18–27. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/20261> (дата звернення: 17.08.2020).
12. Изучение антимикробной активности мазей с сухим экстрактом катальпы бигониевидной / В. В. Ковалев и др. *Вестник фармации*. (Витебск). 2018. № 3. С. 81–86. URL: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18588> (дата обращения: 17.05.2020).
13. Ковальов В. В., Ярних Т. Г., Ковальов В. М. Вивчення антимікробної активності мазей з густим та сухим екстрактами тополі китайської. *Клінічна фармація*. 2012. № 2. С. 48–50. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/2469> (дата звернення: 17.08.2020).
14. Бородіна Н. В. Хромато-мас-спектрометричне дослідження ліпофільного екстракту *Salix viminalis* L. *Південноукраїнський медичний науковий журнал*. 2017. Вип. 17. С. 11–15. URL: http://www.medfoundation.od.ua/zhurnaly/17_2017.pdf (дата звернення: 17.08.2020).
15. Бородіна Н. В., Ковальов В. М. Дослідження сировини та екстракту *Salix viminalis* L. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2015. № 24 (5). С. 36–43. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpnsmapo_2015_24\(5\)_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpnsmapo_2015_24(5)_8). (дата звернення: 17.08.2020).
16. Фролова О. О., Компанцева Е. В., Дементьева Т. М. Биологически активные вещества растений рода Ива (*Salix* L.). *Фармация и фармакология*. 2016. Т. 4, № 2. DOI: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-41-59](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-41-59) (дата обращения: 12.07.2020).
17. Evangelista A. T., Karlowsky J. A. Automated and Manual Systems for Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria. *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology*. 2016. P. 414–432. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119021872.ch22> (Date of access: 12.07.2020).
18. Дослідження антибактеріальної активності комбінованих препаратів на клінічні штами мікроорганізмів, виділених від хворих з бактеріальним вагінітом / М. А. Асланян та ін. *Аннали Мечниковського інституту*. 2015. № 4. С. 86–89. URL: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ami_2015_4_14.pdf (дата звернення: 17.09.2019).
19. Про затвердження методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів»: Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. № 167. URL: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ6809.html (дата звернення: 17.09.2019).

REFERENCES

1. Privolnev, V. V., Karakulina, E. V. (2011). *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapija*, 3, 214–222. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osnovnye-printipy-mestnogo-lecheniya-ran-i-ranevoy-infektsii>.
2. Levchuk, I. P., Kostiuhenko, M. V., Nazarov, A. P. (2017). *Consilium Medicum*, 19, 19–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-ranevyh-infektsiy-pri-ogranichennyh-povrezhdeniyah-kozhi>.
3. Samson, A. A., Kuzmin, Yu. V., Samson, M. A. (2018). *Medicina neotlozhnykh sostoianii*, 7 (94), 13–18. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibakterialnaya-terapiya-gnoynyh-ran>.
4. Holmes, A. H. et al. (2016). Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. *The Lancet*, 387 (10014), 176–187. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00473-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00473-0).
5. Filimonova, N. I., Ostapenko, V. M., Dikii, I. L., Kovalov, V. V. (2005). *Visnyk farmatsii*, 1 (41), 69–72.
6. Rodin, A. V. (2019). Statcionarozameshchajushchie tekhnologii: Ambulatornaia hirurgija, 3-4, 47–57. doi: <https://doi.org/https://doi.org/10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56>.
7. Santajit, S., Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. *BioMed research international*, 2016. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>.
8. World Health Organization. (2018). *Antimicrobial resistance and primary health care: brief. № WHO/HIS/SDS/2018.57*. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/328084/WHO-HIS-SDS-2018.57-eng.pdf>.
9. Kawamura, H. (2018). National action plans on antimicrobial resistance in Japan. *International Journal of Infectious Diseases*, 73, 33. Available at: https://isid.org/wp-content/uploads/2019/04/18thICID_Kawamura.pdf.
10. Marston, H. D. et al. (2016). Antimicrobial resistance. *Jama*, 316 (11), 1193–1204. doi : <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11764>.

11. Yakovlieva, L. V., Tkachova, O. V., Kovalov, V. V., Soleiman, A. I. (2011). *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 1 (14), 18–27.
12. Kovalev, V. V., Yarnykh, T. G., Demeshko, O. V., Kovalev, V. N., Osolodchenko, T. P. (2018). *Vestnik farmatsii*, 3, 81–86.
13. Kovalov, V. V., Yarnykh, T. G., Kovalov, V. M. (2012). *Klinichna farmatsiia*, 2, 48–50.
14. Borodina, N. V. (2017). *Pivdenoukrajinskyi medychnyi naukovyi zhurnal*, 17, 14–23.
15. Borodina, N. V., Kovalov, V. M. (2015). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P.L. Shupyka*, 24 (5), 36–43.
16. Frolova, O. O., Kompantseva E. V., Dementeva, T. M. (2016). *Farmatsiia i farmakologiya*, 2. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/biologicheski-aktivnye-veschestva-rasteniy-roda-iva-salix-l>.
17. Evangelista, A. T., Karlowsky, J. A. (2016). Automated and Manual Systems for Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacteria. *Manual of Commercial Methods in Clinical Microbiology: International Edition*, 414–432. <https://doi.org/10.1002/9781119021872.ch22>.
18. Aslanian, M. A., Bobritska, L. O., Osolodchenko, T. P. (2015). *Anal. Mechnikivskoho instytutu*, 4, 86–89. Available at : http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=UJRN&P21DBN=UJRN&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=PDF/ami_2015_4_14.pdf.
19. Nakaz MOZ Ukrainy № 167 vid 05.04.2007 r. «Pro zatverdzhennia metodichnykh vkazivok «Vyznachennia chutlyvosti mikroorganizmiv do antybakterialnykh preparativ». *search.ligazakon.ua*. Available at: http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ6809.html.

Відомості про авторів:

Ковальов В. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Бородіна Н. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Ковальов В. М., доктор фармац. наук, професор кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Ковальов В. М., кандидат фармац. наук, доцент кафедри медицини катастроф та військової медицини, Харківський національний медичний університет. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Information about authors:

Kovalev V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Borodina N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Kovalev V. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Kovalev V. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Kharkiv National Medical University. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Сведения об авторах:

Ковалев В. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: volodyakw@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1603-2771>
Бородин Н. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины; E-mail: natalijaborodina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1217-7420>
Ковалев В. Н., доктор фармац. наук, профессор кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: gnosy@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7852-7783>
Ковалев В. Н., кандидат фармац. наук, доцент кафедры медицины катастроф и военной медицины, Харьковский национальный медицинский университет. E-mail: kovalevviktornik@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8161-4287>

Надійшла до редакції 27.02.2020 р.

Н. Ф. Орловецька¹, О. С. Данькевич¹, Р. Г. Редькін², Є. І. Шмалій¹

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

Вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном

Мета роботи. Вивчити вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном та науково-експериментально обґрунтувати раціональну технологію порошків за утрудненими екстемпоральними прописами з урахуванням фізико-хімічних властивостей вхідних інгредієнтів та загальних правил приготування складних порошків для підвищення терміну їх використання.

Матеріали та методи. Екстемпоральна рецептура виробничих аптек м. Харкова, формування статистичної вибірки та цілеспрямований відбір екстемпоральних прописів для визначення об'єктів досліджень. Приготування модельних зразків порошків без та з додаванням аеросилу за традиційними правилами приготування складних порошків. Проведення органолептичного контролю в процесі приготування і зберігання.

Результати та їх обговорення. Експериментально обґрунтовано технологію порошків з еуфіліном за утрудненими екстемпоральними прописами з використанням в якості вологорегуляторів аеросилу двох марок. На підставі органолептичного контролю якості модельних зразків порошків було встановлено вплив різних видів аеросилу на стабільність порошків при зберіганні.

Висновки. На підставі проведених технологічних досліджень було експериментально обґрунтовано технологію порошків з еуфіліном за утрудненими екстемпоральними прописами. Проведені дослідження дозволяють рекомендувати впровадження розробленої технології порошків у роботу виробничих аптек в якості внутрішньо-аптечної заготовки.

Ключові слова: порошки; утруднені прописи; екстемпоральна рецептура; еуфілін; аеросил; стабільність

N. F. Orlovetska¹, O. S. Dankevych¹, R. G. Redkin², Ye. I. Shmalii¹

¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

² V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

The effect of moisture regulators on the stability of extemporaneous powders with eufilin

Aim. To study the effect of moisture regulators on the stability of extemporaneous powders with euphilin and substantiate scientifically and experimentally the rational technology of powders according to difficult extemporaneous prescriptions taking into account the physicochemical properties of the ingredients included and the general rules for the preparation of complex powders to increase their shelf-life.

Materials and methods. The extemporaneous formulation of Kharkiv production pharmacies was used; the statistical sample and the purposeful selection of extemporaneous prescriptions were made to identify the study objects. The model samples of powders without and with the addition of aerosil were prepared according to the traditional rules of preparation of complex powders. The organoleptic control in the process of preparation and storage was performed.

Results and discussion. The technology of powders with euphilin has been experimentally substantiated according to difficult extemporaneous prescriptions using two brands of aerosil as a moisture regulator. On the basis of the organoleptic quality control of model powder samples the effect of aerosil as a moisture regulator on the stability of powders during storage has been found.

Conclusions. Based on the technological studies the technology of powders with euphilin has been experimentally substantiated according to difficult extemporaneous prescriptions. The studies conducted allow us to recommend the introduction of the technology of powders developed in the work of production pharmacies as an intra-pharmaceutical preparation.

Key words: powders; difficult extemporaneous prescriptions; extemporaneous formulation; euphilin; aerosol; stability

Н. Ф. Орловецкая¹, О. С. Данькевич¹, Р. Г. Редькин², Е. И. Шмалій¹

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

Влияние влагорегуляторов на стабильность экстемпоральных порошков с эуфиллином

Цель работы. Влияние влагорегуляторов на стабильность экстемпоральных порошков с эуфиллином. Научно-экспериментальное обоснование рациональной технологии порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям с учетом физико-химических свойств входящих ингредиентов и общих правил приготовления сложных порошков для повышения срока их использования.

Материалы и методы. Экстемпоральная рецептура производственных аптек г. Харькова, формирование статистической выборки и целенаправленный отбор экстемпоральных прописей для определения объектов исследований. Приготовление модельных образцов без и с добавлением аэросила по традиционным правилам приготовления сложных порошков. Проведение органолептического контроля в процессе приготовления и хранения.

Результаты и их обсуждение. Экспериментально обоснована технология порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям с использованием в качестве влагорегуляторов аэросила двух марок. На основании органолептического контроля качества модельных образцов порошков было установлено влияние различных видов аэросила на стабильность порошков при хранении.

Выводы. На основании проведенных технологических исследований было экспериментально обосновано технологию порошков с эуфиллином по утрудненным экстемпоральным прописям. Проведенные исследования позволяют рекомендовать внедрение разработанной технологии порошков в работу производственных аптек в качестве внутриаптечной заготовки.

Ключевые слова: порошки; утрудненные прописи; экстемпоральная рецептура; эуфиллин; аэросил; стабильность

Вступ. У сучасних умовах зростає роль провізора у сфері надання фармацевтичної допомоги, яка за стандартами GPP повинна бути спрямована на інтереси пацієнта і суспільства у цілому (так званий «фокус на пацієнта») і передбачати пріоритет професійних інтересів над комерційними. Медикаментозна допомога населенню реалізується за рахунок постачання лікарських препаратів як промислового, так і аптечного виробництва. Враховуючи світові тенденції суспільної орієнтації ринкових економік, що яскраво відображається в діяльності фармацевтичних галузей майже всіх країн світу, чітко окреслена роль фармацевта як головного елемента реалізації поставлених завдань.

Серед всіх лікарських засобів на фармацевтичному ринку України порошкоподібні лікарські засоби складають вагомий сегмент, який представлений практичною більшістю фармакологічних груп лікарських препаратів [1]. Завдяки своїй універсальності у використанні та враховуючи позитивні якості порошків як лікарської форми, а також їх біофармацевтичні особливості, порошки можна віднести до категорії стратегічних лікарських форм [2]. Порошки являють собою тверду лікарську форму, яка складається з одного або декількох компонентів з різними фізико-хімічними властивостями. Аналіз асортименту порошкоподібних лікарських препаратів за анатомо-терапевтично-хімічною (АТХ) класифікацією дозволив зробити висновок, що препарати, представлені на ринку України у формі порошків, мають широке розмаїття шляхів їх уведення та значний спектр застосування у клінічній практиці [3].

Лікувальна або терапевтична активність будь-якого препарату обумовлена хімічною будовою лікарської речовини та її фізико-хімічними властивостями. Однак на лікувальну активність субстанції істотно впливають і «вторинні» чинники, що проявляються у наведеному технологічному втручанні при приготуванні ліків. Так фізичні властивості лікарської субстанції, технологічні процеси, що використовуються під час приготування ліків, допоміжні речовини, інтегровані до складу лікарської форми, приготування оптимальної лікарської форми тощо чинять істотний вплив на біодоступність лікарських речовин і стабільність препарату у процесі їх зберігання.

Прописи екстемпоральних порошків можуть бути досить багатокомпонентними, містити речовини з різними фізико-хімічними властивостями [1]. При цьому інгредієнти порошку можуть утворювати фізичні, хімічні або фармакологічні несумісності, при яких змінюються не тільки фізико-хімічні властивості лікарської форми, але й речовини можуть взаємодіяти між собою, наслідком чого може бути часткова або повна втрата фармакологічної дії лікарського препарату. Крім того, при виготовленні порошків така взаємодія може викликати певні технологічні труднощі, що вимагає застосування особливих технологічних прийомів або додавання не вказаних у рецепті допоміжних речовин. Для порошків найчастіше утруднення пов'язані з їх відволожуванням або розплавленням, при цьому втрачається сипкість порошків. Підвищення вологості суміші спостерігається при виділенні кристалізаційної води при поєднанні у порошках кристалічних форм речовин під впливом вологості вихідних інгредієнтів, а також відносної вологості і температури повітря у приміщенні. Зволожування суміші часто супроводжується хімічними змінами у складі ліків – може спостерігатись окиснення-відновлення, гідроліз лікарських речовин тощо [2]. Однією з таких реакційноздатних АФІ є еуфілін, який випускається промисловістю у вигляді таблеток і розчину для ін'єкцій, але має обмежену кількість дозувань, що створює труднощі при виборі індивідуальної дози при його призначенні. Екстемпоральні порошки з еуфіліном дозволяють вирішити проблему оптимального дозування еуфіліну, що особливо актуально в педіатричній практиці. Але через високу реакційну здатність еуфіліну порошки з ним відволожуються і втрачають сипкість. Для їх виготовлення в аптеках необхідно вирішити питання стабільності порошків для подовження терміну їх придатності.

Мета. Вивчити вплив вологорегуляторів на стабільність екстемпоральних порошків з еуфіліном та науково-експериментально обґрунтувати раціональну технологію порошків за утрудненими прописями з урахуванням фізико-хімічних властивостей інгредієнтів та загальних правил приготування складних порошків з метою підвищення терміну їх придатності.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень стали екстемпоральні порошки фармакопейної якості [4],

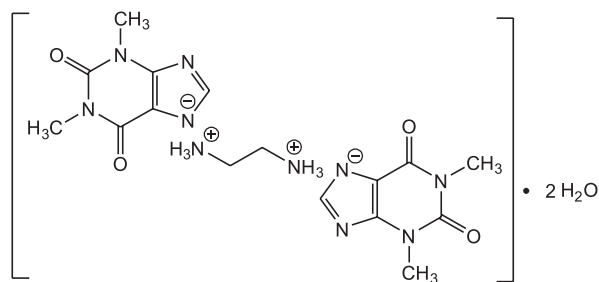


Рис. Хімічна структура молекули еуфіліну

що містять еуфілін у комбінації з іншими лікарськими речовинами.

Еуфілін (амінофілін) застосовується як спазмолітик, який діє як інгібітор фосфодіестерази, блокує аденозинових рецепторів та активатор гістондеацетилази. Він призначений для лікування бронхолегеневих захворювань, таких як астма, хронічний бронхіт та ХОЗЛ та сприяє стимуляції центру дихання, тому застосовується і як аналептик.

Еуфілін представляє собою сіль теофіліну з 1,2-етилендіаміном у співвідношенні 2:1, що відображено і в його систематичній назві за IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) – біс (1,3-диметил-2,3,6,7-тетрагідро-1*H*-пурин-2,6-діон) етан-1,2-діаміну дигідрат (рис.).

Етилендіамін покращує розчинність теофіліну, тому він краще розчиняється у воді. Еуфілін – це білі або злегка жовтуваті гранули або порошок, що має легкий аміачний запах і гіркий присмак [4, 5], розчини еуфіліну мають лужну реакцію. 1 г цього активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) розчиняється в 25 мл води з утворенням прозорого розчину, а при розчиненні 1 г у 5 мл він утворює пересичений розчин, з якого кристалізується при стоянні, але повторно розчиняється, коли додається невелика кількість етилендіаміну. Він демонструє негативний коефіцієнт розподілу октан-вода ($\log P = -0,02$ при pH 7 та 20 °C) та практично нерозчинний у спирті та в ефірі. Під впливом повітря еуфілін самовільно та поступово втрачає етилендіамін і поглинає вуглекислий газ із звільненням вільного теофіліну I. Присутність гід-

ратної води у складі солі тільки сприяє цьому процесу (схема 1).

Еуфілін гігроскопічний і з рядом лікарських речовин утворює суміші, які легко відволожуються [6]. Як видно зі схеми 1, процес розкладання еуфіліну може підсилюватися при змішуванні з іншими АФІ, які мають більш сильні кислотні властивості та витісняють теофілін як дуже слабку NH-кислоту з її етилендіамінової солі. Подальша більш глибока трансформація еуфіліну на світлі обумовлена окисненням теофіліну киснем повітря у лужному середовищі. Основним продуктом перетворення теофіліну I в реакціях із OH-радикалами переважно є 1,3-диметилурова кислота (II) [7] (схема 2).

Таким чином, внаслідок своїх фізико-хімічних властивостей він обумовлює деякі труднощі при приготуванні складних порошків [1].

При сполученні у порошках з аскорбіновою кислотою еуфілін створює лужне середовище, що сприяє окисненню аскорбату у присутності кисню повітря. Структурно аскорбінова кислота (H2A) – це цукрова кислота, γ -лактон та 1,2-ен-діол одночасно. Як слабка двоосновна кислота ($pK_{a1} = 4,25$ і $pK_{a2} = 11,79$) вона утворює моноаніон (HA^-) при pH 4-5 з депротонізацією O(3)-H та діаніон (A^{2-}) – при pH 11-12 внаслідок депротонування O(2)-H. Вона здатна до солеутворення з етилендіаміном (IV) як із сильною основою, витісняючи слабку NH-кислоту теофіліну ($pK_a = 7,82$) з її солі в еуфіліні (схема 3). В результаті обмінної реакції виділяється вода.

Очевидно, що при енолізації аскорбінової кислоти у присутності етилендіаміну утворюються продукти із посиленням p - π та π - π супряженням, які і дають характерне жовтувате забарвлення порошку. Також не можна виключити і подальшу конденсацію етилендіаміну з аскорбатом вже при кімнатній температурі, подібно до 1,2-дикетонів, з утворенням гетероциклічних сполук-похідних піперазину [8].

Для проведення досліджень щодо підвищення стабільності порошків з еуфіліном нами було використано як допоміжну речовину аеросил – колоїдний мікронізований діоксид кремнію (SiO_2) – дуже легкий і пух-

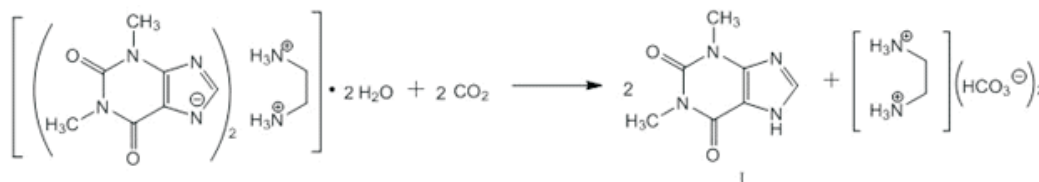


Схема. 1. Взаємодія АФІ еуфіліну з вуглекислою повітря

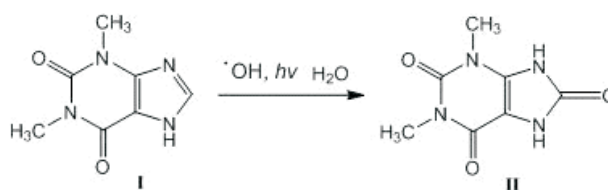


Схема. 2. Подальша деградація АФІ еуфіліну з окисненням теофіліну

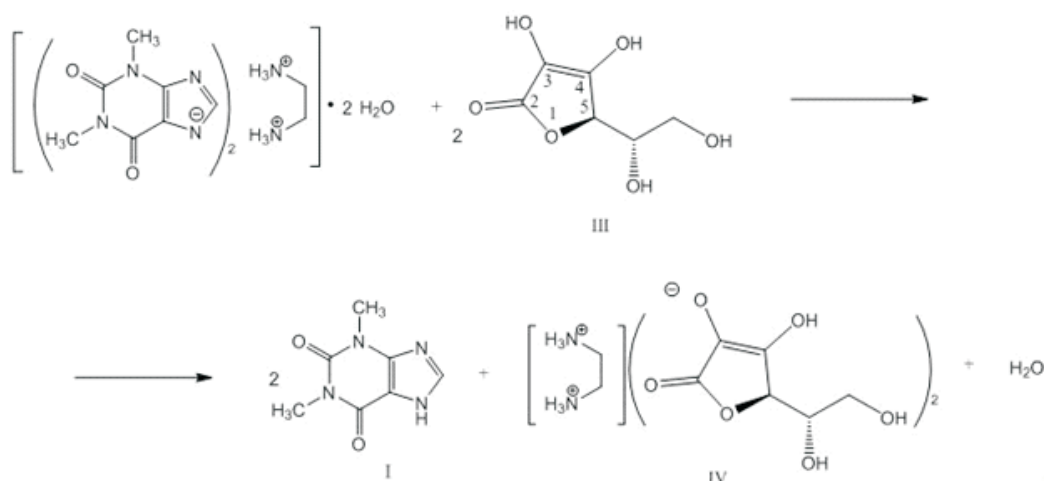


Схема 3. Взаємодія еуфіліну із аскорбіною кислотою

кий порошок з вираженими адсорбційними властивостями [5, 9]. При приготуванні порошків – гігроскопічних сумішей аеросил застосовують як вологорегулятор. Для досліджень було використано аеросил двох марок – А-380 і А-200 (з більшою і меншою питомою поверхнею відповідно).

Стабілізуюча дія аеросилу пов'язана з покриттям частинок реагуючих компонентів суміші захисним шаром аеросилу, ослабленням сил тяжіння між частинками та поглинанням надлишкової вологи, яка вивільняється при можливій хімічній взаємодії інгредієнтів порошкових сумішей. Аеросил завдяки наявності у ньому активних силанольних груп міцно утримує на поверхні часток значну кількість води, при цьому мономолекулярний шар пов'язаний з аеросилом в основному хімічно, тоді як у наступних адсорбційних шарах хімічні взаємодії поступово слабшають і адсорбція стає чисто фізичною [10].

Модельні зразки без додавання та з додаванням аеросилу готували за традиційними правилами технології складних порошків і проводили органолептичні дослідження впродовж 10 днів. Результати спостережень формулювали на основі органолептичного контролю, який полягав у оцінці зовнішнього вигляду лікарського засобу (зміни-появи кольору) та сипкості – головної вимоги до порошків [1].

Результати та їх обговорення. Для визначення об'єктів досліджень нами було проведено аналіз екстемпоральної рецептури виробничих аптек м. Харкова, була сформована статистична вибірка, яка показала, що порошки складають 10-15 % від усієї сукупності рецептури. На другому етапі було проведено аналіз рецептури складних порошків, які викликають труднощі при приготуванні. З метою зменшення статистичної вибірки проводився цілеспрямований відбір екстемпоральних прописів порошків з еуфіліном (табл. 1).

У фармацевтичній практиці відомо багато терапевтично ефективних поєднань, які прописуються у вигляді порошків, але вони не можуть бути приготовані, оскільки навіть при короткочасному зберіганні від-

вожуються з утворенням грудочок і з порушенням сипкості. Зберігання впродовж більш тривалого часу сумішей такого роду надало б можливість приготування їх в аптечній практиці.

Для подальших досліджень щодо підвищення стабільності порошків з еуфіліном із загального масиву прописів нами було вибрано два прописи – № 9 та № 13 (далі – зразки № 1 і № 2 відповідно).

Для порошкових сумішей, які відволожуються, питання про їх приготування слід вирішувати в індивідуальному порядку. У багатьох випадках можна запобігти відволожуванню порошків і зберегти їх якість в межах встановленого терміну. У обраних для дослідження прописах підвищити стабільність порошків можна за рахунок:

- виведення з пропису реакційноздатного компонента (еуфілін можна відпустити у таблетках) або заміни його на еквівалентну кількість теофіліну;
- введення до складу порошків допоміжних речовин (вологорегуляторів) [2].

Для підвищення стабільності обраних об'єктів дослідження ми вивчали вплив вологорегуляторів – аеросилу двох марок на інтенсивність вологопоглинання сумішей з еуфіліном.

Приготування модельних зразків

Зразок № 1. Для приготування порошку за традиційною технологією у ступку поміщали кислоту аскорбінову, розтирали, додавали еуфілін та перемішували до однорідності. Отриману порошкову суміш дозували, упаковували у капсули з простого паперу та залишали для спостереження.

Приготування порошків з аеросилом проводили наступним чином: у ступку поміщали пропорційну частину аеросилу, додавали кислоту аскорбінову і диспергували. Отриману суміш вибирали на капсулу. Залишок аеросилу поміщали у ступку, додавали еуфілін і подрібнювали. Потім обережно змішували з вибраною сумішшю аскорбінової кислоти з аеросилом. Дозували у паперові капсули і залишали для спостереження.

Таблиця 1

Компонентний склад порошків з еуфіліном

№	Склад	№	Склад	№	Склад
1	Еуфіліну 0,15 Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,03 Терпінгідрату Кислоти ацетилсаліцилової порівну по 0,25	2	Еуфіліну 0,15 Ефедрину гідрохлориду Папаверину гідрохлориду порівну по 0,025 Димедролу 0,03 Анальгіну 0,2	3	Еуфіліну Димедролу порівну по 0,04 Ефедрину гідрохлориду 0,02 Кальцію глюконату 0,3
4	Еуфіліну 0,1 Ефедрину гідрохлориду 0,02 Димедролу 0,08 Цукру 1,0	5	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,03 Терпінгідрату 0,25	6	Еуфіліну Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,005 Глюкози 0,2
7	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду 0,02 Спазмолітину 0,03 Кофеїну-бензоат натрію 0,1 Анальгіну 0,25	8	Еуфіліну 0,008 Ефедрину гідрохлориду Димедролу порівну по 0,02 Кислоти ацетилсаліцилової 0,2 Кальцію глюконату 0,3	9	Еуфіліну Кислоти аскорбінової порівну по 0,1
10	Еуфіліну 0,15 Кофеїну-бензоат натрію 0,1 Димедролу 0,05	11	Еуфіліну 0,15 Димедролу 0,025 Папаверину гідрохлориду 0,04 Барбамілу 0,03 Екстракту беладонни 0,015 Анальгіну 0,1	12	Еуфіліну 0,15 Папаверину гідрохлориду 0,02 Спазмолітину 0,05 Терпінгідрату Натрію гідрокарбонату Цукру порівну по 0,3
13	Еуфіліну Кофеїну-бензоат натрію порівну по 0,1 Кислоти аскорбінової Глюкози порівну по 0,2	14	Еуфіліну 0,1 Платифіліну гідротартрату 0,002 Ефедрину гідрохлориду Папаверину гідрохлориду порівну по 0,02 Димедролу 0,05		

Зразок № 2. За традиційною технологією спочатку у ступку поміщали глюкозу, розтирали, а потім по черзі додавали кислоту аскорбінову, кофеїну-бензоат натрію та еуфілін. Суміш у ступці перемішували до однорідності, дозували, упаковували у прості капсули та залишали для спостереження.

Приготування порошків з аеросилом проводили наступним чином: у ступку поміщали пропорційну частину аеросилу, додавали глюкозу і подрібнювали. Отриману суміш вибирали зі ступки на капсулу. Після цього кожен із компонентів диспергували окремо з додаванням аеросилу у кількості, пропорційній вмісту цього компонента у суміші. Потім всі компоненти змішували в тому ж порядку, як і при виготовленні порошку без аеросилу. Отриману порошкову суміш дозували, упаковували у прості капсули та залишали для спостереження.

Визначення стабільності порошків. Для встановлення впливу аеросилу на стабільність порошкових сумішей (що містять і не містять аеросил) ми візуально контролювали їх сипкість та зміну кольору у процесі зберігання. Порівняльною характеристикою був обраний ступінь пожовтіння препарату.

Отримані результати представлені у табл. 2.

З даних табл. 2 видно, що всі модельні зразки в різній мірі проявляють нестабільність. Зразки порошків за прописом № 1, приготовані традиційним способом та упаковані у прості паперові капсули, вже на третій день відволожувались, злипалися у великі шматки і втрачали сипкість, а жовтіти починали вже

через 2 години після приготування. Наявність у пропису № 2 глюкози додатково сприяє поглинанню вологи з повітря, а присутність кофеїну-бензоату натрію (сіль слабкої кислоти та сильної основи) збільшує основність суміші. Тим самим процеси, які відбуваються у порошках, приготованих за першим прописом, спостерігаються і у другому.

При додаванні аеросилу до сумішей № 1 і № 2 пожовтіння наступало лише на 8-й день зберігання, а на 10-й день пожовтіння посилювалося. Таким чином, хоча введення аеросилу уповільнює пожовтіння сумішей еуфіліну з аскорбіновою кислотою, хімічні взаємодії у зразках не припиняються. Тому додавання аеросилу уможливило аптечне приготування таких порошків з рекомендованим терміном придатності до 7 днів.

Всі суміші з добавкою аеросилу візуально зберігали сипкість впродовж всього випробувального терміну зберігання. Така дія аеросилу дозволила припустити, що для сумішей, в яких несумісність пов'язана тільки з порушенням порошкоподібного стану, аеросил може виявитися дійсно стабілізуючим засобом. Щоб дослідити відмінності впливу різних марок аеросилу, було також приготовано модельні зразки з додаванням аеросилу марки А-200. Як і слід було очікувати, результати були аналогічними.

Механізм такого впливу аеросилу на стабільність порошкових сумішей можна пояснити його здатністю адсорбуватися на поверхні часток порошку, збільшуючи між ними дистанцію і зменшуючи сили їх взаємодії.

Вплив аеросилу на стабільність порошкових сумішей з еуфіліном при зберіганні

Зразок	Термін зберігання, днів						Сипкість
	0	2	4	6	8	10	
№ 1	+	++	+++	++++	++++	++++	Через 3 доби суміш злипається та стає несипкою
№ 1 + аеросил А-380	–	–	–	–	++	+++	Сипкість зберігається
№ 1 + аеросил А-200	–	–	–	–	++	+++	Сипкість зберігається
№ 2	–	++	+++	++++	++++	++++	Через 2 доби суміш злипається та стає несипкою
№ 2 + аеросил А-380	–	–	–	–	++	+++	Сипкість зберігається
№ 2 + аеросил А-200	–	–	–	–	++	+++	Сипкість зберігається

Примітка: «–» – суміш білого кольору; «+» – слабе пожелтіння; «++» – жовтий колір; «+++» – інтенсивний жовтий колір; «++++» – жовтий колір з відтінком бурого.

Але спостережувана нами наявність у сумішах, стабілізованих аеросилом, хімічної взаємодії (хоча й уповільненої у порівнянні із взаємодією нестабілізованих сумішей) свідчить про відсутність суцільного захисного шару аеросилу на поверхні частинок АФІ. Практично захисна дія аеросилу пов'язана, скоріш за все, як з механічною перешкодою взаємодії реагуючих частинок, так і з адсорбцією аеросилом вологи, що утворюється у процесі взаємодії компонентів суміші.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено дослідження щодо вивчення впливу аеросилу на сипкість та органолептичні показники якості порошків з еуфіліном.

2. Встановлено, що додавання 1 % аеросилу стабілізує порошки з еуфіліном – впродовж семи днів в них не виникає хімічних або фізичних змін, що робить можливим аптечне приготування цих порошків.

3. Експериментально обґрунтовано раціональну технологію порошків з еуфіліном з додаванням аеросилу, яка дозволяє отримати стабільні впродовж одного тижня лікарські засоби.

Перспективним напрямком подальшої роботи є розробка технологічної інструкції для введення цих порошків у роботу виробничих аптек в якості внутрішньоаптечної заготовки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Справочник экстенпоральной рецептуры / под ред. А. И. Тихонова. Киев : МОРИОН, 1999. 496 с.
2. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків: підруч. для студентів. фармацевт. ф-тів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації / за ред. О. І. Тихонова. 4-те, вид. випр. та допов. Вінниця : Нова Книга, 2016. 536 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 14.05.2020).
4. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
5. The European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg, 2018. Vol. 6. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/> (Date of access: 12.06.2020).
6. Panda Sagar Suman, Kumar Bera Venkata Varaha Ravi, Mohanta Ganeswar. Stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of levosalbutamol sulfate and theophylline in combined dosage form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. № 49. P. 475-490. DOI: 10.1590/S1984-82502013000300009 (Date of access: 12.06.2020).
7. Hydroxyl radical induced oxidation of theophylline in water: a kinetic and mechanistic study / Sunil Paul et al. *Org. Biomol. Chem*. 2014. № 12 (30) P. 5611–5620.
8. Pranab Ghosh, Rakesh Ranjan Chakraborty. Clean and Green Approach for One-pot Synthesis of Pyrazines from Ethylenediamine and 1, 2-Diketone or Its Analogues Under Neat Reaction Condition. *Letters in Organic Chemistry*. 2017. № 14. P. 566.
9. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
10. On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients / D. T. Tran et al. *International journal of pharmaceutics*. 2019. № 556. P. 383-394.

REFERENCES

1. Tikhonov, A. I. (Ed.). (1999). *Spravochnik ekstemporalnoi retseptury*. Kiev: MORION, 496.
2. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. G. (2016). *Aptekhnna tekhnolohiia likiv*. 4th ed. Vinnytsia: NovaKnyha, 536.
3. *Derzhavnyi reiestrlkars'kyh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.

4. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed. (Vols. 1-3. Vol. 1). Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 1128.
5. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. (2018). *The European Pharmacopoeia*. 9th ed. (Vol. 6.). Strasbourg. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900/>.
6. Panda, Sagar Suman, Kumar, Bera Venkata Varaha Ravi, Mohanta, Ganeswar. (2013). Stability-indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of levosalbutamol sulfate and theophylline in combined dosage form. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49, 475-490. doi: 10.1590/S1984-82502013000300009.
7. Sunil Paul, M. M., Aravind, U. K., Pramod, G., Saha, A., Aravindakumar, C. T. (2014). Hydroxyl radical induced oxidation of theophylline in water: a kinetic and mechanistic study. *Org. Biomol. Chem.*, 12 (30), 5611-5620.
8. Pranab, Ghosh, Rakesh, Ranjan Chakraborty. (2017). Clean and Green Approach for One-pot Synthesis of Pyrazines from Ethylenediamine and 1, 2-Diketone or Its Analogues Under Neat Reaction Condition. *Letters in Organic Chemistry*, 14, 566.
9. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnologii likiv*. Kharkiv: Zoloti storinky, 28-72, 117-516.
10. Tran, D. T., Majerová, D., Veselý, M., Kulaviak, L., Ruzicka, M. C., Zámstný, P. (2019). On the mechanism of colloidal silica action to improve flow properties of pharmaceutical excipients. *International journal of pharmaceutics*, 556, 383-394.

Відомості про авторів:

Орловецька Н. Ф., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Данькевич О. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: os.dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Редькін Р. Г., кандидат фармац. наук, доцент кафедри загальної практики сімейної медицини з курсом фармакології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Шмалій Є. І., студентка 3 курсу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: shmalylena@gmail.com

Information about authors:

Orlovetska N. F., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Dankevych O. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: os.dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Redkin R. G., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice of Family Medicine with a course of pharmacology, V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Shmalii E. I., 3rd year student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shmalylena@gmail.com

Сведения об авторах:

Орловецкая Н.Ф., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ninelorlv@gmail.com

Данькевич О. С., кандидат фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: os.dank@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3030-2769>

Редькин Р. Г., кандидат фармац. наук, доцент кафедры общей практики семейной медицины с курсом фармакологии, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Шмалий Е. И., студентка 3 курса, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины.

E-mail: shmalylena@gmail.com

Надійшла до редакції 08.05.2020 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 614.35:614.27:658.8:346.5

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.21>

Р. О. Гуржій, Н. В. Литвиненко

ТОВ «Укрмедсерт», Україна

Деякі питання впровадження вимог належних практик (GxP). Належна практика дистрибуції (GDP)

Мета дослідження. Проведення детального дослідження матеріалів належної практики дистрибуції.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних керівних документів з належних практик (GxP), зокрема Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Запропоновано інтерпретації до впровадження вимог належної дистрибуторської практики на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

Результати та їх обговорення. Визначено, що Good Distribution Practice являє собою належну практику, яка регламентує вимоги до суб'єктів фармацевтичного ринку України, що проводять діяльність, пов'язану зі зберіганням і розповсюдженням лікарських засобів – оптових дистриб'юторів (у деяких випадках – імпортерів). Досліджені історичні аспекти впровадження належної дистрибуторської практики. Наведено проблематику інтерпретації вимог керівних документів України з належних практик та часові періоди удосконалення її версій в ЄС та Україні. Детально проаналізовані принципи та вимоги Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» та наведено напрямки їх реалізації, переваги та ризики, пов'язані з кожним досліджуваним пунктом Настанов.

Висновки. Запропонований детальний аналіз дозволить мінімізувати ризики та помилки, які можуть призвести до негативного впливу на якість лікарських засобів. Впровадження в компанії фармацевтичної системи якості згідно з вимогами належної дистрибуторської практики також дозволить запобігти потраплянню фальсифікованих ЛЗ в легальний ланцюг постачання.

Ключові слова: *належна практика дистрибуції; лікарські засоби; фармацевтичний ринок; фармацевтична система якості*

R. O. Gurzhii, N. V. Lytvynenko
Ukrmedsert LLC, Ukraine

Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP)

Aim. To conduct a detailed study of the materials of good distribution practice.

Materials and methods. The analysis of current guidance documents of good practices (GxP), namely Guideline 42-5.0:2014 "Medicines. Good Distribution Practice" has been performed. Interpretations for the implementation of good distribution practice requirements based on the experience of conducting audits of distribution companies for GDP compliance have been proposed.

Results and discussion. It has been determined that Good Distribution Practice is a good practice that regulates the requirements for the subjects of the pharmaceutical market of Ukraine, who are engaged in the storage and distribution of medicinal products – wholesale distributors (in some cases, importers). Historical aspects of implementation of proper distribution practice have been studied. The problems of interpretation of the requirements of the guiding documents of Ukraine on good practices and time periods of improvement of its versions in the EU and Ukraine are presented. The principles and requirements of Guideline 42-5.0:2014 "Medicines. Good Distribution Practices" have been analyzed in detail, and directions for their implementation, benefits and risks associated with each item under research in the Guide are presented.

Conclusions. The detailed analysis proposed allow minimizing the risks and errors that may have a negative impact on the quality of drugs. The introduction of the pharmaceutical quality system in the company in accordance with the requirements of good distribution practice will also prevent counterfeit medicines from entering the legal supply chain.

Key words: *good distribution practices; medicines; pharmaceutical market; pharmaceutical quality system*

Р. А. Гуржий, Н. В. Литвиненко
ООО «Укрмедсерт», Украина

Некоторые вопросы внедрения требований надлежащей практики (GxP). Надлежащая практика дистрибуции (GDP)

Цель исследования. Проведение детального исследования материалов надлежащей практики дистрибуции.

Материалы и методы. Проведен анализ современных нормативных документов надлежащих практик (GxP), а именно Руководства 42-5.0:2014 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции». Предложены интерпретации к внедрению требований надлежащей дистрибьюторской практики на основе опыта проведения аудитов компаний-дистрибьюторов на соответствие требованиям GDP.

Результаты и их обсуждение. Определено, что Good Distribution Practice представляет собой надлежащую практику, регламентирующую требования к субъектам фармацевтического рынка Украины, которые осуществляют деятельность, связанную с хранением и распространением лекарственных средств – оптовых дистрибьюторов (в некоторых случаях – импортеров). Исследованы исторические аспекты внедрения надлежащей дистрибьюторской практики. Приведены проблематика интерпретации требований руководящих документов Украины к надлежащим практикам и часовые периоды совершенствования их версий в ЕС и Украине. Подробно проанализированы принципы и требования Руководства 42-5.0:2014 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции» и обозначены направления их реализации, преимущества и риски, связанные с каждым исследуемым пунктом Руководства.

Выводы. Предложенный детальный анализ позволит минимизировать риски и ошибки, которые могут привести к негативному влиянию на качество лекарственных средств. Внедрение в компании фармацевтической системы качества в соответствии с требованиями надлежащей дистрибьюторской практики также позволит предотвратить попадание фальсифицированных ЛС в легальную цепь поставок.

Ключевые слова: *надлежащая практика дистрибуции; лекарственные средства; фармацевтический рынок; фармацевтическая система качества*

Вступ. Впродовж життєвого циклу кожного лікарського засобу (ЛЗ) від фармацевтичної розробки до моменту, коли він потрапляє до пацієнта, діє певний набір правил, який регламентує вимоги до кожної окремої стадії цього життєвого циклу. У цивілізованому світі серед країн з жорсткою регуляторною політикою щодо обігу ЛЗ такі правила прийнято називати належною практикою (Good Practice). Слід зазначити, що жорстка регуляторна політика щодо обігу ЛЗ є запорукою турботи держави про найвищу цінність для будь-якої держави – життя і здоров'я її людей.

Наприклад, для проведення клінічних випробувань ЛЗ застосовується Good Clinical Practice (GCP) – належна практика клінічних випробувань, а для їх виробництва – Good Manufacturing Practice (GMP), для процесу дистрибуції – Good Distribution Practice (GDP) тощо.

Для зручності, якщо мова йде загалом про належні практики без прив'язки до конкретної стадії життєвого циклу ЛЗ, такі практики в експертному середовищі прийнято називати GxP, позначаючи таким чином, що мова може йти про будь-яку належну практику.

Мета. Проведення детального дослідження матеріалів належної практики дистрибуції.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних керівних документів з належних практик (GxP), зокрема Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Запропоновані інтерпретації до впровадження вимог належної дистрибьюторської практики на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на відповідність вимогам GDP.

Результати та їх обговорення. GDP – Good Distribution Practice – належна практика, яка регламентує вимоги до суб'єктів фармацевтичного ринку України, що проводять діяльність, пов'язану зі зберіганням і розповсюдженням ЛЗ – оптових дистриб'юторів (у деяких випадках – імпортерів).

Проблематика інтерпретації вимог керівних документів з належних практик (GxP) існує з моменту, коли ці документи було впроваджено як Національні Настанови в період становлення фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України на шляху до високих стандартів якості фармацевтичної розробки, клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції ЛЗ тощо. Питання почали виникати з перших кроків становлення і шляху фармацевтичного сектора України до загальноприйнятих у цивілізованому світі нормативів щодо обігу лікарських засобів впродовж життєвого циклу. Після відміни у фармацевтичній галузі радянських стандартів (ГОСТ, ОСТ, ТУ тощо), що були обов'язковими до виконання і містили чіткі стандартизовані вимоги щодо будь-якої діяльності та переходу до європейських стандартів якості (більшою частиною рекомендованих до виконання і, в основному, без зазначення конкретних вимог) і представники регуляторних органів, і суб'єкти ринкової діяльності опинилися в ситуації, коли потрібно було «вчитися з нуля». Вчитися читати нормативний документ, вчитися правильно його розуміти і правильно вибудовувати свою діяльність: регуляторному органу – з оцінки дотримання вимог, суб'єкту ринку – з організації інфраструктури, розробки документації (на суб'єктивний погляд автора статті співвідношення дотримання вимог у належних практиках у від-

сотковому відношенні виглядає як 70 % (належним чином розроблена документація) та до 30 % (належно організована матеріально-технічна база)).

У своєму розвитку фармацевтичного сектора Україна орієнтована перш за все на європейські вимоги, а отже, як керівництво до впровадження належних практик були адаптовані саме європейські стандарти якості.

У 1994 році Європейська Комісія опублікувала Настанову ЄС з належної практики дистрибуції (GDP) [1]. Передумовою та обґрунтуванням для розробки і впровадження цього документа є стаття 84 та стаття 85(b)(3) Директиви 2001/83/ЄС [2].

У березні 2013 року Настанову було знову переглянуто та опубліковано задля врахування останніх досягнень, розробок і досвіду в практиці належного зберігання та дистрибуції ЛЗ в Європейському Союзі, а також нових вимог, що були введені Директивою 2011/62/ЄС [3, 4].

На теперішній час останньою версією сучасних правил GDP у ЄС є документ Європейської Комісії «Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2013/C 343/01)» («Настанова від 5 листопада 2013 року з належної практики дистрибуції лікарських засобів для застосування людиною (Текст має відношення до ЕЕА) (2013/C 343/01)») [5].

Вимоги до належної дистрибуторської практики (GDP) в Україні проходили такий же тривалий шлях у вигляді Національних нормативних документів – Настанов СТ-Н МОЗУ, що були відповідним чином модифіковані з європейських документів: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції», прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16.02.2009 р. № 95; Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014 р. «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції», прийнята наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.02.2014 р. № 100 і нарешті, Настанова СТ-Н МОЗУ 4-5.0:2014 р. «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» [6]. Останній нормативний документ і є найновішою версією правил GDP для українських оптових компаній-дистриб'юторів для організації своєї оперативної діяльності.

Оптова дистрибуція ЛЗ є важливою діяльністю в життєвому циклі будь-якого препарату, який потрапляє в керований ланцюг постачань. Сучасна мережа дистрибуції ЛЗ постійно ускладнюється, удосконалюється, до неї залучається все більше учасників. У компаній-дистриб'юторів у рамках GDP є два основних завдання: не погіршити якість ЛЗ, отриманого від виробника, та запобігти потраплянню фальсифікованих ліків до легального ланцюга постачань.

Експертне середовище і регуляторні органи вважають, що дотримання положень Настанови GDP гарантуватиме контроль ланцюга дистрибуції і, таким чином, збереження якості та цілісності ЛЗ. Але зазначені гарантії працюють, якщо і регуляторний орган, і суб'єкт ринку однаковим чином інтерпретують вимоги нормативного документа.

Автори статті, використовуючи власний досвід, набутий під час міжнародних навчальних заходів за участі високодосвідчених фахівців ЄС (Велика Британія, Швейцарія, Данія), а також на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на предмет відповідності вимогам GDP спробують донести своє бачення інтерпретацій до впровадження вимог належної дистрибуторської практики.

Отже, розглянемо Настанову 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» і трактування цих вимог з точки зору експертів – що необхідно впровадити дистриб'ютору, щоб мати змогу довести представникам регуляторного органу відповідність вимогам.

Вимога:

1.1. Принцип. *Підприємства оптової торгівлі мають підтримувати систему якості зі встановленням обов'язків, процесів та принципів управління ризиками відповідно до видів їх діяльності. Усю діяльність із дистрибуції слід чітко визначати та систематично переглядати. Всі критичні етапи процесу дистрибуції та суттєві зміни слід обґрунтовувати та у певних випадках піддавати валідації. За системою якості несе відповідальність керівництво організації, яке має виконувати функції управління та брати активну участь у діяльності за підтримки всього персоналу.*

Що мають на увазі в цих вимогах? У фармацевтичній системі якості (ФСЯ) мають бути визначені всі процеси компанії з акцентом на задоволення потреб і очікувань своїх клієнтів. Метою Настанови є забезпечення того, щоб фармацевтичні дистриб'ютори правильно зрозуміли, сформулювали, документально оформили і ввели в дію принципи управління якістю. Документація ФСЯ, яка деталізує діяльність усіх процесів, пов'язаних зі зберіганням та дистрибуцією ЛЗ, у затверджених процедурах, визначає обов'язки персоналу та керівництва і забезпечує своєчасне отримання безпечних та ефективних ЛЗ.

Реалізація:

- визначити та задокументувати в письмових процедурах усі процеси компанії, пов'язані з процесами отримання, зберігання та дистрибуції ЛЗ;
- впровадити систему контролю змін у критичних процесах;
- впровадити систему валідаційних випробувань;
- описати в письмових процедурах відповідальність вищого керівництва компанії за ФСЯ.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Структурований підхід до управління якістю через ФСЯ передбачає визначення критичних процесів та критичних аспектів цих процесів. Знання процесів дозволяє керівництву визначити відповідальність і призначити адекватні ресурси для кожної діяльності. ФСЯ – це інструмент управління, який при правильному використанні підвищує ефективність компанії і заощаджує витрати завдяки зменшенню кількості невідповідностей та пов'язаних з цим витрат. Це також гарантуватиме безпечну дистрибуцію ЛЗ,

забезпечуючи те, що тільки легальні (відповідні) ліки будуть знаходитись у ланцюгу постачання і, відповідно, будуть доставлені кінцевому споживачеві.

Вимога:

1.2. Система якості. Система управління якістю має поширюватись на організаційну структуру, процедури, процеси та ресурси, а також усі види діяльності, необхідні для гарантування того, що будуть збережені якість та цілісність поставленої продукції та що вона залишиться в межах легального ланцюга постачання під час зберігання та/або транспортування.

Що мають на увазі в цих вимогах? Визначені та задокументовані процеси управління ФСЯ стануть відповідними інструментами для управління процесами якості в компанії, дозволяючи таким чином забезпечити надійне постачання продукції своїм клієнтам. ФСЯ через відповідні процедури, процеси, організаційні структури та ресурси повинна забезпечувати гарантії від дистриб'юторської компанії, що ЛЗ, які постачаються споживачеві, зберегли всі показники якості. Також вона повинна забезпечити гарантію того, що впродовж усього часу, доки продукт знаходився в обігу, зберігався і транспортувався, він перебував у межах легального ланцюга постачання.

Реалізація:

- створити письмову організаційну схему компанії – забезпечити відстеження номера версії;
- забезпечити наявність письмових посадових інструкцій ключового персоналу (менеджер з якості, менеджер складу та Уповноважена (Відповідальна особа) відповідно до структури компанії;
- виділити достатній ресурс для кожної діяльності;
- розробити детальний план навчання за посадовими обов'язками.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Без визначеної ФСЯ компанія ризикує втрачати ресурси внаслідок відсутності контролю над операціями і можливості потенційно впливати на якість ЛЗ та безпеку постачання для своїх клієнтів. Якщо ФСЯ компанії функціонально не придатна для цілей, які вона виконує, це може збільшити ризик незаконного потрапляння фальсифікованих ЛЗ до легального ланцюга постачання.

Вимога:

1.2. Система якості. Систему якості слід повністю задокументувати, а її ефективність перевіряти. Необхідно визначити всі види діяльності, що стосуються якості; їх слід документувати. Має бути запроваджено настанову з якості або інший еквівалентний документ.

Що мають на увазі в цих вимогах? Настанова з якості об'єднує всі елементи системи якості в контрольованому документі, гарантуючи, що процедури з управління всіма процесами якості, затверджені вищим керівництвом, легко доступні для всіх співробітників. Ці процедури повинні гарантувати, що ефективність ФСЯ регулярно контролюється та вживаються відповідні заходи для забезпечення ефективного виконання операційної діяльності.

Реалізація:

- у системі документообігу компанії повинна бути створена задокументована Настанова з якості;
- відповідні ключові показники, що стосуються найважливіших видів діяльності та ефективності ФСЯ (наприклад КРІ), повинні бути визначені в Настанові з якості;
- вимоги до моніторингу показників ефективності повинні бути визначені в Настанові з якості та відображені в окремих СОП;
- настанова з якості має містити опис системи якості та включати:
 - політику в сфері якості;
 - сферу застосування системи якості;
 - ідентифікацію процесів системи якості, а також їх послідовності та взаємозв'язків;
 - блок-схеми процесів; технологічні схеми тощо для полегшення візуалізації процесів ФСЯ;
 - відповідальність вищого керівництва в рамках ФСЯ.

Вимога:

1.2. Система якості. Керівництво має призначити уповноважену особу (*responsible person*), яка повинна мати чітко визначені повноваження та обов'язки для забезпечення того, що система якості впроваджена, функціонує та підтримується.

Що мають на увазі в цих вимогах? Важливо, щоб в компанії була ідентифікована як мінімум одна особа (яка називається Уповноваженою (Відповідальною) особою (RP)). Ця особа несе відповідальність за забезпечення впровадження ФСЯ, її актуальність (завдяки регулярному перегляду), включаючи всі регуляторні та законодавчі оновлення.

Реалізація:

- визначити та призначити Уповноважену (Відповідальну) особу (RP) (УО) з обов'язками з розділу 2.2 Настанови 42-5.0:2014;
- забезпечити, щоб УО отримала відповідні повноваження та підтримку вищого керівництва. Ці повноваження та підтримка повинні співпадати зі ступенем її відповідальності за впровадження та підтримку ФСЯ в робочому стані;
- задокументувати роль та обов'язки УО в рамках ФСЯ. Посадова інструкція Уповноваженої особи повинна бути датована і підписана як Уповноваженою особою, так і представником вищого керівництва;
- регулярно переглядати та постійно оновлювати посадову інструкцію Уповноваженої особи чітко у відповідності до останніх вимог нормативних документів.

Вимога:

1.2. Система якості. При розробці або модифікації системи якості слід взяти до уваги обсяг, структуру та складність діяльності з дистрибуції.

Що мають на увазі в цих вимогах? ФСЯ повинна відповідати цілям компанії. Менша кількість операцій, які мають невелику складність, дозволяє мати простішу ФСЯ; виконання більшої кількості складніших операцій вимагатиме більш складної ФСЯ.

Кожен раз, коли компанія розширює або персональний склад, або сферу діяльності, вище керівництво повинно переглядати ФСЯ, щоб переконатися, що після розширення усі операції залишаються в контрольованому стані. Якщо виявлено потенційний ризик, то ФСЯ повинна бути переглянута для мінімізації цього ризику.

Реалізація: застосовуючи основні принципи, описані раніше в цьому розділі, компанія може розробити адекватну ФСЯ, придатну для своєї діяльності.

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Компанія отримає переваги від точного визначення потреб у ресурсах та застосування відповідних ресурсів для кожного структурного підрозділу компанії.

Вимога:

1.2. Система якості. *Має бути впроваджена система контролю змін, пропорційна та ефективна, в яку необхідно впровадити принципи управління ризиками для якості.*

Що мають на увазі в цих вимогах? Забезпечення належної оцінки всіх змін, формального оцінювання їх впливу на операції з метою уникнення непередбачених наслідків перед впровадженням. Задокументована система контролю змін дозволить забезпечити простежуваність усіх важливих змін, забезпечуючи актуальний та релевантний стан ФСЯ.

Реалізація:

- підготувати детальну процедуру, що визначає класифікацію змін і те, як приступити до ініціювання, оцінки та затвердження/відхилення пропозицій внесення змін;
- запровадити форму ініціації управління змінами або електронну систему для реєстрації пропозиції про зміни;
- визначити відповідальність за перегляд змін (залежно від характеру зміни). Наприклад, зміна, пов'язана з якістю, завжди повинна бути переглянута менеджером з якості/Уповноваженою особою, тоді як зміна, пов'язана з безпекою, може бути переглянута тільки менеджером з безпеки;
- застосовувати принципи оцінки ризику для розгляду та затвердження ініційованих змін (як описано в ICH Q9). Необхідно також враховувати потенційний вплив змін на відповідність регуляторним вимогам, угоди з якості, а також валідаційний статус та навчання персоналу;
- документувати всі зміни, ініційовані відповідно до процедури контролю змін та процедури управління коригувальними і запобіжними діями (CAPA);
- забезпечити перевірку ефективності всіх змін.

Прикладом ситуації з високим ступенем ризику може бути зміна процесу моніторингу температури, де можна очікувати, що до впровадження такої зміни буде виконана перепідготовка всіх осіб, відповідальних за моніторинг.

Прикладом зміни з низьким рівнем ризику, яка не вимагає спеціальних дій, є зміна, наприклад, орфографії в письмових процедурах.

Більшість нормативних вказівок щодо управління змінами сьогодні знаходиться в документації, пов'язаній з валідацією. Однак принципи з наведених нижче нормативних документів можуть бути викорис-

тані для отримання більш широкої інформації про управління змінами в рамках ФСЯ:

- WHO Technical Report series no. 937 [7];
- Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», Додаток 15 [8];
- ICH Q7, ICH Q9, ICH Q10;
- PIC/S Recommendations PI 006-3 [9].

Переваги та ризики, пов'язані з цим пунктом Настанови. Переваги управління змінами включають в себе гарантію того, що зміни, внесені в системи, об'єкти або обладнання, не призведуть до негативних наслідків, які в свою чергу призводять до помилок (із втратою значних фінансів) або негативного впливу на якість продукції. Належне документування змін сприяє належному формуванню майбутніх оглядів з ефективності ФСЯ.

Вимога:

1.2. Система якості. *Система якості має забезпечувати:*

- I) ЛЗ одержують, утримують, поставляють або експортують відповідно до вимог GDP;
- II) обов'язки керівництва чітко визначені;
- III) ЛЗ поставляють правильним одержувачам у прийнятний термін;
- IV) протоколи ведуться вчасно (одночасно);
- V) відхилення від затверджених процедур документуються та досліджуються;
- VI) для виправлення відхилень та їх попередження здійснюють належні коригувальні та запобіжні дії (загальновідомі як CAPA) відповідно до принципів управління ризиками для якості.

Що мають на увазі в цих вимогах? Цей розділ містить більш докладну інформацію щодо конкретних елементів, які повинні бути вбудовані в ФСЯ.

Реалізація:

- (I) використати Розділ 5 «Операції» для опису деталей, які стосуються закупівель, зберігання, поставання та експорту;
- (II) визначити обов'язки керівництва та інших ключових працівників у письмових посадових інструкціях, погоджених (підписаних) як працівником, так і керівником. Використати пункт Настанови 1.4, що стосується управлінських обов'язків щодо огляду та моніторингу ФСЯ з боку вищого керівництва та Розділ 2 «Персонал»;
- (III) Використати пункт Настанови 5.8 «Постачання», який стосується забезпечення постачання продукції за потребою;
- (IV) використати Розділ 4 «Документація» для належного документування, включаючи ведення записів;
- (V) створити систему управління відхиленнями від затверджених процедур для оцінки їх впливу. Відхилення повинні бути задокументовані в реальному часі і оперативно розслідуватися. Слід застосовувати оцінку ризику ситуації, що виникла із застосуванням інструментів аналізу основних причин, відхилень з метою вживання відповідних коригувальних та запобіжних заходів (CAPA). Відхилення можуть мати кілька причин. Дослідити попередні випадки такого відхилення і неефективність CAPA;

- (VI) впровадити систему управління САРА для доповнення процедури управління відхиленнями, претензіями, рекламациями (див. пункт 6.2) і систему управління самоінспекціями (див. Розділ 8). Мета такої системи полягає в забезпеченні відповідних заходів для:
 - а. запобігання повторенню – здійсненню коригувальних дій(ї) для усунення причин виявленої невідповідності або іншої небажаної ситуації;
 - б. запобігання виникненню – реалізації превентивних (запобіжних) заходів для усунення причин (причин) потенційних невідповідностей або інших небажаних потенційних ситуацій.
 - Особливості системи управління САРА повинні включати:
 - принципи управління ризиками для забезпечення зосередження вжитих заходів на безпеці пацієнта, співвідносних з ризиком;
 - документування всіх САРА, включаючи:
 - чіткість дій, необхідних для закриття САРА;
 - відповідальні особи;
 - узгоджений прийнятний термін;
 - схвалення УО (RP) або відділу з якості;
 - ведення записів для відстеження виконання САРА;
 - регулярний аналіз управлінської діяльності для забезпечення своєчасного прогресування та виявлення будь-яких несприятливих тенденцій з вживанням заходів для вирішення, якщо це необхідно.
- Висновки та перспективи подальших досліджень.**
Отже, наведений матеріал стосується лише першого розділу Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». У наведеному нормативному документі є 10 розділів, які також будуть проаналізовані в наступних матеріалах.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. C63, 1.3.1994. P. 4.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. L 311, 28.11. 2001. P. 67.
3. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. *Official Journal of the European Union*. C 68, 8.3. 2013. P. 1.
4. Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. *Official Journal of the European Union*. L 174, 1.7. 2011. P. 74.
5. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2014. 51 с.
6. Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2009. 18 с.
7. WHO Technical Report series no. 937. URL: <https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series> (Date of access: 15.06.2020).
8. Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2016. 357 с.
9. PI 006-3/ PIC/S Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation. Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection cooperation scheme, 2007. 26 p.

REFERENCES

1. Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. (1994). *Official Journal of the European Union*, C63, 4.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (2001). *Official Journal of the European Union*, L 311, 67.
3. Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. (2013). *Official Journal of the European Union*, C 68, 81.
4. Directive 2011/62/EC of the European Parliament and of the Council amending Directive 2001/83/EC as regards the prevention of the entry into the legal supply chain of falsified medicinal products. (2011). *Official Journal of the European Union*, L 174, 74.
5. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2014). *Likars'ki zasoby. Nalezhna praktyka dystributsii : Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2014*. Kyiv, 51.
6. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2009). *Likars'ki zasoby. Nalezhna praktyka dystributsii : Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2008*. Kyiv, 18.
7. WHO. *Technical Report series no. 937*. Available at: <https://extranet.who.int/prequal/content/who-technical-report-series>.
8. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2016). *Likars'ki zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka : Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2016*. Kyiv, 357.
9. PI 006-3/ PIC/S Recommendations on validation master plan installation and operational qualification non-sterile process validation cleaning validation. (2007). *Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection cooperation scheme*.

Відомості про авторів:

Гуржій Р. О., заступник директора ТОВ «Укрмедсерт», консультант ВООЗ, член Європейської GDP Асоціації.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Литвиненко Н. В., начальниця експертного відділу, ТОВ «Укрмедсерт». E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua

Information about authors:

Gurzhiy R. O., deputy director of Ukrmedcert LLC, WHO consultant, European GDP Association member.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Lytvynenko N. V., Head of the Expert Department of Ukrmedcert LLC. E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua

Сведения об авторах:

Гуржий Р. А., заместитель директора ООО «Укрмедсерт», консультант ВОЗ, член Европейской GDP Ассоциации.

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Литвиненко Н. В., начальник экспертного отдела, ООО «Укрмедсерт». E-mail: ukrmedcert@ukrmedcert.org.ua

Надійшла до редакції 05.07.2019 р.

В. Г. Нікітюк, Т. М. Шакіна

ТОВ НКЦ «ВАДЕМЕКУМ», Україна

Ризик-орієнтований підхід до валідації технологічного процесу

Належний технологічний процес виробництва лікарських засобів – один з найбільш значущих факторів виключення ризику для пацієнтів, пов'язаних з їх недостатньою безпекою, ефективністю або якістю. Тому критично важливо, щоб була продемонстрована можливість постійно виготовляти лікарські засоби належної якості відповідно до специфікацій та атрибутів якості.

Метою наших досліджень є формування практичної моделі ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу з урахуванням сучасних вимог як до самої валідації процесу, так і до системи ризик-менеджменту якості, в частині визначення та обґрунтування стратегії контролю процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів, що дозволяло б виключити ризик для пацієнтів, пов'язаний з недостатньою безпекою, ефективністю або якістю лікарських засобів.

Матеріали та методи. Предметом роботи є аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та системи ризик-менеджменту якості як процесів фармацевтичної системи якості та визначення на цій основі практичної моделі імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу (PV) – визначення, обґрунтування та підтвердження результативності (ефективності) стратегії контролю технологічного процесу виробництва лікарських засобів.

Результати та їх обговорення. Згідно з вимогами сучасних настанов валідація процесу повинна передбачати збір та оцінку даних, які науково обґрунтовують, що технологічний процес дозволяє стабільно забезпечувати належну якість продукту впродовж всього його життєвого циклу, починаючи з розробки, а діяльність з валідації повинна ґрунтуватися на застосуванні принципів ризик-менеджменту якості. Розглянуто модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, яка здатна забезпечити можливість практичного застосування до будь-яких груп фармацевтичних продуктів та процесів. Вона може сприйматися як базова та з урахуванням специфіки кожної компанії може бути модифікована або деталізована.

Висновки. На основі проведеного аналізу місця та ролі валідації процесу нами запропонована комплексна уніфікована модель імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу в частині визначення стратегії контролю технологічного процесу, яка ґрунтується на принципах ризик-менеджменту якості, рекомендованого для фармацевтичної сфери.

Ключові слова: лікарський засіб; фармацевтична система якості; ризик-менеджмент якості; валідація процесу; стратегія контролю процесу

V. G. Nikityuk, T. M. Shakina
SCC "VADEMECUM" Ltd, Ukraine

Risk-based approach for validation of technological process

Good manufacturing process is one of the most significant risk exclusion factors for patients due to lack of safety, efficacy or quality. Therefore, it is critical that the ability to continuously medicinal products of the required quality in accordance with the specifications and quality attributes has been demonstrated.

The **aim** of our research and this publication is to formulate a practical risk-oriented approach to process validation of the pharmaceutical production, taking into account modern requirements for both the process validation itself and the quality risk management system, in terms of defining and justifying the process control strategy for the subsequent routine manufacturing commercial batches of medicinal products, that would eliminate the risk for patients associated with lack of safety, efficacy or quality of medicinal products.

Materials and methods. The subject of the work is the analysis of modern requirements for validation of pharmaceutical production process and quality risk management system as processes of pharmaceutical quality system, and determination on this basis of practical model of implementation of risk-based approach to process validation (PV) – definition, justification and confirmation of effectiveness (efficiency) of control strategy of technological process of medicines production.

Results and discussion. According to the requirements of current guidelines, process validation should include the collection and evaluation of data that scientifically substantiate that the process can consistently ensure proper quality product throughout the product lifecycle, starting with its development, and validation activities should be based on quality risk management principles. The model of risk-oriented definition of process control strategy is considered, which is able to provide the possibility of practical application to any groups of pharmaceutical products and processes. It can be perceived as basic and, taking into account the specifics of each company, can be modified or detailed.

Conclusions. Based on the analysis of the place and role of process validation, we have proposed a comprehensive unified model for the implementation of a risk-based approach to process validation in terms of defining a process control strategy based on the principles of quality risk management recommended for the pharmaceutical industry.

Key words: medicinal product; Pharmaceutical Quality System (PQS); Quality Risk Management (QRM); process validation (PV); strategy for process control

В. Г. Никитюк, Т. Н. Шакина

ООО НКЦ «ВАДЕМЕКУМ», Украина

Риск-ориентированный подход к валидации технологического процесса

Надлежащий технологический процесс производства лекарственных средств – один из наиболее значимых факторов исключения риска для пациентов, связанного с их недостаточной безопасностью, эффективностью или качеством. Поэтому критически важно, чтобы была продемонстрирована возможность постоянно производить лекарственные средства требуемого качества в соответствии со спецификациями и атрибутами качества.

Целью наших исследований и данной публикации является формирование практической модели риск-ориентированного подхода к валидации процесса производства фармацевтической продукции с учетом современных требований как к самой валидации процесса, так и к системе риск-менеджмента качества в части определения и обоснования стратегии контроля процесса для последующего рутинного производства коммерческих серий лекарственных средств, который бы позволял исключить риски для пациентов, связанные с недостаточной безопасностью, эффективностью или качеством лекарственных средств.

Материалы и методы. Предметом работы является анализ современных требований по валидации процесса производства фармацевтической продукции и системы риск-менеджмента качества как процессов фармацевтической системы качества и определение на этой основе практической модели имплементации риск-ориентированного подхода к валидации процесса (PV) – определение, обоснование и подтверждение результативности (эффективности) стратегии контроля технологического процесса производства лекарственных средств.

Результаты и их обсуждение. Согласно требованиям современных руководств валидация процесса должна предусматривать сбор и оценку данных, которые научно обосновывают, что технологический процесс позволяет стабильно обеспечивать надлежащее качество продукта в течение всего его жизненного цикла, начиная с разработки, а деятельность по валидации должна быть основана на применении принципов риск-менеджмента качества. Рассмотрена модель риск-ориентированного определения стратегии контроля процесса, которая способна обеспечить возможность практического применения для любых групп фармацевтических продуктов и процессов. Она может восприниматься как базовая и с учетом специфики каждой компании может быть модифицирована или детализирована.

Выводы. На основе проведенного анализа места и роли валидации процесса нами предложена комплексная унифицированная модель имплементации риск-ориентированного подхода к валидации процесса в части определения стратегии контроля технологического процесса, основанного на принципах риск-менеджмента качества, рекомендованного для фармацевтической сферы.

Ключевые слова: лекарственное средство; фармацевтическая система качества; риск-менеджмент качества; валидация процесса; стратегия контроля процесса

Вступ. Відповідність лікарського засобу реєстраційному досьє та своєму призначенню, виключення ризиків для споживачів (пацієнтів), пов'язаних з недостатньою ефективністю, безпекою та якістю лікарського засобу, забезпечується належним чином розробленою та правильно функціонуючою фармацевтичною системою якості (*PQS – Pharmaceutical Quality System*), вимоги якої розповсюджуються на всі етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту. Одним з базових принципів PQS є процесний підхід до системи якості фармацевтичної компанії та застосування ризик-менеджменту якості (*QRM – Quality Risk Management*) до всіх процесів впродовж всього життєвого циклу лікарського засобу [1, 2].

Одним з процесів PQS є валидація (процес управління роботами з валидації), а однією з найбільш значущих її складових є валидація технологічного процесу фармацевтичного продукту (*PV – Process Validation/валидація процесу*). Основні вимоги щодо валидації процесу визначені окремим додатком до правил GMP, рядом настанов, що прийняті EMA та PIC/S [3-5], які імplementовані в Україні [6], а також рядом настанов та рекомендацій, визначених US FDA та WHO [7, 8]. Ці вимоги, серед іншого, передбачають, що до діяльності з валидації та проведення валидаційних випробувань слід застосовувати систему ризик-менеджменту якості. Більше того, для підвищення рівня знань та розуміння будь-яких процесів та змін на стадіях проектування/розробки, впровад-

ження продукту у виробництво (трансфер технології) або під час промислового виробництва комерційних серій продукції за необхідності слід повторно здійснювати оцінку ризиків.

Основна мета валидації процесу – надати обґрунтовані та задокументовані докази того, що технологічний процес є стабільним, відтворюваним та постійно знаходиться у контрольованому стані, що, в свою чергу, забезпечує належне вбудовування якості у продукт під час його виробництва. В той же час настанови з валидації процесів, визначаючи мету та встановлюючи загальні вимоги, не передбачають (і не можуть передбачати) деталізовані моделі або процедури та те, яким чином вони повинні реалізовуватися на практиці. У зв'язку з цим актуальним є визначення складових процесу управління робіт з валидації (зокрема, в частині PV), щодо яких доцільно застосовувати систему QRM, модель ризик-орієнтованого підходу до валидації процесу, яка може бути застосована на практиці, зокрема в частині визначення та обґрунтування стратегії контролю технологічного процесу.

Метою наших досліджень та даної публікації є формування моделі ризик-орієнтованого підходу до валидації процесу виробництва фармацевтичної продукції, яка прийнятна для практичного застосування, з урахуванням сучасних вимог та підходів як до самої валидації процесу, так і до системи ризик-менеджменту якості в частині визначення та обґрун-

тування стратегії контролю технологічного процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів.

Основні завдання для досягнення зазначеної мети, що повинні бути прийняті до уваги, наступні:

- аналіз місця та ролі валідації як процесу фармацевтичної системи якості, що повинен застосовуватися до всього життєвого циклу фармацевтичного продукту;
- аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та її ролі у визначенні стратегії контролю технологічного процесу для рутинного виробництва комерційних серій лікарських засобів з урахуванням настанов та рекомендацій, що є міжнародно визнаними;
- визначення рекомендацій з практичної імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу з урахуванням принципів QRM та рекомендацій ICH [9,10] в частині визначення стратегії контролю процесу (як при первинному її визначенні, так і при її перегляді при необхідності).

Матеріали та методи. Предметом роботи є аналіз сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та системи ризик-менеджменту якості як складової системи якості та визначення на цій основі практичної моделі імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу (PV) – визначення, обґрунтування та підтвердження результативності (ефективності) стратегії контролю технологічного процесу виробництва лікарських засобів.

Результати та їх обговорення. Один з найбільш вагомих факторів ризику для пацієнтів, що пов'язаний з недостатньою безпекою, ефективністю та якістю лікарських засобів, є належний технологічний процес їх промислового виробництва (*production/manufacturing process*). Розуміння належного технологічного процесу згідно з принципами PQS та правилами GMP передбачає вбудовування якості в лікарський засіб під час виробництва комерційних серій. Для цього серед іншого необхідно продемонструвати можливість постійно випускати лікарські засоби, що відповідають вимогам до якості (згідно зі специфікаціями та атрибутами/характеристиками якості). Для забезпечення потенційної можливості такої демонстрації критичні стадії виробничого процесу та суттєві зміни процесу повинні бути валідовані [1-6, 11].

Правила GMP визначають валідацію процесу як задокументоване підтвердження того, що технологічний процес, який здійснюється в межах визначених параметрів (у межах визначеного діапазону кожного параметра), може здійснюватися ефективно з відтворюваним результатом та дозволяє отримувати продукт, який відповідає попередньо встановленим специфікаціям та атрибутам/характеристикам якості (*CQAs – critical quality attributes*) [3-6]. Актуалізовані (нові) настанови з валідації роблять окремий акцент на тому, що валідація процесу повинна передбачати збір та оцінку даних, які науково обґрунтовують, що техно-

логічний процес зберігає здатність приводити до очікуваного результату та дозволяє стабільно забезпечувати належну якість продукту впродовж всього життєвого циклу [7, 8, 12]. Такий сучасний підхід обумовлений, зокрема, наступним:

- якість фармацевтичного продукту не може бути належним чином гарантована лише шляхом контролю процесу під час його проведення (*in process control*) або лабораторним контролем якості готового продукту;
- кількість виконаних виробничих циклів, зроблених спостережень та отриманих знань до початку промислового виробництва комерційних серій продукту може виявитися недостатньою для визначення звичайної міри варіацій та тенденцій для належної оцінки процесу;
- виникнення нових знань відносно процесу та якості фармацевтичного продукту впродовж його життєвого циклу, в тому числі впродовж довготривалого виробництва комерційних серій.

«Накладання» як традиційного, так і сучасного підходів до валідації процесу на життєвий цикл лікарського засобу спричиняє необхідність розширення та визначення процедур та дій щодо процесу управління роботами з валідації на всі етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту, починаючи з фармацевтичної розробки/розробки процесу. Аналіз сучасних вимог до валідації процесу та її видів дозволив скласти комплексну матрицю життєвого циклу фармацевтичного продукту, технологічного процесу його виробництва та валідації процесу, схема якої представлена на рис. 1.

Матриця включає схематичну візуалізацію наступного:

- основні етапи життєвого циклу фармацевтичного продукту, як це визначено PQS [1, 2], з включенням додаткового елементу MA (Marketing Authorization/отримання торгової ліцензії на продукт), який розділяє етапи життєвого циклу продукту «до» та «з моменту» виведення його на ринок;
- складові PQS, застосування яких є критично важливим для всіх етапів життєвого циклу продукту та які повинні бути застосовані на практиці до всіх процесів фармацевтичної системи якості, в тому числі до валідації процесу як складової процесу управління роботами з валідації – зокрема, ризик-менеджмент якості (*QRM*), управління змінами (*Change Management*), управління знаннями (*Knowledge Management*), а також огляди з якості продукту (*PQR – Product Quality Review*);
- етапи та види валідації процесу при **традиційному** підході до PV у «прив'язці» до етапів життєвого циклу продукту: розробка програми/схеми валідації процесу (на етапі фармацевтичної розробки) → перспективна валідація процесу (на етапі трансферу технології) або супутня валідація процесу (на початку етапу комерційного виробництва продукту) → повторна періодична валідація процесу (ревалідація) впродовж всього періоду комерційного виробництва продукту;

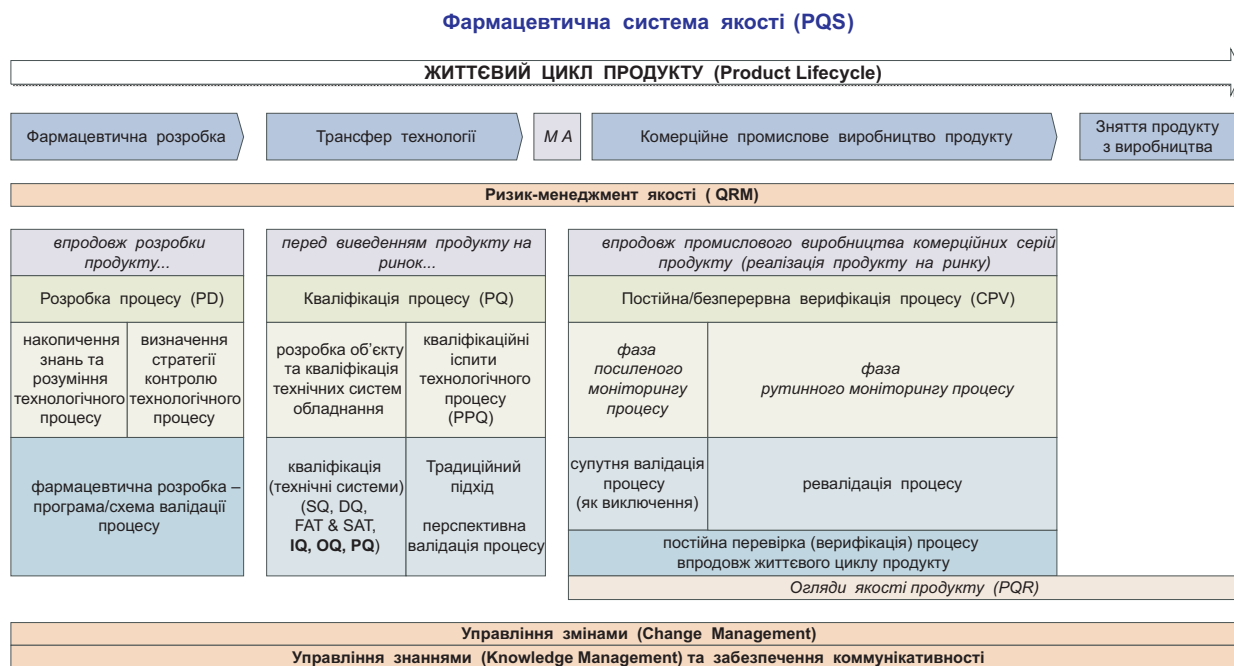


Рис. 1. Матриця життєвого циклу лікарського засобу, процесу його виробництва та валідації процесу

- етапи, види, фази (для кожного виду) валідації процесу при **сучасному** підході до PV у «прив'язці» до етапів життєвого циклу продукту: розробка процесу (*Process Design*) → кваліфікація процесу (*PQ – Process Qualification*) → безперервна постійна верифікація процесу (*CPV – Continued Process Verification/ongoing process verification*) [7, 8, 12].

При цьому на етапі життєвого циклу «Зняття продукту з виробництва» виготовлення продукту вже не здійснюється, тому безпосередні процедури, що пов'язані з валідацією процесу, на цьому етапі відсутні. В той же час основні процеси PQS, які повинні враховувати аспекти та результати валідації процесу, повинні продовжувати застосовуватися до закінчення терміну придатності останньої виготовленої серії продукту, що перебуває на ринку.

Сформована матриця дозволяє не лише отримати структуроване розуміння «прив'язки» видів та фаз валідації процесу до етапів життєвого циклу продукту, але й концептуально визначити завдання та процедури кожного з цих етапів. Крім того, розширення сфери процесу валідації на етап фармацевтичної розробки/розробки процесу встановлює та демонструє чітку залежність результативності валідації процесу від належного вбудовування якості в продукт при його створенні (*Quality by Design*) та від наукового обґрунтування процесу.

Здатність процесу гарантувати виробництво фармацевтичного продукту з характеристиками якості, що є бажаними/необхідними, забезпечується декількома ключовими факторами, які повинні бути визначені на початковій фазі розробки процесу:

- розуміння зовнішніх джерел варіабельності процесу;
- розуміння джерел внутрішньої варіабельності самого процесу;
- ідентифікація наявності та ступеня кожної варіабельності;

- розуміння впливу варіабельностей на процес та на атрибути/характеристики якості продукту.

Як результат – на основі знань та розуміння зазначених факторів та самого процесу слід здійснити визначення та подальше забезпечення контролю всіх значущих варіабельностей таким чином, щоб це відповідало ризику, який вони складають для процесу та продукту. Такий контроль визначається як Стратегія контролю процесу (*Strategy for Process Control/Control Strategy*) [1, 7, 8, 12].

PQS визначає стратегію контролю технологічного процесу як комплекс заходів контролю, що ґрунтується на розумінні продукту та процесу, забезпечує функціональні характеристики процесу (контрольований стан/стабільність процесу) та якість продукту (у повному розумінні якості – як цільовий профіль якості/*QTPP – Quality Target Product Profile*) [1, 2]. Визначення такого комплексу заходів контролю повинно ґрунтуватися на наступному:

- характеристики (атрибути) якості/критичні характеристики якості (активні субстанції, допоміжні речовини, проміжні продукти, не кінцево запаковані продукти, кінцевий готовий продукт, матеріали первинного пакування, інші допоміжні матеріали);
- параметри процесу (включно з контрольними точками) як критичні, так і не критичні, а також контроль у процесі виробництва (включаючи контроль *on-line, in-line, at-line*, визначення та необхідність застосування яких передбачено, зокрема, новою з фармацевтичної розробки [11]);
- умови належної експлуатації та функціонування обладнання (включаючи комплектуючі для процесу та продукту, контактуючі поверхні, засоби вимірювальної техніки, прилади для тестування якісних показників, допоміжне обладнання);
- умови експлуатації та функціонування виробничого середовища (включаючи приміщення, тех-

Пацієнт	Споживчі характеристики лікарського засобу	Цільовий профіль якості (QTPP) (коротка характеристика МА)	Критичні характеристики якості (CQAs) готового лікарського засобу/ Специфікація
Продукт	Склад (API, excipients) та формула/рецептура	Ідентифікація характеристик якості API та excipients	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Пакування (матеріали первинного пакування)	Ідентифікація характеристик якості матеріалів пакування	Критичні характеристики якості матеріалів (CMAs)/Специфікації
	Готовий продукт	Ідентифікація характеристик якості готового продукту для випуску	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікація для випуску
Процес	Параметри процесу (кожної стадії/ операції), включно з виходами та часом ведення операцій процесу	Визначення діапазону параметрів процесу для забезпечення CQs	Критичні параметри процесу (CPP)
	In process/In bulk products	Ідентифікація характеристик якості проміжних продуктів	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Зразки для контролю CQAs	Визначення та забезпечення репрезентативності зразків	План/Програма/Схема Процедури відбору зразків
Основне виробниче обладнання	Параметри функціонування	Визначення процедур експлуатації; діапазону та точності регулювання	Моніторинг експлуатації Планове обслуговування
	Комплектуючі для процесу та/або продуктів	Ідентифікація характеристик (для продукту/для процесу)	Критичні характеристики якості комплектуючих (CMAs)/ Специфікації (Паспорти)
	Засоби вимірювальної техніки для контролю функціонування	Визначення точності та діапазону вимірювання	Калібрування (повірка)/ Сертифікати
	Поверхні, що контактують з продуктом	Ідентифікація характеристик безпеки та чистоти	Програма моніторингу чистоти/ Сертифікати на матеріали
Виробництво	Оточуюче середовище процесу	Ідентифікація характеристик якості та безпеки	Програма моніторингу
	Технологічні середовища	Ідентифікація характеристик якості та безпеки	Критичні характеристики якості (CQAs)/Специфікації
	Інженерні системи та комунікації	Визначення характеристик експлуатації; діапазон та точність регулювання та контролю	Моніторинг функціонування Планове обслуговування
Персонал	Виконання процедур та контролю	Кваліфікація, знання та розуміння процесу, процедур, своїх функцій	Спеціальне навчання та контроль
	Відсутність негативного впливу на продукт при контакті	Визначення характеристик гігієни та здоров'я	Моніторинг персоналу
Документація	Процеси/процедури/методи/ контроль та моніторинги	Регламентація	Протоколювання (записи та дані, включно з фіксацією відхилень)
	Параметри, що визначають стабільність та контрольований стан процесу та варіабельностей	Визначення способів та частоти моніторингів та контролю	Огляди/Трендинги

Рис. 2. Умове схематичне визначення комплексу заходів, що повинні бути враховані при формуванні стратегії контролю процесу

нічні/інженерні системи, технологічні середовища та їх атрибути якості);

- методи та частота моніторингів і контролю характеристик/атрибутів якості, параметрів процесу, умов експлуатації та функціонування обладнання і виробничого середовища (рис. 2).

Визначення та реалізація зазначених заходів повинні ґрунтуватися на належному документуванні (регламентуючі процедури, їх протоколювання, забезпечення цілісності даних) та належній системі персоналу (включаючи аспекти кваліфікації, розподілення функціональних повноважень та відповідальності, спеціальне навчання, дотримання програм гігіє-

ни, аспекти здоров'я тощо), беручи до уваги результати оцінювання ризиків (з застосуванням ризик-орієнтованого підходу та процедур QRM).

Умове схематичне визначення комплексу аспектів та заходів, що повинні бути враховані при формуванні стратегії контролю процесу, яке було сформовано, представлено на рис. 2.

Заходи зі стратегії контролю ґрунтуються на моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукції (*Process Performance and Product Quality Monitoring System*).

За визначенням – це запланована послідовність спостережень та вимірювань параметрів та характе-

ристик, які регулюються та/або контролюються, що дозволяє визначити/підтвердити, чи знаходяться критичні параметри процесу (*CPP – Critical Process Parameter*) під контролем та чи забезпечений контрольований стан процесу та якість продукту [1, 2]. Моніторинг параметрів процесу та якості продукту повинен бути визначений як один з обов'язкових процесів фармацевтичної системи якості.

Основні практичні етапи, які повинні бути здійснені для визначення та первинного обґрунтування стратегії контролю процесу:

- визначення цільового профілю якості продукту (*QTPP*) та критичних характеристик/атрибутів якості готового продукту (як складової *QTPP*), а також сировини, проміжних продуктів та не кінцево запакованих продуктів (*CQAs – critical quality attributes*), а також матеріалів (*CMAs – critical material attributes*);
- вибір та визначення виробничого процесу (*Manufacturing Process*), який на різних етапах може передбачати визначення процесу, його відпрацювання, виготовлення зразків продукту в умовах лабораторії фармацевтичної розробки, в умовах «пілотної» дільниці та в умовах дільниці виробництва промислових комерційних серій продукції (*manufacturing site*), а також визначення можливих/потенційних параметрів процесу, включно з можливими/потенційними контрольними точками;
- загальне оцінювання ризиків (*Risk Assessment*) у межах прийнятої моделі ризик-менеджменту якості (*QRM*) з урахуванням всіх її складових з метою визначення та обґрунтування критичних параметрів процесу (*CPP*) з попередньо встановлених можливих/потенційних параметрів включно з критичними контрольними точками (*CCP – Critical Control Point*) з попередньо встановлених можливих/потенційних точок контролю;
- визначення стратегії контролю процесу (*Strategy for Process Control*) за результатами загального оцінювання ризиків;
- постійне/безперервне вдосконалення ефективності процесу та якості продукту (*Continual Improvement of Process Performance and Product Quality*) на підставі огляду результативності стратегії контролю (*Control Strategy Review*), огляду ризиків (*Risk Review*) та огляду якості продукту (*PQR*).

Основна мета стратегії контролю процесу – зниження ризиків відносно якості продукту до прийнятого рівня, тому логічно, що визначення стратегії контролю процесу повинно ґрунтуватися на ризик-орієнтованому підході.

Основна мета ризик-менеджменту якості – виключити або знизити до прийнятого рівня ризики, пов'язані з недостатньою ефективністю, безпекою та якістю лікарського засобу для кінцевого споживача (пацієнта) – прийняти ризики. Існує три способи прийняття ризиків, з яких для сфери лікарських засобів прийнятними є два – або зменшення вірогідності виникнення ризиків (перш за все, виникнення причин, які можуть викликати ризики), або збіль-

шення вірогідності виявлення ризиків (виявлення самих ризиків або причин, що можуть їх викликати) шляхом визначення та застосування відповідних моніторингових та контрольових, що є основною складовою стратегії контролю процесу.

Для того, щоб рівень моніторингу при рутинному виробництві комерційних серій фармацевтичної продукції був достатнім та обґрунтованим для підтвердження однорідності якості продукту у всій серії, на етапах розробки процесу та його кваліфікації. Рівень моніторингу, включно з рівнем контролю параметрів самого процесу, факторів варіабельності, тестування та відбору зразків для контролю атрибутів/характеристик якості проміжної, не кінцево запакованої та готової продукції повинен бути підвищеним з урахуванням знання та розуміння процесу, його складності та рівня критичності продукту. Відповідно, рівень моніторингу та стратегія контролю процесу для кожного етапу життєвого циклу продукту, а також на етапі рутинного виробництва комерційних серій, в тому числі з метою постійної верифікації процесу (*CPV*) може переглядатися та підлягає постійному/безперервному вдосконаленню (*Continual Improvement*), ґрунтуючись на результатах оглядів ризику (*Risk Review*) та оглядів якості продукту (*PQR*).

Основні завдання QRM на етапі розробки процесу (*Process Design*) наступні:

- ідентифікація ризиків як факторів, що впливають на варіабельність процесу та якість продукту;
- аналіз ризиків, що пов'язані з варіабельністю;
- категоризація ризиків та визначення критичних параметрів процесу (включно з критичними контрольними точками);
- визначення можливостей зниження ризиків (щонайменше для ризиків високої та, за можливості, середньої категорії);
- визначення стратегії контролю процесу як інструменту зниження та контролю ризиків.

Знання та дані, що отримуються при подальшому моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукту (при відпрацюванні параметрів процесу, його масштабуванні/трансфері технології, а також при подальшій валідації процесу та при рутинному виробництві комерційних серій) в межах ризик-менеджменту якості повинні забезпечувати можливість проведення оглядів результативності та достатності стратегії контролю. Результати оглядів (в тому числі *PQR*) повинні демонструвати стабільність процесу та його контрольований стан, а також здатність незмінно забезпечувати якість фармацевтичного продукту на рівні, що очікується, та сприяти вдосконаленню процесу та якості продукту.

Загальне оцінювання ризиків (*Risk Assessment*) вимагає застосування прийнятих методів/інструментів управління ризиками як основних, так і допоміжних. Зокрема, на етапі аналізу ризиків (*Risk Analysis*) доцільним є застосування причинно-наслідкових діаграм (наприклад, *Ishikawa Diagram*) та матриць для визначення факторів варіабельності процесу (як зовнішніх, так і в межах самого процесу),

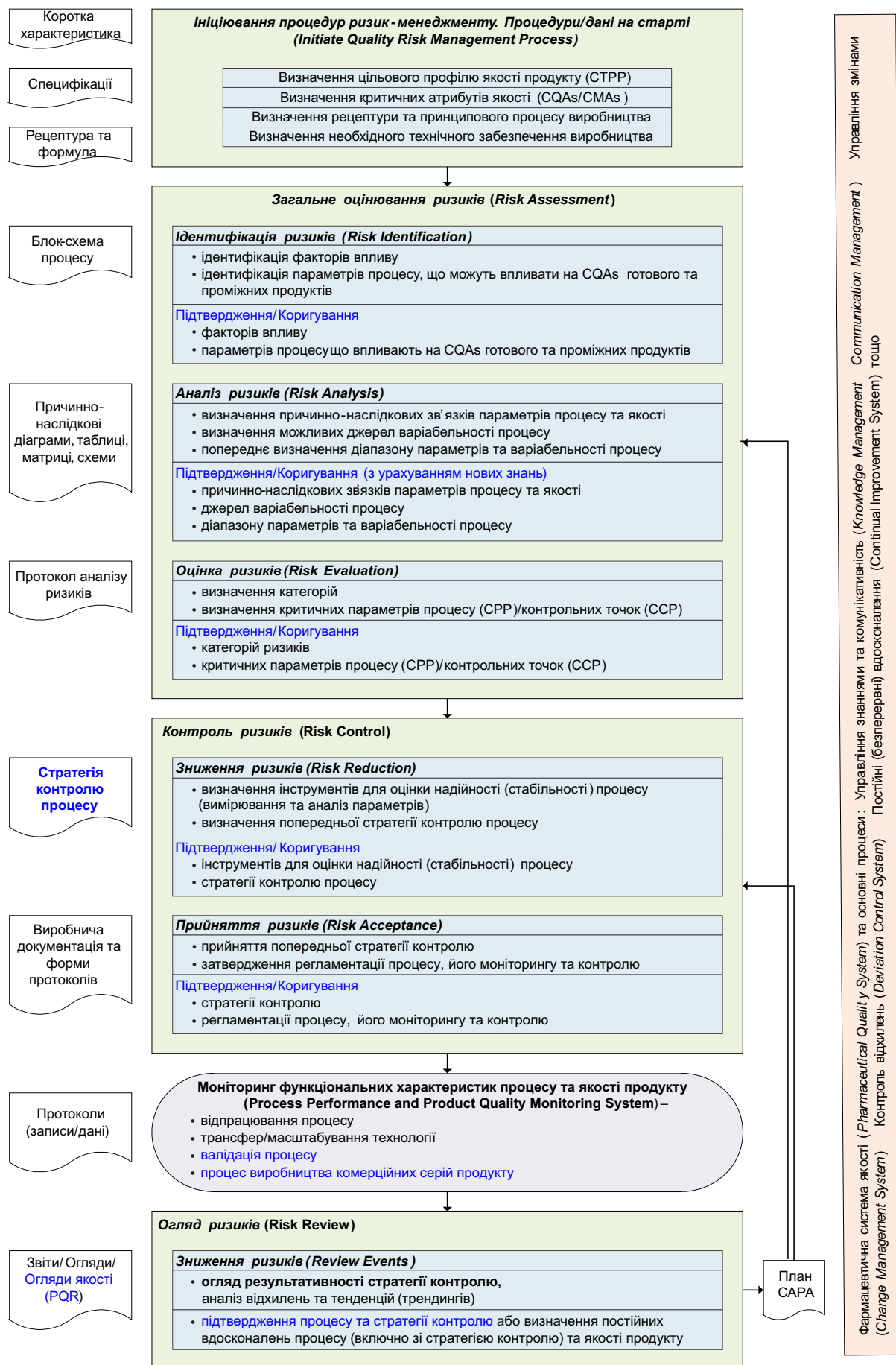


Рис 3. Модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу

причинно-наслідкових зв'язків (залежностей) параметрів процесу та характеристик/атрибутів якості проміжних, не кінцево пакованих та готових продуктів. Для категоризації ризиків та обґрунтування критичних параметрів процесу на етапі оцінювання ризиків (*Risk Evaluation*) найбільш доцільним є застосування методології НАССР (*Hazard Analysis and Critical Control Points*) та/або FMECA (*Failure Mode Effects and Criticality Analysis*); при цьому, методологія НАССР найбільш прийнятна для початкового оцінювання ризиків та визначення критичних контрольних точок на етапі розробки процесу (*Process Design*), а методологія FMECA або її модифікації більш прийнятні для перегляду ризиків і стратегії контролю процесу на подальших етапах життєвого циклу продукту, включно з етапом виробництва комерційних серій продукту та постійної верифікації процесу.

Грунтуючись на наведеному аналізі, нами була розроблена та запропонована комплексна модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, яка наведена на рис. 3.

Модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу, що запропонована, базується на загальній моделі ризик-менеджменту якості, яка була рекомендована ІСН для фармацевтичної сфери [9, 10]. Вона включає всі стандартні етапи управління ризиками та визначає наступне:

- дані, що необхідні для старту процесу і які повинні ґрунтуватися на розумінні варіабельностей та їх впливу на стабільність та контрольований стан процесів (і в решті решт на якість продукту);
- основні завдання кожного етапу QRM відносно початкового визначення стратегії контролю процесу;
- основні завдання кожного етапу QRM при підтвердженні ефективності або корегуванні стратегії контролю процесу при її перегляді за результатами оглядів ризиків на підставі даних, що отримуються при моніторингу функціональних характеристик процесу та якості продукту;
- ключові документи та дані для кожного етапу QRM або форми документування результатів відповідних етапів процедур ризик-менеджменту якості;
- а також додатково – основні процеси фармацевтичної системи якості (*PQS*), які слід брати до уваги (управління змінами, контроль відхилень, управління знаннями, постійні вдосконалення тощо).

Модель передбачає стандартизований підхід як до початкового визначення стратегії контролю процесу на етапі фармацевтичної розробки (як початкового етапу життєвого циклу продукту), так і до її перегляду на підставі отримання нових знань та ро-

зуміння процесу на подальших етапах життєвого циклу. Це робить запропоновану модель універсальною з огляду на можливість застосування на будь-якому етапі життєвого циклу фармацевтичного продукту.

Первинна валідація процесу як у відповідності до традиційного підходу (*Prospective Validation Process*), так і у відповідності до сучасного нового підходу (*Process Qualification*) повинна ґрунтуватися (включати в себе) на первинному визначенні стратегії контролю процесу. За результатами первинної валідації процесу стратегія контролю повинна бути підтверджена як достатня для забезпечення контрольованого стану самого процесу та якості продукту або повинна бути переглянута та скорегована (вдосконалена) для подальшого виробництва комерційних серій продукту, а також для подальшої постійної (безперервної) верифікації процесу (*Continued Process Verification/ongoing process verification*). У свою чергу, огляди на основі CPV також повинні підтверджувати контрольованість процесу на належному рівні або обґрунтовувати необхідність зміни стратегії контролю процесу впродовж життєвого циклу продукту.

Запропонована модель ризик-орієнтованого визначення стратегії контролю процесу також є уніфікованою, так як здатна забезпечити можливість практичного застосування до будь-яких груп фармацевтичних продуктів (наприклад, такі як активні фармацевтичні інгредієнти, готові лікарські засоби для людини, ветеринарні препарати) та до будь-яких процесів (наприклад, виробництво стерильних та нестерильних продуктів, рідких та твердих лікарських форм тощо). Запропонована модель може сприйматися як базова та з урахуванням специфіки кожної компанії може бути модифікована або деталізована.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Таким чином, на основі проведеного аналізу місця та ролі валідації процесу як складової фармацевтичної системи якості, що повинен бути застосований до всього життєвого циклу лікарського засобу, сучасних вимог до валідації процесу виробництва фармацевтичної продукції та її ролі у визначенні стратегії контролю технологічного процесу та якості продукції при рутинному виробництві комерційних серій, нами запропонована комплексна уніфікована модель імплементації ризик-орієнтованого підходу до валідації процесу в частині визначення стратегії контролю технологічного процесу, яка ґрунтується на принципах ризик-менеджменту якості і рекомендована для фармацевтичної сфери.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system> (Date of access: 15.08.2020).
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.3:2011 Лікарські засоби. Фармацевтична система якості (ICH Q10) / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2011.
3. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf (Date of access: 15.08.2020).

4. EudraLex. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15. Qualification and Validation. URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf (Date of access: 15.08.2020).
5. Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Medicinal Product. Annexes. PI 009-14. Geneva, 2018. URL: <https://picscheme.org/docview/1946> (Date of access: 15.08.2020).
6. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2016. 357 с.
7. Guideline for Industry. Process Validation: General Principles and Practice (January 2011). URL: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf> (Date of access: 15.08.2020).
8. Guideline on Good Manufacturing Practice: Non-sterile product validation. TRS N 992 / WHO. Geneva, 2015.
9. ICH Q9. Quality Risk Management. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management> (Date of access: 15.08.2020).
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) / М. Ляпунов та ін. Київ : МОЗ України, 2011.
11. ICH Q8. Pharmaceutical Development. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf (Date of access: 15.08.2020).
12. Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (November 2016). EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2012. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf (Date of access: 15.08.2020).

REFERENCES

1. ICH Q10. *Pharmaceutical Quality System*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q10-pharmaceutical-quality-system>.
2. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.3:2011 «Likars'ki zasoby. Farmatsevtichna Sistema Yakosti»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.
3. EudraLex. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use*. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf.
4. EudraLex. *The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Vol. 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15. Qualification and Validation*. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2015-10_annex15.pdf.
5. *Guide to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Medicinal Product. Annexes. PI 009-14*. Geneva, 2018. Available at: <https://picscheme.org/docview/1946>.
6. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2016). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2016 «Likars'ki zasoby. Nalezna vyrobnycha praktyka»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, 357.
7. *Guideline for Industry. Process Validation: General Principles and Practice (January 2011)*. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Process-Validation--General-Principles-and-Practices.pdf>.
8. *Guideline on Good Manufacturing Practice: Non-sterile product validation. TRS N 992 / WHO*. Geneva, 2015.
9. ICH Q9. *Quality Risk Management*. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q9-quality-risk-management>.
10. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et al. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 «Likars'ki zasoby. Upravlinnia Ryzkyamy Dlia Yakosti»*. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.
11. ICH Q8. *Pharmaceutical Development*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-11.pdf.
12. *Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions (November 2016)*. EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2012. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-process-validation-finished-products-information-data-be-provided-regulatory-submissions_en.pdf.

Відомості про авторів:

Нікітюк В. Г., кандидат фармацевт. наук, ТОВ Науково-консультаційний центр «ВАДЕМЕКУМ». E-mail: nvalery@ukr.net

Шакина Т. М., кандидатка фармацевт. наук, ТОВ Науково-консультаційний центр «ВАДЕМЕКУМ».

Information about authors:

Nikityuk V. G., Candidate of Pharmaceutical Sciences, SCC "VADEMECUM" Ltd. E-mail: nvalery@ukr.net

Shakina T. M., Candidate of Pharmaceutical Sciences, SCC "VADEMECUM" Ltd

Сведения об авторах:

Никитюк В. Г., кандидат фармацевт. наук, ООО Научно-консультационный центр «ВАДЕМЕКУМ». E-mail: nvalery@ukr.net

Шакина Т. Н., кандидат фармацевт. наук, ООО Научно-консультационный центр «ВАДЕМЕКУМ»

Надійшла до редакції 11.10.2019 р.

УДК: 339.138:615.272:616.72-002.78](477)(045)

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.30>

В. П. Ходаківська, Н. М. Сеньків

Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж, Україна

Маркетинговий аналіз протиподагричних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України

Однією з найпоширеніших форм запалення суглобів є подагра. З року в рік кількість хворих у всьому світі постійно зростає. Незважаючи на ефективні методи лікування, подагру досі не завжди вчасно діагностують, а лікування пацієнтів розпочинають пізно. Досить важливим питанням процесу фармакотерапії хворих з даною нозологією є забезпечення їх достатньою кількістю ефективних, безпечних і доступних препаратів, представлених на фармацевтичному ринку України.

Мета роботи – проведення маркетингового аналізу асортименту протиподагричних лікарських засобів (ППЛЗ), які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, його особливостей і тенденцій розвитку.

Матеріали та методи. У процесі дослідження використано перелік протиподагричних лікарських засобів за даними Державного реєстру лікарських засобів України, Компендіуму – лікарські препарати та наукових статей фахових видань. Основними методами дослідження стали: системний, порівняльний, маркетинговий аналіз структури ринку ЛЗ, моніторинг та графічний метод.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що український ринок ППЛЗ сформовано переважно іноземними виробниками (55 %), він налічує 9 торговельних назв препаратів, 9 фірм-виробників з 6 країн світу. ЛЗ досліджуваної групи представлені на фармацевтичному ринку лише таблетованими формами. Виявлено, що препарати групи алопуринолу є найменш дорогівартісними, а максимальну вартість становлять імпортовані препарати групи фебуксостату. ЛЗ, що не впливають на метаболізм сечової кислоти, представлені лише одним імпортованим препаратом, який не має вітчизняного аналога, що значно обмежує вибір споживачами доступних ЛЗ для лікування подагри.

Висновки. Проведено маркетинговий аналіз асортименту ППЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України станом на березень 2020 р., виявлено низький рівень їх фізичної і економічної доступності для населення країни.

Ключові слова: подагра; протиподагричні лікарські засоби; фармацевтичний ринок; асортимент

V. P. Khodakivska, N. M. Senkiv

Zhytomyr Basic professional College of Pharmacy, Ukraine

The marketing analysis of anti-gout medicines presented at the pharmaceutical market of Ukraine

Gout is one of the most common forms of joint inflammation. From year to year the number of patients in the world is increasing. Despite the effective methods of treatment, gout is not always diagnosed on time and the treatment of patients starts late. A very important issue in the pharmacotherapy of patients with this nosology is to provide them with the sufficient number of effective, safe and affordable medicines presented at the pharmaceutical market of Ukraine.

Aim. To conduct the marketing assortment analysis of anti-gout medicines (AGM) presented at the local pharmaceutical market, its features and development trends.

Materials and methods. In the study, data of the State Register of Medicines of Ukraine, Compendium – medicines and scientific articles of professional publications were used. The main research methods were systematic, comparative, marketing analysis of drug market structure, monitoring and graphical method.

Results and discussion. It has been determined that the Ukrainian market of AGM is formed mainly by foreign manufacturers (55 %), has 9 trade names of medicines, 9 companies-manufactures from 6 countries of the world. Medicines of the study group are presented at the pharmaceutical market only in tablet form. It has been found that the allopurinol group medicines are less expensive, while imported medicines of the febuxostat group are of the maximum cost. Medicines that do not affect the metabolism of uric acid are presented by only one imported drug which has no local analog, and it significantly limits the consumers' choice of available medicines for the treatment of gout.

Conclusions. The marketing analysis of the assortment of AGM presented at the pharmaceutical market of Ukraine as of March 2020 has been conducted. The low level of the physical and economic availability of these medicines for the population of the country has been revealed.

Key words: gout; anti-gout medicines; pharmaceutical market; assortment

В. П. Ходаковская, Н. М. Сенькив

Житомирский базовый фармацевтический профессиональный колледж, Украина

Маркетинговый анализ протиподагрических лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины

Одной из самых распространенных форм воспаления суставов является подагра. Из года в год количество больных во всем мире постоянно растет. Несмотря на эффективные методы лечения, подагру до сих пор не всегда вовремя диагностируют, а лечение пациентов начинают поздно. Важным вопросом процесса фармакотерапии больных с данной нозологией является обеспечение их достаточным количеством эффективных, безопасных и доступных препаратов, представленных на фармацевтическом рынке Украины.

Цель работы – проведение маркетингового анализа ассортимента противоподгрических лекарственных средств (ППЛС), которые представлены на отечественном фармацевтическом рынке, его особенностей и тенденций развития.

Материалы и методы. В процессе исследования использованы данные Государственного реестра лекарственных средств Украины, Компендиума – лекарственных препараты и научных статей профессиональных изданий. Основными методами исследования стали: системный, сравнительный, маркетинговый анализ структуры рынка ЛС, мониторинг и графический метод.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что украинский рынок ППЛС сформирован преимущественно иностранными производителями (55 %), насчитывает 9 торговых названий препаратов, 9 фирм-производителей из 6 стран мира. ЛС исследуемой группы представлены на фармацевтическом рынке только таблетированными формами. Обнаружено, что препараты группы аллопуринола наименее дорогостоящие, а максимальную стоимость имеют импортируемые препараты группы фебуксостата. ЛС, не влияющие на метаболизм мочевой кислоты, представлены лишь одним импортированным препаратом, который не имеет отечественного аналога, что значительно ограничивает выбор потребителями доступных ЛС для лечения подагры.

Выводы. Проведен маркетинговый анализ ассортимента ППЛС, представленных на фармацевтическом рынке Украины по состоянию на март 2020 года, выявлен низкий уровень их физической и экономической доступности для населения страны.

Ключевые слова: подагра; противоподгрические лекарственные средства; фармацевтический рынок; ассортимент

Вступ. Однією з найпоширеніших форм запалення суглобів є подагра. Це хронічне запальне захворювання, пов'язане з порушенням сечокислого обміну, збільшенням кількості сечової кислоти у крові, що клінічно характеризується рецидивуючим нападом гострого артриту і утворенням подагричних тофусів. Частота захворюваності на неї становить 0,9-2,5 % серед населення країн Європи, у США на подагру страждають 3,9 % населення, а на гіперурикемію – 21 % [1, 2].

В Україні захворювання на подагру спостерігається у 0,5-2,8 % населення, а поширеність гіперурикемії – у 34 % жіночого та 32 % чоловічого населення України [3]. Раніше на дану хворобу страждали чоловіки, але останнім часом ситуація кардинально змінилася, її частіше діагностують у жінок та молодих людей.

З року в рік кількість хворих у всьому світі постійно зростає. Незважаючи на ефективні методи лікування, подагру досі не завжди вчасно діагностують, а лікування пацієнтів розпочинають пізно [4]. Останнім часом особлива увага вчених сфокусована на проблемі таких коморбідних станів при подагрі, як ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, що призводить до кардіоваскулярного ризику у даних хворих і є причиною летальності. Саме тому своєчасне встановлення діагнозу, раннє і раціональне призначення лікування не лише самого захворювання, але й супутніх патологій мають безпосереднє клінічне і соціальне значення як для пацієнта, так і для суспільства в цілому [5]. Висловлюється гіпотеза про появу нової епідемії подагри ХХІ століття, яка буде наносити все відчутніші медико-соціальні та економічні збитки державам через тимчасову та стійку втрату працездатності [6]. Здійснивши аналіз наукових публікацій, можна стверджувати про стрімке зростання кількості хворих на подагру. Слід зауважити, що за даними зарубіжних фахівців лише 1/3 пацієнтів із діагностованою подагрою приймає препарати, що знижують рівень сечової кислоти. Отже, йдеться про низьку комплаєнтність пацієнтів і як наслідок – високу вірогідність прогресування захворювання та

асоційованих із ним ускладнень, зниження рівня життя, інвалідизацію [7].

Аналізуючи вищесказане, можна зробити висновок, що досить важливим питанням процесу фармакотерапії хворих з даною нозологією є забезпечення їх достатньою кількістю ефективних, безпечних і доступних препаратів.

Мета роботи – проведення маркетингового аналізу асортименту протиподагричних лікарських засобів (ППЛЗ), які представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, його особливостей і тенденцій розвитку.

Матеріали та методи. У процесі дослідження нами вивчено перелік протиподагричних лікарських засобів за даними Державного реєстру лікарських засобів України [8], Компендіуму – лікарські препарати [10] та наукових статей фахових видань.

Основними методами дослідження стали: системний, порівняльний, маркетинговий аналіз структури ринку ЛЗ, моніторинг та графічний метод [11].

Результати та їх обговорення. За результатами дослідження група протиподагричних лікарських засобів (ППЛЗ) за АТС-класифікацією належить до групи М – «Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат», підгрупи М04 – «Засоби, що застосовуються для лікування подагри», яка включає в себе: М04А А «Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти» та М04А С «Препарати, що не впливають на метаболізм сечової кислоти» [10].

Досліджуючи стан забезпечення фармацевтичного ринку України, нами був проаналізований асортимент протиподагричних лікарських засобів відповідно до даних Державного реєстру готових ЛЗ. Відомості щодо наявних на фармацевтичному ринку груп ЛЗ, торговельних назв ЛЗ і їх виробників наведено в таблиці.

Станом на березень 2020 року асортимент досліджуваної групи налічує 9 торговельних назв препаратів, 9 фірм-виробників з 6 країн світу [8, 10]. Найбільш насиченим є сегмент препаратів, що пригнічують утворення сечової кислоти, який в рівній кількості представлений вітчизняними та іноземними виробниками. Серед препаратів, що не впливають на

Таблиця

Структура фармацевтичного ринку України протиподагричних лікарських засобів за АТС-класифікацією

АТС-код	МНН препарату	Торговельна назва	Виробник
Препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти			
M04A A01	Алопуринол	Алопуринол	ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна
		Алопуринол-КВ	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
		Алопуринол Сандоз	Сандоз Фармасьютікалз д.д., Словенія
M04A A03	Фебуксостат	Аденурик	Менаріні - Фон Хейден ГмбХ, Німеччина
		Ліквестія	АТ «Фармак», Україна
		Фебукс	Мікро Лабс Лімітед, Індія
		Ефстат	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна
		Урикокат	ПРОФАРМА Інтернешнл Трейдинг Лімітед, Мальта
Препарати, що не впливають на метаболізм сечової кислоти			
M04A C01	Колхіцин	Колхікум-дисперт	Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ, Австрія

метаболізм сечової кислоти, зазначений лише 1 препарат іноземного виробника «Фармаселект Інтернешнл Бетелігангз ГмбХ», Австрія.

Аналізуючи пропозиції лікарських засобів на вітчизняному ринку, слід зазначити, що Україна виготовляє 4 найменування препаратів, що складають 45 % від загального асортименту протиподагричних лікарських засобів. Серед вітчизняних виробників відзначаються ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», АТ «Київський вітамінний завод», АТ «Фармак», ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Іноземні виробники постачають на фармацевтичний ринок України 5 найменувань ЛЗ (55 %) та займають на ньому провідну позицію. Протиподагричні препарати імпортуються на вітчизняний ринок в рівних кількостях зі Словенії, Німеччини, Індії, Мальти та Австрії (рис. 1).

На наступному етапі дослідження нами проаналізовано співвідношення іноземних та вітчизняних виробників у кожній фармакотерапевтичній групі ППЛЗ. Встановлено, що в групі колхіцину препарати вітчиз-

няного виробництва на ринку не представлені. Лікарські препарати групи фебуксостату постачаються на український фармацевтичний ринок переважно іноземними виробниками, зокрема Німеччиною, Індією та Мальтою. Препарати вітчизняних виробників найбільше представлені у групі алопуринолу (рис. 2).

Наступний етап нашого дослідження передбачав проведення аналізу цін на ЛЗ для лікування подагри. Аналізуючи ринок ППЛЗ за ціновими пропозиціями встановлено, що найбільшою вартістю характеризуються препарати іноземного виробництва. За результатами аналізу прайс-листів постачальників ЛЗ нами встановлено, що максимальна оптова ціна за упаковку препаратів фебуксостату становила 1046,20 грн – «Аденурик», таб. 120 мг № 28 виробництва «Менаріні – Фон Хейден ГмбХ» (Німеччина). Мінімальна ціна 43,06 грн за упаковку належить вітчизняному препарату групи алопуринолу – «Алопуринол - КВ», таб. 100 мг № 50 виробництва «АТ «Київський вітамінний завод» (Україна) [12]. На рис. 3 відображено розподіл ППЛЗ за ціновими нішами.

Встановлено, що представлені на фармацевтичному ринку України препарати групи алопуринолу є найменш дорогими і представлені у ціновому діапазоні від 1 грн до 500 грн. Максимальну вартість становлять імпортовані препарати групи фебуксостату від 500 грн і більше, а вартість вітчизняного замінника займає цінову нішу від 100 грн до 500 грн.

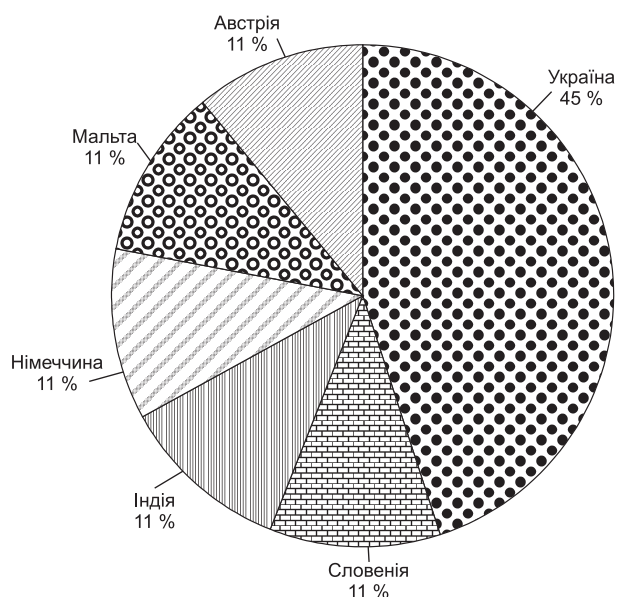


Рис. 1. Розподіл часток країн-виробників на протиподагричні ЛЗ в Україні

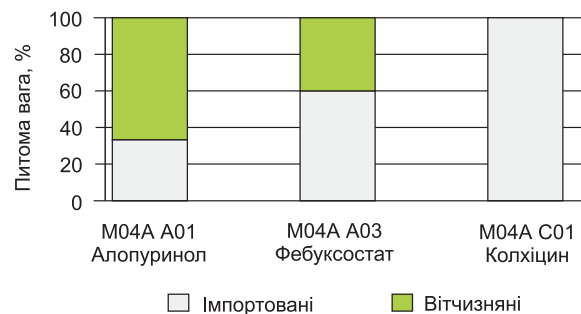


Рис. 2. Структура ринку ЛЗ вітчизняного та іноземного виробництва в розрізі АТС-класифікації

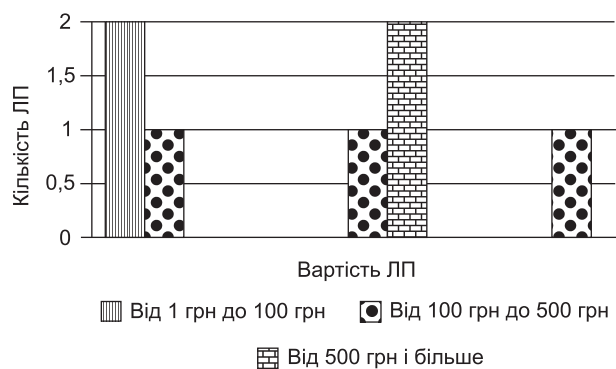


Рис. 3. Розподіл протиподагричних ЛЗ за цінovими нішами

Слід зазначити, що станом на березень 2020 р. зареєстровані препарати групи фебуксостату – «Фебукс» виробництва «Мікро Лабс Лімітед» (Індія) та «Урико-стат» – «ПРОФАРМА Інтернешнл Трейдинг Лімітед» (Мальта) на вітчизняному ринку відсутні [10, 12].

ППЛЗ сегменту колхіцину представлені всього 1 найменуванням і займають цінovу нішу від 100 грн до 500 грн.

Український ринок ППЛЗ сформовано переважно іноземними виробниками. Аналіз асортименту лікарських засобів відповідно до АТС – класифікації свідчить, що більшим розмаїттям за найменуванням відзначаються підгрупи алопуринолу та фебуксостату. ППЛЗ представлені на фармацевтичному ринку лише таблетованими формами.

Все вищезазначене свідчить про постійне підвищення потреби вітчизняного фармацевтичного ринку в ефективних препаратах даної групи та низький рівень їх фізичної та економічної доступності для хворих, які страждають на подагру.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведено маркетинговий аналіз асортименту ППЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку України станом на березень 2020 року.

2. Аналіз Державного реєстру лікарських засобів України свідчить, що асортимент досліджуваної групи незначний та налічує 9 торговельних назв препаратів. Вітчизняні ЛЗ представлені 4 виробниками, що складають 45 % від загального асортименту ППЛЗ. Однак, більш широко представлені препарати лише двох підгруп. Необхідно відмітити, що на час проведення дослідження на вітчизняному ринку відсутні 3 зареєстровані препарати, що пригнічують утворення сечової кислоти. ЛЗ, що не впливають на метаболізм сечової кислоти, представлені лише одним імпортованим препаратом, який не має вітчизняного аналога, що значно обмежує вибір споживачами доступних ЛЗ для лікування подагри.

3. Актуальним є розширення асортименту ППЛЗ на українському фармацевтичному ринку за рахунок розробки нових препаратів вітчизняного виробництва, що значно підвищить доступність населення країни до лікарських засобів для лікування подагри.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Денисов И. С., Елисеев М. С., Барскова В. С. Эпидемиология подагры, факторы риска и течение заболевания с развитием хронической тофусной формы. *Науч.-практ. ревматол.* 2013. № 51 (5). С. 569–573.
- Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors / C. F. Kuo et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2015. Vol. 11, Issue 11. P. 649–662. DOI: 10.1038/nrrheum. 2015 (Date of access: 15.06.2020).
- Палієнко І. А., Кармазіна О. М. Лікування подагри. *Укр. ревматол. журн.* 2015. № 4 (62). С. 672.
- Neogi T., Jansen T., Dalbeth N. Gout Classification Criteria. *An American College of Rheumatology. Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatology.* 2015. Vol. 67 (10). P. 2557–2568.
- Сміян С. І. Подагра: нові тенденції в діагностиці та лікуванні. *Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря.* 2010. № 4. С. 23.
- Шуба Н. М. Гиперурикемия – мультиморбидная патология в ревматологии. *Укр. ревматол. журн.* 2013. № 2 (52). С. 14–21.
- Корж А. Н., Краснокутський С. В. Подагра: клініка, діагностика та лікування. *Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини.* 2015. № 1. С. 40–47.
- Інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України». URL: <http://www.drlz.kiev.ua> (дата звернення: 10.03.2020 р.).
- База стандартів медичної допомоги в Україні. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standards_of_medicalaid (дата звернення: 10.03.2020 р.).
- Компендиум – лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 15.03.2020 р.).
- Котвицкая А. А., Карло В. В. Маркетинговый анализ ассортимента украинского рынка лекарственных препаратов, применяемых для лечения псориаза. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2013. № 3. С. 50–53.
- Моріон. Программный комплекс «АПТЕКА». URL: <https://pharmbase.com.ua/ru/> (дата звернення: 15.03.2020 р.).

REFERENCES

- Denisov, I. S., Eliseev, M. S., Barskova, V. S. (2013). *Nauch.-prakt. revmatol.*, 51 (5), 569–573.
- Kuo, C. F., Grainge, M. J., Zhang, W., Doherty, M. (2015). Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 11 (11), 649–662. doi: 10.1038/nrrheum. 2015.
- Palienko, I. A., Karmazina, O. M. (2015). *Ukr. revm. zhurn.*, 4 (62), 672.
- Neogi, T., Jansen, T., Dalbeth, N. et al. (2015). Gout Classification Criteria. *An American College of Rheumatology. Collaborative Initiative Arthritis & Rheumatology*, 67 (10), 2557–2568.
- Smiiian, S. I. (2010). *Hostri ta nevidkladni stany u praktitsi likaria*, 4, 23.
- Shuba, N. M. (2013). *Ukr. revm. zhurn.*, 2 (52), 14–21.

7. Korzh, A. N. (2015). *Skhidnoievropeyskyi zhurn. vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*, 1, 40–47.
8. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n. d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.
9. *Baza standartiv medychnoi dopomohy v Ukraini*. (n. d.). Available at: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsofmedicaid.
10. *Kompendyum – lekarstvennye preparaty*. (n. d.). Available at: <https://compendium.com.ua/>.
11. Kotvitskaia, A. A., Karlo, V. V. (2013). *Problemy sotsialnoi hihieny, zdravookhraneniia i istorii medytsyny*, 3, 50–53.
12. *Morion. Prohrammnyi kompleks "APTEKA"*. (n. d.). Available at: <https://pharmbase.com.ua/ru/>.

Відомості про авторів:

Ходаківська В. П., кандидатка фармац. наук, викладачка вищої кваліфікаційної категорії, Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж. E-mail: khodakivska.viktoriia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-4489>

Сеньків Н. М., викладачка I кваліфікаційної категорії, Житомирський базовий фармацевтичний фаховий коледж. E-mail: senkiv.nadiia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1627-401X>

Information about authors:

Khodakivska V. P., candidate of pharmaceutical sciences, lecturer of higher qualification category, Zhytomyr Basic professional College of Pharmacy. E-mail: khodakivska.viktoriia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-4489>

Senkiv N. M., lecturer of the first qualification category, Zhytomyr Basic professional College of Pharmacy. E-mail: senkiv.nadiia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1627-401X>

Сведения об авторах:

Ходаковская В. П., кандидат фармац. наук, преподаватель высшей квалификационной категории, Житомирский базовый фармацевтический профессиональный колледж. E-mail: khodakivska.viktoriia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5356-4489>

Сеньков Н. М., преподаватель I квалификационной категории, Житомирский базовый фармацевтический профессиональный колледж. E-mail: senkiv.nadiia@pharm.zt.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1627-401X>

Надійшла до редакції 20.03.2020 р.

В. Д. Рибачук, Т. І. Берегова, М. О. Кубська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Аналіз асортименту лікарських препаратів мінеральних добавок, представлених на ринку України

Мета дослідження. Провести аналіз зареєстрованих препаратів мінеральних добавок для встановлення доцільності створення та організації виробництва нових препаратів на основі природних глин і, зокрема, глини блакитної.

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, які містять мікро- та макроелементи у своєму складі. Здійснено структуризацію відібраного переліку лікарських засобів за АТС-класифікацією, походженням, складом, виробничою ознакою і видом лікарської форми. За виробничою ознакою – більшість лікарських засобів закордонного виробництва (68,25 %). Визначено, що препарати досліджуваного сегменту випускаються виключно у вигляді пероральних (таблетки, капсули, каплі оральні, суспензії) лікарських форм. Домінантними на вітчизняному фармацевтичному ринку є оральні таблетки (64 %). На фармацевтичному ринку відсутні препарати даної групи з природними глинами і, зокрема, глиною блакитною.

Висновки. Доведена відсутність на українському ринку препаратів мінеральних добавок з природними глинами вітчизняного виробництва, що свідчить про доцільність упровадження на ринок нових вітчизняних препаратів мінеральних добавок на основі природних глин і, зокрема, глини блакитної.

Ключові слова: фармацевтичний ринок; препарати мінеральні добавки; глини природні; глина блакитна

V. D. Rybachuk, T. I. Berehova, M. O. Kubska

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The analysis of the assortment of medicines of mineral supplements presented at the Ukrainian market

Aim. To analyze the registered medicines of mineral supplements in order to determine the feasibility of creating and organizing the production of new drugs based on natural clays and, in particular blue clay.

Materials and methods. A list of medicines based on official sources of information processed by the methods of generalization, systematization, graphics, as well as the methods of comparative and structural analysis were used in the work.

Results and discussion. The analysis of the pharmaceutical market of Ukraine concerning the assortment of the registered medicines containing micro- and macronutrients in their composition has been conducted. The selected list of medicinal products by the ATC classification, origin, composition, production feature and type of a dosage form has been structured. By the production feature the majority of medicines are from abroad (68.25 %). It has been determined that the medicines of the segment studied are available exclusively in the form of oral dosage forms (tablets, capsules, oral drops, suspensions). Oral tablets (64 %) are dominant at the domestic pharmaceutical market (64 %). There are no medicines of this group with natural clays and, in particular with blue clay at the pharmaceutical market.

Conclusions. The absence of medicines of mineral supplements with natural clays of domestic production at the Ukrainian market has been proven; it indicates the feasibility of introducing new domestic medicines of mineral supplements based on natural clays and, in particular blue clay to the market.

Key words: pharmaceutical market; medicines of mineral supplements; natural clay; blue clay

В. Д. Рыбачук, Т. И. Береговая, М. О. Кубская

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Анализ ассортимента лекарственных препаратов минеральных добавок, представленных на рынке Украины

Цель исследования. Провести анализ зарегистрированных препаратов минеральных добавок для установления целесообразности создания и организации производства новых препаратов на основе природных глин и, в частности, глины голубой.

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

Результаты и их обсуждение. Проведен анализ фармацевтического рынка Украины по ассортименту зарегистрированных лекарственных препаратов, содержащих микро- и макроэлементы в своем составе. Осуществлено структурирование отобранного перечня лекарственных средств по АТС-классификации, составу, производственному признаку и виду лекарственной формы. По производственному признаку – большинство лекарственных средств зарубежного производства (68,25 %). Определено, что препараты исследуемого сегмента выпускаются исключительно в виде пероральных (таблеток, капсул, капель оральных, суспензий) лекарственных форм. Доминантными на отечественном фармацевтическом рынке являются оральные таблетки (64 %). На фармацевтическом рынке отсутствуют препараты данной группы с природными глинами и, в частности, глиной голубой.

Выводы. Доказано отсутствие на украинском рынке препаратов минеральных добавок с природными глинами отечественного производства, что свидетельствует о целесообразности внедрения на рынок новых отечественных препаратов минеральных добавок на основе природных глин и, в частности, глины голубой.

Ключевые слова: фармацевтический рынок; препараты минеральные добавки; глины природные; глина голубая

Вступ. Мінерали – це хімічні елементи, які необхідні для нормального функціонування людського організму. Вони поділяються на дві категорії: мікро- і макроелементи. Організм людини потребує макроелементів у великих кількостях, тоді як мікроелементи потрібні йому в незначних обсягах. Людина не може існувати без мінералів так само як і без вітамінів, білків, вуглеводів і жирів [1]. Адже всі найважливіші біохімічні процеси в організмі вимагають присутності цих компонентів. Наприклад, нестача йоду призводить до проблем зі щитоподібною залозою, що ми спостерігаємо, зокрема, в Західній Україні, де випадки ендемічного зобу – збільшення щитоподібною залози досить часті. Кальцій відповідає за здоров'я і формування кісткової тканини, волосся, нігтів та зубів. Дефіцит цинку гальмує процеси росту і нормально-го статевого і розумового розвитку дитини. Селен – це антиоксидантна система людини. Мікроелементи поділяються на основні, без яких неможлива нормальна життєдіяльність людини, додаткові (використовуються в організмі в дуже невеликих кількостях) і токсичні (що чинять шкідливий вплив на наш організм) [2].

Внаслідок виснаження ґрунту продукти харчування не містять необхідних людині мінералів у достатній кількості. До того ж відбувається додаткова втрата мінералів з продуктів за рахунок рафінування. А нестача мінералів у продуктах харчування призводить до їх нестачі в організмі. Крім того, дефіцит одного з мінералів може порушити баланс інших. Одним зі шляхів забезпечення організму необхідними йому компонентами є вживання препаратів мінеральних добавок [3].

Джерелом для створення препаратів мінеральних добавок виступають як штучні, так і природні мінеральні композиції [6]. Представниками останніх є глини та мінерали. Особливої уваги з цього приводу заслуговує глина блакитна. Блакитна глина являє собою унікальний екологічно чистий природний терапевтичний засіб. Вона містить у своєму складі магній, радій, залізо, кальцій, калій, кремній та інші необхідні організмові компоненти в формі солей, що дуже добре засвоюються організмом людини [7, 8]. Створення препаратів з даною природною діючою речовиною дозволить збагатити асортимент ефективних мінеральних добавок, присутніх на фармацевтичному ринку України [9].

Метою статті є проведення аналізу зареєстрованих лікарських засобів мінеральних добавок для

обґрунтування доцільності створення та організації виробництва нових вітчизняних препаратів на основі глини блакитної (кембрійської).

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були зареєстровані на фармацевтичному ринку України препарати мінеральних добавок. При дослідженні опрацьовували інформацію з «Державного реєстру лікарських засобів України» стосовно зареєстрованих в Україні ЕЛП, представлених на офіційному сайті (станом на 01.03.2020 р.), та даних електронного довідника «Компендіум–лікарські препарати» [4, 5], а також 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 препаратів та мінеральних добавок встановлено, що на вітчизняному ринку вони представлені 116 позиціями. Визначено, що наявні добавки згідно з АТС класифікацією належать до різних підгруп АТС групи А «Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм», підгруп А11 «Вітаміни» та А12 «Мінеральні добавки». У таблиці наведено дані щодо розподілу засобів всередині підгруп. На підставі даних внутрішньогрупового аналізу (табл., рис. 1) слід зазначити, що об'єкти вивчення нерівномірно розподілені між підгрупами.

Проаналізувавши препарати згідно з АТС-класифікацією, ми бачимо (рис. 1), що найбільша кількість позицій представлена препаратами з кальцієм (34,69 %) та магнієм (30,61 %). Менша кількість представлена препаратами йоду (8,06 %), калію (6,12 %) та селену (4,08 %), а найменша – фтору та цинку (по 2,04 %).

Аналіз розподілу препаратів з мінеральними речовинами за лікарськими формами (рис. 2) на українському ринку показав, що препарати досліджуваного сегменту випускаються виключно у вигляді пероральних (таблеток, капсул, капель оральных, суспензій) лікарських форм. Домінантними на вітчизняному фармацевтичному ринку є оральні таблетки (64 %). Наступну позицію після порошків займають розчини для ін'єкцій – 18 % від загальної кількості препаратів досліджуваного сегменту. В найменшій мірі представлені готові для застосування суспензії (2 %). Асортимент всіх інших лікарських форм представлений у рівних кількостях по 4 %.

Розподіл мінеральних добавок залежно від країни-виробника відображено на рис. 3. Відповідно до

Таблиця

Структура досліджуваних ЛЗ за АТС-класифікацією

АТС код	Фармакотерапевтична група	Кількість ЛП	Частка, %
A11 «Вітаміни»			
A11AA	Полівітаміни з мінералами	27	23,28
A11AB	Полівітамініні препарати з іншими добавками	20	17,24
A11EC	Комплекси вітамінів групи В з мінералами	8	6,91
A11JB	Вітаміни в комбінації з мінералами	4	3,45
A12 «Мінеральні добавки»			
A12A	Препарати кальцію	29	25,00
A12B	Препарати калію	3	2,57
A12C	Інші мінеральні добавки	25	21,55

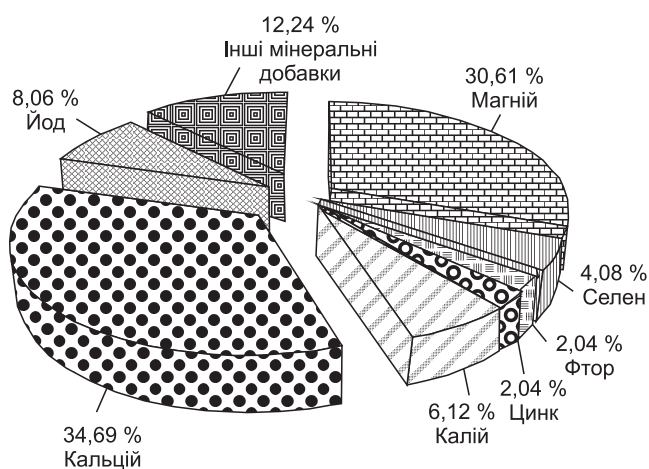


Рис. 1. Розподіл за діючою речовиною торгових найменувань лікарських препаратів мінеральних добавок, що відносяться до груп A11 «Вітаміни» та A12 «Мінеральні добавки»

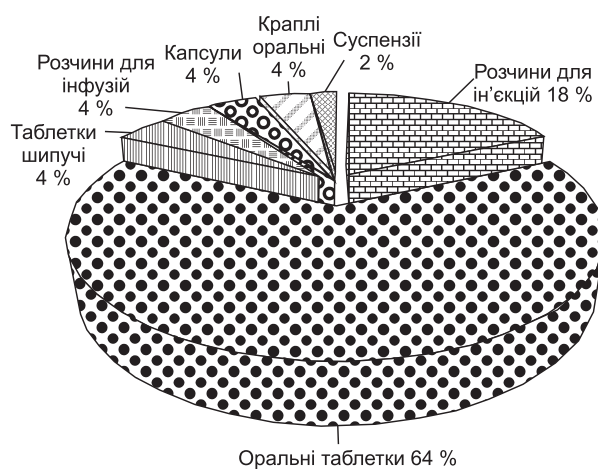


Рис. 2. Співвідношення лікарських форм зареєстрованих лікарських препаратів мінеральних добавок, що відносяться до груп A11 «Вітаміни» та A12 «Мінеральні добавки»

даних діаграми лівова частка з виробництва препаратів мінеральних добавок з мікро- та макроелементами належить закордонним виробникам (68,25 %). Вироблені в Україні мінеральні добавки становлять відповідно 31,75 %, і, на жаль, вони не охоплюють увесь спектр мікро- та макроелементів. Вітчизняні препарати представлені в основному таблетками та розчинами для ін'єкцій. Переважну більшість складають препарати, що містять солі калію, магнію та кальцію. Деякі торгові назви представлені у переліку кількома виробниками, зокрема «Аспаркам» та «Кальцію глюконат» виробляють ПАТ «ХФЗ «Чер-

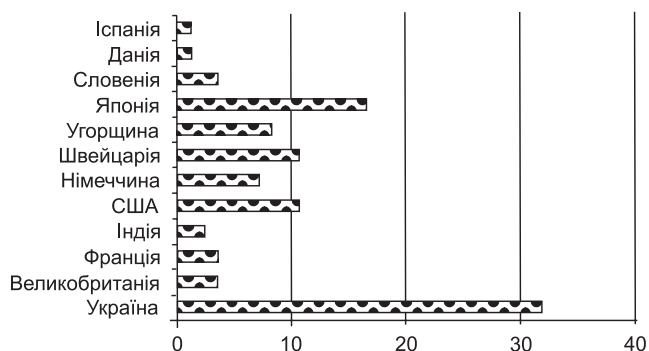


Рис. 3. Розподіл зареєстрованих лікарських препаратів мінеральних добавок, що відносяться до груп A11 «Вітаміни» та A12 «Мінеральні добавки», за країною-виробником

вона Зірка», ТОВ «ФК «Здоров'я», ТОФ «Юрія Фарм», Корпорація «Артеріум», ФК «Дарниця» (рис. 4). Закордонні препарати постачають фармацевтичні виробники з Японії («Takeda»), США («Unopharm»), Швейцарії («Alpen Pharma»), Угорщини («Beres Pharmaceuticals», «Gedeon Richter») та Німеччини («Bayer», «Woerwag Pharma»).

Привертає увагу відсутність на фармацевтичному ринку препаратів мінеральних добавок груп АТС-класифікації, що вивчалися, на основі природних глин,

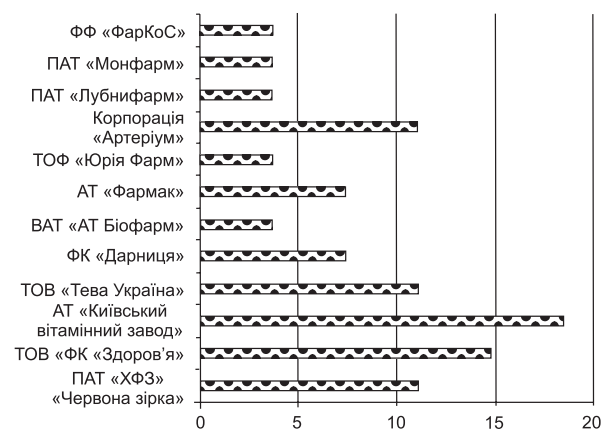


Рис. 4. Кількість пропозицій (%) зареєстрованих лікарських препаратів мінеральних добавок, що відносяться до груп A11 «Вітаміни» та A12 «Мінеральні добавки», вітчизняних виробників

у тому числі глини блакитної як вітчизняного, так і закордонного виробництва. Тому з огляду на поставлену мету досліджень та їх результати, очевидним є необхідність пошуку та впровадження засобів з природними глинами, передусім глини блакитної, у вигляді мінеральних лікарських препаратів вітчизняного виробництва. Україна багата даними природними мінеральними компонентами, а створення вітчизняних високоефективних засобів на базі вітчизняної мінеральної сировини дозволить збагатити фармацевтичний ринок високоефективними препаратами та мінеральними добавками, здатними забезпечити високу якість профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються нестачею мікро- та макроелементів в організмі людини.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Розглянуто асортимент зареєстрованих в Україні лікарських препаратів мінеральних добавок, що міс-

ять мікро- та макроелементи за АТС-класифікацією, походженням, складом, виробничою ознакою і видом лікарської форми.

2. Встановлено, що із загальної кількості зареєстрованих лікарських препаратів мінеральних добавок груп А11 «Вітаміни» та А12 «Мінеральні добавки» випускаються виключно у вигляді пероральних (таблеток, капсул, капель оральних, суспензій) лікарських форм. Від загальної кількості зареєстрованих лікарських препаратів мінеральних добавок вітчизняні складають 31,75 %, а зарубіжні – 68,25 %.

3. Доведена відсутність на українському ринку препаратів мінеральних добавок з природними глинами вітчизняного виробництва, що свідчить про доцільність упровадження на ринок нових вітчизняних препаратів мінеральних добавок на основі природних глин і, зокрема, глини блакитної.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. 10 ведущих причин смерти в мире. *Бюллетень Всемирной организации здравоохранения*. Женева, 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>. (дата обращения: 28.03.2020).
2. Артеменко П. Д., Посохова А. В., Тарасенко Г. А. Современные медико-биологические проблемы использования минеральных и органических энтеросорбентов в качестве компонентов биологически активных добавок к пище. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2009. № 1. С. 29–32.
3. Белоусов Ю. Б. Избранные лекции по клинической фармакологии. Москва : Медицинское информационное агентство, 2016. 584 с.
4. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/> (дата звернення: 15.07.2020).
5. Компендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. Москва : МОРИОН, 2015. 2270 с.
6. Паничев А. М. Литофагия: геологические, экологические и биомедицинские аспекты. Москва : Наука, 2011. 149 с.
7. Саркисянц Л. О., Скупневский С. В., Чопикашвили Л. В. Изучение возможности применения голубой глины в качестве средства эфферентной терапии. *Фундаментальные исследования*. 2015. № 1 (7). С. 1435-1438. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37986> (дата обращения: 28.03.2020).
8. Bergaya F., Lagaly G. General introduction: clays, clay minerals, and clay science. *Handbook of Clay Science*. Amsterdam : Elsevier, 2013. P. 1–19.
9. Rybachuk V. D., Ruban O. A. The marketing analysis of powders for application on the skin presented at the market of Ukraine. *News of Pharmacy*. 2020. № 1 (99). P. 46–50. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.20.3> (Date of access: 15.07.2020).

REFERENCES

1. 10 vedushchikh prichin smerti v mire. (2017). *Biulleten' Vsemirnoi organizatsii zdavookhraneniia*. Zheneva, Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru>.
2. Artemenko, P. D., Posokhova, A. V., Tarasenko H. A. (2009). *Tikhookeanskii meditsinskii zhurnal*, 1, 29–32.
3. Belousov, Yu. B. (2016). *Izbrannye lektsii po klinicheskoi farmakologii*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe ahenstvo, 584.
4. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n. d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua>.
5. Kovalenko, V. N. (Ed.). (2018). *Kompendum 2018 – lekarstvennye preparaty [Compendium 2018 – drugs]*. Kiev: MORION, 2270.
6. Panichev, A. M. (2011) *Litofahia: heolohicheskie, ekolohicheskie i biomeditsinskiye aspekty*. Moscow: Nauka, 149.
7. Sarkisants, L. O. Skupnevskii, S. V., Chopikashvili, L. V. (2015). *Fundamental'nye issledovaniia*, 1 (7), 1435-1438. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=37986>.
8. Bergaya, F., Lagaly, G. (2013). *General introduction: clays, clay minerals, and clay science. Handbook of Clay Science*. Amsterdam: Elsevier, 1–19.
9. Rybachuk, V. D., Ruban, O. A. (2020). *News of Pharmacy*, 1 (99), 46-50. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.20.3>.

Відомості про авторів:

Рибачук В. Д., кандидат фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7887-0298>

Берегова Т. І., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9592-1149>

Кубська М. О., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9937-7718>

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

Berehova T. I., student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9592-1149>

Kubaska M. O., student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9937-7718>

Сведения об авторах:

Рыбачук В. Д., кандидат фармац. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: v.d.rybachuk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7887-0298>

Береговая Т. И., студентка, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9592-1149>

Кубская М. О., студентка, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9937-7718>

Надійшла до редакції 21.04.2020 р.

Т. А. Германюк, Т. І. Івко, Я. В. Резнік

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Дослідження напрямків мінімізації витрат на лікування сезонної алергії в Україні

Сезонна алергія є поширеною патологією в усьому світі та провідною в структурі хвороб людини за соціально-економічними збитками. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ) в Україні рекомендує використання блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління для лікування даної патології.

Метою дослідження була раціоналізація вибору блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління для лікування сезонної алергії на основі аналізу мінімізації витрат.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження: Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ; дані Державного реєстру лікарських засобів України станом на січень 2020 р.; Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.01.2020 року; оптові ціни на лікарські засоби національного дистриб'ютора фармацевтичного ринку ТОВ «БаДМ» від 20.03.2020 р. згідно з даними щотижневика «Аптека». Методи дослідження: описовий аналіз, частотний аналіз, маркетинговий аналіз, фармако-епідеміологічний аналіз – АТС/ДДД-методологія, аналіз мінімізації витрат, розрахунок NNT-коефіцієнту.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що на фармацевтичному ринку України на початку 2020 року представлені 10 ЛЗ блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління за МНН та 92 – за торговими назвами (ТН), з них препарати іноземного виробництва складають 76,36 %, вітчизняного – 23,64 %. За АТС/ДДД-методологією виявлені значні коливання вартості ДДДів серед генериків досліджуваних ЛЗ від 0,72 грн до 49,57 грн. Аналіз мінімізації витрат для досліджуваних ЛЗ показав, що NNT-коефіцієнт для дезлоратадину складає 3,99; левоцетиризину – 3,58; лоратадину – 2,69; фексофенадину – 1,10; фенспіриду – 1,53; хіфенадину – 2,59; цетиризину – 1,49.

Висновки. Проведене дослідження показало, що економія коштів для лікування сезонної алергії може коливатися від 3100 грн до 304200 грн при виборі найдешевших генериків блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління.

Ключові слова: сезонна алергія; блокатори H1-гістамінових рецепторів II покоління; АТС/ДДД-методологія; аналіз мінімізації витрат

T. A. Germanyuk, T. I. Ivko, Ya. V. Reznik

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The study of ways to minimize the cost of treating seasonal allergy in Ukraine

Seasonal allergy is a common pathology throughout the world and is the leading one in the structure of human diseases in terms of socioeconomic losses. The Pharmacist's protocol for dispensing over-the-counter (OTC) drugs in Ukraine recommends the use of the II generation histamine H1 receptor blockers for the treatment of this pathology.

Aim. To rationalize the choice of blockers of H1-histamine receptors of the second generation for the treatment of seasonal allergies based on the cost minimization analysis.

Materials and methods. The research materials were the Pharmacist's protocol for dispensing over-the-counter medicines; data of the State Register of Medicines of Ukraine as of January 2020; the Register of wholesale prices for medicines as of January 15, 2020; wholesale prices for medicines of the national distributor of the pharmaceutical market BaDM LLC dated 03.20.2020 according to the weekly "Apteka". The following research methods were used: descriptive analysis, frequency analysis, marketing analysis, pharmaco-epidemiological analysis – ATC/DDD-methodology, cost minimization analysis, NNT-coefficient calculation.

Results and discussion. It was found that at the pharmaceutical market of Ukraine at the beginning of 2020, 10 drugs of blockers of the second generation H1-histamine receptors according to INN and 92 by the trade names (TN) were presented; of them foreign drugs were 76.36 %, domestic ones – 23.64 %. According to the ATC/DDD methodology, significant fluctuations from 0.72 UAH up to 49.57 UAH were revealed in the cost of DDDs among the generics of the drugs studied. The cost minimization analysis for the drugs studied showed that the NNT coefficient for desloratadine was 3.99; levocetirizine – 3.58; loratadine – 2.69; fexofenadine – 1.10; fenspiride – 1.53; chifenadine – 2.59; cetirizine – 1.49.

Conclusions. The study conducted has shown that the savings for the treatment of seasonal allergies can range from 3100 UAH up to 304200 UAH when choosing the cheapest generic blockers of H1-histamine receptors of the II generation.

Key words: seasonal allergy; blockers of H1-histamine receptors of the II generation; ATC/DDD-methodology; cost minimization analysis

Т. А. Германюк, Т. И. Ивко, Я. В. Резник

Винницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, Україна

Исследование направлений минимизации расходов на лечение сезонной аллергии в Украине

Сезонная аллергия является распространенной патологией во всем мире и ведущей в структуре болезней человека по социально-экономическим убыткам. Протокол провизора (фармацевта) при отпуске безрецептурных лекарственных средств (ЛС) в Украине рекомендует использование блокаторов H1-гистаминовых рецепторов II поколения для лечения данной патологии.

Целью исследования была рационализация выбора блокаторов H1-гистаминовых рецепторов II поколения для лечения сезонной аллергии на основе анализа минимизации затрат.

Материалы и методы. Материалы исследования: Протокол провизора при отпуске безрецептурных лекарственных средств; данные Государственного реестра лекарственных средств Украины по состоянию на январь 2020 г.; Реестр оптово-отпускных цен на лекарственные средства по состоянию на 15.01.2020 года; оптовые цены на лекарственные средства национального дистрибьютора фармацевтического рынка ООО «БадМ» от 20.03.2020 г. по данным еженедельника «Аптека». Методы исследования: описательный анализ, частотный анализ, маркетинговый анализ, фармако-эпидемиологический анализ – АТС/DDD-методология, анализ минимизации затрат, расчет NNT-коэффициента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что на фармацевтическом рынке Украины в начале 2020 года представлены 10 ЛС блокаторов H1-гистаминовых рецепторов II поколения по МНН и 92 – по торговым названиям (ТН), из них препараты иностранного производства составляют 76,36 %, отечественного – 23,64 %. По АТС/DDD-методологии выявлены значительные колебания стоимости DDDs среди генериков исследуемых ЛС от 0,72 грн до 49,57 грн. Анализ минимизации затрат для исследуемых ЛС показал, что NNT-коэффициент для дезлоратадина составляет 3,99; левоцетиризина – 3,58, лоратадина – 2,69; фексофенадина – 1,10; фенспирида – 1,53; хифенадина – 2,59; цетиризина – 1,49.

Выводы. Проведенное исследование показало, что экономия средств для лечения сезонной аллергии может колебаться от 3100 грн до 304200 грн при выборе более дешевых генериков блокаторов H1-гистаминовых рецепторов II поколения.

Ключевые слова: сезонная аллергия; блокаторы H1-гистаминовых рецепторов II поколения; АТС/DDD-методология; анализ минимизации затрат

Вступ. Сезонна алергія є поширеною патологією в усьому світі: за статистичними даними на сезонну алергію страждає кожна 5 людина у світі, тобто 20 % населення Землі, з них 5 % – доросле населення та 15 % – дитяче [1]. За даними ВООЗ прогнозується, що до 2025 року понад 50 % населення світу матиме прояви алергії [2]. За останні 30 років поширеність алергійних захворювань кожні 10 років подвоюється [3]. Алергічні захворювання посідають лідируючі позиції в структурі хвороб людини за соціально-економічним збитком, впливом на рівень здоров'я та якість життя пацієнтів [3].

Для лікування сезонної алергії використовуються антигістамінні препарати [3]. Протоколом провизора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів (ЛЗ) [4] рекомендовано для лікування сезонної алергії використовувати антигістамінні ЛЗ II покоління. Антигістамінні ЛЗ II покоління мають високу специфічність і спорідненість до H1-гістамінових рецепторів за відсутності впливу на серотонінові і М-холінорецептори, швидке настання клінічного ефекту (через 30-60 хв) і тривалий період дії (24-48 год), вони клінічно ефективні, не спричиняють збільшення маси тіла, мають менш виражений седативний ефект, а отже, не впливають на когнітивні функції у хворих, значно рідше спричиняють небажані побічні дії з боку центральної нервової системи [3].

Метою дослідження була раціоналізація вибору блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління для лікування сезонної алергії на основі аналізу мінімізації витрат. Завданнями дослідження були: аналіз

Протоколу провизора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ для лікування сезонної алергії; дослідження присутності блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління на фармацевтичному ринку України за МНН, торговими назвами (ТН) та виробниками; АТС/DDD-методологія досліджуваних ЛЗ; аналіз мінімізації витрат на лікування сезонної алергії, визначення NNT-коефіцієнту.

Матеріали та методи. Матеріали дослідження: протокол провизора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ [4]; дані Державного реєстру лікарських засобів України станом на січень 2020 р. [5]; реєстр оптово-відпускних цін твердих лікарських форм блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління станом на 15.01.2020 року на фармацевтичному ринку України [6]; оптові ціни на лікарські засоби національного дистриб'ютора фармацевтичного ринку ТОВ «БадМ» від 20.03.2020 р. згідно з даними щотижневика «Аптека» [7]. Методи дослідження: описовий аналіз, частотний аналіз, маркетинговий аналіз, фармако-епідеміологічний аналіз – АТС/DDD-методологія [8], аналіз мінімізації витрат, розрахунок NNT-коефіцієнту.

Розрахунки за методом «мінімізації витрат» проводяться за формулою [9, 10]:

$$CMA = C_1 - C_2,$$

де: CMA – показник різниці у витратах між двома схемами лікування; C_1 – прямі витрати при застосуванні найдорожчого методу лікування; C_2 – прямі витрати при застосуванні найдешевшого методу лікування.

Показник NNT розраховували за формулою:

$$NNT = C_1 / C_2,$$

де: NNT – показник відношення кількості хворих, пролікованих найдорожчим ЛП до кількості хворих, пролікованих найдешевшим ЛП за умови їх однакової ефективності; C_1 – прямі витрати на найдорожчий ЛП; C_2 – прямі витрати на найдешевший ЛП.

Результати та їх обговорення. Аналіз Протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ показав, що для лікування сезонної алергії рекомендовані Н1-гістамінові блокатори II покоління [4]. До блокаторів Н1-гістамінових рецепторів II покоління відносяться акривастин, біластин, дезлоратадин, ебастин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, фенспірид, хіфенадин, цетиризин, ципрогептадин [11, 12, 13].

Згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів України у січні 2020 року було встановлено наявність на фармацевтичному ринку України біластину, дезлоратадину, ебастину, левоцетиризину, лоратадину, фексофенадину, фенспіриду, хіфенадину, цетиризину, ципрогептадину. За ТН були присутні 92 ЛЗ, з них біластин мав 1 ТН, дезлоратадин – 19 ТН, ебастин – 4 ТН, левоцетиризин – 25 ТН, лоратадин – 19 ТН, фексофенадин – 9 ТН, фенспірид – 2 ТН, хіфенадин – 3 ТН, цетиризин – 9 ТН, ципрогептадин – 1 ТН.

Встановлено, що на фармацевтичному ринку України серед блокаторів Н1-гістамінових рецепторів II покоління іноземні виробники складають 76,36 %, вітчизняні – 23,64 %.

Блокатори Н1-гістамінових рецепторів II покоління для лікування сезонної алергії за міжнародною АТХ-класифікацією належать до наступних груп: фенспірид – до групи R03DX03, біластин – R06AX29, дезлоратадин – R06AX27, ебастин – R06AX22, левоцетиризин – R06AE09, лоратадин – R06AX13, фексофенадин – R06AX26, хіфенадин – R06AX31, цетиризин – R06AE07, ципрогептадин – R06AX02.

Співвідношення між кількістю ЛЗ з МНН дезлоратадин вітчизняного та іноземного виробництва складало 41,67 % : 58,33 %, відповідно; лоратадину – 40,91 % : 59,09 %; цетиризину – 11,11 % : 88,89 %, левоцетиризину – 10,71 % : 89,29 %. ЛЗ з МНН фенспірид був представлений лікарськими препаратами (ЛП) 100 % вітчизняного виробництва, тоді як ЛЗ з МНН біластин, ебастин, фексофенадин, хіфенадин та ципрогептадин були представлені ЛП 100% іноземного виробництва (рис. 1).

В результаті застосування АТC/DDD-методології встановлено, що вартість DDD біластину складає 6,87 грн (табл. 1).

Вартість DDD для ЛЗ з МНН дезлоратадин коливається від 2,83 грн до 11,29 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 2).

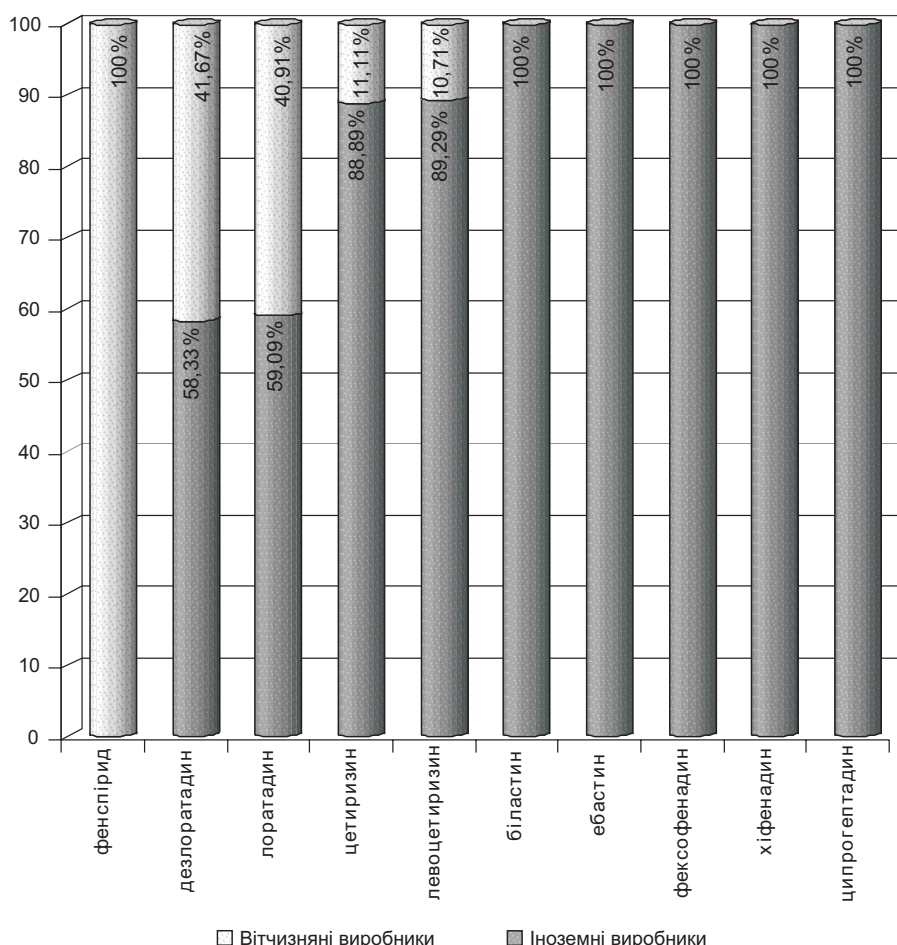


Рис. 1. Співвідношення вітчизняних та іноземних виробників блокаторів Н1-гістамінових рецепторів II покоління на фармацевтичному ринку України 2020 р.

Таблиця 1

Вартість DDD біластину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
НІКСАР® 20 мг таб. № 10	Менаріні-Фон Хейден ГмбХ Німеччина; А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л Італія; ФАЕС ФАРМА С.А. Іспанія	68,72	0,02	6,87
НІКСАР® 20 мг таб. № 30	Менаріні-Фон Хейден ГмбХ Німеччина; А.Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л Італія; ФАЕС ФАРМА С.А. Іспанія	206,15		6,87

Вартість DDD для ЛЗ з МНН левоцетиризину коливається від 2,00 грн до 7,16 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 3).

Вартість DDD для ЛЗ з МНН лоратадину коливається від 0,72 грн до 1,94 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 4).

Вартість DDD фексофенадину коливається від 3,13 грн до 3,44 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 5).

Вартість DDD для ЛЗ з МНН фенспіриду коливається від 7,69 грн до 11,80 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 6).

Встановлено, що вартість DDD хіфенадину коливається від 19,15 грн до 49,57 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 7).

Вартість DDD цетиризину коливається від 3,00 грн до 4,47 грн у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків (табл. 8).

Аналіз мінімізації витрат та розрахунок NNT-коефіцієнту був проведений для досліджуваних ЛЗ, крім ЛЗ з МНН ебастин та ципрогептадин, які на період дослідження були відсутні в Реєстрі оптово-відпускних цін ЛЗ України.

Дослідження 2-х генериків біластину показали, що DDD їх складала 6,87 грн (табл. 1). Розрахунок вартості 10-денного курсу лікування 1 хворого з сезонною алергією цим препаратом виявив, що десятиденний курс лікування 1 хворого потребує 68,70 грн, а 1000 хворих за 10 днів лікування витратять 68700 грн.

Було проведено аналіз генериків усіх включених у дослідження протиалергічних ЛЗ, і обрахована можлива економія фінансових ресурсів з урахуванням 10-денного курсу фармакотерапії 1000 хворих (рис. 2). При проведенні аналізу мінімізації витрат був обрахований NNT-коефіцієнт.

Таблиця 2

Вартість DDD дезлоратадину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
ЕДЕМ® 5 мг таб. № 30	ПАТ «Фармак», Україна	85,00	0,005	2,83
Дезлоратадин 5 мг таб. № 10	ПрАТ «Технолог», Україна	29,26		2,93
АЛЕРДЕЗ 5 мг таб. № 10	Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна	33,49		3,35
ЕРІДЕЗ-ДАРНИЦЯ 5 мг таб. № 10	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	35,05		3,51
ЕДЕМ® 5 мг таб. № 10	ПАТ «Фармак», Україна	40,00		4,00
ЕСЛОТИН 5 мг таб. № 30	УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш., Туреччина	124,17		4,14
ЛОРЕДЕС® 5 мг таб. № 20	Нобель Ілач Санаї Ве Тіджарет А.Ш. Санкалар Коуї 81100 м. Дюздже, Туреччина	83,25		4,16
АлергоМакс 5 мг таб. № 10	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна; ТОВ «Фармекс Груп», Україна	43,64		4,36
ХІТАКСА 5 мг таб. № 10	Дженефарм С.А., Греція	56,45		5,65
ДЕЗЛОРАТАДИН-АСТРАФАРМ 5 мг таб. № 10	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	60,00		6,00
ХІТАКСА 2,5 мг таб. № 10	Дженефарм С.А., Греція	56,45		11,29

Таблиця 3

Вартість DDD левоцетиризину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
ЦЕТРИМАК 5 мг таб. № 30	Маклеодс Фармасьютикалс Лімітед, Індія	60,05	0,005	2,00
Алерголік 5 мг таб. № 30	ПрАТ «Технолог», Україна	65,00		2,17
Ергоцетал 5 мг таб. № 30	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	68,00		2,27
Ергоцетал 5 мг таб. № 10	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	24,50		2,45
L-ЦЕТ® 5 мг таб. № 30	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД, Індія	80,45		2,68
L-ЦЕТ® 5 мг таб. № 100	КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД, Індія	267,82		2,68
Алерголік 5 мг таб. № 10	ПрАТ «Технолог», Україна	28,00		2,80
КОНТРАХІСТ АЛЕРДЖІ® 5 мг таб. № 10	Паб'яницький фармацевтичний завод Польфа А.Т., Польща. Заклад Фармацевтич- ний Адамед Фарма С.А., Польща	28,22		2,82
ЛЕВОЦЕТИРИЗИН- АСТРАФАРМ 5 мг таб. № 20	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	80,00		4,00
ЛЕВОЦЕТИРИЗИН- АСТРАФАРМ 5 мг таб. № 10	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	44,00		4,40
АЛЕРЗИН® 5 мг таб. № 14	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	87,04		6,22
АЛЕРЗИН® 5 мг таб. № 7	ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина	50,11		7,16

Таблиця 4

Вартість DDD лоратадину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
ЛОРАТАДИН 10 мг таб. № 100	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	72,00	0,01	0,72
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 20	ПАТ «Фармак», Україна	16,00		0,80
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 10	ПАТ «Фармак», Україна	9,00		0,90
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 20	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	18,90		0,95
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 10	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	9,70		0,97
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 500	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	485,00		0,97
ЛОРАТАДИН 0,01г таб. № 1000	ПрАТ «Лекхім-Харків», Україна	970,00		0,97
ЛОРАТАДИН-ДАРНИЦЯ 10 мг таб. № 10	ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна	10,72		1,07
ЛОРАТАДИН 10 мг таб. № 10	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	10,90		1,09
ЛОРАТАДИН 10 мг таб. № 10	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	12,00		1,20
Лоратадин-Здоров'я 10 мг таб. № 10	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна	17,00		1,70
ЛОРИЗАН® 10 мг таб. № 10	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	19,40		1,94

Таблиця 5

Вартість DDD фексофенадину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
ТИГОФАСТ-180 180 мг таб. № 30	Фламінго Фармасьютикалс Лтд., Індія	140,95	0,12	3,13
ФЕКСОФАСТ 120 мг таб. № 30	Мікро Лабс Лімітед, Індія	99,00		3,30
ТИГОФАСТ-120 120 мг таб. № 30	Фламінго Фармасьютикалс Лтд, Індія; Артура Фармасьютикалз Пвт.Лтд, Індія	99,49		3,32
ФЕКСОФАСТ 180 мг таб. № 30	Мікро Лабс Лімітед, Індія	155,00		3,44

Таблиця 6

Вартість DDD фенспіриду

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г*	Ціна DDD, грн
ІНСПІРОН® 80 мг таб. № 30	ПАТ «Київмедпрепарат», Україна	76,86	0,24	7,69
БронхоМакс 80 мг таб. № 30	ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я», Україна; ТОВ «Фармекс Груп», Україна	117,96		11,80

Примітка: * – враховуючи відсутність DDD у АТС/DDD-методології ВООЗ, було взято середню добову дозу, рекомендовану виробником [14, 15].

Таблиця 7

Вартість DDD хіфенадину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г*	Ціна DDD, грн**
ФЕНКАРОЛ® 50 мг таб. № 30	Олайнфарм (Латвія, Олайне)	287,19	0,1	19,15
ФЕНКАРОЛ® 25 мг таб. № 20	Олайнфарм (Латвія, Олайне)	150,45		30,09
ФЕНКАРОЛ® 10 мг таб. № 20	Олайнфарм (Латвія, Олайне)	99,14		49,57

Примітка: ** – вартість середніх добових доз була обрахована згідно з даними базового прайс-листа національного дистриб'ютора фармацевтичного ринку ТОВ «БадМ» від 20.03.2020 р. у зв'язку з відсутністю у реєстрі оптово-відпускних цін [7].

Таблиця 8

Вартість DDD цетиризину

Торгова назва ЛЗ	Виробник	Ціна 1 упаковки, грн	DDD, г	Ціна DDD, грн
Цетиризин – Астрафарм 10 мг таб. № 20	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	60,00	0,01	3,00
Цетиризин – Астрафарм 10 мг таб. № 10	ТОВ «АСТРАФАРМ», Україна	34,00		3,40
РОЛІНОЗ 10 мг таб. № 20	АВС Фармачеутичі С.п.А., Італія	89,45		4,47

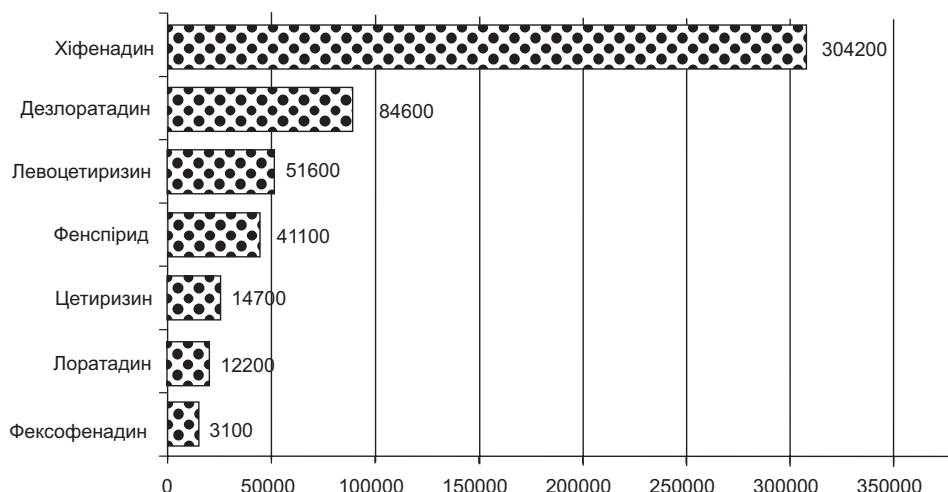


Рис. 2. Можлива економія коштів за 10-тиденний курс лікування 1000 хворих генериками, включеними у дослідження ЛП

Встановлено, що NNT-коефіцієнт склав для дезлоратадину 3,99, що означає, що за кошти, витрачені на лікування 1000 хворих найдорожчим генериком, можна пролікувати 3990 хворих, пролікованих найдешевшим генериком, а економія коштів за 10-тиденний курс лікування 1000 хворих найдешевшим генериком дезлоратадину може скласти 84600 грн. NNT-коефіцієнт левоцетиризину дорівнює 3,58; лоратадину – 2,69; фексофенадину – 1,10; фенспіриду

– 1,53; хіфенадину – 2,59; цетиризину – 1,49. Таким чином, економія коштів за 10-тиденний курс лікування 1000 хворих найдешевшим генериком може скласти для лоратадину 12200 грн, фексофенадину – 3100 грн, фенспіриду – 41100 грн, хіфенадину – 304200 грн, цетиризину – 14700 грн.

В результаті проведеного дослідження було встановлено, що можлива економія фінансових ресурсів при застосуванні блокаторів H1-гістамінових рецеп-

торів II покоління для лікування сезонної алергії коливається від 3100 грн до 304200 грн.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. При аналізі Протоколу провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних ЛЗ було встановлено, що для лікування сезонної алергії рекомендовані до застосування блокатори H1-гістамінових рецепторів II покоління: біластин, дезлоратадин, ебастин, левоцетиризин, лоратадин, фексофенадин, фенспірид, хіфенадин, цетиризин, ципрогептадин за МНН.

2. Дослідження присутності блокаторів H1-гістамінових рецепторів II покоління на фармацевтичному ринку України на початку 2020 р. виявило 10 ЛЗ за МНН та 92 – за ТН, з них препарати іноземного виробництва склали 76,36 %, вітчизняного – 23,64 %.

3. В результаті АТC/DDD-методології було встановлено, що вартість DDD дезлоратадину коливається від 2,83 грн до 11,29 грн; левоцетиризину – від 2,00 грн до 7,16 грн, лоратадину – від 0,72 грн до 1,94 грн; фексофенадину – від 3,13 грн до 3,44 грн; фенспіриду – від 7,69 грн до 11,80 грн; хіфенадину – від 19,15 грн до 49,57 грн; цетиризину – від 3,00 грн до 4,47 грн

у розрізі мінімальної та максимальної вартості генериків. Вартість DDD біластину складає 6,87 грн.

4. Аналіз мінімізації витрат для досліджуваних ЛЗ показав, що NNT-коефіцієнт для дезлоратадину складає 3,99; левоцетиризину – 3,58, лоратадину – 2,69; фексофенадину – 1,10; фенспіриду – 1,53; хіфенадину – 2,59; цетиризину – 1,49.

5. Економія коштів за 10-ти денний курс лікування 1000 хворих дезлоратадином може скласти 84600 грн; левоцетиризином – 51600 грн; лоратадином – 12200 грн; фексофенадином – 3100 грн; фенспіридом – 41100 грн; хіфенадином – 304200 грн; цетиризином – 14700 грн, тобто може коливатися від 3100 грн до 304200 грн: найменша економія може бути для ЛЗ з МНН фексофенадин, а найбільша – для ЛЗ з МНН хіфенадин.

6. Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні ретроспективного аналізу використання блокаторів H1-гістамінових рецепторів у клініці для лікування сезонної алергії, аналізу «витрати-ефективність».

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Алергічний риніт. URL: http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2017/2017_3_4_19.pdf (дата звернення: 22.08.2020).
2. Всесвітня організація охорони здоров'я. URL: <https://www.who.int/countries/ukr/ru/> (дата звернення: 22.08.2020).
3. Яковлева Л. В., Бердник О. Г., Гуртякова А. О. Аналіз асортименту, доступності й обсягів споживання антигістамінних лікарських засобів в Україні. *Фармацевтичний журнал*. 2018. № 1-2. С. 12–18.
4. Протокол провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів. Симптоматичне лікування алергії: Наказ МОЗ України від 11 жовтня 2013 року №875. URL: <https://dec.gov.ua/mtd/protokoly-provizora-farmaczevta/> (дата звернення: 22.08.2020).
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/> (дата звернення: 22.08.2020).
6. Реєстр оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 15.01.2020 року. URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknihcin-na-likarski-zasobi> (дата звернення: 22.08.2020).
7. Дані оптових цін на лікарські засоби національного дистриб'ютора фармацевтичного ринку ТОВ «БадМ» від 20.03.2020 р. URL: <https://pharmbase.com.ua/ru/> (дата звернення: 22.08.2020).
8. ATC/DDD Index 2020. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (Date of access: 22.08.2020).
9. Германюк Т. А., Івко Т. І. Методологія маркетингових, фармакоепідеміологічних та фармако-економічних досліджень. Вінниця: Твори, 2014. С. 14–23; 31–33.
10. Яковлева Л. В. Фармакоэкономика: навч. посіб. для студентів вищ. навч. закладів. Харків, 2009. С. 101–144.
11. Германюк Т. А., Бобрук В. П., Баланчук Т. І., Тихолаз С. І. Сучасні класифікації основних лікарських засобів: навч. посіб. Вінниця: Твори, 2018. С. 19–20.
12. Компендіум-2020. URL: <https://compendium.com.ua/> (дата звернення: 22.08.2020).
13. Справочник лекарственных средств VIDAL. URL: <https://www.vidal.ru/> (дата звернення: 22.08.2020).
14. Германюк Т. А., Івко Т. І. Оптимізація лікарського забезпечення хворих на цукровий діабет 2 типу на основі фармако-економічних досліджень: метод. рек. Київ: Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи, 2015. С. 9.
15. Ivko T., Germaniuk T., Bobritskaya L. The study of the Ukrainian pharmaceutical market of laxatives. *News of pharmacy*. 2017. № 1 (89). С. 43–44. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2145> (дата звернення: 22.08.2020).

REFERENCES

1. *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Alerhichnyi rinit*. Available at: http://www.lorlife.kiev.ua/rhinology/2017/2017_3_4_19.pdf.
2. *Vsesvitnia orhanizatsiia okhorony zdorov'ia*. Available at: <https://www.who.int/countries/ukr/ru/>.
3. Iakovlieva, L. V., Berdnyk, O. H., Hurtiakova, A. O. (2018). Analiz asortymentu, dostupnosti y obsiahiv spozhyvannia antyhistaminnykh likarskykh zasobiv v Ukraini. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 1-2, 12–18.
4. Nakaz MOZ Ukrainy vid 11 zhovtnia 2013 roku №875 «Protokol provizora (farmatsevtva) pry vidpusku bezretsepturnykh likarskykh zasobiv. Symptomatychne likuvannia alerhii». *dec.gov.ua*. Available at: <https://dec.gov.ua/mtd/protokoly-provizora-farmaczevta/>.
5. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.
6. *Reiestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby stanom na 15.01.2020 roku*. Available at: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknihcin-na-likarski-zasobi>.

7. *Dani optovoykh tsin na likarski zasoby natsionalnoho dystrybiutora farmatsevychnoho rynku TOV «BaDM» vid 20.03.2020 r.* Available at: <https://pharmbase.com.ua/ru/>.
8. *ATC/DDD Index 2020.* Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. Germaniuk, T. A., Ivko, T. I. (2014). *Metodolohiia marketynhovykh, farmakoepidemiolohichnykh ta farmako-ekonomichnykh doslidzhen.* Vinnytsia: Tvory, 14–23; 31–33.
10. Iakovlieva, L. V. (2009). *Farmakoekonomika.* Kharkiv, 101–144.
11. Germaniuk, T. A., Bobruk, V. P., Balanchuk, T. I., Tykholaz, S. I. (2018). *Suchasni klasyfikatsii osnovnykh likarskykh zasobiv.* Vinnytsia: Tvory, 19–20.
12. *Kompendium-2020.* URL: <https://compendium.com.ua/>.
13. *Spravochnik lekarstvennykh sredstv VIDAL.* URL: <https://www.vidal.ru/>.
14. Germaniuk, T. A., Ivko, T. I. (2015). *Optymizatsiia likarskoho zabezpechennia khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu na osnovi farmakoekonomichnykh doslidzhen.* Kyiv: Ukrainskyi tsentr naukovoï medychnoi informatsii ta patentno-litsenziinoï roboty, 9.
15. Ivko, T., Germaniuk, T., Bobritskaya, L. (2017). The study of the Ukrainian pharmaceutical market of laxatives. *News of pharmacy, 1 (89),* 43–44. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.17.2145>.

Відомості про авторів

Германюк Т. А., доктор мед. наук, професор кафедри фармації фармацевтичного факультету, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Івко Т. І., кандидат фармац. наук, доцент кафедри фармації фармацевтичного факультету, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Резнік Я. В., старший лаборант кафедри фармації фармацевтичного факультету, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова. E-mail: jareka1244@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7788-7186>

Information about authors:

Germaniuk T. A., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacy, Pharmaceutical faculty, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Ivko T. I. Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmacy, Pharmaceutical faculty, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Reznik Ya. V. senior laboratory assistant of the Department of Pharmacy, Pharmaceutical faculty, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya. E-mail: jareka1244@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7788-7186>

Сведения об авторах:

Германюк Т. А., доктор мед. наук, профессор кафедры фармации фармацевтического факультета, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Ивко Т. И., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармации фармацевтического факультета, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Резник Я. В., старший лаборант кафедры фармации фармацевтического факультета, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова. E-mail: jareka1244@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7788-7186>

Надійшла до редакції 27.05.2020 р.

М. В. Білоус, О. П. Шматенко, О. В. Галан

Українська військово-медична академія, Україна

Теоретичні аспекти використання логістичного аутсорсингу при організації медичного постачання у Збройних Силах України

Мета роботи полягає в дослідженні сутності поняття логістичного аутсорсингу у військовій сфері та проведенні порівняльного аналізу основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики України.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети дослідження проведено огляд закордонних і вітчизняних наукових джерел та чинної нормативно-правової бази. Під час виконання дослідження було використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Під час проведення оборонної реформи в нашій країні у Збройних Силах (ЗС) України активно впроваджується аутсорсинг. Згідно з наказом Міністерства оборони України від 11.10.2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України» аутсорсинг відноситься до заходів, спрямованих на ефективну організацію та виконання завдань логістичного забезпечення. Тому використання логістичного аутсорсингу при організації постачання медичної техніки та майна військовим частинам та медичним підрозділам ЗС України на теперішній час є актуальним напрямком оптимізації медичного забезпечення військ (сил) та потребує ретельного дослідження. В Україні термін «аутсорсинг» став фактично використовуватися лише у 90-ті роки минулого століття у цивільних галузях господарської діяльності, і фармацевтична галузь не є винятком. Впровадження і використання логістичної концепції до управління ресурсами дозволяють фармацевтичним підприємствам підвищити їх соціальну, екологічну та економічну ефективність. На теперішній час аутсорсинг у ЗС України використовується у продовольчому забезпеченні військовослужбовців. У медичній службі ЗС України аутсорсинг на даний час не впроваджено. Встановлено, що використання аутсорсингу в ЗС України може супроводжуватися низкою ризиків. Також проведено аналіз основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні.

Висновки. Отже, аутсорсинг слід розглядати як одну з основних логістичних стратегій, яка використовується у багатьох сферах логістичної діяльності вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Вивчення закордонних та вітчизняних досліджень свідчить про неоднозначність у визначенні сутності військового логістичного аутсорсингу та обсягу послуг, переданих стороннім організаціям. Разом з тим в останні роки спостерігається активне впровадження аутсорсингу у військовій сфері в багатьох країнах. Аналіз основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні показав необхідність розробки нормативно-правової бази, яка стандартизує взаємодію між Міністерством оборони України (замовником) та аутсорсером (приватним підприємством) і розробці стандартів надання послуг з логістичного аутсорсингу при організації медичного постачання ЗС України.

Ключові слова: Збройні Сили України; логістичне забезпечення; медичне постачання; аутсорсинг

M. V. Bilous, O. P. Shmatenko, O. V. Galan
Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

Theoretical aspects of using logistics outsourcing in the organization of medical supply of the Ukrainian Armed Forces

Aim. To study the essence of the concept of logistics outsourcing in the military sphere, conduct a comparative analysis of the main characteristics of military pharmaceutical logistics and civil pharmaceutical logistics in Ukraine.

Materials and methods. To achieve the goal of the study, the analysis of foreign and domestic scientific sources and the current legal documents was conducted. The methods of information retrieval, systematization, content analysis, comparison and generalization were used.

Results and discussion. Outsourcing is actively implemented in the Ukrainian Armed Forces during the defense reform in our country. Outsourcing refers to measures aimed at the effective organization and implementation of logistics tasks in accordance with the order of the Ministry of Defense of Ukraine dated 11.10.2016, No. 522 "On approval of the Basic Provisions for Logistic Support of the Ukrainian Armed Forces". Therefore, the use of logistics outsourcing to organize the supply of medical equipment and supplies to military units and medical units in the Ukrainian Armed Forces is now an urgent direction for optimizing the medical support of troops (forces) and requires careful research. In Ukraine, the term "outsourcing" was started actually to be used only in the 90s of the last century in the civilian sectors of the economy, as well as in the pharmaceutical sector. Today, the introduction and application of a logistics approach to resource management allows pharmaceutical companies to increase their social, environmental and economic efficiency. In the Ukrainian Armed Forces today, outsourcing is used in the food supply of the military personnel. Outsourcing is not currently used in the Medical Service of the Ukrainian Armed Forces. It has been found that the use of outsourcing in the Ukrainian Armed Forces can be accompanied by a number of risks. The analysis of the main characteristics of military pharmaceutical logistics and pharmaceutical logistics in Ukraine has been conducted.

Conclusions. Today, outsourcing should be considered as one of the main logistics strategies used by domestic pharmaceutical companies in many areas of their logistics activities. The study of foreign and domestic research indicates the ambiguity in determining the nature of military logistics outsourcing and the volume of services transferred to outsourcers. However, in recent years there has been an active introduction of outsourcing in the military sphere in many countries. The analysis of the main characteristics of military pharmaceutical logistics and civil pharmaceutical logistics in Ukraine has shown the need to develop a legal regulatory framework that standardizes the interaction between the Ministry of Defense of Ukraine (customer) and the outsourcer (private enterprise), as well as to develop the standards for the providing logistics outsourcing services for the organization of medical supplies in the Ukrainian Armed Forces.

Key words: *Ukrainian Armed Forces; logistical support; medical supply; outsourcing*

М. В. Белоус, А. П. Шматенко, А. В. Галан

Украинская военно-медицинская академия, Украина

Теоретические аспекты использования логистического аутсорсинга при организации медицинского снабжения в Вооружённых Силах Украины

Цель работы заключается в исследовании сущности понятия логистического аутсорсинга в военной сфере и проведении сравнительного анализа основных характеристик военно-фармацевтической логистики и гражданской фармацевтической логистики Украины.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели исследования проведен обзор зарубежных и отечественных научных источников, действующей нормативно-правовой базы. Во время выполнения исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, контент-анализа, сравнения и обобщения.

Результаты и их обсуждение. При проведении оборонной реформы в нашей стране в Вооруженных Силах (ВС) Украины активно внедряется аутсорсинг. Согласно приказу Министерства обороны Украины от 11.10.2016 г. № 522 «Об утверждении Основных положений логистического обеспечения Вооруженных Сил Украины» аутсорсинг относится к мерам, направленным на эффективную организацию и выполнение задач логистического обеспечения. Поэтому использование логистического аутсорсинга при организации поставок медицинской техники и имущества военным частям и медицинским подразделениям ВС Украины сейчас является актуальным направлением оптимизации медицинского обеспечения войск (сил), что требует тщательного исследования. В Украине термин «аутсорсинг» стал фактически использоваться только в 90-е годы прошлого века в гражданских отраслях хозяйственной деятельности, и фармацевтическая отрасль не является исключением. Внедрение и применение логистического подхода к управлению ресурсами позволяют фармацевтическим предприятиям повысить их социальную, экологическую и экономическую эффективность. В Вооружённых Силах Украины сегодня аутсорсинг используется в продовольственном обеспечении военнослужащих. В медицинской службе Вооружённых Сил Украины аутсорсинг в настоящее время не применяется. Установлено, что использование аутсорсинга в Вооружённых Силах Украины может сопровождаться рядом рисков. Также проведен анализ основных характеристик военно-фармацевтической логистики и гражданской фармацевтической логистики в Украине.

Выводы. Сегодня аутсорсинг следует рассматривать как одну из основных логистических стратегий, которая используется отечественными фармацевтическими предприятиями во многих сферах своей логистической деятельности. Изучение иностранных и отечественных исследований свидетельствует о неоднозначности в определении сущности военного логистического аутсорсинга и об объёме услуг, переданных аутсорсерам. Вместе с тем в последние годы наблюдается активное внедрение аутсорсинга в военной сфере во многих странах. Анализ основных характеристик военно-фармацевтической логистики и гражданской фармацевтической логистики в Украине показал необходимость в разработке нормативно-правовой базы, которая стандартизирует взаимодействие между Министерством обороны Украины (заказчиком) и аутсорсером (частным предприятием) и разработку стандартов предоставления услуг по логистическому аутсорсингу при организации медицинского снабжения Вооружённых Сил Украины.

Ключевые слова: *Вооруженные Силы Украины; логистическое обеспечение; медицинское снабжение; аутсорсинг*

Вступ. Під час проведення оборонної реформи в нашій країні у Збройних Силах (ЗС) України активно впроваджується аутсорсинг. Згідно з наказом Міністерства оборони України (МОУ) від 11.10.2016 р. № 522 «Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України» аутсорсинг відноситься до заходів, спрямованих на ефективну організацію та виконання завдань логістичного забезпечення. Оскільки медичне забезпечення є невід'ємною складовою логістичного забезпечення ЗС України, створення єдиної ефективної системи управління ресурсним забезпеченням військ (сил) є одним з важливих завдань, що стоїть перед Командуванням Медичних сил ЗС України [1].

Тому використання логістичного аутсорсингу при організації постачання медичної техніки та майна військовим частинам та медичним підрозділам у ЗС України на теперішній час є актуальним напрямком оптимізації медичного забезпечення військ (сил) та потребує ретельного дослідження.

Аналіз останніх досліджень військових учених дозволив дійти висновку, що питання впровадження логістичного аутсорсингу у ЗС України, інших складових сил безпеки та оборони є актуальними та мають широке коло обговорень.

Так, І. В. Павловський, В. В. Твердохлібов, О. М. Башкиров у своїй праці запропонували шляхи і засоби підвищення окремих показників якості складових під-

систем системи логістичного забезпечення ЗС України [2]. На їх думку серед логістичного аутсорсингу ІТ-аутсорсинг заслуговує найбільшої уваги в організації автоматизованого обліку і контролю руху матеріальних потоків озброєння і військової техніки та матеріально-технічних засобів.

Привертають увагу дослідження О. Нагорнічевського, який серед концептуальних засад державного управління у сфері матеріально-технічного забезпечення ЗС України запропонував застосувати досвід використання аутсорсингу західних країн для оптимізації забезпечення потреб ЗС України в мирний час та в особливий період [3].

Питанням функціонування системи логістики у збройних силах закордонних держав була присвячена праця О. В. Наконечного, який акцентує увагу на активному залученні німецьких комерційних структур, але з певними обмеженнями щодо виконання окремих завдань логістичного забезпечення участі військових контингентів Федеративної республіки Німеччини в миротворчих та антитерористичних операціях [4].

У свою чергу Р. І. Сапіга підкреслив, що тривалі контракти та однозначне визначення критеріїв якості логістичних послуг є основними умовами, щоб зовнішні надавачі послуг розширили свою ринкову пропозицію на специфічні послуги для ЗС України [5].

В. Саган та В. Василевський у своїй праці дійшли висновку, що для вдосконалення системи ресурсного забезпечення Державної прикордонної служби України потрібно звільнити її від дублюючих структур, а також від обслуговуючих та інших структур, функції яких можна перекласти на приватний сектор економіки, застосувавши досвід аутсорсингу [6].

Водночас, незважаючи на досить значну кількість праць наукового та практичного спрямування, залишається недостатньо вивченими питання використання логістичного аутсорсингу у медичній службі ЗС України, а саме при організації постачання військовим частинам та медичним підрозділам ЗС України медичної техніки та майна в контексті логістичного підходу.

Мета роботи полягає в дослідженні сутності поняття логістичного аутсорсингу у військовій сфері та проведенні порівняльного аналізу основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні.

Матеріали та методи. Для досягнення поставленої мети дослідження було проведено огляд закордонних і вітчизняних наукових джерел та чинної нормативно-правової бази. Під час виконання дослідження використані методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу, порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. В Україні термін «аутсорсинг» став фактично використовуватися лише у 90-ті роки минулого століття у цивільних галузях господарської діяльності, і фармацевтична галузь не є винятком. Аналіз джерел літератури показав походження терміну аутсорсинг (outsourcing) від англійсь-

ких слів *outside resources using*, що означає «використання зовнішніх ресурсів», але подальші тлумачення сутності аутсорсингу є різноманітними [7, 8]. У фармацевтичній енциклопедії аутсорсинг трактується як найм підприємством якого-небудь стороннього суб'єкта господарювання для виконання одного з видів своєї діяльності, який раніше виконувався ресурсами даного підприємства, або передавання допоміжних, підтримуючих чи супутніх функцій зовнішнім виконавцям (провайдер послуг), які спеціалізуються в конкретній галузі та володіють відповідними знаннями, досвідом, технічним оснащенням тощо [9]. Тобто під аутсорсингом можна розуміти винесення будь-яких допоміжних або навіть основних бізнес-процесів за організаційні та фізичні кордони компанії.

У межах цього дослідження необхідним стало звертання до загальнотеоретичних розробок, предметом яких було визначення сутності аутсорсингу.

Зокрема Т. С. Райкова у праці [7] дає визначення аутсорсингу як делегування певних функцій стороннім організаціям, які спеціалізуються на відповідних видах, переважно управлінської діяльності. Так, на її думку, у сфері маркетингу фармацевтичне підприємство може довірити зовнішній стороні виконання окремих маркетингових функцій: планування маркетингової діяльності, PR-підтримку та інші. В даному випадку використовується основний принцип аутсорсингу: «залишаю собі тільки те, що можу робити краще за інших, передаю зовнішньому виконавцеві те, що він робить краще за інших» [7].

О. А. Біловодська та Д. А. Латунова вважають, що сутність логістичного аутсорсингу визначається як процес делегування іншій стороні окремої логістичної функції або бізнес-процесу підприємства на довгостроковій контрактній основі для оптимізації діяльності підприємства та скорочення виробничо-технологічних, інтелектуальних та економічних витрат, а також відповідних ресурсів [10].

Таким чином, фармацевтичні підприємства зосереджують свою діяльність у спеціалізованій сфері, яка відіграє роль основного (ключового) виду діяльності, тобто «ключової компетенції», а інші, менш важливі функції вони часто передають іншим спеціалізованим підприємствам, оскільки аутсорсинг-послуги коштують дешевше, ніж підтримка усіх бізнес-процесів всередині фармацевтичного підприємства.

За оцінками Української логістичної асоціації в Україні тільки формується ринок логістичного аутсорсингу, але прогнозується надалі його зростання достатньо швидкими темпами близько 30-40 % на рік [11].

Слід підкреслити, що раніше аутсорсинг у практичній фармації фактично не був закріплений на законодавчому рівні, а тепер у п. 104 Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) чітко зазначено, що створена ліцензіатом система якості має га-

рантувати забезпечення контролю та огляд будь-якої зовнішньої (аутсорсингової) діяльності на всі види діяльності, що стосуються дистрибуції [12].

Впровадження аутсорсингу дає можливість при дотриманні необхідних умов іншим учасникам фармацевтичного ринку працювати безпосередньо з виробниками фармацевтичної продукції через невеликі оптові фірми. Це дозволить фармацевтичним виробникам заходити на регіональні ринки із значним здешевленням витрат на логістичні операції [8].

Отже, на теперішній час аутсорсинг слід розглядати як одну з основних логістичних стратегій, яка використовується у багатьох сферах логістичної діяльності вітчизняними фармацевтичними підприємствами. Рівні, види та можливу сферу використання логістичного аутсорсингу у цивільній фармації детально викладено у попередній праці [8].

Свою увагу в цьому дослідженні ми приділимо вивченню сутності військового логістичного аутсорсингу та проведенню порівняльного аналізу основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні.

Аналіз вітчизняних та закордонних досліджень показав неоднозначність у визначенні, сутності військового логістичного аутсорсингу та в обсязі послуг, переданих стороннім організаціям. Разом з тим простежується єдиний висновок, що ринок військового аутсорсингу в останні роки розширився в багатьох країнах, тому існують можливості для його подальшого зростання, особливо в області військової логістики [5, 13-15].

Невизначеність у термінології військового аутсорсингу спостерігається навіть у офіційних публікаціях країн-членів НАТО. Глосарій термінів та визначень НАТО AAP-6 (2018) (NATO Glossary of Terms and Definitions AAP-6 (2018)) не містить терміну аутсорсинг. Але у Спільній логістичній доктрині НАТО AJP-4 (B) (2018) (NATO Allied Joint Logistic Doctrine AJP-4(B) (2018)) у розділі фінансування (2.6.c) зазначено, що «Рада з питань політики та планування ресурсів погоджується на будь-який аутсорсинг військових можливостей у рамках домовленості про фінансування операцій та місій». Також у розділі 6, секція 4 «Contract support to operations» (підтримка операцій підприємствами) аутсорсинг розглядається як один з функціональних напрямків логістики [16, 17].

Тенденція до збільшення ринку військового аутсорсингу і прийняття на себе цивільними підприємствами тих видів діяльності, які традиційно виконували збройні сили, відмічається у збройних силах як Сполучених Штатів Америки, так і Великої Британії.

Так, наприклад, у Великобританії аутсорсинг військової логістики має коріння в реформі управління збройними силами Сполученого Королівства, яка відбувалась до 1950-1960-х років. Важливо відзначити, що на теперішній час основною причиною впровадження логістичного аутсорсингу є необхідність у подоланні розриву між політичними, стратегічними цілями і військовими ресурсами, а також у задоволенні технологічних потреб сучасних складних систем

озброєнь Великої Британії. Зарубіжні автори зазначають, що без логістичного аутсорсингу «у військових залишилися б прогалини в можливостях, що поставило б під загрозу успіх військової операції». Підкреслено, що аутсорсинг військової логістики є центральним аспектом британської оборонної політики. Також прогнозується, що цей аспект найближчим часом не зміниться, враховуючи надійність, яку приватні компанії, що є частиною ланцюга військових поставок, продемонстрували за останні кілька років [14].

У Польщі розвиток військового аутсорсингу було посилено трьома факторами: участю збройних сил Польщі у військових операціях за кордоном, процесом професіоналізації та трансформації системи військової логістики. У 2008 році Міністерство оборони Польщі офіційно затвердило програму, спрямовану на підвищення ролі укладення контрактів на підтримку польських збройних сил. Відповідно до програми потенційні області розвитку військового аутсорсингу включають у себе: логістику, юридичні консультації, адміністративні послуги, силовий захист і військову інфраструктуру [13].

Анджей Ліс (Andrzej Lis) у своєму дослідженні вбачає сутність військового аутсорсингу у процесі скорочення функцій збройних сил, які раніше були їх внутрішніми можливостями [13]. Автор зазначив, що «на відміну від США, у Польщі військовий аутсорсинг обмежений службою логістичного (матеріально-технічного) забезпечення (logistic support services), в той час як збройні служби безпеки і навчання, пов'язані з військовими операціями, залишаються військовими можливостями збройних сил Польщі».

Науковці з Республіки Беларусь, які займаються вивченням аутсорсингу у військовій сфері, відмічають, що аутсорсинг дозволить звільнити війська від виконання невластивих їм завдань. Можливою формою реалізації аутсорсингу в збройних силах Республіки Беларусь вбачається передача військовими частинами стороннім комерційним організаціям виконання наступних функцій: організація харчування особового складу; хлібовипікання; банно-пральне обслуговування; зберігання та оновлення запасів матеріальних засобів; виконання перевезень військових вантажів і військовослужбовців; забезпечення і заправка військової техніки паливно-мастильними матеріалами; вантажно-розвантажувальні роботи; торгово-побутове обслуговування; хімічна чистка і ремонт обмундирування та взуття; експлуатація будівель і споруд; утримання і прибирання території і службових приміщень; вивезення сміття; охорона окремих об'єктів військової частини; організація передплати на періодичні видання, доставка поштових відправлень і періодичних видань [15].

Привертають увагу і українські дослідження можливостей впровадження аутсорсингу у військову логістику. Так, у своїй праці Сапіга Р. І. визначив критерії вибору зовнішніх відносно військової логістичної системи постачальників логістичних послуг [5]

Таблиця

Порівняльний аналіз основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні

Характеристики	Військово-фармацевтична логістика	Фармацевтична логістика
Місія логістики	Медичне забезпечення військовослужбовців у повному обсязі з мінімальними затратами бюджетних коштів	Ринкова конкурентоспроможність
Критерії операцій	Безпека поставок	Мінімізація витрат
Фактор часу	Вищий пріоритет	Відповідно до принципу «точно в строк»
Рівень запасів	Визначено військовою нормативно-правовою базою України	Мінімальний
Закупівля витратних матеріалів	Пристосована до забезпечення потреб	Економічні критерії
Розподільча система	Відповідно до заявок військових частин та медичних підрозділів	Оптові та роздрібні канали
Вибір постачальників	Відповідно до нормативно-правової бази України	Згідно з ринковими критеріями
Аутсорсинг	Обмежена сфера	Повна шкала згідно з потребами фармацевтичного підприємства
Складські приміщення	Спеціалізовані	Універсальні
Упаковка	Особлива (спеціальна)	Ринкова
Планування застосування	План забезпечення	Прогноз ринку
Логістичні послуги	Вузький діапазон	Дуже широкий діапазон
Поставки матеріалів	Відповідно до укладених договорів	Діапазон, адаптований до виду фармацевтичного підприємства
Екологічні вимоги	Першорядне значення	Першорядне значення

та наголосив, що необхідним є визначення об'єктів та інфраструктури, критично важливих для національної безпеки незалежно від форм власності, і розробка процедур та умов їх функціонування, які вимагатимуть відповідного визначення у національному законодавстві та планах приватизації.

На сьогодні аутсорсинг у ЗС України використовується у продовольчому забезпеченні військовослужбовців. Зазначимо, що застосовується 2 різновиди аутсорсингу: послуги підприємств з повного циклу – це підвезення продуктів харчування, приготування їжі або послуги з поставки продуктів харчування. Зміни в системі продовольчого забезпечення військ спрямовані на досягнення повної сумісності зі стандартами НАТО [18]. У медичній службі ЗС України аутсорсинг на теперішній час не впроваджено.

На основі аналізу військової та цивільної логістики, викладеного у дослідженні, нами було проведено порівняльний аналіз основних характеристик військово-фармацевтичної логістики ЗС України та цивільної фармацевтичної логістики в Україні [13]. Результати аналізу представлені в таблиці.

Згідно з дослідженнями [15] впровадження аутсорсингу у військовій сфері має як переваги, так і певні недоліки. Зазначимо, що використання аутсорсингу в ЗС України також може супроводжуватися низкою ризиків:

- рівень професіоналізму співробітників аутсорсингової (приватної) компанії може виявитися недостатнім для виконання робіт або надання послуг належного рівня;

- наявність ризиків порушення зберігання та безпеки військового майна;
- можлива втрата контролю над виконуваними замовленнями (недостатність у військової частини важелів контролюючого, керуючого впливу на організацію, яка постачає послуги, що може призвести до зниження якості послуг і збільшення витрат). Так, наприклад, при несподіваній відмові від надання послуг аутсорсером МОУ зіштовхується з необхідністю пошуку нового виконавця, що тягне за собою часові і фінансові витрати;
- витік відомостей конфіденційного характеру, відомостей, що становлять державну таємницю, внаслідок надання права доступу сторонніх організацій і їх представників на територію військових об'єктів, до документів, інформації з обмеженим доступом та матеріальних цінностей військових організацій;
- ускладненість, а часто неможливість використання даного способу надання послуг поза місцем постійної дислокації військової частини в період навчання, виконання військовою частиною навчально-бойових та бойових завдань.

Слід підкреслити, що перш ніж орган управління медичною службою ЗС України вирішить, чи є необхідність у використанні аутсорсингу, потрібно встановити свої ключові компетенції (core competence). Вірно та виважено обрати той процес (або функцію), який можна передавати на аутсорсинг, що дозволить системний аналіз діяльності медичної служби ЗС України

(IDEF (ICAM Definition) стандарти) за методологією аналізу та проектування систем SADT (Structured Analysis and Design Technique), оскільки саме системний аналіз використовується для підвищення ступеня обґрунтованості рішень у складних (слабоструктурованих) системах.

Також для забезпечення якісного надання аутсорсингових послуг необхідна нормативно-правова база, що стандартизує взаємодію між замовником (МОУ) та аутсорсером (приватним підприємством) і розробку стандартів надання послуг з логістичного аутсорсингу при організації медичного постачання у ЗС України.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Аутсорсинг є однією з основних логістичних стратегій фармацевтичних підприємств у цивільній фармації.

2. Вивчення закордонних та вітчизняних досліджень свідчить про неоднозначність у визначенні сутності військового логістичного аутсорсингу та обсягу послуг, переданих стороннім організаціям. Разом

з тим в останні роки спостерігається активне впровадження аутсорсингу у військовій сфері в багатьох країнах.

3. Аналіз основних характеристик військово-фармацевтичної логістики та цивільної фармацевтичної логістики в Україні показав необхідність розробки нормативно-правової бази, яка стандартизує взаємодію між Міністерством оборони України (замовником) та аутсорсером (приватним підприємством), і розробки стандартів надання послуг з логістичного аутсорсингу при організації медичного постачання ЗС України.

Перспективу подальших досліджень у цьому напрямку вбачаємо у розробці методологічної основи формування науково-обґрунтованих пропозицій щодо впровадження логістичного аутсорсингу у практичну діяльність Командування Медичних сил ЗС України для удосконалення медичного постачання військових частин та медичних підрозділів ЗС України.

Конфлікт інтересів: відсутній

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про затвердження Основних положень логістичного забезпечення Збройних Сил України : Наказ Міністерства оборони України від 11.10.2016 р. № 522. URL: <http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboroni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html> (дата звернення: 09.05.2020).
2. Павловський І. В., Твердохлібов В. В., Башкиров О. М. Пропозиції щодо удосконалення системи логістичного забезпечення Збройних Сил України. *Озброєння та військова техніка*. 2017. № 1 (13). С. 50–54.
3. Нагорнічевський О. Концептуальні засади державного управління у сфері матеріально-технічного забезпечення Збройних Сил України в контексті національної безпеки. URL: http://www.lvivacademy.com/vidavnitstvo_1/edu_42/fail/27.pdf (дата звернення: 15.05.2020).
4. Наконечний О. В. Аналіз умов та факторів, що впливають на ефективність функціонування системи логістики сил оборони держави. *Системи управління, навігації та зв'язку*. 2019. Вип. 3 (55). С. 48–57. DOI: <https://doi.org/10.26906/SUNZ.2019.3.048> (дата звернення 15.05.2020).
5. Сапіга Р. І. Цивільний аутсорсинг військової логістики як чинник національної безпеки. URL: <http://ena.lp.edu.ua/bitstream/ntb/7846/1/17.pdf> (дата звернення: 09.05.2020).
6. Саган В., Василевський В. Аналіз особливостей логістичного забезпечення провідних держав світу. *Збірник наукових праць Національної академії Державної прикордонної служби України. Сер.: Військові та технічні науки*. 2017. № 1 (71). С. 211–225.
7. Райкова Т. С. Новейший маркетинг в фармации и его направления – раздел преподавания «Маркетинга в фармации» провизорам-интернам. *Запорожский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 159–163.
8. Логістичний аутсорсинг у фармації: теорія та практика / М. В. Білоус та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2017. № 3-4. С. 18–25.
9. Фармацевтична енциклопедія / НАН України, НАМН України, НФаУ ; ред. рада: В. П. Черних (голова) та ін. 3-тє вид., випр. та допов. Київ : МОРИОН, 2016. 1952 с.
10. Біловодська О. А., Латунова Д. А. Дослідження сутності логістичного аутсорсингу як чинника ефективного функціонування вітчизняних підприємств. *Бізнесінформ*. 2014. № 12. С. 485–489.
11. Проблеми та перспективи розвитку логістичного аутсорсингу в транспортній системі України / А. М. Пасічник та ін. *Управління проектами, системний аналіз і логістика. Сер.: Технічні науки*. 2014. Вип. 14. С. 146–159.
12. Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) : Постанова Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 р. № 929. URL: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-p> (дата звернення: 04.05.2020).
13. Lis A. Military out sourcing in Poland: lessons learned and prospects for further development. *JPM*. 2016. Vol. 7, № 2. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JPM.2016.008> (Date of access: 09.05.2020).
14. Kinsey C. Outsourcing Military Logistics and Security Services. The Case of the United Kingdom. URL: <https://www.routledgehandbooks.com/doi/10.4324/9781315613376.ch2> (Date of access: 09.05.2020).
15. Колб В. В., Кривчинов В. М. Аутсорсинг в военной сфере: преимущества и недостатки. URL: http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/90041/1/kolb_sbormik11_tom2.pdf (дата оброблення: 09.05.2020).
16. NATO Glossary of Terms and Definitions AAP-6. NATO Standardization Office. 2018. 264 p.
17. Allied Joint Logistic Doctrine for logistics AJP-4(B). 2018. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/778365/20190122-doctrine_nato_logistics_ajp_4.pdf (Date of access: 09.05.2020).
18. Гусляков Ю. На сьогодні продовольче забезпечення за новою системою здійснюється у 73 військових частинах ЗС України. URL: <http://www.mil.gov.ua/news/2019/03/15/na-sogodni-prodovolche-zabezpechennya-za-novoyu-sistemoyu-zdiysnyuetsya-u-73-vijskovih-chastinah-zs-ukraini-general-major-yurij-guslyakov/> (дата звернення: 09.05.2020).

REFERENCES

1. Nakaz Ministerstva oborony Ukrainy vid 11.10.2016 r. № 522 «Pro zatverdzhennia Osnovnykh polozhen lohystychnoho zabezpechen-
nia Zbroinykh Syl Ukrainy. *mil.gov.ua*. Available at: [http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboro-
ni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html](http://www.mil.gov.ua/ministry/normativno-pravova-baza/nakazi-ministra-oboro-
ni-ukraini/nakazi-ministerstva-oboroni-ukraini-za-2016-rik.html).
2. Pavlovskiy, I. V., Tverdokhlibov, V. V., Bashkyrov, O. M. (2017). *Ozbroiennia ta viiskova tekhnika*, 1 (13), 50–54.
3. Nahornichevskiy, O. Kontseptualni zasady derzhavnoho upravlinnia u sferi materialno-tekhnichnoho zabezpechennia Zbroinykh Syl
Ukrainy v konteksti natsionalnoi bezpeky. *lvivacademy.com*. Available at: [http://www.lvivacademy.com/vidavnistvo_1/edu_42/fail/27.
pdf](http://www.lvivacademy.com/vidavnistvo_1/edu_42/fail/27.
pdf) (data zvernennia: 15.05.2020).
4. Nakonechniy, O. V. (2019). *Systemy upravlinnia, navihatsii ta zviazku*, 3 (55), 48–57. doi: <https://doi.org/10.26906/SUNZ.2019.3.048>.
5. Sapiha, R. I. Tsyvilnyi autsorsynh viiskovoi lohistyky yak chynnyk natsionalnoi bezpeky. Available at: [http://ena.lp.edu.ua/bitstream/
ntb/7846/1/17.pdf](http://ena.lp.edu.ua/bitstream/
ntb/7846/1/17.pdf).
6. Sahan, V., Vasylevskiy, V. (2017). *Zbirnyk naukovykh prats Natsionalnoi akademii Derzhavnoi prykordonnoi sluzhby Ukrainy. Ser.:
Viiskovi ta tekhnichni nauky*, 1 (71), 211–225.
7. Raikova, T. S. (2008). *Zaporozhskii meditsinskii zhurnal*, 4, 159–163.
8. Bilous, M. V. et al. (2017). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3-4, 18–25.
9. Chernykh, V. P. et al. (Eds.). (2016). *Farmatsevtichna entsyklopediia*. 3rd ed. Kyiv: MORION, 1952.
10. Bilovodska, O. A., Latunova, D. A. (2014). *Biznesinform*, 12, 485–489.
11. Pasichnyk, A. M. et al. (2014). *Upravlinnia proektamy, systemnyi analiz i lohistyka. Ser.: Tekhnichni nauky*, 14, 146–159.
12. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 30.11.2016 r. № 929 «Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi
diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim
aktivnykh farmatsevtichnykh inhredientiv)». *zakon2.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-p>.
13. Lis, A. (2016). Military outsourcing in Poland: lessons learned and prospects for further development. *JPM*, 7 (2). Available at: [https://
pdfs.semanticscholar.org/cca6/a2ed890c51873c51c0ff3c8dd9f677f29b18.pdf](https://
pdfs.semanticscholar.org/cca6/a2ed890c51873c51c0ff3c8dd9f677f29b18.pdf).
14. Kinsey, C. *Outsourcing Military Logistics and Security Services. The Case of the United Kingdom*. Available at: [https://www.routledge-
handbooks.com/doi/10.4324/9781315613376.ch2](https://www.routledge-
handbooks.com/doi/10.4324/9781315613376.ch2).
15. Kolb, V. V., Krivchikov, V. M. *Autsorsing v voennoi sfere: preimushchestva i nedostatki*. Available at: [http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/90041/1/
kolb_sbornik11_tom2.pdf](http://elib.bsu.by/bitstream/123456789/90041/1/
kolb_sbornik11_tom2.pdf).
16. *NATO Glossary of Terms and Definitions AAP-6*. (2018). NATO Standardization Office, 264.
17. *Allied Joint Logistic Doctrine for logistics AJP-4(B)*. (2018). Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/
system/uploads/attachment_data/file/778365/20190122-doctrine_nato_logistics_ajp_4.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/
system/uploads/attachment_data/file/778365/20190122-doctrine_nato_logistics_ajp_4.pdf).
18. Husliakov, Yu. *Na sohodni prodovolche zabezpechenia za novoiu systemoiu zdiisniuietsia u 73 viiskovykh chastynakh ZS Ukrainy*.
Available at: [http://www.mil.gov.ua/news/2019/03/15/na-sogodni-prodovolche-zabezpechennya-za-novoyu-sistemoyu-zdiisnyuetsya-
u-73-vijskovih-chastinah-zs-ukraini-general-major-yurij-guslyakov/](http://www.mil.gov.ua/news/2019/03/15/na-sogodni-prodovolche-zabezpechennya-za-novoyu-sistemoyu-zdiisnyuetsya-
u-73-vijskovih-chastinah-zs-ukraini-general-major-yurij-guslyakov/).

Відомості про авторів:

Білоус М. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Шматенко О. П., доктор фармац. наук, професор, начальник кафедри військової фармації, полковник медичної служби

Збройних Сил України, Українська військово-медична академія. E-mail: mavad@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Галан О. В., старший викладач кафедри військової фармації, полковник медичної служби у відставці,

Українська військово-медична академія. E-mail: galan1968@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>

Information about authors:

Bilous M. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Shmatenko O. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Military Pharmacy, colonel of the medical service of the

Ukrainian Armed Forces, Ukrainian Military Medical Academy. E-mail: mavad@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Galan O. V., senior lecturer of the Department of Military Pharmacy, retired colonel of the medical service, Ukrainian Military Medical Academy.

E-mail: galan1968@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>

Сведения об авторах:

Белоус М. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия.

E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Шматенко А. П., доктор фармац. наук, профессор, начальник кафедры военной фармации, полковник медицинской

службы Вооружённых Сил Украины, Украинская военно-медицинская академия. E-mail: mavad@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6145-460X>

Галан А. В., старший преподаватель кафедры военной фармации, полковник медицинской службы в отставке,

Украинская военно-медицинская академия. E-mail: galan1968@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0005-5699>

Надійшла до редакції 25.07.2020 р.

І. С. Казакова, В. О. Лебединець, В. С. Казакова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Проблематика стандартизації лікарських косметичних засобів в Україні

Метою роботи є аналіз проблематики термінології і класифікації лікарських косметичних засобів, а також формування сучасних концептуальних підходів до їх стандартизації і визначення раціональних шляхів розвитку цього напрямку діяльності в Україні.

Матеріали та методи. В якості інформаційних матеріалів використовували наукові публікації, електронні бази даних Державного реєстру лікарських засобів України, щотижневика «Аптека» та довідника «Компендіум», а також результати власних досліджень. Застосовано методи: аналітичний, порівняльний, контент-аналізу та узагальнення інформації.

Результати та їх обговорення. Узагальнено зарубіжний досвід правового визначення та класифікації лікарських косметичних засобів. Визначені основні проблеми, пов'язані зі стандартизацією лікарських косметичних засобів в Україні. Запропоновано критерії сегментування лікарських косметичних засобів. Наведено пропозиції щодо визначення основних понять і термінів, запропоновано моделі класифікацій лікарських косметичних засобів за низкою їх специфічних властивостей і характеристик.

Висновки. Запропоновані підходи до уніфікації термінології та удосконалення класифікації лікарських косметичних засобів, що є необхідною умовою для їх належної стандартизації з метою забезпечення якості, безпеки та ефективності для споживачів. Доведено доцільність застосування концептуальних підходів до забезпечення якості лікарських косметичних засобів впродовж усього їх життєвого циклу.

Ключові слова: лікарські косметичні засоби; косметичний ринок; термінологія; класифікація; стандартизація; якість

I. S. Kazakova, V. O. Lebedynets, V. S. Kazakova
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Issues of standardization of medicinal cosmetics in Ukraine

Aim. To make an analysis of issues of the terminology and classification of medicinal cosmetics (MC) with the aim of forming modern conceptual approaches to MC standardization and determining the current trends and ways of further development of this area in Ukraine.

Materials and methods. Scientific publications, electronic databases of the State Register of Medicinal Products of Ukraine, the weekly "Apteka" and Compendium reference book, as well as the results of the own research were used as informational materials. Such methods as analytical, comparative, content analysis and generalization of information were applied.

Results and discussion. The foreign experience of the legal definition and classification of medicinal cosmetics has been systematized. The main problems associated with the standardization of medicinal cosmetics in Ukraine have been identified. Criteria for segmentation of medicinal cosmetics have been proposed. The basic concepts and terms are given; their definitions have been proposed; models of classification of medicinal cosmetic products based on a number of their specific characteristics have been developed.

Conclusions. The terminology unification has been proposed; the classification of medicinal cosmetics has been improved. It is a prerequisite for their standardization in order to ensure quality, safety and effectiveness for the consumer. It has been proven that it is expedient to develop conceptual approaches to ensure the quality of medicinal cosmetics throughout their entire life cycle.

Key words: medicinal cosmetics; cosmetic market; terminology; classification; standardization; quality

І. С. Казакова, В. О. Лебединець, В. С. Казакова
Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения Украины

Проблематика стандартизации лекарственных косметических средств в Украине

Целью работы является анализ проблематики терминологии и классификации лекарственных косметических средств с целью формирования современных концептуальных подходов к их стандартизации и определение актуальных тенденций и путей дальнейшего развития этого направления деятельности в Украине.

Материалы и методы. В качестве информационных материалов использовали научные публикации, электронные базы данных Государственного реестра лекарственных средств Украины, еженедельника «Аптека» и справочника «Компендиум», а также результаты собственных исследований. Применены методы: аналитический, сравнительный, контент-анализа и обобщения информации.

Результаты и их обсуждение. Систематизирован зарубежный опыт правового определения и классификации лекарственных косметических средств. Определены основные проблемы, связанные со стандартизацией лекарственных косметических средств в Украине. Предложены критерии сегментации лекарственных косметических средств. Приведены основные понятия и термины, предложены их определения, разработаны модели классификаций лекарственных косметических средств по ряду их специфических характеристик.

Выводы. Предложена унификация терминологии, проведено усовершенствование классификации лекарственных косметических средств, что является необходимым условием для их стандартизации с целью обеспечения качества, безопасности и эффективности для потребителя. Доказана целесообразность в направлении разработки концептуальных подходов по обеспечению качества лекарственных косметических средств в течение всего их жизненного цикла.

Ключевые слова: *лекарственные косметические средства; косметический рынок; терминология; классификация; стандартизация; качество*

Вступ. В аптечному асортименті впродовж останніх 3-х років частка косметичних засобів (КЗ) залишається стабільною на рівні 3,6 % [1]. Особливою категорією косметичних товарів аптечного асортименту продовжує залишатися лікарська косметична продукція, призначена в основному для застосування в дерматології. Традиційні КЗ призначені для поліпшення зовнішнього вигляду шкіри шляхом безпосереднього нанесення. У той же час розвиток косметології як складової системи охорони здоров'я спричинив виникнення сучасного напрямку її еволюції – дерматокосметики, що за визначеннями зарубіжних дослідників є галуззю дерматології, яка використовує косметику для лікування шкірних захворювань. На теперішній час доведена перспективність сполучення косметичного догляду за шкірою та її дерматологічного лікування при різноманітних патологічних станах. Фахівці рекомендують використовувати лікарські косметичні засоби (ЛКЗ) для підтримки естетичного вигляду шкіри як важливого доповнення до фармакологічного лікування. КЗ із лікувальним ефектом використовують, наприклад, з метою захисту шкіри від сонячних променів, запобігання її сухості, профілактики та усунення наслідків старіння, лікування запальних захворювань шкіри різної етіології (таких як фурункульоз, атопічний дерматит, псоріаз, себореїний дерматит, розацеа тощо) [2]. Згаданий сегмент лікарських засобів входить до топ-10 перспективних терапевтичних напрямів за обсягами продажів на світовому ринку. Темпи приросту цієї категорії аптечної продукції наступними роками оцінюються у 13 % на рік [3].

Однак попри широке застосування ЛКЗ, на теперішній час на вітчизняному фармацевтичному ринку продовжує залишатися низка невирішених проблемних питань, найбільш нагальним серед яких є запровадження системи технічного регулювання обігу ЛКЗ. Така система, зокрема, передбачає уніфікацію основних понять у відповідній сфері, застосування зручної і наочної класифікації широкого різноманіття підконтрольних засобів за певними науково обґрунтованими принципами, а також застосування єдиних показників, методик і критеріїв оцінки якості ЛКЗ та їх ефективності.

В Україні наразі практично відсутнє правове обґрунтування та законодавче визначення підходів до класифікації ЛКЗ, не запроваджені необхідні норма-

тивно-правові документи із зазначених питань, не розроблені специфічні критерії та методи оцінки якості, безпеки та ефективності сучасних ЛКЗ тощо.

Аналіз результатів наукових досліджень відповідно до зазначеної тематики свідчить, що певна увага приділяється дослідженням проблем регламентування вимог до сучасних КЗ [4-7], аналізу косметичного ринку України та тенденціям його розвитку [4, 7], питанням запровадження систем управління якістю на підприємствах з виробництва КЗ тощо [8, 9]. Однак, до цього часу питання технічного регулювання обігу продукції косметичного призначення залишається не вирішеним, що певною мірою пов'язано із відсутністю концептуальних підходів до її стандартизації.

Косметичний ринок України відрізняється великим асортиментом продукції для догляду за шкірою та її придатками, представленим різноманітними формами випуску і спектром дії КЗ. Особливою категорією продукції, якій властиві як косметичні, так і фармакотерапевтичні ефекти, є ЛКЗ, статус яких регламентований Законом України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 № 123/96-ВР. Враховуючи зростаючий попит на таку категорію препаратів та перспективи зростання затребуваності на фармацевтичному ринку [10, 11], актуальною є проблематика забезпечення якості, безпеки та ефективності ЛКЗ для споживачів. Вирішення зазначених проблем залежить від впровадження належної системи термінології та класифікації, яка має відповідати міжнародним стандартам та сучасному рівню розвитку світової косметичної індустрії. Зазначена тематика мало досліджена вітчизняними науковцями, а беручи до уваги сучасну тенденцію до стрімкого поширення на світових ринках багатофункціональних КЗ із широким спектром не тільки косметичної, але й лікувально-профілактичної дії, набуває особливої актуальності.

Варто окремо зазначити, що невизначеність концептуальних підходів до формування основних термінів і понять у сфері обігу КЗ, відсутність їх правового обґрунтування викликають появу низки таких визначень як «квазіпрепарати», «космецевтики», «дерматокосметика», що спотворюють сутність ЛКЗ, вводять споживача в оману щодо реального призначення та ефективності косметичного продукту. Також неправове декларування призначення КЗ як такого, що має лікувально-профілактичні властивості, та його подальше використання як лікарського засобу, можуть

привести до виникнення серйозних побічних реакцій. Визначення юридичного статусу ЛКЗ є запорукою їх ефективного та безпечного застосування пацієнтом.

Метою роботи став аналіз проблематики термінології та класифікації ЛКЗ з метою формування сучасних концептуальних підходів до їх стандартизації та визначення актуальних тенденцій і шляхів подальшого розвитку цього напрямку діяльності в Україні.

Матеріали та методи. В якості інформаційних матеріалів використовували наукові публікації, електронні бази даних Державного реєстру лікарських засобів України, щотижневика «Аптека» та довідника «Компендіум», а також результати власних досліджень. Застосовано методи: аналітичний, порівняльний, контент-аналізу та узагальнення інформації.

Результати та їх обговорення. Першочерговим етапом роботи було дослідження досвіду застосування понять «косметичні засоби», «лікарські косметичні засоби» та їх законодавчого визначення в різних країнах світу. Аналіз нормативної бази та фахових публікацій за зазначеною тематикою [12-15] довів, що проблематика визначення статусу косметичного продукту та його уніфікація актуальні для США, країн Європейського Союзу та Азії із розвинутим косметичним ринком. Дані аналізу представлені у табл. 1.

Як свідчать результати досліджень, у різних країнах світу підходи до визначення статусу КЗ та їх класифікація достатньо різноманітні. Переважна більшість країн визнає категорію «лікарських косметичних засобів». У США, Індії, Японії, косметичний ринок яких відрізняється динамічним розвитком, представлена така категорія КЗ, які мають як косметичні, так і лікувальні властивості. Такі засоби у США та Індії визначаються як ЛКЗ, у Японії – як «квазі-препарати». У Китаї законодавча база передбачає категорію КЗ спеціального призначення, які здатні поєднувати косметичний та лікувальний ефекти.

Підхід до визначення статусу ЛКЗ та їх стандартизації базується на наступних загальних критеріях: наявності у них спільного об'єкту впливу (шкіри та її придатків), присутності в їх складі лікарських речовин у певній концентрації, які обумовлюють терапевтичну дію поряд із косметичною. Такі ознаки притаманні продукції з догляду за шкірою – сонцезахисним кремам, кремам депігментуючим, кремам для усунення зморшок, засобам для лікування акне, засобам із догляду за волоссям (шампуням для усунення лупи, фарбам для волосся, засобам для їх росту та хімічної завивки), антиперспірантам, милам антибактеріальним, засобам із догляду за порожниною

Таблиця 1

Аналіз стану регламентування статусу КЗ та ЛКЗ в країнах світу

Регіон / країна	Законодавча база	Визначення статусу косметичних засобів	Визначення статусу лікарських косметичних засобів
1	2	3	4
Країни ЄС	Регламент (ЄС) № 1223/2009 Європейського парламенту і Європейської Ради щодо косметичної продукції, 2009 р.	Будь-яка речовина або суміш, призначена для нанесення на різні зовнішні ділянки тіла людини (епідерміс, систему волоссяного покриву, нігті, губи та зовнішні статеві органи) або на зуби та слизову оболонку ротової порожнини, виключно або переважно з тим, щоб очистити їх, ароматизувати їх, змінювати їхній зовнішній вигляд, захищати їх, зберігати в доброму стані або коригувати запах тіла	Відсутнє
США	Федеральний Закон про харчові продукти, лікарські засоби та косметичні вироби (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act), (FD & C Act, sec. 201 (i) частина 21, глава IX, підрозділ VI, 1938 р.	Вироби, призначені для втирання, наливання, розбризкування або розпилення, введення або іншого нанесення на людський організм для очищення, прикраси, підвищення привабливості або зміни зовнішнього вигляду	Продукт підлягає регулюванню в якості лікарського засобу відповідно до розділу 201 (g) Закону у разі, якщо він відповідає встановленим законом визначенням косметичного засобу і також призначений для впливу на структуру або будь-яку функцію людського організму, або призначений для використання в діагностиці, лікуванні, пом'якшенні або профілактиці захворювань. Види ЛКЗ: для лікування лупи, себореїного дерматиту, псоріазу; для лікування акне; сонцезахисні засоби; мила антибактеріальні; антиперспіранти; зубні пастки зі фтором

Продовження табл. 1

1	2	3	4
Китай	Положення про гігієнічний нагляд за косметичними засобами, 1989 р. 03.01.2020 р. Державна Рада Китаю прийняла Постанову щодо косметичного нагляду та адміністрування (Регламент косметичного нагляду та адміністрування) (CSAR))	Продукти, дія яких може поширюватися на зовнішню поверхню людського тіла (шкіру, волосся, нігті, губи), зуби і слизову оболонку порожнини рота з метою очищення, захисту, прикраси, дезодорації і зберігання в доброму стані шляхом розмазування, розпилення або інших подібних методів. Косметичні засоби розглядають як косметику не спеціального (загального) призначення (Non-SUC): засоби по догляду за шкірою, засоби по догляду за волоссям, засоби по догляду за нігтями, косметика і парфумерія	Косметика спеціального призначення (SUC) включає такі продукти, як засоби для росту волосся, фарби для волосся, засоби для хімічної завивки волосся, засоби для депіляції, засоби для догляду за грудьми, засоби для схуднення, дезодоранти, засоби для видалення веснянок, сонцезахисні і відбілюючі засоби. Деякі продукти можуть відноситися до категорій косметики або ліків. Відповідна класифікація залежить від їх складу. Мило, зубна паста та чистильні засоби для порожнини рота не вважають косметикою
Японія	Закон про фармацевтичну діяльність № 96, 2002 р.	Вироби з м'яким впливом на організм людини, які призначені для нанесення на тіло людини за допомогою втирання, розбризкування або іншими способами, з метою очищення, прикраси та підвищення привабливості, зміни зовнішнього вигляду або збереження шкіри, волосся в доброму стані	Лікувальна косметика (квасіпрепарати) представлена наступними видами продукції: засоби для відбілювання шкіри; сонцезахисні засоби; засоби для лікування акне; мило антибактеріальне; засоби для усунення зморшок. Класифікуються як «біологічні препарати», до яких відносяться: лікарські засоби, квазі-препарати, косметичні засоби або медичне обладнання, що використовує матеріали, отримані з людського або інших організмів (виключаючи рослини), такі як сировинні або пакувальні матеріали, які позначені в якості таких, які вимагають особливих заходів обережності з точки зору суспільного здоров'я і гігієни
Індія	Закон про медикаменти і косметику (Drugs and Cosmetics Act, 1940) доповнений у 1945 р. переліком правил (Drug and Cosmetic Rules, 1945 р.	Будь-який виріб, призначений для втирання, наливання, розбризкування або розпилення, введення в людське тіло або будь-яку його частину іншим чином для чищення, прикраси. Сприяючи привабливості або змінюючи зовнішній вигляд, включає будь-яку речовину, призначену для використання в якості компонента КЗ	Продукти, що відповідають визначенню косметичного засобу і використовуються для лікування або профілактики захворювань, чи впливають на структуру або функції людського організму. Повинні відповідати вимогам як до лікарських, так і до косметичних засобів. Види продукції: препарати для засмаги, призначені для захисту від сонячних опіків; антиперспіранти; шампуні від лупи

рота (зубним еліксирам, пастам, що містять сполуки фтору) тощо.

Згадану категорію продукції класифікують за наступними ознаками: функціональне призначення (для лікування акне, усунення зморшок, росту волосся, зволоження шкіри тощо); ділянки шкіри, які є об'єктом впливу ЛКЗ (обличчя, зона декольте, губи тощо); форма випуску (крем, гель, порошок, віск, спрей, масло тощо); направленість косметичної дії (очищення, захист, корекція зовнішнього вигляду, дезодорація тощо); категорія населення, якій рекомендовано дані ЛКЗ (діти, чоловіки, люди зрілого віку тощо).

Країни ЄС законодавчо визначають статус виключно косметичної продукції [16]. При цьому на євро-

пейському косметичному ринку активно розвивається сегмент «косметичних» засобів, які здатні активно впливати на фізіологічні властивості шкіри та її придатків, поєднуючи у своєму складі косметичні речовини поряд із лікарськими. Альберт Клігман представляв косметик як «препарат для місцевого застосування, який продається як косметичний засіб, але володіє характеристиками, що передбачають фармацевтичну дію» [17].

Косметика в ЄС класифікується за функціональним призначенням, формою випуску, природою діючої речовини у складі КЗ і представлена, здебільшого, кремами для усунення зморшок, сонцезахисними, депігментуючими засобами тощо.

Таблиця 2

Аналіз стану регламентування статусу КЗ та ЛКЗ в Україні

Нормативно-правові акти	Лікарські косметичні засоби	Косметичні засоби
Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 №123/96-ВР	До лікарських засобів належать: АФІ, продукція «in bulk»; готові лікарські засоби (лікарські препарати, ліки, медикаменти); гомеопатичні засоби; засоби, які використовуються для виявлення збудників хвороб, а також боротьби із збудниками хвороб або паразитами; лікарські косметичні засоби та лікарські домішки до харчових продуктів	–
Положення Фармакологічного комітету МОЗ України № 3 від 23.05.1996 р. «Про реєстрацію і порядок видачі дозволу на ввезення та використання зарубіжних і вітчизняних засобів лікувальної косметики»	Лікарські засоби, призначені для профілактики та лікування захворювань шкіри, її придатків (нігті, волосся, вії) і слизових оболонок, які містять окремі речовини або суміші речовин, що використовуються у терапевтичних чи профілактичних цілях, та випускаються у формі косметичних засобів	–
Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 04.01.2013 № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 р. № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів»	Лікарські косметичні засоби визначаються як такі, що разом з косметичною сировиною містять окремі діючі речовини або їх суміші, що використовуються для профілактики та/або лікування захворювань шкіри людини та її придатків, слизової оболонки носової і ротової порожнин, статевих органів пацієнта і виробляються у формі крему, молочка, олії, маски, бальзаму, гелю, порошку, лосьйону, шампуню, помади, екстракту для ванн, антиперспіранту, зубної пасти, еліксиру тощо	–
ДСТУ 2472:2006 «Продукція парфумерно-косметична. Терміни та визначення понять» (введено в дію 01.01.2008)	–	Засіб, призначений для нанесення безпосередньо на різні частини тіла людини (епідерміс, волосся, нігті, губи і зовнішні статеві органи) або на зуби і слизову оболонку порожнини рота з єдиною або головною метою їх очищення, надання приємного запаху, зміни зовнішнього вигляду і (або) корекції запаху тіла, і (або) їх захисту або збереження в доброму стані

Аналіз вітчизняної законодавчої бази, результати якого наведено у табл. 2, свідчить, що в Україні на теперішній час законодавчо визначено обидва поняття: «лікарські косметичні засоби» та «косметичні засоби».

Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР регламентує статус ЛКЗ. Нормативні документи МОЗ України конкретизують поняття «ЛКЗ» шляхом уточнення можливих форм випуску даної продукції. Окрім зазначених положень, чинна законодавча база України не містить вимог щодо технічного регулювання обігу ЛКЗ як специфічної категорії продукції, яка здатна об'єднувати лікувальний та косметичний ефекти.

Проведений аналіз чинної нормативної бази у сфері технічного регулювання ЛКЗ в Україні засвідчив

відсутність належної класифікації даної групи продукції, яка б враховувала специфіку її впливу на організм людини та сучасні реалії її розвитку. Даний факт спричинений відсутністю об'єктивних критеріїв сегментації ЛКЗ та їх належної систематизації, що, в свою чергу, призводить до неправильного вживання понять «косметичний засіб» та «лікарський косметичний засіб». Також відсутність нормативного визначення основних термінів, які використовуються у сфері косметичного догляду, не дозволяє забезпечити належний рівень наукової дискусії та професійних досліджень косметології як складової системи охорони здоров'я. З метою уніфікації понять, які застосовуються у сфері обігу КЗ, нами було запропоновано визначення основних термінів, які наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Основні терміни в сфері косметичного догляду

Термін	Визначення
Косметологія	Галузь природознавства, що вивчає засоби і методи косметичного догляду за шкірою та її придатками
Косметичний догляд	Раціональне застосування косметичних засобів та косметичних процедур з метою досягнення позитивного косметичного ефекту
Косметичний догляд гігієнічний	Раціональне застосування косметичних засобів і косметичних процедур з метою нормалізації фізіологічних властивостей шкіри та її придатків
Косметичний догляд декоративний (естетичний)	Раціональне застосування косметичних засобів і косметичних процедур з метою ретушування шкіри та її придатків, корекції косметичних вад
Раціональне застосування КЗ / косметичних процедур	Застосування косметичних засобів/процедур, що забезпечує досягнення необхідного позитивного косметичного ефекту
Косметичний ефект	Позитивна реакція з боку шкіри та її придатків у відповідь на застосування косметичних засобів/косметичних процедур, яка виражається в нормалізації фізіологічних властивостей шкірних покривів та/або корекції їхнього зовнішнього вигляду
Косметична речовина (косметичний інгредієнт, діюча косметична речовина)	Речовина природного або синтетичного походження, яка дозволена в установленому порядку для використання у складі косметичного засобу та забезпечує позитивний косметичний ефект
Косметична форма	Стан косметичного засобу, який забезпечує позитивний косметичний ефект та відповідні споживчі характеристики продукту
Косметичний засіб (косметичний препарат, косметичний продукт)	Комплекс активних і допоміжних речовин у вигляді косметичної форми зі встановленим косметичним ефектом, дозволений в установленому порядку до використання у певній споживчій тарі
Косметичний засіб гігієнічний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений в установленому порядку для застосування з метою очищення та захисту шкіри та її придатків
Косметичний засіб очищувальний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою очищення шкірних покривів від механічних забруднень, мікроорганізмів, продуктів життєдіяльності шкірних структур — рогового жиру, секрету сальних і потових залоз, рогових лусочок тощо
Косметичний засіб захисний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою запобігання та/або усунення негативного впливу на шкіру зовнішніх подразнювальних факторів
Косметичний засіб водозахисний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від негативного впливу вологи
Косметичний засіб захисний від дії хімічних середовищ	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від агресивних хімічних середовищ
Косметичний засіб фотозахисний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від негативного впливу УФ-випромінювання
Косметичний засіб гідратантний (зволожувальний)	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від зневоднення
Косметичний засіб пом'якшувальний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від знежирення
Косметичний засіб для масажу	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою збереження шкіри від механічного впливу
Косметичний засіб депігментуючий (відбілюючий)	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою знебарвлення шкіри
Косметичний засіб декоративний	Косметичний засіб у вигляді певної косметичної форми, дозволений для застосування в установленому порядку з метою ретушування (забарвлення), косметичної корекції шкіри та її придатків

Порівняльна характеристика КЗ та ЛКЗ

Критерій	Лікарський косметичний засіб	Косметичний засіб
Об'єкт впливу	Зовнішні ділянки людського тіла (епідерміс, система волосяного покриву, губи, нігті і зовнішні статеві органи), зуби і слизова оболонка порожнини рота	Зовнішні ділянки людського тіла (епідерміс, система волосяного покриву, губи, нігті і зовнішні статеві органи), зуби і слизова оболонка порожнини рота
Призначення	Лікування та/або профілактика захворювань шкіри та її придатків	Відновлення, корекція чи зміна фізіологічних функцій шкіри та її придатків
Терапевтичний ефект	Наявний	Відсутній
Косметичний ефект	Наявний	Наявний
Лікарські речовини	Присутні у терапевтичній концентрації	Можуть бути присутні у не терапевтичній концентрації
Косметичні речовини	Присутні	Присутні
Рівень впливу на шкіру	Трансепідермальний	Епідермальний
Форма випуску	Форма крему, молочка, олії, маски, бальзаму, гелю, порошку, лосьйону, шампуню, помади, екстракту для ванн, антиперспіранту, зубної пасти, еліксиру	Форма крему, молочка, олії, маски, бальзаму, гелю, порошку, лосьйону, шампуню, помади, екстракту для ванн, антиперспіранту, зубної пасти, еліксиру
Споживчі характеристики	Притаманні косметичній продукції	Притаманні косметичній продукції

Варто зазначити, що саме правильне визначення статусу продукції, віднесення її до певної категорії товарів дозволять об'єктивно оцінити її ефективність, що в значній мірі обумовить якість та безпеку препарату в цілому.

Для вирішення питання об'єктивного сегментування КЗ для косметичного догляду та ЛКЗ, яка використовується для лікування патологій шкіри та її придатків, нами запропоновано основні критерії та алгоритм визначення КЗ та ЛКЗ, що представлено у табл. 4.

Серед запропонованих нами критеріїв для ЛКЗ та КЗ як об'єднуючих ознак слід вважати спільні об'єкти впливу – шкіру та її придатки, наявність косметичного ефекту, косметичних речовин, форми випуску та споживчих властивостей продукту. Залежно від форми випуску певним косметичним властивостям притаманні відповідні споживчі якості, уніфікацію яких наведено у табл. 5.

Також відмінними особливостями для ЛКЗ є наявність терапевтичного ефекту та лікарських речовин, які його обумовлюють. Відповідно до терапевтичного призначення ЛКЗ доцільно розглядати за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system), відповідно до категорії D – дерматологічні засоби [18]. Особливою властивістю ЛКЗ серед інших дерматологічних засобів слід вважати наявність у них відповідної форми випуску, притаманної косметичній продукції – креми, лосьйони, еліксири, спреї тощо. Специфікою ЛКЗ також слід вважати наявність формованих засобів (наприклад, губні помади, пудри компактні).

Також характерною ознакою ЛКЗ є наявність у них додаткового косметичного ефекту, який здатен

посилювати терапевтичну дію препарату та позитивно впливати на процес лікування. На теперішній час нормативними документами не визначено поняття «косметичної ефективності», також не встановлені критерії її визначення, не проведено їх систематизацію тощо. Відсутність регламентування однієї із специфічних характеристик ЛКЗ, здатних суттєво позначитися на якості, безпеці та ефективності препарату, ускладнює процес їх стандартизації в цілому. Нами запропоновано уніфікацію косметичної ефективності за механізмом дії, результати якої наведені у табл. 6.

За результатами проведених досліджень нами запропоновані критерії сегментування ЛКЗ, які дозволяють об'єктивно стандартизувати дану категорію продукції у відповідності до уніфікуючих ознак, наведених на рис. 1.

Окремо були систематизовані чинники, здатні впливати на рівень косметичної ефективності ЛКЗ. До їх переліку в якості об'єкту впливу ЛКЗ було віднесено шкіру та її придатки, а саме наступні чинники: проникність шкіри, яка має суттєві відмінності на окремих ділянках, площу поверхні дії та технологію застосування препарату. Унікальність методик використання ЛКЗ полягає у вірогідності поєднання традиційних схем лікування з технологіями косметичного догляду із застосуванням певних косметичних процедур – пілінгу, вапоризації, масажу тощо. Зазначені процеси можуть суттєво впливати на рівень біодоступності ЛКЗ, що потребує їх додаткового дослідження при розробці схем та технологій застосування ЛКЗ. Також рівень косметичної ефективності ЛКЗ залежить від впливу таких факторів, як природа, концентрація та ступінь дисперсності активних фармацевтичних та косметичних інгредієнтів,

Таблиця 5

Загальні споживчі характеристики ЛКЗ

Форма випуску	Косметичні (функціональні)	Ергономічні	Естетичні
Крем, гель, бальзам, емульсія, нашірня	Захисні, пом'якшувальні, зволожуючі	Легкість текстури, легкість нанесення, відсутність жирного блиску на шкірі, відсутність липкості на шкірі, легкість зняття зі шкіри, відсутність забарвлення шкіри після зняття	Упаковка у формі туби з дозатором, слабкий приємний запах (відсутність запаху), оптимальний обсяг упаковки, відсутність кольору
Розчин, лосьйон, тонік	Очищувальні, тонізуючі	Відсутність липкості на шкірі, легкість зняття зі шкіри, відсутність пересушувальної дії на шкіру	Упаковка з дозатором, слабкий приємний запах (відсутність запаху), без кольору (легкий відтінок кольору)
Порошок, присипка, пудра	Захисні, очищувальні	Оптимальна абсорбуюча здатність, прилягаємість до шкіри, адгезія до шкіри, оптимальна маскувальна здатність	Оптимальна упаковка, слабкий приємний запах (відсутність запаху), без кольору
Шампунь	Очищувальні	Піноутворююча здатність, легкість нанесення на волосся, легке змивання з волосся, легке розчісування волосся, забезпечення блиску волосся	Упаковка з дозатором, слабкий приємний запах, приємний «натуральний» колір
Піна для ванн, гель для душу, мило	Очищувальні	Піноутворююча здатність, легкість нанесення на шкіру, легке змивання зі шкіри, відсутність пересушувальної дії на шкіру	Упаковка з дозатором, приємний запах, приємний «натуральний» колір
Лак	Захисні, покривні, декоративні (маскувальні)	Легкість нанесення на нігтьову пластину, легкість зняття, відсутність пересушувальної дії, стійкість покриття, адгезія до поверхні нігтя, висока висушувальність	Упаковка з аплікатором, оптимальний обсяг упаковки
Спрей	Фіксуєчі	Відсутність липкої плівки на шкірі, оптимальний обсяг розпилювання	Обсяг упаковки в залежності від виду призначення

Таблиця 6

Сегментація косметичного ефекту за механізмом дії

Косметичний ефект	Механізми косметичного ефекту	Види продукції
Очищення шкіри	Механічне відторгнення кератиноцитів рогового шару; деструкція кератиноцитів рогового шару в результаті хімічного, фізико-хімічного та/або біохімічного впливу; знежирення рогового шару в результаті розчинення або солюбілізації жирових забруднень; адсорбція жирових забруднень порошкоподібними речовинами	Шампуні, мила, тоніки, лосьйони, пілінги, екфоліанти, маски косметичні
Зволоження шкіри	Створення на поверхні шкіри захисної водонепроникної плівки, що утримує вологу	Креми гідратантні (зволожуючі)
Пом'якшення шкіри	Створення на поверхні шкіри жирової/водно-жирової плівки із функцією заміщення поверхневої мантії шкіри	Креми живильні, креми дитячі, креми для сухої, чутливої шкіри
Підвищення тону та еластичності шкіри	Поліпшення структурної основи шкіри	Креми для зрілої шкіри (anti-age)
Захист шкіри	Створення на поверхні шкіри механічного та/або хімічного захисного бар'єру; створення на поверхні шкіри фізичного бар'єру, який відображає та розсіює світло; створення на поверхні шкіри хімічного бар'єру, що поглинає УФ-випромінювання	Креми для масажу, креми водозахисні, креми фотозахисні, креми дитячі
Депігментація шкіри	Вплив на процеси меланогенезу	Креми депігментуючі (відбілюючі)

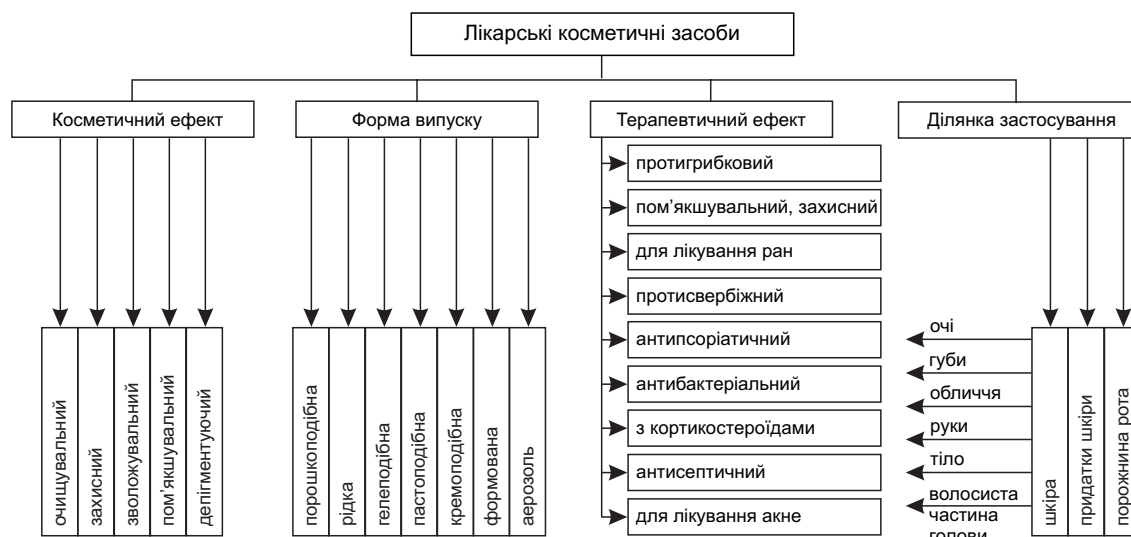


Рис. 1. Класифікація лікарських косметичних засобів

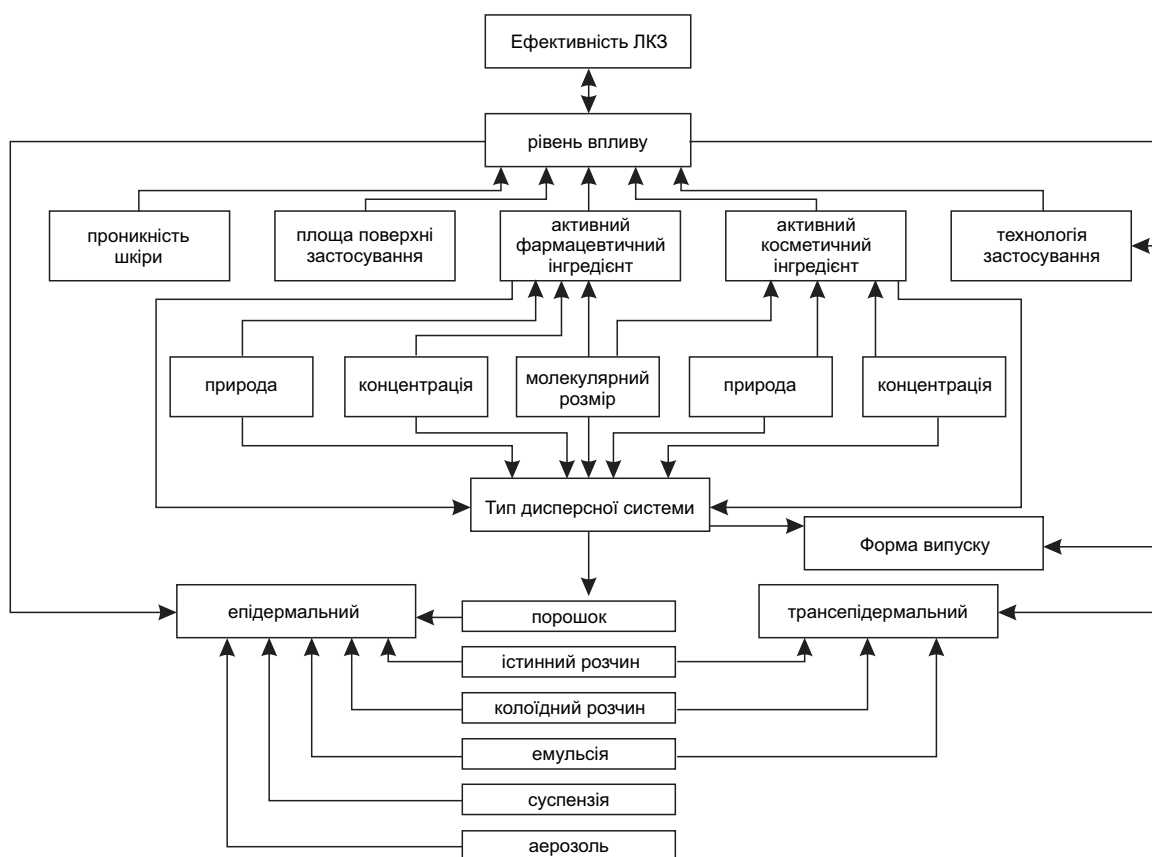


Рис. 2. Класифікація ЛКЗ за ефективністю

природа дисперсної системи, яка, в свою чергу, обумовлює форму випуску препарату.

Наведена на рис. 2 модель класифікації ЛКЗ дозволяє сегментувати продукцію за даними ознаками.

Зазначені чинники рекомендується враховувати при розробці рецептур ЛКЗ направленої дії, інструкцій по їх практичному застосуванню.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Як витікає з проведених досліджень, питання стандартизації косметичної продукції як лікарського призначення, так і суто косметичного є актуальним

напрямок розвитку світової косметичної індустрії. Результати аналізу законодавчої бази зарубіжних країн із розвинутим косметичним ринком доводять необхідність технічного регулювання ЛКЗ та необхідність їх уніфікації і систематизації як особливої категорії фармацевтичної продукції.

Чинні національні нормативно-правові акти, об'єктами регулювання яких є ЛКЗ та КЗ, не в повному обсязі регламентують вимоги до якості, безпеки та ефективності косметичного продукту. Проблема стандартизації особливо актуальна для сучасних форм ЛКЗ,

чий арсенал і спектр дії зростає дуже динамічно. З метою належної уніфікації ЛКЗ визначені їх специфічні характеристики, за результатами їх систематизації розроблені моделі класифікації даної категорії продукції. Наведено визначення основних термінів, які використовуються в процесах обігу ЛКЗ.

За результатами досліджень вважається за доцільне запропонувати певні підходи до технічного регулювання обігу лікарської косметичної продукції, які передбачають ряд напрямків при їх реалізації, а саме:

- врегулювання питання термінології та класифікації ЛКЗ;
- визначення та регламентування специфічних властивостей ЛКЗ;

- розробка та впровадження нормативної документації, яка регламентує вимоги до критеріїв косметичної ефективності ЛКЗ та методів їх оцінювання;
- стандартизація вимог щодо якості та ефективності ЛКЗ у відповідній нормативно-технічній документації.

Також нагальними перспективами для подальших досліджень є розробка концептуальних підходів по забезпеченню якості ЛКЗ впродовж всього їх життєвого циклу і удосконалення системи державного регулювання обігу ЛКЗ для забезпечення якості, безпеки та ефективності даної категорії продукції для споживача.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аптечний ринок України за підсумками 2019 р.: Helicopter View. URL: <https://www.apteka.ua/article/531429> (дата звернення: 07.02.2020).
2. Kresken J., Kindl U., Wigger-Alberti W., Clanner-Engelshofen B. M., Reinholz M. Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2018. Vol. 31. P. 147–154. DOI: 10.1159/000486688 (Date of access: 01.01.2020).
3. Світовий ринок рецептурних препаратів: прогноз до 2024 р. URL: <https://www.apteka.ua/article/463742> (дата звернення: 01.04.2020).
4. Байцар Р. І., Кордіяка Ю. М. Актуальні проблеми та перспективи розвитку косметичної галузі. Львів, 2015. 6 с.
5. Бурд Н. Б., Георгіянц В. А., Половко Н. П., Гризодуб О. І. Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 6. С. 41–44.
6. Георгієвський Г. В. Основні тенденції у гармонізації вимог виробництва і контролю якості косметологічних засобів в Україні з вимогами ЄС у світлі членства України в Європейській Фармакопеї. *Фармаком*. 2016. № 4. С. 21–28.
7. Посылкина О. В., Котлярова В. Г., Чечотка О. В. Исследование сущности и основных характеристик лечебно-косметических средств. *Фармацевтический журнал*. 2016. № 3–4. С. 21–28.
8. Попко О. В. Уніфікація вимог технічного регулювання парфумерно-косметичного ринку України з нормами ЄС: товарознавчі аспекти. *Інституціоналізація процесів євроінтеграції: суспільство, економіка, адміністрування* : зб. тез І Міжнар. наук.-практ. конф., м. Рівне, 21–22 квіт. 2016 р. Рівне, 2016. С. 198.
9. Ханік Н. Л., Петерчук І. І. Дослідження пріоритетів споживачів при виборі косметичних засобів по догляду за шкірою. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 5. С. 159–160.
10. Український ринок парфумерно-косметичної продукції / Асоціація «Парфумерія та косметика України». URL: <http://arpu.ua/rinkovidoslidzhennya-ta-statistichni-dani/parfumerno-kosmetichnij-rinok-ukraini.htm> (дата звернення 01.04.2020).
11. Імплементация Угоди про асоціацію між Україною та ЄС: економічні виклики та нові можливості : наукова доповідь / за ред. В. М. Гейця, Т. О. Осташко ; НАН України, ДУ «Ін-т екон. та прогнозів. НАН України». Київ, 2016. 184 с.
12. U.S. and EU Cosmetics Regulation. URL: <https://cosmeticsinfo.org/cosmetics-regulation> (Date of access: 01.04.2020).
13. Cosmetic Regulations Around The World – Chemists Corner. URL: <https://chemistscorner.com/cosmetic-regulations-around-the-world/> (Date of access: 04.04.2020).
14. India Cosmetics Regulation. URL: <https://cosmetic.chemlinked.com/countrypage/india-cosmetics-regulation> (Date of access: 01.04.2020).
15. Understanding The Cosmetics Regulation. URL: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/understanding-cosmetics-regulation/> (Date of access: 01.04.2020).
16. Regulation (EC) No 1223/2009. European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. 2009. P. L 342/59– L 342/209.
17. Kligman A. The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol Surg*. 2005. Vol. 31 (7 Pt 2). P. 890–891.
18. Компендіум on line. URL: <http://www.compendium.com.ua/> (дата звернення: 01.01.2020).

REFERENCES

1. *Aptechnyi rynok Ukrainy za pidsumkamy 2019 r.: Helicopter View*. (2020). Available at: <https://www.apteka.ua/article/531429>.
2. Kresken, J., Kindl, U., Wigger-Alberti, W., Clanner-Engelshofen B. M., Reinholz M. (2018). Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31, 147–154. doi: 10.1159/000486688.
3. *Svitovyi rynok retsepturnykh preparativ: prohnaz do 2024 r.* Available at: <https://www.apteka.ua/article/463742>.
4. Baitsar, R. I., Kordiiaka, Yu. M. (2015). *Aktualni problemy ta perspektyvy rozvytku kosmetychnoi haluzi*. Lviv, 6.
5. Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Polovko, N. P., Hryzodub, O. I. (2016). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 41–44.
6. Heorhiievskyi, H. V. (2016). *Farmakom*, 4, 21–28.
7. Posylkina, O. V., Kotliarova, V. H., Chechotka, O. V. (2016). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 3–4, 21–28.
8. Popko, O. V. (2016). Proceeding from Instytutsionalizatsiia protsesiv yevrointehratsii: suspilstvo, ekonomika, administruvannia: zb. tez I Mizhnarodnoi nauko-vo-praktychnoi konferentsii (21–22 kvitnia 2016r.) (p. 198). Rivne.

9. Khanyk, N. L., Peterchuk, I. I. (2012). *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15 (5), 159–160.
10. Asotsiatsiia «Parfumeriia ta kosmetyka Ukrainy». (n.d.). *Ukrainskyi rynok parfumerno-kosmetychnoi produktsii*. Available at: <http://apcu.ua/rinkovidoslidzhennya-ta-statistichni-dani/parfumerno-kosmetichnij-rinok-ukraini.htm>
11. Heits, V. M., Ostashko, T. O. (Eds.). (2016). *Implementatsiia Uhody pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu ta YeS: ekonomichni vyklyky ta novi mozhyvosti*. Kyiv, 184.
12. *U.S. and EU Cosmetics Regulation*. Available at: <https://cosmeticsinfo.org/cosmetics-regulation> (Date of access: 01.01.2020).
13. *Cosmetic Regulations Around The World – Chemists Corner*. Available at: <https://chemistscorner.com/cosmetic-regulations-around-the-world/>
14. *India Cosmetics Regulation*. Available at: <https://cosmetic.chemlinked.com/countrypage/india-cosmetics-regulation>.
15. *Understanding The Cosmetics Regulation*. Available at: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/understanding-cosmetics-regulation/>.
16. Regulation (EC) No 1223/2009. (2009). European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. L 342/59- L 342/209.
17. Kligman, A. (2005). The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatol Surg*, 31 (7, Pt 2), 890-891.
18. *Kompedium on line*. Available at: <http://www.compendium.com.ua/>

Відомості про авторів:

Казакова І. С., аспірантка кафедри управління якістю, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Лебединець В. О., доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри управління якістю, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Казакова В. С., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

Information about authors:

Kazakova I. S., postgraduate student of the Department of Quality Management, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Lebedynets V. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), head of the Department of Quality Management, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Kazakova V. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

Сведения об авторах:

Казакова И. С., аспирант кафедры управления качеством, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Лебединец В. А. доктор фармац. наук, профессор, заведующий кафедрой управления качеством, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Казакова В. С., кандидат фармац. наук, доцент кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

Надійшла до редакції 13.04.2020 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.075:615.035.4:615.015

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.28>

Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова, О. А. Рухмакова, Л. О. Шакіна

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Використання клітин лінії Сасо-2 для прогнозування біодоступності ксенобіотиків

Вступ. На базі проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень НФаУ проведено дослідження біопроникності гліцираму – біологічно активної речовини з кореня солодки. Гліцирам – це тритерпеновий глікозид, який має широкий спектр фармакологічної активності. Однак виразність активності залежить від багатьох фармакокінетичних характеристик препарату, зокрема від біодоступності. Біодоступність у фармакології відображає здатність лікарської речовини засвоюватися в організмі. Прийнято вважати, що проходження ліків через кишковий епітелій (моношар клітин) є головним бар'єром для препарату на його шляху проникнення в систему кровообігу. Визначення біодоступності субстанції гліцирам проведено *in vitro* на моделі клітин лінії Сасо-2, які відтворюють більшість властивостей і характеристик диференційованих епітеліальних клітин кишечника. У фармацевтичному секторі України впроваджена в практику біофармацевтична система класифікації (БСК) діючих речовин. Відповідно до існуючої БСК діючі речовини за їх розчинністю у різних середовищах і за проникністю розділені на 4 класи.

Метою дослідження було визначити, до якого класу біофармацевтичної системи класифікації відноситься гліцирам.

Матеріали та методи. Процедура визначення проникності на культурі клітин Сасо-2 складалася з наступних етапів: культивування клітин, інкубування клітин на мікропористому фільтрі (підготовка тест-системи), визначення тест-придатності системи (вимір трансепітеліального електричного опору, калібрування методу), визначення проникності стандартизованої субстанції гліцирам у порівнянні з внутрішнім стандартом пропранололу гідрохлоридом, кількісне визначення проникності дослідної субстанції методом ВРХ з УФ або МС-детектором.

Результати та їх обговорення. В результаті проведеного експерименту з використанням моношару Сасо-2 отримано середнє значення проникності гліцираму ($7,755 \pm 0,517$) Е-08 см/с. Ці дані свідчать, що субстанція гліцирам має низьку проникність через епітеліальний шар кишечника (менше 50 %). Враховуючи результати попередніх досліджень, в яких була встановлена висока розчинність гліцираму, можна віднести гліцирам згідно з біофармацевтичною системою класифікації до 3 класу.

Висновки. Отримані результати досліджень обґрунтовують доцільність використання на основі гліцираму саме лікарських форм, які б минали бар'єр ентероцитів тонкого кишечника, зокрема пеларіїв, гелів або кремів.

Ключові слова: екстракт кореня солодки; гліцирам; біофармацевтична система класифікації; біодоступність

L. M. Maloshtan, O. M. Shatalova, O. A. Rukhmakova, L. O. Shakina
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The use of Caco-2 line cells for predicting the xenobiotics bioavailability

The biopermeability of glycyram, a biologically active substance from *Glycyrrhiza glabra* root was studied in the Problem Laboratory of Morphofunctional Studies of the National University of Pharmacy. Glycyram is a triterpene glycoside with a wide range of the pharmacological activity. However, the intensity of the activity depends on many pharmacokinetic characteristics of the drug, in particular on its bioavailability. Bioavailability in pharmacology reflects the ability of a medicinal substance to be absorbed in the body. It is generally assumed that passing drugs through the intestinal epithelium (a monolayer of cells) is a major barrier to the drug in its pathway into the circulatory system.

The bioavailability of the glycyram substance was determined *in vitro* on a Caco-2 cell model reproducing most of the properties and characteristics of differentiated intestinal epithelial cells. The biopharmaceutical classification system (BCS) for active substances has been put into practice in the pharmaceutical sector of Ukraine. According to the existing BCS, the active substances are divided into 4 classes by their solubility in different media and permeability.

Aim. To determine which class of the biopharmaceutical classification system glycyram belongs to.

Materials and methods. The procedure for determining the permeability on a Caco-2 cell culture consisted of the following steps: cell cultivation, incubation of cells on a microporous filter (preparation of the test system), determination of the test suitability of the system (measurement of transepithelial electrical resistance, method calibration), determination of the permeability of the standardized substance glycyram compared to the internal standard – propranolol, quantitative determination of the test substance permeability by the HLC method with an UV or MS detector.

Results and discussion. During the experiment using the Caco-2 monolayer the average permeability value of glyceram (7.755 ± 0.517) – E-08 cm/sec was found. These data indicate that the glycyram substance has a low permeability through the epithelial layer of the intestine (less than 50 %). Considering the results of the previous studies showing a high solubility of glycyram and its low permeability it is possible to refer glycyram to class 3 according to the biopharmaceutical classification system.

Conclusions. The results of the studies obtained substantiate the feasibility of using glycyram-based dosage forms that would avoid passing the barrier of enterocytes of the small intestine, in particular pessaries, gels or creams.

Key words: *Glycyrrhiza glabra* root extract; glycyram; biopharmaceutical classification system; bioavailability

Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова, О. А. Рухмакова, Л. А. Шакина

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Использование клеток линии Сасо-2 для прогнозирования биодоступности ксенобиотиков

Введение. На базе проблемной лаборатории морфофункциональных исследований НФаУ проведено исследование биопроницаемости стандартизированной субстанции глицирам. Глицирам – это тритерпеновый гликозид, выделенный из корня солодки голой, который имеет широкий спектр фармакологической активности. Однако выраженность активности зависит от многих фармакокинетических характеристик препарата, в частности от его биодоступности. Биодоступность в фармакологии отражает способность лекарственного вещества усваиваться в организме. Принято считать, что прохождение лекарств через кишечный эпителий (монослой клеток) является главным барьером для препарата на его пути проникновения в систему кровообращения. Определение биодоступности субстанции глицирам проведено в условиях *in vitro* на модели клеток линии Сасо-2, воспроизводящих большинство свойств и характеристик дифференцированных эпителиальных клеток кишечника. В фармацевтическом секторе Украины внедрена в практику биофармацевтическая система классификации (БСК) действующих веществ. Согласно существующей БСК действующие вещества по их растворимости и проницаемости разделены на 4 класса.

Целью исследования было определить, к какому классу биофармацевтической системы классификации относится глицирам.

Материалы и методы. Процедура определения проницаемости на культуре клеток Сасо-2 состояла из следующих этапов: культивирование клеток, инкубирование клеток на микропористом фильтре (подготовка тест-системы), определение тест-пригодности системы (измерение трансэпителиального сопротивления, калибровка метода), определение проницаемости исследуемой субстанции по сравнению с внутренним стандартом пропранолола гидрохлоридом, количественное определение проницаемости исследуемой субстанции методом ВЖХ с УФ или МС-детектором.

Результаты. В ходе проведенного эксперимента с использованием монослоя культуры клеток Сасо-2 установлено среднее значение проницаемости глицирама ($7,755 \pm 0,517$) E-08 см/с. Эти данные свидетельствуют, что субстанция глицирам имеет низкую проницаемость через эпителиальный слой кишечника (менее 50 %). Учитывая ранее установленную высокую растворимость глицирама и его низкую проницаемость, глицирам согласно биофармацевтической системе классификации можно отнести к 3 классу веществ.

Выводы. Полученные результаты исследований обосновывают целесообразность использования глицирама как основу лекарственных форм, которые бы избегали преодоления барьера энтероцитов тонкого кишечника, в частности пессариев, гелей, кремов.

Ключевые слова: экстракт корня солодки; глицирам; биофармацевтическая система классификации; биодоступность

Вступ. Гліцирам – моноамонійна сіль гліциризинової кислоти, отримана з коренів солодки голої (*Glycyrrhiza glabra*). Активна речовина кореня солодки – гліциризинова кислота (гліциризин), тритерпеновий глікозид [1], який має широкий спектр фармакологічної активності [2, 3, 4]. Однак виразність активності залежить від багатьох фармакокінетичних характеристик препарату, зокрема від біодоступності. Біодоступність у фармакології відображає здатність лікарської речовини засвоюватися в організмі [5, 6].

У процесі розробки лікарських засобів можна встановити ступінь абсорбції субстанції лікарського засобу шляхом вимірювання проникності на штучних мембранах *in vitro* з використанням культур клітин. Клітини колоректальної аденокарциноми людини Сасо-2 є «золотим стандартом» для оцінки проникності лікарських речовин завдяки можливості відтворювати більшість властивостей і характеристик

диференційованих епітеліальних клітин кишечника [7, 8], що найчастіше використовується за кордоном з метою вивчення біодоступності *in vitro* [9]. Прийнято вважати, що проходження ліків через кишковий епітелій (моношар клітин) є головним бар'єром для препарату на його шляху проникнення в систему кровообігу. *In vivo* ентероцити становлять приблизно 90 % клітин епітелію кишечника і переважно відповідають за абсорбційну функцію. Ентероцит є високополяризованою клітиною. Апікальна поверхня шару ентероцитів звернена до люмінальної області кишечника, а базолатеральна поверхня контактує з током крові [10, 11].

Визначення біодоступності субстанції гліцирам проведено саме з використанням лінії клітин Сасо-2. Дана модель є надійним інструментом не лише для прогнозування кишкової проникності лікарської речовини, а й дозволяє встановлювати вплив допоміжних речовин і лікарської взаємодії на процеси всмок-

тування. Клітини Сасо-2, отримані з аденокарциноми товстого кишечника людини, за певних умов проявляють морфологічні та функціональні властивості, аналогічні ентероцитам кишечника [9, 11, 12]. Клітини при культивуванні утворюють щільні контакти, експресують багато ферментів ворсистого шару, а також мають транспортні системи, притаманні ентероцитам тонкого кишечника, зокрема системи транспорту амінокислот, дипептидів, вітамінів і цитостатиків [12, 13].

У фармацевтичному секторі України впроваджена в практику біофармацевтична система класифікації (БСК) діючих речовин. Відповідно до існуючої БСК [14, 15] діючі речовини за їх розчинністю у різних середовищах і за проникністю розділені на 4 класи [6, 11, 16].

Оскільки існує різниця в коефіцієнтах проникності на епітеліоцитах Сасо-2 для одного і того ж препарату, при вимірюваннях у різних лабораторіях були обрані 10 маркерних сполук у Janssen Pharmaceutica. Для цих сполук визначили коефіцієнти проникності Lion Bioscience Inc. За ними будуються коригуючі криві проникності при підрахунку вимірян у будь-якій лабораторії [11].

Матеріали та методи. На базі проблемної лабораторії морфофункціональних досліджень Національного фармацевтичного університету проведено дослідження біопроникності стандартизованого зразка субстанції гліцирам, яка є біологічно активною речовиною, виділеною з кореня солодки голої.

Процедура визначення проникності на культурі клітин Сасо-2 складалася з наступних етапів: культивування клітин, інкубування клітин на мікропористому фільтрі (підготовка тест-системи), визначення тест-придатності системи (вимір трансепітеліального електричного опору, калібрування методу), визначення проникності дослідної субстанції у порівнянні з внутрішнім стандартом – пропранололу гідрохлоридом, кількісне визначення проникності дослідної субстанції методом ВРХ з УФ або МС-детектором.

Підготовка тест-системи до визначення проникності (виращування культури клітин Сасо-2 на пористому інсерті) проводилася впродовж 24 діб. Стан і цілісність моношару контролювали за допомогою вимірювання електричного опору моношару Сасо-2 за допомогою трансепітеліального вольтметра Millicell ERS-2 з використанням вимірювальної камери. Калібрування методу вивчення проникності речовин в умовах *in vitro* через моношар клітинної лінії Сасо-2 проводилося за допомогою вимірювання транспорту тест-зразка субстанції пропранолол через епітеліальний моношар у вибраному годинному інтервалі. Визначення концентрації досліджуваної речовини, яка проникла через моношар, здійснювалося хроматографічним методом. Коефіцієнт проникності моношару Сасо-2 для тест-зразка субстанції пропранололу гідрохлориду обчислювали за формулою та порівнювали отримане значення зі стандартними. За даними літератури пропранололу гідрохлорид є маркерною сполукою, що належить до 1 класу БСК [11, 14]. До того ж він інертний по відношенню до гліцираму.

Опір вимірювався на 3-ю, 7-у, 9-у, 11-у, 14-у, 17-у, 21-у добу після засіву клітинної культури на інсерт. Величина опору моношару визначалася в Ом із корекцією на опір порожнього (безклітинного моношару) інсерту. Для проведення дослідження було підготовлено 4 інсerti з моношаром Сасо-2. Після вимірювання опору моношару Сасо-2 розраховували коефіцієнт проникності моношару Сасо-2 для субстанції гліцираму.

Результати та їх обговорення. Після 20-ти денного культивування справжній опір моношару Сасо-2 на обраних для експерименту інсеридах становив в середньому $367,500 \pm 14,121$ Ом. Отримана величина опору відповідає даним, наведеним у літературі та підтверджує готовність моношару для вивчення адсорбції розчину субстанцій [10].

Відповідно до методичних рекомендацій [15] для калібрування методу у якості препарату порівняння було обрано речовину з високою проникністю через моношар клітинної лінії Сасо-2 (пропранололу гідрохлорид).

Для визначення концентрації субстанції пропранололу гідрохлориду хроматографічним методом були відібрані проби в пронумеровані віалки. Номер віалки відповідає номеру проби. Отримані дані представлені у табл. 1-2.

Розраховані коефіцієнти проникності наведені в табл. 2.

Наведені дані свідчать, що отримане середнє значення проникності для субстанції пропранололу гідрохлориду задовольняє умовам валідації моношару Сасо-2 та підтверджує адекватність застосованої моделі, а також збереження властивостей моношару клітинної лінії Сасо-2 під час проведення вимірювань проникності досліджуваної субстанції.

У даному експерименті вивчення проникності стандартизованої субстанції гліцираму через моношар клітинної лінії Сасо-2 проводилося одночасно з калібрувальними вимірами. В експериментальних інсеридах знаходився розчин субстанції пропранололу гідрохлориду 100 мкг/мл + розчин субстанції гліцираму 100 мкг/мл. Для визначення концентрації суб-

Таблиця 1

Концентрація субстанції пропранололу гідрохлориду у вибраному інтервалі часу

Тест-зразок	Віалка, №	C ₀ (мкг/мл)	Через 30 хв (мкг/мл)
Пропранолол	2	92,12042607	
	3	92,12042607	
	4		1,694717056
	5		1,49102083
	6		1,45676056
	7		1,60938704

Примітка: C₀ – початкова концентрація субстанції пропранололу гідрохлориду у віалках № 2, № 3; C_{30 хв} – концентрація субстанції пропранололу гідрохлориду у віалках №№ 4-7 через 30 хвилин експозиції.

Таблиця 2

Коефіцієнт проникності субстанції пропранололу гідрохлориду

Пропранолол	Проба 1	Проба 2	Проба 3	Проба 4
Q, М	6,53E-009	5,75E-009	5,62E-009	6,21E-009
Q, нМ (10 ⁻⁹)	6,534730687	5,74928986	5,61718422	6,20570309
dQ/dt	3,63E-003	3,19E-003	3,12E-003	3,45E-003
c0, нМ	3,55E-007	3,55E-007	3,55E-007	3,55E-007
P, см/с	1,70E-005	1,50E-005	1,70E-005	1,50E-005
M ± m	1,60E-005 ± 0,058*			

Примітка: P – коефіцієнт кишкової проникності, см/с; C₀ – вихідна концентрація досліджуваної субстанції в донорному (апикальному) відсіку, М; dQ/dT – швидкість зміни концентрації досліджуваної субстанції в акцепторному відсіку, нМ/с; M – середнє арифметичне значення коефіцієнта проникності P, см/с; t – помилка середнього арифметичного.

* – Отриманий коефіцієнт проникності задовольняє умовам валідації моношару Сасо-2 [10].

Таблиця 3

Концентрація субстанції пропранололу гідрохлориду у вибраному інтервалі часу

Тест-зразок	Віалка, №	C ₀ (мкг/мл)	Через 30 хв (мкг/мл)
Гліцирам	2	88,42505417	
	3	88,42505417	
	4		0,0066
	5		0,0083
	6		0,0107
	7		0,0066

Таблиця 4

Коефіцієнт проникності субстанції гліцираму

Гліцирам	Проба 5	Проба 6	Проба 7	Проба 8
Q, М	7,97E-012	1,00E-011	1,30E-011	7,97E-012
Q, нМ (10 ⁻⁹)	0,007965666	0,010035482	0,01302469	0,00796567
dQ/dt	4,43E-006	5,58E-006	7,24E-006	4,43E-006
c0, нМ	107,4514894	107,4514894	107,451489	107,451489
P	6,86E-008	8,65E-008	6,86E-008	8,65E-008
M ± m	7,755 ± 0,517 E-08 см/с			

Примітка: P – коефіцієнт кишкової проникності, см/с; C₀ – вихідна концентрація досліджуваної субстанції в донорному (апикальному) відсіку, М; dQ/dT – швидкість зміни концентрації досліджуваної субстанції в акцепторному відсіку, нМ/с; M – середнє арифметичне значення коефіцієнта проникності P, см/с; t – помилка середнього арифметичного.

станції гліцираму хроматографічним методом (метод завалідовано) були відібрані проби №№ 4-7 в пронумеровані віалки (4,5,6,7). Отримано такі дані (табл. 3).

Розраховані коефіцієнти проникності наведені в табл. 4.

Таким чином, в експерименті з використанням моношару Сасо-2 з характеристиками, що задовольняють стандартним вимогам, отримано середнє значення проникності гліцираму (7,755 ± 0,517)E-08 см/с. Отримане значення свідчить, що субстанція гліцираму має низьку проникність через епітеліальний шар кишечника (менше 50 %). Враховуючи результати попередніх досліджень, в яких була встановлена висока розчинність гліцираму, його можна віднести згідно з БСК до 3 класу [11].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вперше проведено визначення проникності субстанції гліцираму в умовах *in vitro* через моношар

клітинної лінії Сасо-2 з одночасним використанням тест – зразка субстанції пропранололу гідрохлориду.

2. Встановлено коефіцієнт проникності для субстанції гліцираму, який дорівнює 7,755 ± 0,517 E-08 см/с.

3. Результати представленого експерименту свідчать про те, що субстанція гліцираму належить до категорії речовин, які мають низьку проникність через епітеліальний шар кишечника (менше 50 %).

4. Отримані дані обґрунтовують більшу доцільність використання на основі гліцираму саме лікарських форм, які б міняли бар'єр ентероцитів тонкого кишечника, зокрема песаріїв, гелів або кремів.

Перспективи подальших досліджень: експериментально визначити, як впливають різні домішки на біодоступність гліцираму. Вивчити можливість підвищення біодоступності гліцираму можна шляхом додавання фосфоліпідних наночастинок [5].

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Аммосов А. С., Литвиненко В. И. Природные тритерпеновые соединения родов *Glycyrrhiza* L. и *Meristotropis* Fisch. et Mey : обзор. *Фармаком*. 2002. № 4. С. 30–48.
2. Рухмакова О. А., Ярних Т. Г. Перспективи використання солодки голої в якості імуномодуючого засобу у педіатрії. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 1 (14). С. 47–49. URL: <http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/24730/22212> (дата звернення: 15.08.2020).
3. Шакина Л. О., Малоштан Л. М. Фармакологічне вивчення мазі з екстрактом кореня солодки голої на моделі неалергічного контактного дерматиту у шурів. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція* : тези доповідей І наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 18 жовт. 2018 р. Харків : НФаУ, 2018. С. 263–265.
4. Фармацевтична композиція у формі стоматологічного гелю з репаративною дією : пат. на корисну модель 95891 Україна. № u 201408185 ; заявл. 21.07.14 ; опубл. 12.01.15, Бюл. № 1. 5 с.
5. Биодоступность пероральных лекарственных форм и способы ее повышения / О. М. Ипатова и др. *Биомедицинская химия*, 2010. Т. 56, Вып. 1, С. 101–119. DOI: <https://doi.org/10.18097/pbmc20105601101> (дата обращения: 15.08.2020).
6. Головенко М. Я., Баула О. П., Борисюк І. Ю. Біофармацевтична класифікаційна система. Київ, 2010. 300 с.
7. Малоштан Л. М., Шаталова О. М., Шакина Л. О. Використання клітинних культур в біофармацевтичних дослідженнях. *The Third International scientific congress of scientists of Europe* : Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists “East–West”, January 11, 2019. Vienna, 2019. 1253 p.
8. Применение биологической модели для оценки кишечной проницаемости in vitro монослоя эпителиальных клеток Caco-2 / И. Е. Шохин и др. *Биомедицина*. 2012. № 3. С. 91. URL: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/1166/940> (дата обращения: 17.08.2020).
9. Application of a Human Intestinal Epithelial Cell Monolayer to the Prediction of Oral Drug Absorption in Humans as a Superior Alternative to the Caco-2 Cell Monolayer / T. Takenaka et al. *J Pharm Sci*. 2016. № 105 (2). P. 915–924. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.11.035> (Date of access: 15.08.2020).
10. Bock U., Flotto T., Haltner E. Validation of cell culture models for the intestine and the blood-brain barrier and comparison of drug permeation. *ALTEX*. 2004. Vol. 21, Sup. 3. P. 57–64.
11. Биофармацевтическая модель оценки взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС по их метаболизму и элиминации (BDDCS) / Г. В. Раменская и др. *Биомедицина*. 2011. № 2. С. 50. URL: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/642> (дата обращения: 17.08.2020).
12. The Caco-2 cell line model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics / Y. Sambay et al. *Cell Biology and Toxicology*. 2005. Vol. 21, Issue 1. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-005-0085-6> (Date of access: 15.08.2020).
13. Good Caco-2 cell culture practices / M. Natoli et al. *Toxicology in Vitro*. 2012. Vol. 26, Issue 8. P. 1243–1246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.009> (Date of access: 15.08.2020).
14. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств : метод. указ. / сост.: И. Б. Бондарева и др. Москва : МЗСР РФ, 2008. 21 с.
15. Проведення порівняльних досліджень in vitro для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії : метод. рек. / авт. кол.: В. Т. Чумак та ін. Київ : Моріон, 2007. 30 с.
16. Гуреева С. М., Альбедхані О. С., Грошовий Т. А. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 38–43. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383> (дата звернення: 17.08.2020).

REFERENCES

1. Ammosov, A. S., Litvinenko, V. I. (2002). *Farmakom*, 4, 1–8.
2. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. G. (2014). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1 (14), 47–49.
3. Shakina, L. O., Maloshtan, L. M. (2018). Proceeding from *Mekhanizmy rozvytku patolohichnykh protsesiv i khvorob ta yikhnia farmakolohichna korektsiia: tezy dopovidei I nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu (18 zhovt. 2018 r.)*. (pp. 263–265). Kharkiv.
4. Yarnykh, T. G., Rukhmakova, O. A., Maloshtan, L. M., Yatsenko, O. Yu., Babenko, I. O. (2015). Ukraine. Patent na korysnu model № 95891 MPK A61K36/48, A61K9/06, A61R31/12. *Biuletyn*, 1, 5.
5. Ipatova, O. M., Torhovskaia, T. I., Medvedeva, N. V., Prozorovskii, V. N. (2010). *Biomeditsinskaia khimiia*, 56 (1), 101–119. doi: <https://doi.org/10.18097/pbmc20105601101>.
6. Holovenko, M. Ya., Baula, O. P., Borysiuk, I. Yu. (2010). *Biofarmatsevychna klasyfikatsiina systema*. Kyiv, 300.
7. Maloshtan, L. M., Shatalova, O. M., Shakina, L. O. (2019). The Third International scientific congress of scientists of Europe: *Proceedings of the III International Scientific Forum of Scientists «East–West» (January 11, 2019)*. Vienna.
8. Shokhin, I. E., Kulinich, Yu. I., Ramenskaia, H. V., Kukes, V. H. (2012). *Biomeditsina*, 3, 91. Available at: <https://journal.scbmt.ru/jour/article/view/1166/940>.
9. Takenaka, T., Harada, N., Kuze, J., Chiba, M., Iwao, T., Matsunaga, T. (2016). Application of a Human Intestinal Epithelial Cell Monolayer to the Prediction of Oral Drug Absorption in Humans as a Superior Alternative to the Caco-2 Cell Monolayer. *J Pharm Sci.*, 105 (2), 915–924. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.11.035>.
10. Bock, U., Flotto, T., Haltner, E. (2004). Validation of cell culture models for the intestine and the blood-brain barrier and comparison of drug permeation. *ALTEX*, 21 (3), 57–64.
11. Ramenskaia, H. V., Shokhin, I. E., Savchenko, A. Yu., Kulinich, Yu. I., Davidova, K. S. (2011). *Biomeditsina*, 2, 50.

12. Sambay, Y., De Angelis, I., Ranaldi, G. et al. (2005). The Caco-2 cell line model of the intestinal barrier: influence of cell and culture-related factors on Caco-2 cell functional characteristics. *Cell Biology and Toxicology*, 21, 1-26. doi: <https://doi.org/10.1007/s10565-005-0085-6>.
13. Natoli, M., Leoni, B. D., D'Agnano, I., Zucco, F., Felsani, A. (2012). Good Caco-2 cell culture practices. *Toxicology in Vitro*, 26 (8), 1243-1246. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.03.009>.
14. Bondareva, I. B. et al. (2008). *Otsenka bioekivalentnosti lekarstvennykh sredstv: metod. ukaz.* Moscow: MZSR RF, 21.
15. Chumak, V. T. et al. (2007). *Provedennia porivnialnykh doslidzhen in vitro dlia pidtverdzhennia ekvivalentnosti likarskykh zasobiv u tverdii dozovani formi systemnoi dii : metod. rek.* Kyiv: Morion, 30.
16. Hureieva, S. M., Albedkhani, O. S., Hroshovyi, T. A. (2015). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (19), 38-43. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2015.3.52383>.

Відомості про авторів

Малоштан Л. М., докторка біол. наук, професорка, завідувачка кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Шаталова О. М., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Shatalov_leha@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>

Рухмакова О. А., докторка фармац. наук, доцентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

Шакіна Л. О., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри фізіології та анатомії людини, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Information about authors:

Maloshtan L. M., Doctor of Biology (Dr. habil), professor, head of the Department of Physiology and Human Anatomy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Shatalova O. M., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Department of Physiology and Human Anatomy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Shatalov_leha@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>

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

Shakina L. O. Candidate of Biology (Ph.D), associate professor of the Department of Physiology and Human Anatomy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Сведения об авторах:

Малоштан Л. Н., доктор биол. наук, профессор, заведующая кафедрой физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Шаталова О. М., кандидат мед. наук, доцент кафедры физиологии и анатомии человека Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: Shatalov_leha@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4292-6042>

Рухмакова О. А., доктор фармац. наук, доцент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: rukhmakovaolga@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

Шакина Л. А. кандидат биол. наук, доцент кафедры физиологии и анатомии человека, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: physio@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6166-6680>

Надійшла до редакції 17.02.2020 р.

O. O. Gaidukova¹, Ye. Ya. Nikolenko¹, G. I. Kvitchata¹, S. V. Oliinyk², L. V. Belyaeva¹

¹ V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The preclinical studies of the stress-protective activity of “Tonus-aktiv” homeopathic granules

Aim. To perform the preclinical studies of the stress-protective activity of a new “Tonus-Aktiv” homeopathic medicinal product.

Materials and methods. The stress-protective effect of the “Tonus-Aktiv” homeopathic medicinal product (MP) and the reference drug – “Stress-gran” homeopathic granules were studied on the model of neuromuscular tension by Selye. The stress-protective effect of the drugs was assessed by the conventional methods described in the scientific literature and the corresponding current instructional guidelines. All factual material was processed by variational statistics methods using parametric (Newman-Keuls test) and non-parametric methods of analysis (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney).

Results and discussion. It was found that “Tonus-Aktiv” had a pronounced gastro-protective effect, reducing the area of ulcers by almost 3 times, having a statistically significant antioxidant effect, reducing the level of TBA (thiobarbituric acid) active products in the liver homogenate. It did not have a normalizing effect on the protein metabolism, but it did contribute to enhancing energy-supplying metabolic processes: aerobic glycolysis indicated by a reliable increase of the pyruvic acid level in the blood serum, and lipolysis, as evidenced by a significantly higher level of the total blood lipids. “Tonus-Aktiv” showed a pronounced antioxidant activity: it reduced the TBA level of active products in the liver homogenate. At the same time, the level of endogenous antioxidant of reduced glutathione was observed to be lower than in the stressed animals against the background of the “Tonus-Aktiv” application. It indicates the physiological nature of the stress protective activity of the drug.

Conclusions. A moderate stress-protective activity of “Tonus-Aktiv” homeopathic granules can be observed; it is caused by antioxidant properties, as well as a probable activating effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which may be manifested by the protective action.

Key words: homeopathy; chronic fatigue syndrome; preclinical studies; stress-protective activity

O. O. Гайдуківа¹, Є. Я. Ніколенко¹, Г. І. Квітчат¹, С. В. Олійник², Л. В. Беляєва¹

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Доклінічні дослідження стреспротективної активності гомеопатичних гранул «Тонус-актив»

Мета роботи. Проведення доклінічних досліджень з вивчення стреспротективної активності нового гомеопатичного лікарського засобу «Тонус-актив».

Матеріали та методи. Стреспротективну дію гомеопатичного лікарського засобу (ЛЗ) «Тонус-актив» та засобу порівняння гомеопатичних гранул «Стрес-гран» вивчали на моделі нервово-м'язового напруження за Сельє. Оцінка стреспротективної дії ЛЗ проводилася загальноприйнятими методами, описаними у науковій літературі, та відповідними чинними методичними рекомендаціями. Весь фактичний матеріал обробляли методами варіаційної статистики з використанням параметричних (Ньюмана-Кейлса) та непараметричних методів аналізу (Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні).

Результати та їх обговорення. Встановлено, що «Тонус-актив» виявляв виражений гастропротективний вплив, знижуючи площу виразок майже в 3 рази, чинив статистично вірогідну антиоксидантну дію, знижуючи рівень ТБК (тіобарбітуровоокислих) активних продуктів у гомогенаті печінки. Він не чинив нормалізуючої дії на білковий обмін, проте сприяв посиленню енергозабезпечуючих метаболічних процесів, зокрема аеробного гліколізу, на що вказує вірогідне підвищення рівня кислоти пірвіноградної у сироватці крові, та ліполізу, про що свідчить вірогідно вищий рівень загальних ліпідів у сироватці крові. «Тонус-актив» виявляв виражену антиоксидантну активність – знижував рівень ТБК активних продуктів у гомогенаті печінки. Разом із цим на фоні застосування «Тонус-активу» спостерігали нижчий щодо стресованих тварин рівень ендogenous антиоксиданту відновленого глутатіону, що засвідчує фізіологічний характер стреспротективної активності ЛЗ.

Висновки. Можна констатувати помірну стреспротективну активність гомеопатичних гранул «Тонус-актив», яка обумовлена антиоксидантними властивостями, а також імовірним активізуючим впливом на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, що може виявлятися протективною дією.

Ключові слова: гомеопатія; синдром хронічної втоми; доклінічні дослідження; стреспротективна активність

Е. А. Гайдук¹, Е. Я. Николенько¹, А. И. Квитчатая¹, С. В. Олейник², Л. В. Беляева¹

¹Харковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

²Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Доклинические исследования стресспротективной активности гомеопатических гранул «Тонус-актив»

Цель работы. Проведение доклинических исследований по изучению стресспротективной активности нового гомеопатического лекарственного средства «Тонус-актив».

Материалы и методы. Стресспротективное действие гомеопатического лекарственного средства (ЛС) «Тонус-актив» и средства сравнения гомеопатических гранул «Стресс-гран» изучали на модели нервно-мышечного напряжения по Селье. Оценка стресспротективного действия ЛС проводилась общепринятыми методами, описанными в научной литературе и соответствующих действующих методических рекомендациях. Весь фактический материал обрабатывали методами вариационной статистики с использованием параметрических (Н'юмана-Кейлса) и непараметрических методов анализа (Крускала-Уоллиса, Манна-Уитни).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что «Тонус-актив» проявлял выраженное гастропротективное влияние, снижая площадь язв почти в 3 раза, оказывал статистически вероятное антиоксидантное действие, снижая уровень ТБК (тиобарбитуровокислых) активных продуктов в гомогенате печени. Он не осуществлял нормализующего действия на белковый обмен, однако способствовал усилению энергоснабжающих метаболических процессов: аэробного гликолиза, на что указывает достоверное повышение уровня пировиноградной кислоты в сыворотке крови, и липолиза, о чем свидетельствует достоверно более высокий уровень общих липидов в сыворотке крови. «Тонус-актив» проявлял выраженную антиоксидантную активность – снижал уровень ТБК активных продуктов в гомогенате печени. Вместе с этим на фоне применения «Тонус-актив» наблюдали более низкий относительно стрессированных животных уровень эндогенного антиоксиданта восстановленного глутатиона, что свидетельствует о физиологическом характере стресспротективной активности ЛС.

Выводы. Можно констатировать умеренную стресспротективную активность гомеопатических гранул «Тонус-актив», которая обусловлена антиоксидантными свойствами, а также вероятным активирующим влиянием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, что может проявляться протективным действием.

Ключевые слова: гомеопатия; синдром хронической усталости; доклинические исследования; стресспротективная активность

Introduction. The clinical relevance and extremely high prevalence of the chronic fatigue syndrome (CFS) as a multifactorial biopsychosocial phenomenon causes its diversified study worldwide (10-37 cases per 100.000 population) [1, 2]. However, through the prism of modern therapeutic practice realities, it is the pharmacological approach to the study of this problem that is considered the most appropriate. The excessive urbanization rate in economically developed countries has provoked an increase in the number of recorded CFS cases since this pathology is now considered a “disease of civilization”. The disease under study is considered to be polymorphically determined, i.e. it has no strict localization by geographical or socio-demographic criteria, but is more commonly reported in large cities with the high population density, standards of living, and the low stress-protective activity. An equally important factor that provokes the occurrence of CFS is the imbalanced emotional-cognitive load and the process of day regimen disharmonization, which becomes a “cornerstone” in the formation of the so-called “vicious circle” [1-4].

Today, the promising area of research in pharmacological practice is development and application of medicinal composite forms that can affect various stages of the pathological process. Homeopathic therapy, which is safe, effective and maximally individual, has been successfully used as the basis for integrated CFS treatment [5, 6]. In the USA, Germany, England and other economically developed countries, homeopathic products are included into the CFS treatment scheme together with allopathic medicinal products as they have the same degree of authority and clinical evidence [2, 6].

In view of the above, Gaidukova O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), under the supervision of Tikhonova S. O., Doctor of Pharmacy, developed “Tonus-Aktiv”, a new complex homeopathic drug for the CFS treatment. With the purpose of further implementation of the drug into medical practice, the preclinical studies to clarify its specific activity were performed.

The aim of the study was to perform the preclinical studies of the stress-protective activity of a new “Tonus-Aktiv” homeopathic medicinal product.

Materials and methods. The stress-protective effect of homeopathic medicinal product (MP) and the reference drug – “Stress-gran” homeopathic granules – were studied on the model of neuromuscular tension by Selye [7, 8]. To eliminate the effects of hormonal fluctuations, the studies were performed on white non-linear female rats weighing 180-200 g. All animals were divided into 4 groups with 6 rats in each. Group I included intact animals (IR). Group II was the control pathology (CP) animals. Animals of groups III and IV received, respectively, 71 mg/kg of Tonus-Aktiv” and 27 mg/kg of “Stress-gran”, intramuscularly, within one month; the dose was converted from the therapeutic dose for humans to the dose for rats according to the species resistance coefficient by Rybovlev Yu. R. [9].

All drugs were administered within 4 weeks before exposure to stress. Animals of the CP group received purified water in the volume equivalent to that of MP. The IR group was not subjected to stress. Stress was modulated by three-hour immobilization of rats lying flat on back on the operating table with atraumatic fixation of the extremities. The stress-protective effect of

Table 1

The mass ratios of animal organs in conditions of immobilization stress
($n=6$), ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$), $\bar{X}(X_{min} \div X_{max})$

Indices	IR	CP	"Tonus-Aktiv"	"Stress-gran"
Liver	2.93 ± 0.09	3.52 ± 0.17*	3.05 ± 0.37	3.00 ± 0.14**
Adrenals	0.043 ± 0.003	0.044 ± 0.003	0.045 ± 0.005	0.042 ± 0.004
Thymus	0.186 ± 0.023	0.216 ± 0.025	0.178 ± 0.007 **	0.180 ± 0.009
Area of ulcers, in points in the stomach	0.00 (0 ÷ 0)	0.67 (0 ÷ 2)*	0.25 (0 ÷ 1)***	1.67 (1 ÷ 3)*/**

Notes: * – deviations are reliable for IR group values, $p < 0.05$; ** – deviations are reliable for CP group values, $p < 0.05$;
*** – deviations are reliable for values of the reference drug group, $p < 0.05$.

the drugs was assessed in two hours after the end of the stress factor action as suggested in the instructional guidelines [7].

The mass ratio (MR) was calculated according to the formula:

$$MK = \frac{m}{M} \times 100,$$

where: m – is the organ's mass, g; M – is the animal's bodyweight, g.

The gastric mucosa was examined for ulcer formation with a magnifying lens (x3).

In the blood serum of animals the biochemical parameters (pyruvic acid (PVA) in the reaction with 2,4-dinitrophenylhydrazine [10]), lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system (AOS) status (TBA-active products – TBA-AP) and reduced glutathione (RG) were determined in liver homogenates [11]. The level of glycogen in the liver was studied by the method of Prokhorova M. I., Tupykova Z. N. [12, 13]. The protein and glucose content in the blood serum were determined using a kit manufactured by "Filisit-Diagnostika" (Ukraine), total lipids – using "Lachema" (Czech Republic).

The animals were kept and manipulated in accordance with sanitary and hygienic standards and principles of the European Convention for the Protection of Laboratory Animals [13].

To obtain relevant conclusions, we used the standard "Statistics 6.0" software package. All factual material was processed by variational statistics methods using parametric (Newman-Keuls test) and non-parametric methods of analysis (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney) [14].

Results and discussion. According to the theory of Selye, catabolic processes that increase in the body under

stress due to the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system lead to thymus involution, adrenal hypertrophy and formation of ulcers in the stomach. All metabolic processes are aimed at providing increased energy demands [8, 11, 15].

The general somatic indices of the drug stress-protective effect were MR of the adrenal glands and the thymus, the degree of ulcer formation in the stomach (area of ulcers) (Tab. 1).

The development of stress lesions caused by immobilization in our experiment was characterized by a pronounced gastric ulcer, as evidenced by the statistic increase of the ulcer area in animals from the CP group compared to IR. However, MR of the adrenal gland and thymus remained at the level of IR. It may indicate a high level of resistance to the stressor used in the experimental animals.

The analysis of other indices indicates the development of catabolic processes in animals from the CP group: there was a reliable decrease in the level of the blood serum total protein. Increased glucose levels in the blood serum were the result of the sympatho-adrenal system activation, which, in its turn, led to the enhanced gluconeogenesis [12]. This is indicated by a decrease of the blood serum protein content and by the statistically unreliable decrease in the liver glycogen levels. A decrease in the animal resistance was accompanied by an increase in LPO processes, as evidenced by the increased TBA-AP level by 1.3 times in the liver homogenate of the CP animals compared to those in the IR group against the background of the decreased RG – component of AOS (Tab. 2).

The increased peroxide degradation of hepatocyte membranes led to an increase in the liver MR in CP rats compared to IR, indicating the development of swelling in

Table 2

The results of studying biochemical parameters in the blood serum
on the immobilizations stress model ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Indices	IR	CP	"Tonus-Aktiv"	"Stress-gran"
Glucose, mmol/l	4.75 ± 0.20	5.66 ± 0.52 *	5.21 ± 0.48	4.73 ± 0.41 **
Total lipids, g/l	2.68 ± 0.12	2.74 ± 0.12	3.15 ± 0.20*/**	3.32 ± 0.20 */**
Pyruvic acid, mmol/l	0.135 ± 0.010	0.129 ± 0.006	0.162 ± 0.007*/**/**	0.148 ± 0.004 **
Total protein, g/l	66.30 ± 0.94	60.78 ± 2.40*	59.64 ± 1.72*	59.22 ± 0.75*

Notes: * – deviations are reliable for IR group values, $p < 0.05$; ** – deviations are reliable for CP group values, $p < 0.05$;
*** – deviations are reliable for values of the reference drug group, $p < 0.05$.

Table 3

The results of studying biochemical parameters in the rat liver homogenate ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$)

Indices	IR	CP	"Tonus-Aktiv"	"Stress-gran"
Glycogen, $\mu\text{g}/100\text{g}$	219.90 ± 16.46	188.80 ± 31.76	161.79 ± 52.26	202.71 ± 67.27
RG, $\mu\text{mol}/\text{l}$	7.97 ± 0.57	$6.68 \pm 0.28^*$	$5.79 \pm 0.19^{**}$	$6.21 \pm 0.29^*$
TBA-AP, $\mu\text{mol}/\text{g}$	81.38 ± 7.91	$104.94 \pm 8.69^*$	$58.90 \pm 4.02^{**}$	$64.46 \pm 6.46^{**}$

Notes: * – deviations are reliable for IR group values, $p < 0.05$; ** – deviations are reliable for the values of CP group, $p < 0.05$;*** – deviations are reliable for values of the reference drug group, $p < 0.05$.

the organ. At the same time, indices of the total lipid content in the blood serum and glycogen, which was at the level of IR in the liver, together with the absence of adrenal hypertrophy and thymic involution indicated a high level of resistance to the stressor used in the experimental animals (Tab. 3).

The drugs studied prevented the development of stress injuries to varying degrees. "Tonus-Aktiv" showed a pronounced gastroprotective effect, reducing the area of ulcers almost by 3 times, having a statistically significant antioxidant effect, reducing the level of TBA-AP in the liver homogenate. In contrast, "Stress-gran" did not show the gastroprotective activity (the area of ulcers was much larger than that in animals of the CP group).

Both drugs did not show a normalizing effect on the protein metabolism, but they did contribute to enhancing energy-supplying metabolic processes: aerobic glycolysis indicated by a reliable increase of the pyruvic acid level in the blood serum, and lipolysis, as evidenced by a significantly higher level of the total lipids in the blood serum due to the proportion of transport forms of lipids.

"Stress-gran" granules, as well as "Tonus-Aktiv" drug, showed a pronounced antioxidant activity: they reduced the TBA-AP level in the liver homogenate. At the same time, the lower level of endogenous RG antioxidant was observed against the background of the drug in the stressed animals, indicating the physiological nature of the stressprotective activity of the drugs since at low levels of radicals there was no need for significant activation of endogenous antioxidants.

Conclusions and prospects for further research.

A moderate stress-protective activity of "Tonus-Aktiv" homeopathic granules can be observed; it is caused by antioxidant properties, as well as a probable activating effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal system, which may be manifested by the protective action. Thus, the "Tonus-Aktiv" homeopathic drug exhibits the stress-protective activity, which indicates the prospects for its further study in order to be implemented into medical practice for the integrated treatment of CFS.

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

REFERENCES

- Гурская О. Г. Нарушения иммунного статуса у больных синдромом хронической усталости, ассоциированным с герпес-вирусной инфекцией : автореф. дис.... канд. мед. наук : 14.03.09 / Первый моск. гос. мед. ун-т им. И.М. Сеченова. Москва, 2012. 23 с.
- Chronic Fatigue Syndrome Centers for Disease Control and Prevention. URL: <http://www.cdc.gov/cfs/general/index.html> (Date of access: 15.07.2020).
- Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus / E. Hatziagelaki et al. *PharmacolExpTher.* 2018. Vol. 367. P. 155–167.
- Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome – a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT / C. E. Wilshire et al. *BMC Psychol.* 2018. Vol. 6. P. 6.
- Очеретна О. Л. Синдром хронічної втоми як прояв соматичних захворювань та інших патологічних станів у населення України. *Biomedical and biosocial anthropology.* 2014. № 23. P. 281–284.
- Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome / J. Castro-Marrero et al. *Br J Pharmacol.* 2017. Vol. 174. P. 345–369.
- Доклінічні дослідження безпеки як основа клінічних випробувань за участю людини і реєстрації лікарських засобів (ICH M3 (R2)) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-6.0:2014 / розроб.: О. Нагорна та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2014. 47 с.
- Мищенко О. Я. Протективна активність нового комбінованого засобу «Поллентар» в умовах хронічного стресу. *Клінічна фармація.* 2010. Т. 14, № 1. С. 42–48.
- Фармакотерапія: підруч. для студентів фармац. ф-тів / за ред. О. В. Крайдашенка та ін. Вінниця : Нова Книга, 2010. 644 с.
- Бойко Т. І. Клінічні лабораторні дослідження : підручник. Київ : Медицина, 2010. 352 с.
- Любович О. С., Кліш І. М. Особливості змін антиоксидантної системи в динаміці іммобілізаційного стресу на тлі гіпотиреозу. *Вісник наукових досліджень.* 2018. № 4. С. 175–179.
- Луценко Р. В., Сидоренко А. Г., Бобирьов В. М. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на ефекти малих доз L-3,4-диоксифеніланіну. *Проблеми екології і медицини.* 2013. Т 17, № 1-2. С. 71–74.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Council of Europe.* Strasbourg, 1986. № 123. P. 52.
- Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* Москва : Ремедиум, 2000. С. 349–354.
- Чабан О. С., Франкова И. А. Современные тенденции в диагностике и лечении посттравматического стрессового расстройства. *НЕЙРОNEWS.* 2015. № 2 (66). С. 8–18.

REFERENCES

1. Hurskaia, O. H. (2012). Narusheniia immunnogo statusa u bolnykh sindromom khronicheskoi ustalosti, assotsirovannym s herpes-virusnoi infektsiei. *Extended abstract of candidates thesis*. Moscow, 23.
2. *Chronic Fatigue Syndrome Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <http://www.cdc.gov/cfs/general/index.html>.
3. Hatzigelaki, E., Adamaki, M., Tsilioni, I., Dimitriadis, G., Theoharides, T. C. (2018). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus? *J Pharmacol Exp Ther*, 367, 155–167.
4. Wilshire, C. E., Kindlon, T., Courtney, R., Matthees, A., Tuller, D., Geraghty, K. (2018). Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome – a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMCPsychol.*, 6, 6.
5. Boiko, T. I. (2010). *Klinichni laboratorni doslidzhennia*. Kyiv: Medytsyna, 352.
6. Castro-Marrero, J., Sáez-Francàs, N., Santillo, D., Alegre, J. (2017). Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: all roads lead to Rome. *Br J Pharmacol.*, 174, 345–369.
7. Nahorna, O., Bukhtiarova, T., Talaieva, T. et al. (2014). *Nastanova ST-N MOZU 42-6.0:2014. «Doklinichni doslidzhennia bezpeky yak osnova klinichnykh vyprobuvan za uchastiu liudyny i reiestratsii likarskykh zasobiv (ICH M3 (R2))»*. Kyiv: MOZ Ukrainy, 47.
8. Mishchenko, O. Ya. (2010). *Klinichna farmatsiia*, 14 (1), 42–48.
9. Kraidashenko, O. V., Kupnovytska, I. H., Klishch, I. M., Lyzohub, V. H. (Eds.). (2010). *Farmakoterapiia*. Vinnytsia: Nova Knyha, 644.
10. Ocheretna, O. L. (2014). *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 281–284.
11. Liubovych, O. Ye., Klishch, I. M. (2018). *Visnyk naukovykh doslidzen*, 4, 175–179.
12. Lutsenko R. V., Sydorenko, A. H., Bobrov, V. M. (2013). *Problemy ekolohii i medytyny*, 17 (1-2), 71–74.
13. Council of Europe. (1986). *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes*. Strasbourg, 123, 52.
14. *Osnovnye metody statisticheskoi obrabotki rezultatov farmakologicheskikh eksperimentov. Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. (2000). Moscow: Remedium, 349–354.
15. Chaban, O. S., Frankova, I. A. (2015). *NEYRONEWS*, 2 (66), 8–18.

Information about authors:

Gaidukova O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin, Kharkiv National University. E-mail: o.gaidukova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1254-3614>
 Nikolenko Ye. Ya., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin, Kharkiv National University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>
 Kvitchata G. I., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin, Kharkiv National University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-2569>
 Oliinyk S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>
 Belyaeva L. V., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine, V. N. Karazin, Kharkiv National University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-4237>

Відомості про авторів:

Гайдукова О. О., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: o.gaidukova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1254-3614>
 Ніколенко Є. Я., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>
 Квітчатая Г. І., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-2569>
 Олійник С. В., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>
 Беляєва Л. В., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-4237>

Сведения об авторах:

Гайдукова Е. А., кандидат фармац. наук, ассистент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: o.gaidukova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1254-3614>
 Николенко Е. Я., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: e.nikolenko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7653-0644>
 Квитчатая А. И., кандидат мед. наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: akwitchata@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8093-2569>
 Олейник С. В., кандидат фармац. наук, ассистент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>
 Беляева Л. В., кандидат биол. наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: l.belyaeva@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2699-4237>

Надійшла до редакції 04.06.2020 р.

І. Г. Капелька, С. Ю. Штриголь

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Характеристика протизапальної дії диклофенаку натрію за низької та нормальної температури

Мета роботи. Визначити вплив низької температури довкілля та викликаной нею гіпотермії на протизапальну активність класичного НПЗП диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку у мишей.

Матеріали та методи. Використано модель ексудативного запалення – карагеніновий набряк. Мишам субплантарно у ліву задню лапу вводили 0,05 мл 1 % розчину карагеніну, права лапа служила контролем. Диклофенак натрію вводили у вигляді суспензії внутрішньошлунково за 30 хв до введення карагеніну в ефективній фригопротекторній дозі 14 мг/кг. Дослідження проводили в трьох температурних режимах: 1) за постійної температури довкілля +22 °С; 2) при холодовій експозиції тварин (+10 °С) впродовж 3 год після введення карагеніну; 3) при холодовій експозиції (+10 °С) впродовж 3 год до та 3 год після введення карагеніну. Виразність запальної реакції оцінювали за приростом маси лапи тварин. Протизапальну активність диклофенаку натрію визначали за здатністю зменшувати масу набряклої лапи у порівнянні з нелікованим контролем. Для оцінки тяжкості гіпотермії вимірювали температуру тіла тварин інфрачервоним термометром.

Результати та їх обговорення. За температури 22 °С карагенін збільшував медіанне значення маси лапи на 84 мг (73 %), диклофенак натрію зменшував її приріст на 22,5 мг (16,5 %), що свідчить про притаманну цьому препарату протизапальну дію. У режимі 2 флогогенний ефект карагеніну зберігався, але його виразність була значно менше ($p \leq 0,01$) – приріст маси лапи становив лише 54,5 мг (44 %). Протизапальний ефект диклофенаку за цих умов був відсутній – маса набряклої лапи збільшилась на 51,5 мг (42 %). У режимі 3 прозапальний ефект карагеніну був ще слабший: маса набряклої лапи зросла лише на 47,0 мг (36 %), диклофенак натрію за цих умов також не виявив протизапальної дії, збільшуючи медіанне значення маси лапи на 42,5 мг (32 %). Диклофенак натрію достовірно зменшував ступінь гіпотермії у 2 та 3 режимах, що підтверджує наявність фригопротекторних властивостей. Проаналізовано зв'язок між ступенем гіпотермії та виразністю запальної реакції.

Висновки. Прозапальна дія карагеніну за гіпотермії знижується. Диклофенак натрію демонструє фригопротекторні властивості, зменшуючи тяжкість гіпотермії. Протизапальна дія препарату на моделі карагенінового набряку зникає за низьких температур навколишнього середовища.

Ключові слова: запалення; модель; карагенін; протизапальна дія; диклофенак натрію; гіпотермія

I. G. Kapelka, S. Yu. Strygol'

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The characteristics of the anti-inflammatory action of sodium diclofenac in cold and normal environment

Aim. To determine the effect of low temperature and the resulting hypothermia on the anti-inflammatory activity of classical NSAID – sodium diclofenac on the model of carrageenan-induced paw edema in mice.

Materials and methods. The model of exudative inflammation – carrageenin-induced paw edema was used. Mice were given an injection into the plantar aponeurosis of the left hind paw with 0.05 ml of a 1 % carrageenan solution. Sodium diclofenac was administered as a suspension intragastrically for 30 minutes before carrageenan in an effective frigoprotective dose of 14 mg/kg. The study was performed in three temperature regimes: 1) at a constant temperature +22 °C; 2) during cold exposure of animals (+10 °C) for 3 hours after the carrageenan injection; 3) during cold exposure of animals (+10 °C) for 3 hours before and 3 hours after carrageenan injection. The severity of the inflammatory reaction was evaluated by the increase in the mass of the paws of animals. The anti-inflammatory activity of sodium diclofenac was determined by the ability to reduce the mass of the edematous limb compared to the untreated control. To assess the severity of hypothermia, the body temperature of animals was measured using an infrared thermometer.

Results and discussion. At a temperature of 22 °C, carrageenan increased the median paw mass by 84 mg (73 %), sodium diclofenac decreased its growth by 22.5 mg (16.5 %). It indicates the inherent anti-inflammatory effect of this drug. In regime 2 the phlogogenic effect of carrageenan persisted, but its severity was significantly less ($p \leq 0.01$) – the increase in paw mass was only 54.5 mg (44 %). Under these conditions, the anti-inflammatory effect of diclofenac was absent – the mass of the edematous paw increased by 51.5 mg (42 %). In regime 3 the pro-inflammatory effect of carrageenan was even weaker: the mass of the edematous paw increased by only 47.0 mg (36 %), sodium diclofenac also did not show the anti-inflammatory effect under these conditions, increasing the median paw mass by 42.5 mg (32 %). Sodium diclofenac significantly reduced the degree of hypothermia in regimes 2 and 3, confirming the presence of frigoprotective properties. The relationship between the degree of hypothermia and the severity of the inflammatory reaction was analyzed.

Conclusions. The pro-inflammatory effect of carrageenan decreases with hypothermia. Sodium diclofenac exhibits frigoprotective properties, reducing the severity of hypothermia. The anti-inflammatory effect of the drug on the model of carrageenan-induced paw edema disappears at low temperatures.

Key words: inflammation; model; carrageenan; anti-inflammatory action; sodium diclofenac; hypothermia

И. Г. Капелька, С. Ю. Штриголь

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Характеристика противовоспалительного действия диклофенака натрия при низкой и нормальной температуре

Цель. Определить влияние низкой температуры окружающей среды и вызванной ею гипотермии на противовоспалительную активность классического НПВП диклофенака натрия на модели каррагенинового отёка у мышей.

Материалы и методы. Использована модель экссудативного воспаления – каррагениновый отёк. Мышам субплантарно в левую заднюю лапу вводили 0,05 мл 1 % раствора каррагенина, правая лапа служила контролем. Диклофенак натрия вводили в виде суспензии внутривенно за 30 мин до введения каррагенина в эффективной фринопротекторной дозе 14 мг/кг. Исследование проводили в трёх температурных режимах: 1) при постоянной температуре окружающей среды +22 °C; 2) при холодовой экспозиции животных (+10 °C) на протяжении 3 ч после введения каррагенина; 3) при холодовой экспозиции животных (+10 °C) на протяжении 3 ч до и 3 ч после введения каррагенина. Выраженность воспалительной реакции оценивали по приросту массы лапы животных. Противовоспалительную активность диклофенака натрия определяли по способности уменьшать массу отёчной конечности в сравнении с нелеченым контролем. Для оценки тяжести гипотермии измеряли температуру тела животных инфракрасным термометром.

Результаты и их обсуждение. При температуре 22 °C каррагенин увеличивал медианное значение массы лапы на 84 мг (73 %), диклофенак натрия уменьшал ее прирост на 22,5 мг (16,5 %), что свидетельствует о присущем этому препарату противовоспалительном действии. В режиме 2 флогогенный эффект каррагенина сохранялся, но его выраженность была значительно меньше ($p \leq 0,01$) – прирост массы лапы составил всего 54,5 мг (44 %). Противовоспалительный эффект диклофенака в этих условиях отсутствовал – масса отёчной лапы увеличилась на 51,5 мг (42 %). В режиме 3 провоспалительный эффект каррагенина был ещё слабее: масса отёчной лапы возросла всего на 47,0 мг (36 %), диклофенак натрия в этих условиях также не проявил противовоспалительного действия, увеличивая медианное значение массы лапы на 42,5 мг (32 %). Диклофенак натрия достоверно снижал степень гипотермии во 2 и 3 режимах, что подтверждает наличие фринопротекторных свойств. Проанализирована связь между степенью гипотермии и выраженностью воспалительной реакции.

Выводы. Провоспалительное действие каррагенина при гипотермии снижается. Диклофенак натрия демонстрирует фринопротекторные свойства, уменьшая тяжесть гипотермии. Противовоспалительное действие препарата на модели каррагенинового отёка исчезает при низких температурах окружающей среды.

Ключевые слова: воспаление; модель; каррагенин; противовоспалительное действие; диклофенак натрия; гипотермия

Вступ. Вплив холоду на організм людини пов'язаний з ризиком тяжких холодових травм (ХТ), таких як гіпотермія та відмороження. За період з 12 грудня 2018 р. по 8 січня 2019 р. до закладів охорони здоров'я звернулись 1037 людей, які постраждали від переохолодження та відморожень, 955 осіб було госпіталізовано [1]. Особливу небезпеку ХТ становлять для військових, спортсменів та безхатченків. Часто ХТ серед американських військових у 2019 році склала 36,5 випадків на 100 000 осіб [2]. На 1000 альпіністів реєструється 366 випадків відмороження, а для лижників частота уражень складає 20 % [3].

Розуміння патогенезу ХТ залишається недостатньо повним. Однак відомо, що значну роль у механізмі холодового ураження відіграють медіатори запалення, такі як простагландини, брадікінін та гістамін. Серед простагландинів особливе значення мають простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) та тромбоксан A_2 (TXA_2). Ці медіатори посилюють агрегацію тромбоцитів та вазоконстрикцію, що призводить до утворення тромбів у судинному руслі та розвитку ішемії. Це особливо небезпечно на фоні судинного спазму, характерного для ХТ, що може призвести до тяжких ускладнень аж до ампутацій уражених кінцівок [4].

Зазначена роль простагландинів у патогенезі ХТ спонукає до дослідження нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на наявність фринопротекторних властивостей. Зокрема, доведено фринопротекторну активність ацетилсаліцилової кислоти (АСК),

мелоксикаму, целекоксибу, диклофенаку натрію, дарбуфелону [5, 6]. На моделі гострого загального охолдження ці препарати значно подовжують час життя тварин, а для АСК верифіковано зменшення ступеня гіпотермії [6].

Проте наявні дані про порушення утворення та виділення простагландинів за умов гіпотермії [7]. До того ж у механізмі запалення беруть участь судинні реакції, а вазоспазм, що закономірно виникає при охолодженні, особливо в дистальних сегментах кінцівок, очевидно, віддзеркалюється на перебігу запального процесу [4]. Це ускладнює розуміння механізму фринопротекторної дії НПЗП. Досліджувана проблема в літературі висвітлюється недостатньо, публікації останніх років відсутні. Існують поодинокі ранні повідомлення про зменшення флогогенного ефекту карагеніну при гіпотермії [8]. Тому важливо уточнити виразність карагенінового набряку та порівняти інтенсивність протизапальної дії НПЗП в умовах нормотермії та гіпотермії, яку викликає ХТ.

Мета роботи. Визначити вплив низької температури довкілля та викликаної нею гіпотермії на протизапальну активність класичного НПЗП диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку в мишей.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 57 мишах самцях масою 22-24 г на базі Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень Навчально-наукового інституту прикладної фармації. Дотримані норми та принципи,

затверджені Гельсінською декларацією щодо гуманного поводження з тваринами (2000 р.) та Директивою Ради Європейського Союзу щодо захисту тварин, які використовуються з науковою метою (2010 р.). Використовували модель ексудативного запалення – карагеніновий набряк [6, 10]. У ліву задню лапу тварин субплантарно вводили 0,05 мл 1 % розчину карагеніну (Sigma Aldrich, США), права (інтактна) кінцівка служила контролем.

Холодовий вплив моделювали, вміщуючи мишей в індивідуальні прозорі пластикові контейнери об'ємом 500 см³, які не обмежують доступ повітря та рухомість тварин, і розміщуючи контейнери у рефрижераторі за температури +10 °C. Дослідження проводили у трьох температурно-часових режимах: 1) за постійної температури довкілля +22 °C; 2) при холодovій експозиції тварин (+10 °C) впродовж 3 год після введення карагеніну, коли флогоген і НПЗП починали діяти одночасно з холодovим впливом; 3) при холодovій експозиції (+10 °C) впродовж 3 год до та 3 год після введення карагеніну, коли флогоген і НПЗП починали діяти на тлі вже наявної гіпотермії. Тварин виводили з експерименту шляхом дислокації шийних хребців через 3 год після ін'єкції карагеніну. Виконували екзартикуляцію стопи в скакальному (гомілковостопному) суглобі та зважували її на електронних вагах. Виразність запальної реакції оцінювали за приростом маси лапи тварин проти маси інтактної лапи [9-11]. Протизапальну активність диклофенаку натрію визначали за здатністю зменшувати масу набряклої лапи у порівнянні з нелікованим контролем.

Оскільки за гіпотермії виникає спазм судин [4] та, відповідно, погіршується резорбція рідини, а маса введенного розчину карагеніну складає приблизно 50 мг; тобто близько 40-45 % від середньої маси лапи миші [11], закономірно постає питання про внесок такої кількості рідини в кінцеву масу лапи. Для перевірки цього трьом окремим тваринам у кожному температурному режимі субплантарно вводили 0,9 % розчин NaCl у такому ж об'ємі, як і розчин карагеніну (0,05 мл).

У дослідженні використовували диклофенак натрію (Волтартен, таблетки, «Novartis», Швейцарія) як найефективніший фригопротектор з-поміж НПЗП – неселективних інгібіторів ЦОГ у дозі 14 мг/кг, що чинить найбільший фригопротекторний ефект [5]. Таблетки подрібнювали в ступці та суспендували у воді з додаванням твіну-80. Суспензію вводили через зонд внутрішньошлунково (в/ш) в об'ємі 10 мл/кг маси тіла (по 0,20-0,24 мл на тварину) за 30 хв до флогогену. Тварин випадковим чином розділили на 9 груп. Для кожного з трьох температурно-часових режимів створено 3 відповідні групи: 1) контрольної патології – мишам в/ш вводили 10 мл/кг води, субплантарно – розчин карагеніну (n=8); 2) диклофенаку натрію – препарат вводили в/ш за 30 хв до карагеніну (n=8); 3) контролю резорбції рідини – субплантарно вводили 0,05 мл 0,9 % розчину NaCl (n=3).

Впродовж дослідження вимірювали температуру тіла мишей за допомогою безконтактного інфра-

червоного термометра ArhiMED Ecotherm ST 330 на передній черевній стінці у таких проміжках часу: для режиму 1 – на початку та наприкінці експерименту; для режиму 2 – до початку холодovої експозиції, через 30 хв після початку холодovої експозиції, наприкінці експерименту; для режиму 3 – до початку холодovої експозиції, через 30 хв після початку холодovої експозиції, на 3 та 6 год експерименту. Зв'язок між температурою тіла та виразністю запального набряку характеризували за коефіцієнтом кореляції Спірмена.

Результати обробляли статистично з використанням критерію Краскела-Волліса для множинного порівняння та U-критерію Манна-Вітні для парного порівняння. Відмінності температури всередині окремих груп у динаміці оцінювали за парним критерієм Вілкоксона. Для описання градації сили кореляції використано шкалу Чертока. Аналіз проводили за допомогою програми Statistica 10.0. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$ (з урахуванням перерахунку на кількість досліджуваних груп).

Результати та їх обговорення. Результати вимірювань маси лап тварин наведено в табл. 1.

Як видно з табл. 1, медіанні та середні значення зміни маси лапи виявились близькими. За температури +22 °C карагенін чинить типовий флогогенний ефект, збільшуючи медіанне значення маси лапи за 3 год на 84 мг (73 %). Диклофенак натрію достовірно ($p \leq 0,05$) зменшує приріст маси лапи на 22,5 мг (16,5 %), що свідчить про притаманну цьому препарату протизапальну дію. Рідина, яка вводиться субплантарно, не бере участі у формуванні запального набряку, оскільки різниця маси лівої та правої лапи у тварин, яким вводили ізотонічний розчин NaCl, становить лише 3,7 %.

У умовах режиму 2, коли карагеніновий набряк починав розвиватися синхронно з початком холодovого впливу, флогогенний ефект карагеніну зберігався, але його виразність була значно менше ($p \leq 0,01$), ніж за температури +22 °C – приріст маси лапи становив лише 54,5 мг (44 %). Певну, але не вирішальну роль у формуванні запального набряку відігравав фактор наповнення субапоневротичного простору введенною рідиною: маса лапи під впливом розчину NaCl збільшувалась на 15,6 %. Протизапальний ефект диклофенаку за цих умов був відсутній. На тлі препарату медіанне значення маси набряклої лапи збільшилось на 51,5 мг (42 %) – майже як у мишей відповідної групи контрольної патології.

Аналогічні результати спостерігались у умовах режиму 3, коли дія карагеніну та НПЗП починалась на тлі вже наявної холодovої травми. Прозапальний ефект карагеніну був ще слабший, ніж у режимі 2: маса набряклої лапи зросла лише на 47,0 мг (36 %), внесок фактора навантаження рідиною у формування набряку був незначним (приріст маси в групі розчину NaCl становив 9,2 %). Диклофенак натрію за цих умов також не виявив протизапальної дії, збільшуючи медіанне значення маси лапи на 42,5 мг (32 %).

Динаміку температури тіла тварин наведено в табл. 2.

У тварин групи контрольної патології (1 режим) температура тіла наприкінці експерименту не зміню-

Таблиця 1

Вплив температурного режиму на зміну маси лапи мишей на моделі карагенінового набряку (Me[Q25;Q75]; M ± m)

Група, кількість тварин	Маса лапи, мг		Різниця маси правої та лівої лапи	
	правої (інтактна)	лівої (карагенін або 0,9 % розчин NaCl)	абсолютна, мг	відносна, %
Весь експеримент за температури +22 °C (режим 1)				
Контрольна патологія, n=8	117,5 [111; 121] 116,2 ± 4,4	199,0 [181; 214] 199,5 ± 9,9	84,0 [69; 93] 83,3 ± 6,1	73,0 [70; 77] 71,5 ± 3,4
Диклофенак натрію, n=8	110,5 [104; 118] 111,2 ± 3,9	174,5 [160; 182] 175,3 ± 7,3	61,5 [58; 63]* 64,2 ± 5,2*	56,5 [50; 60]* 57,8 ± 4,4*
NaCl, 0,9%, n=3	136 [110; 150] 132,0 ± 11,7	141 [115; 154] 136,7 ± 11,5	5 [4; 5]* 4,7 ± 0,3*	3,7 [3; 5]* 3,6 ± 0,5*
Холодова експозиція тварин (+10 °C) впродовж 3 год після введення карагеніну (режим 2)				
Контрольна патологія, n=8	133,5 [123; 142] 130,5 ± 5,6	182,5 [170; 199] 184,5 ± 6,9	54,5 [44; 63]** 54,0 ± 4,2**	44,0 [32; 49]** 42,0 ± 3,8**
Диклофенак натрію, n=8	114,5 [108; 126] 118,8 ± 5,1	173,0 [152; 179] 168,0 ± 6,1	51,5 [43; 56]** 49,3 ± 3,1**	42,0 [35; 50]** 41,9 ± 3,0**
NaCl, 0,9 %, n=3	149 [147; 149] 148,3 ± 0,7	170 [150; 181] 167,0 ± 9,1	23 [1; 32]* 18,7 ± 9,2*	15,6 [1; 21]* 12,6 ± 6,2*
Холодова експозиція тварин (+10 °C) впродовж 3 год до та 3 год після введення карагеніну (режим 3)				
Контрольна патологія, n=8	131,5 [122; 142] 133,3 ± 5,5	178,5 [164; 206] 183,6 ± 8,0	47,0 [41; 61]** 50,4 ± 4,3**	36,0 [31; 45]** 37,9 ± 3,0**
Диклофенак натрію, n=8	125,0 [115; 145] 129,6 ± 6,1	177,5 [168; 188] 172,4 ± 7,8	42,5 [37; 57]** 42,8 ± 6,6**	32,0 [24; 49]** 33,9 ± 6,2**
NaCl, 0,9 %, n=3	131 [129; 150] 136,7 ± 6,7	143 [142; 154] 146,3 ± 3,8	12 [4; 13]* 9,7 ± 2,9*	9,2 [3; 10]* 7,3 ± 2,3*

Примітка. Статистично значущі відмінності: 1. з контрольною патологією (у першому режимі): * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$; 2. з показником на тлі диклофенаку натрію в першому режимі: # – $p \leq 0,05$, ## – $p \leq 0,01$.

валася. У мишей групи контрольної патології (2 режим) впродовж 3 год перебування при +10 °C мала місце виразна гіпотермія (температура тіла знизилася на 4,1 °C порівняно з вихідним значенням, $p \leq 0,05$). На тлі дії диклофенаку натрію зниження температу-

ри тіла становило лише 1,4 °C ($p \leq 0,05$). У режимі 3 через 3 год перебування при +10 °C температура тіла інтактних тварин зменшилась у середньому на 2,4-3,4 °C ($p \leq 0,05$). Подальший перебіг холодової травми через 3 год перебування при +10 °C, коли тварини

Таблиця 2

Показники температури тіла тварин (Me[Q25;Q75]; M ± m)

Група, кількість тварин	Температура тіла, °C		
	вихідна	на 3 год експерименту	на 6 год експерименту
Весь експеримент за температури (+22 °C) (режим 1)			
Контрольна патологія, n=8	36,3[36,1; 36,3] 36,2 ± 0,07	36,1[36,0; 36,2] 36,1 ± 0,08	–
Диклофенак натрію, n=8	36,6[36,5; 37] 36,7 ± 0,13	36,5[36,4; 37,2] [§] 36,7 ± 0,17 [§]	–
Холодова експозиція тварин (+10 °C) впродовж 3 год після введення карагеніну (режим 2)			
Контрольна патологія, n=8	36,9[36,5; 37,0] 36,8 ± 0,1	34,3[30; 34,8]* 32,7 ± 1,4*	–
Диклофенак натрію, n=8	36,5[36,4; 37,1] 36,7 ± 0,14	35,5[35,1; 35,9] [§] 35,3 ± 0,3 [§]	–
Холодова експозиція тварин (+10 °C) впродовж 3 год до та 3 год після введення карагеніну (режим 3)			
Контрольна патологія, n=8	36,4[36,3; 36,4] 36,3 ± 0,05	33,2[32,8; 33,9]* 32,9 ± 0,6*	35,4[34,7; 35,9] ^{##} 35,3 ± 0,3 ^{##}
Диклофенак натрію, n=8	36,4[36,2; 36,4] 36,3 ± 0,05	34,1[33,4; 34,7]* 34,0 ± 0,3*	35,3[34,3; 36,2] ^{##} 35,2 ± 0,4 ^{##}

Примітка. Статистично значущі відмінності: 1. У порівнянні з вихідною температурою: * – ($p \leq 0,05$); 2. У порівнянні з попереднім показником: # – ($p \leq 0,05$); 3. У порівнянні з відповідним контролем: § – ($p \leq 0,05$).

Таблиця 3

Коефіцієнт кореляції між збільшенням маси лапи та температурою тіла мишей на моделі карагенінового набряку за перебування при різній температурі доквілля, $\rho(\Delta m, \%/t \text{ } ^\circ\text{C})$

Група	Температура доквілля		
	+22 °C	+10 °C впродовж 3 год після введення карагеніну	+10 °C впродовж 3 год до та після введення карагеніну
Контрольна патологія	-0,7247	-0,4431	0,2619
Диклофенак натрію	0,1642	0,0607	0,5030

отримали карагенін (група контрольної патології) і диклофенак натрію перед карагеніном, характеризувався зростанням температури тіла в обох групах. Наприкінці експерименту температура тіла була нижче за вихідні значення на 1,0-1,1 °C ($p \leq 0,05$).

Результати кореляційного аналізу (табл. 3) свідчать, що за температури доквілля +22 °C у групі контрольної патології спостерігається сильний обернений зв'язок між ступенем збільшення маси лапи та температурою тіла. За умов холодової експозиції впродовж 3 год сила оберненого зв'язку зменшується до середньої та переходить до слабкої прямої при холодовій експозиції впродовж 6 год. Для групи диклофенаку натрію характерним є прямий зв'язок між ступенем збільшення маси лапи та температурою тіла, сила якого збільшується від слабкого до середнього при зростанні тривалості холодової експозиції.

Полісахарид карагенін є класичним флогогеном, який посилює утворення низки медіаторів запалення (у т. ч. простагландинів) і за субплантарного введення збільшує проникність судин, що провокує розвиток виразної запальної реакції з переважанням ексудативної фази [12]. Результати дослідження свідчать, що флогогенний ефект карагеніну в умовах низької температури доквілля та викликаній нею гіпотермії слабшає в залежності від тривалості холодової експозиції. Що більше тривалість холодової експозиції, то менший ефект карагеніну спостерігається. Ці результати збігаються з даними про зменшення карагенінового набряку лапи в щурів при гіпотермії незалежно від її причини (перебування тварин при низькій температурі доквілля або введення хлоропромазину) [8].

Субплантарне введення еквівалентної кількості ізотонічного розчину NaCl за температури +22 °C практично не впливає на кінцеву масу лапи тварин, що вказує на швидку та практично повну резорбцію рідини із субапоневротичного простору. Однак за холодової експозиції цей вплив починає виявлятися, хоча й не є вирішальним. Так, при експозиції впродовж 3 год медіанне значення маси лапи після введення розчину карагеніну зростає на 44 %, близько 15 % з цієї величини може бути зумовлено залишком рідини, яка за рахунок судинного спазму, очевидно, не всмоктується повною мірою. При тривалішому впливі холоду із 36 % приросту маси лапи близько 9 % може пояснюватись залишком введеної рідини. Отже, істинне збільшення маси лапи мишей, які три-

валий час перебувають при +10 °C, на моделі карагенінового набряку може складати близько 27-28 % проти приблизно 70 % при комфортній температурі доквілля +22 °C.

Причина зменшення карагенінового набряку може бути пов'язана зі зменшенням ексудації за рахунок холодового спазму судин. Певною мірою такий ефект пояснюється впливом гіпотермії на утворення ендотеліну, простагландину I_2 та TXA_2 . Ці речовини відіграють важливу роль у регуляції місцевого кровообігу, а дисбаланс між ними сприяє вазоконстрикції та тромбоутворенню, що порушує кровообіг та призводить до ішемічного ураження [7]. Досить виразна гіпотермія, яка, очевидно, могла б спричинити такі порушення в системі простагландинів, спостерігалась у мишей у нашому дослідженні. Результати кореляційного аналізу підтверджують вплив опосередкованої низькою температурою доквілля гіпотермії на розвиток карагенінового набряку. Зміна напряму зв'язку цих показників за різних режимів дослідження свідчить, що гіпотермія перешкоджає розвитку набряку. Це означає, що тяжкість порушення функціонального стану судин безпосередньо залежить від температури тіла тварин, що, відповідно, впливає на ступінь флогогенного ефекту карагеніну.

Таким чином, викликане гіпотермією порушення стану судин та реологічних властивостей крові, і уповільнення кровообігу [13] можуть призводити як до погіршення всмоктування введеної у лапу рідини, так і до пригнічення розвитку набряку при введенні карагеніну. Тому можливості використання моделі карагенінового набряку для вивчення протизапальних (переважно антиексудативних, відповідно до патогенетичної суті моделі) властивостей НПЗП за умов гіпотермії обмежені.

Постає питання про причини зростання температури тіла мишей за експериментального режиму 3, коли через 3 год холодової експозиції ступінь гіпотермії почав зменшуватись як у групі контрольної патології, так і в групі диклофенаку натрію. Можливо, вони пояснюються стратегією екстренної адаптації організму до дії холоду шляхом посиленої мобілізації енергетичного обміну, зокрема резервних вуглеводів. Так, на моделі гострого загального охолодження у щурів після закінчення холодової впливу виявлено гіперглікемію (рівень глюкози достовірно зростає на 38-44 % проти показника інтактного контролю) на тлі зменшення на 34-48 % вмісту глікогену в печінці [14, 15]. Показово, що за даними [14] АСК

не заважала цій адаптивній реакції та навіть посилювала виснаження запасу глікогену.

Протизапальна (антиексудативна) дія НПЗП на карагеніновій моделі за низької температури докліла практично відсутня. Про це свідчить майже однакове збільшення маси набряклої лапи в групах контрольної патології та диклофенаку натрію. Для вичерпного пояснення цього феномена потрібні окремі дослідження. З фармакокінетичним фактором (зокрема, зменшенням потрапляння НПЗП до вогнища майбутнього запалення внаслідок погіршення кровообігу) його навряд чи можна пов'язати. Дійсно, за експериментального режиму 2, коли диклофенак натрію вводили за 30 хв до початку дії низької температури, яка могла б уповільнити розподіл діючої речовини, та за режиму 3, коли його вводили на тлі виразної гіпотермії, виразність набряку була подібною. З огляду на вищенаведені дані щодо зменшення утворення простагландинів за низької температури тіла [7] можна припустити спричинене гіпотермією виснаження цього типового механізму дії НПЗП, що нівелює його протизапальний ефект.

Проте у НПЗП (принаймні в АСК у фригопротекторній дозі 25 мг/кг у профілактичному режимі) за умов гострого загального охолодження у щурів виявлені інші властивості, пов'язані з протизапальною дією. Це, зокрема, вплив на баланс цитокінів – статистично значуще зниження вмісту прозапального інтерлейкіну IL-1 β на 34 % та збільшення рівня протизапального IL-10 на 184 % [16]. Отже, особливос-

ті механізму протизапальної дії НПЗП за умов гіпотермії потребують подальшого з'ясування.

Крім того, хоча протизапальна та фригопротекторна дія НПЗП пов'язані між собою, вони, очевидно, можуть дисоціювати. Про це свідчать результати вимірювання температури тіла мишей: під впливом диклофенаку натрію ступінь гіпотермії зменшується, особливо виразно за режиму 2, що доводить відомі фригопротекторні властивості цього препарату та низькі інших НПЗП [5, 6].

Підсумовуючи комплекс отриманих даних, слід підкреслити як теоретичну, так і практичну значущість результатів. Їх доцільно враховувати при плануванні експериментальних досліджень запалення, НПЗП та фригопротекторів. Перспективним є дослідження тонких механізмів зниження флогогенного ефекту карагеніну та протизапальної дії НПЗП за низьких температур. У клінічній практиці слід враховувати можливу неефективність НПЗП в умовах гіпотермії.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Флогогенна дія карагеніну за умов тригодинної експозиції мишей з моделлю карагенінового набряку при +10 °C значно зменшується.

2. Протизапальна дія диклофенаку натрію на моделі карагенінового набряку за умов гіпотермії зникає.

3. Диклофенак натрію зменшує тяжкість гіпотермії, демонструючи фригопротекторні властивості на моделі тривалого перебування мишей за температури +10 °C.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Як уникнути переохолодження: нагадуємо основні правила поведінки у холод. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-uniknuti-pereoholodzhennja-nagaduemo-osnovni-pravila-povedinki-u-holod> (дата звернення: 17.06.2020).
2. Cold Weather Injuries, Active and Reserve Components, U.S. Armed Forces, July 2014 – June 2019. URL: <https://www.health.mil/News/Articles/2019/11/01/Cold-Weather-Injuries> (Date of access: 18.05.2020).
3. Fudge J. Exercise in the Cold: Preventing and Managing Hypothermia and Frostbite Injury. *Sports Health*. 2016. № 8 (2). P. 133–139. DOI: 10.1177/1941738116630542 (Date of access: 18.05.2020).
4. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2019 Update / S. McIntosh et al. *Wilderness & Environmental Medicine*. 2019. № 30. С. 19–32. DOI: 10.1016/j.wem.2019.05.002 (Date of access: 12.05.2020).
5. Капелька І. Г., Штриголь С. В. Скринінгове дослідження фригопротекторних властивостей нестероїдних протизапальних препаратів за гострого загального охолодження. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. № 13 (5). С. 338–343. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21574> (дата звернення: 15.04.2020).
6. Бондарев С. В., Штриголь С. Ю. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск і показники ЕКГ при експериментальній холодовій травмі. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2017. № 6 (56). С. 31–36. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/15803> (дата звернення: 12.04.2020).
7. Polderman K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*. 2009. № 37. P. 186–202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241 (Date of access: 12.05.2020).
8. Thomas G., Sousa P. S. Early inflammatory response to carrageenan in the pleural cavity and paw of rats with altered body temperature. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1986. № 38. P. 936–938. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1986.tb03390.x (Date of access: 12.05.2020).
9. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
10. Синтез похідних бензенсульфонамідів і вивчення їхньої спорідненості до циклооксигенази-2 методом молекулярного докінгу / С. А. Демченко та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. № 1. С. 24–35. DOI: <https://doi.org/10.33250/14.01.024> (дата звернення: 15.05.2020).
11. Перспективний антиконвульсант 1-(4-метоксифеніл)-5-{2[4-(4-метоксифеніл)піперазин-1-іл]-2-оксоетил}-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піридин-4-он має протизапальну та знеболювальну активність та позбавлений адиктивного потенціалу / Д. П. Каврайський та ін. *Український журнал клінічної лабораторної медицини*. 2017. № 3. С. 52–62. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/14277> (дата звернення: 15.05.2020).
12. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytomedicines / K. R. Patil et al. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20. P. 43–67. DOI: 10.3390/ijms20184367 (Date of access: 12.05.2020).

13. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Out-of-Hospital Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: 2019 Update / J. Dow et al. *Wilderness & environmental medicine*. 2019. № 30. P. 47-69. DOI: 10.1016/j.wem.2014.10.010 (Date of access: 12.05.2020).
14. Бондарев Е. В. Влияние глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты на показатели углеводного обмена при острой холодовой травме у крыс. *Республиканский научный журнал «Vestnik»*. 2015. № 1 (70). С. 22–27. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7275> (дата обращения: 15.04.2020).
15. Кудина О. В., Штрыголь С. Ю., Колобов А. А. Влияние олигопептидов – гомологов фрагмента АКГГ₁₅₋₁₈ на показатели углеводного обмена в условиях холодового стресса. *Вестник фармації*. 2019. № 1 (83). С. 64–70. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/19664> (дата обращения: 15.04.2020).
16. Бондарев Е. В., Штрыголь С. Ю., Горбач Т. В. Вміст інтерлейкінів IL-1 β та IL-10 у крові за гострої холодової травми у щурів. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2018. № 1 (57) С. 21–25. URL: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/15802> (дата звернення: 11.06.2020).

REFERENCES

1. *Yak uniknuti pereoholodzhennya: nagadyemo osnovni pravila povedinki u holod [How to avoid hypothermia: recall the basic rules of behavior in the cold]*. (2019). Available at: <https://moz.gov.ua/article/news/jak-uniknuti-pereoholodzhennja-nagadyemo-osnovni-pravila-povedinki-u-holod>.
2. *Cold Weather Injuries, Active and Reserve Components, U.S. Armed Forces, July 2014 – June 2019*. Available at: <https://www.health.mil/News/Articles/2019/11/01/Cold-Weather-Injuries>.
3. Fudge, J. (2016). Exercise in the Cold. *Sports Health: Preventing and Managing Hypothermia and Frostbite Injury*. *Sport Health*, 8 (2), 133-139. doi: 10.1177/1941738116630542.
4. McIntosh, S., Freer, L., Grissom, C., Auerbach, P., Rodway, G., Cochran, A. et al. (2019). Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Frostbite: 2019 Update. *Wilderness & Environmental Medicine*, 30 (4), 19-32. doi: 10.1016/j.wem.2019.05.002.
5. Kapelka, I. G., Strygol', S. Yu. (2019). *Farmakologhiia ta likarska toksikologhiia - Pharmacology and Drug Toxicology*, 13 (5), 338-343. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/21574>.
6. Bondariev, Ye. V., Strygol', S. Yu. (2017). *Farmakologhiia ta likarska toksikologhiia - Pharmacology and Drug Toxicology*, 6, 31-36. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/15803>.
7. Polderman, K. H. (2009). Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Critical Care Medicine*, 37, 186-202. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
8. Thomas, G., Sousa, P. S. (1986). Early inflammatory response to carrageenan in the pleural cavity and paw of rats with altered body temperature. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 38, 936-938. doi: 10.1111/j.2042-7158.1986.tb03390.x.
9. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv [Preclinical study of drugs: guidelines]*. Kyiv: Avitsena.
10. Demchenko, S. A., Bahlai, O. Yu., Seredinska, N. M., Yadlovskii, O. Ye., Zelinska, A. Ye., Bukhtiarova, T. A. et al. (2020). *Farmakologhiia ta likarska toksikologhiia - Pharmacology and Drug Toxicology*, 1, 24-35. doi: <https://doi.org/10.33250/14.01.024>.
11. Kavraiskiy, D. P., Shtrygol', S. Yu., Tsyvunin, V. V., Shtrygol', D. V., Severina, A. I., Heorhiants, V. A. (2017). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny - Ukrainian journal of Clinical and Laboratory Medicine*, 3(11), 52-62. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/14277>.
12. Patil, K. R., Mahajan, U. B., Unger, B. S., Goyal, S. N., Belemkar, S., Surana, S. J. et al. (2019). Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 43-67. doi: 10.3390/ijms20184367.
13. Dow, J., Giesbrecht, G. G., Danzi, D. F., Brugger, H., Sagalyn, E. B., Walpoth, B. et al. (2019). Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Out-of-Hospital Evaluation and Treatment of Accidental Hypothermia: 2019 Update. *Wilderness & environmental medicine*, 30 (4s), 47-69. doi: 10.1016/j.wem.2014.10.010.
14. Bondariev, Ye. V. (2015). *Respublikanskii nauchnyi zhurnal «Vestnik» – Republican Scientific Journal “Vestnik”*, 1 (70), 22–27. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/7275>.
15. Kudina, O. V., Shtrygol', S. Yu., Kolobov, A. A. (2019). *Vestnik farmatsii – News of Pharmacy*, 1 (83), 64-70. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/19664>.
16. Bondariev, Ye. V., Strygol', S. Yu., Horbach, T. V. (2018). *Farmakologhiia ta likarska toksikologhiia - Pharmacology and Drug Toxicology*, 1 (57), 21-25. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/15802>.

Відомості про авторів:

Капелька І. Г., аспірант кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kig1997@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-7507>

Штрыголь С. Ю., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Information about authors:

Kapelka I. G., postgraduate student of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kig1997@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-7507>

Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Pharmacology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Сведения об авторах:

Капелька И. Г., аспирант кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: kig1997@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2276-7507>

Штрыголь С. Ю., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Надійшла до редакції 24.06.2020 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 зареєструватися 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 A4 (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 подаватися 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 дублюватися.

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 (зазвичай 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 CC” (<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

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- В. В. Сапелкін, В. А. Руднев, В. Г. Нікітюк, О. В. Коломійцев
ЗАСТОСУВАННЯ ХЕМОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ ДЛЯ ОБРОБКИ РЕЗУЛЬТАТІВ РЕНТГЕНОФЛУОРЕСЦЕНТНОГО СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОШКОДЖЕНЬ, СПРИЧИНЕНИХ КУЛЯМИ ПАТРОНІВ «ТЕРЕН-12П» 3
V. V. Sapielkin, V. A. Rudniev, V. G. Nikitiuk, O. V. Kolomiitsev / Application of the chemometric method for processing the results of the X-ray fluorescence spectral analysis of gunshot injuries caused by bullets of "Teren-12P" cartridges
В. В. Сапелкин, В. А. Руднев, В. Г. Никитюк, А. В. Коломийцев / Применение хемометрического метода для обработки результатов рентгенофлуоресцентного спектрального анализа огнестрельных повреждений, причинённых пулями патронов «Терен-12П»

- Н. І. Гудзь, М. І. Шанайда, Р. Є. Дармограй
ШАВЛІЯ ЛІКАРСЬКА (*SALVIA OFFICINALIS* L.): ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ СИРОВИНИ ЯК ДЖЕРЕЛА РОСЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ 11
N. I. Hudz, M. I. Shanaida, R. Ye. Darmogray / *Salvia officinalis* L.: prospects of using the raw material as a source of herbal medicines with the antioxidant and antimicrobial activity
Н. И. Гудзь, М. И. Шанайда, Р. Е. Дармограй / Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis* L.): перспективы использования сырья как источника растительных препаратов антиоксидантного и антимикробного действия

- W. A. Alkhalaf Malek, V. O. Grudko, O. A. Ruban, N. A. Herbina, O. V. Gvozdk
DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF PHENOLIC COMPOUNDS CALCULATED WITH REFERENCE TO 6-GINGEROL IN TABLETS BASED ON A DRY GINGER EXTRACT 20
В. А. Алхалаф Малек, В. О. Грудько, О. А. Рубан, Н. А. Гербина, О. В. Гвоздик / Розробка спектрофотометричної методики кількісного визначення суми фенольних сполук у перерахунку на 6-гінгерол у таблетках на основі сухого екстракту імбиру лікарського
В. А. Алхалаф Малек, В. А. Грудько, Е. А. Рубан, Н. А. Гербина, О. В. Гвоздик / Разработка спектрофотометрической методики количественного определения суммы фенольных соединений в пересчете на 6-гингерол в таблетках на основе сухого экстракта имбиря лекарственного

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- В. М. Чушенко, Ю. В. Левачкова, І. В. Герасимова, Т. П. Осолодченко
СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ПЕСАРІЇВ З ФЛУКОНАЗОЛОМ І ОЛІЄЮ АМАРАНТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВАГІНАЛЬНОГО КАНДИДИОЗУ 25
V. M. Chushenko, Yu. V. Levachkova, I. V. Herasymova, T. P. Osolodchenko / Creation of combined pessaries with fluconazole and amaranth oil for the treatment of vaginal candidiasis
В. Н. Чушенко, Ю. В. Левачкова, І. В. Герасимова, Т. П. Осолодченко / Создание комбинированных пессариев с флуконазолом и маслом амаранта для лечения вагинального кандидоза

- В. В. Ковальов, Н. В. Бородіна, В. М. Ковальов, В. М. Ковальов
ВИВЧЕННЯ АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ МАЗЕЙ З ЛІПОФІЛЬНИМ ЕКСТРАКТОМ ПАГОНІВ *SALIX VIMINALIS* L. 31
V. V. Kovalev, N. V. Borodina, V. M. Kovalev, V. M. Kovalev / The study of the antimicrobial activity of ointments with the lipophilic extract from *Salix viminalis* L. Shoots
В. В. Ковалев, Н. В. Бородин, В. Н. Ковалев, В. Н. Ковалев / Изучение антимикробной активности мазей с липофильным экстрактом побегов *Salix viminalis* L.

- Н. Ф. Орловецька, О. С. Данькевич, Р. Г. Редькін, Є. І. Шмалій
ВПЛИВ ВОЛОГОРЕГУЛЯТОРІВ НА СТАБІЛЬНІСТЬ ЕКСТЕМПОРАЛЬНИХ ПОРОШКІВ З ЕУФІЛІНОМ 37
N. F. Orlovetska, O. S. Dankevych, R. G. Redkin, Ye. I. Shmalii / The effect of moisture regulators on the stability of extemporaneous powders with eufillin
Н. Ф. Орловецкая, О. С. Данькевич, Р. Г. Редькин, Е. И. Шмалый / Влияние влагорегуляторов на стабильность экстенпоральных порошков с эуфиллином

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

- Р. О. Гуржій, Н. В. Литвиненко
ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ВИМОГ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК (GxP). НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ДИСТРИБУЦІЇ (GDP) 44
R. O. Gurzhii, N. V. Lytvynenko / Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP)
Р. А. Гуржий, Н. В. Литвиненко / Некоторые вопросы внедрения требований надлежащей практики (GxP). Надлежащая практика дистрибуции (GDP)

- В. Г. Нікітюк, Т. М. Шакіна
РИЗИК-ОРІЄНТОВАНИЙ ПІДХІД ДО ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ 50
V. Nikityuk, T. Shakina / Risk-based approach for validation of technological process
В. Г. Никитюк, Т. Н. Шакина / Риск-ориентированный подход к валидации технологического процесса

В. П. Хомаківська, Н. М. Сеньків МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ПРОТИПОДАГРИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....	59
V. P. Khodakivska, N. M. Senkiv / The marketing analysis of anti-gout medicines presented at the pharmaceutical market of Ukraine В. П. Хомаковская, Н. М. Сеньків / Маркетинговый анализ противоподгрических лекарственных средств, представленных на фармацевтическом рынке Украины	
В. Д. Рибачук, Т. І. Берегова, М. О. Кубська АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ МІНЕРАЛЬНИХ ДОБАВОК, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА РИНКУ УКРАЇНИ.....	64
V. D. Rybachuk, T. I. Berehova, M. O. Kubska / The analysis of the assortment of medicines of mineral supplements presented at the Ukrainian market В. Д. Рыбачук, Т. И. Береговая, М. О. Кубская / Анализ ассортимента лекарственных препаратов минеральных добавок, представленных на рынке Украины	
Т. А. Германюк, Т. І. Івко, Я. В. Резнік ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРЯМКІВ МІНІМІЗАЦІЇ ВИТРАТ НА ЛІКУВАННЯ СЕЗОННОЇ АЛЕРГІЇ В УКРАЇНІ.....	69
T. A. Germanyuk, T. I. Ivko, Ya. V. Reznik / The study of ways to minimize the cost of treating seasonal allergy in Ukraine Т. А. Германюк, Т. И. Ивко, Я. В. Резник / Исследование направлений минимизации расходов на лечение сезонной аллергии в Украине	
М. В. Білоус, О. П. Шматенко, О. В. Галан ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ ЛОГІСТИЧНОГО АУТСОРСИНГУ ПРИ ОРГАНІЗАЦІЇ МЕДИЧНОГО ПОСТАЧАННЯ У ЗБРОЙНИХ СИЛАХ УКРАЇНИ.....	77
M. V. Bilous, O. P. Shmatenko, O. V. Galan / Theoretical aspects of using logistics outsourcing in the organization of medical supply of the Ukrainian Armed Forces М. В. Белоус, А. П. Шматенко, А. В. Галан / Теоретические аспекты использования логистического аутсорсинга при организации медицинского снабжения в Вооружённых Силах Украины	
І. С. Казакова, В. О. Лебединець, В. С. Казакова ПРОБЛЕМАТИКА СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ.....	84
I. S. Kazakova, V. O. Lebedynets, V. S. Kazakova / Issues of standardization of medicinal cosmetics in Ukraine И. С. Казакова, В. О. Лебединец, В. С. Казакова / Проблематика стандартизации лекарственных косметических средств в Украине	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

Л. М. Малоштан, О. М. Шаталова, О. А. Рухмакова, Л. О. Шакина ВИКОРИСТАННЯ КЛІТИН ЛІНІЇ CASO-2 ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ БІОДОСТУПНОСТІ КСЕНОБІОТИКІВ.....	95
L. M. Maloshtan, O. M. Shatalova, O. A. Rukhmakova, L. O. Shakina / The use of Caco-2 line cells for predicting the xenobiotics bioavailability Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова, О. А. Рухмакова, Л. А. Шакина / Использование клеток линии Caco-2 для прогнозирования биодоступности ксенобиотиков	
О. О. Гайдук, Ye. Ya. Nikolenko, G. I. Kvitchata, S. V. Oliinyk, L. V. Belyaeva THE PRECLINICAL STUDIES OF THE STRESS-PROTECTIVE ACTIVITY OF “TONUS-AKTIV” HOMEOPATHIC GRANULES.....	101
О. О. Гайдук, Є. Я. Ніколенко, Г. І. Квітчат, С. В. Олійник, Л. В. Беляєва / Доклінічні дослідження стреспротективної активності гомеопатичних гранул «Тонус-актив» Е. А. Гайдук, Е. Я. Николенко, А. И. Квитчатая, С. В. Олейник, Л. В. Беляева / Доклинические исследования стресспротективной активности гомеопатических гранул «Тонус-актив»	
І. Г. Капелька, С. Ю. Штриголь ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОТИЗАПАЛЬНОЇ ДІЇ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ЗА НИЗЬКОЇ ТА НОРМАЛЬНОЇ ТЕМПЕРАТУРИ.....	106
I. G. Kapelka, S. Yu. Strygol' / The characteristics of the anti-inflammatory action of sodium diclofenac in cold and normal environment И. Г. Капелька, С. Ю. Штриголь / Характеристика противовоспалительного действия диклофенака натрия при низкой и нормальной температуре	
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”.....	113