

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ



NEWS OF
PHARMACY



ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ

2021 – № 1 (101)

Харків
НФаУ

Головний редактор

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

Головний науковий консультант

А. А. Котвицька, 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)

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, у 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” індексується наукометричними базами даних: Chemical Abstracts (CAS), Index Copernicus; внесено до каталогів та пошукових систем: Bielefeld Academic Search Engine (BASE), Directory of Open Access scholarly Resources (ROAD), PKP Index, Ulrich's periodicals, Worldcat, НБУ імені В. І. Вернадського і УРЖ «Джерело».

Рекомендовано ученою радою Національного фармацевтичного університету
(протокол № 1 від 29.01.2021 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 01.02.2021 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, Л. І. Дубовик; комп'ютерна верстка О. О. Воробйов.

ISSN 2415-8844 (Online)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

UDC 615.242:615.454:615.322:54.062:543.422

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.40>Yu. Maslii¹, A. Materiienko¹, O. Ruban¹, I. Bezruk¹, L. Ivanauskas²¹National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine²Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania

Development of methods for analysis of the amount of flavonoids and their stability study in the combined dental gel

An important aspect in the pharmaceutical development of dental medicines is to provide them with a prolonged therapeutic effect while reducing the side effects of drug substances and the possibility of long-term use. This can be achieved by using active components of plant origin.

Aim. To develop methods for analyzing biologically active substances in the composition of a new combined dental gel.

Materials and methods. The study object was a dental gel containing "Phytodent" complex tincture (PJSC "CPP Chervona zirka", Ukraine). Based on the analysis of the composition of the tincture it was proposed to carry out standardization by the amount of biologically active substances, namely flavonoids. Identification was carried out by TLC, while the quantitative determination by absorption spectrophotometry, the ultraviolet and visible method by the reaction with aluminum chloride using the standard method calculated with reference to rutin and the absorbance measurement at 406 nm.

Results and discussion. As a result of the research, the methods for the analysis of flavonoids in the composition of the new combined gel have been developed. The spectrophotometric method developed is characterized by specificity, accuracy, precision and linearity with $r = 0.9998$. One of the important issues when using components of plant origin is their stability both during preparation and storage. Using the method developed the stability of flavonoids has been studied depending on pH changes of the carbomer-based dental gel.

Conclusions. It has been determined that the methods developed are easily reproducible and allow to identifying and quantifying flavonoids in the dental gel. It has been found that a stable content of flavonoids is characteristic of the carbomer-based gel neutralized to pH values from 5.0 to 6.0.

Key words: dental gel; flavonoids; spectrophotometry; stability; pH

Ю. С. Маслій¹, А. С. Матерієнко¹, О. А. Рубан¹, І. В. Безрук¹, Л. Іванаускас²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Литовський університет наук про здоров'я, Каунас, Литва

Розробка методик аналізу суми флавоноїдів і вивчення їх стабільності в комбінованому дентальному гелі

Важливим аспектом фармацевтичної розробки дентальних препаратів є надання їм тривалого терапевтичного ефекту за одночасного зменшення побічних ефектів лікарських речовин та можливості тривалого застосування. Цього можна досягти, використовуючи активні компоненти рослинного походження.

Мета дослідження. Дослідження присвячено розробці методів аналізу біологічно активних речовин у складі нового комбінованого дентального гелю.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був дентальний гель, до складу якого входила комплексна настояшка «Фітодент» (ПАТ «ХФЗ «Червона зірка»», Україна). Виходячи з аналізу складу настояшки, було запропоновано проводити стандартизацію за сумою біологічно активних речовин, а саме флавоноїдів. Ідентифікацію проводили за допомогою ТШХ, а кількісне визначення – за допомогою абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимих ділянках спектра шляхом реакції з хлоридом алюмінію та вимірюванням поглинання за 406 нм стандартним методом з використанням рутину як стандарту.

Результати та їх обговорення. У результаті досліджень було розроблено методики аналізу флавоноїдів у складі нового комбінованого гелю. Розроблений спектрофотометричний метод характеризується специфічністю, точністю, прецизійністю і лінійністю з $r = 0,9998$. Одним із важливих питань використання компонентів рослинного походження є їхня стійкість як під час приготування, так і під час зберігання. За допомогою розробленого методу вивчали стабільність флавоноїдів залежно від змін рН дентального гелю на основі карбомеру.

Висновки. Виявлено, що розроблені методи легко відтворюються і дозволяють ідентифікувати та кількісно визначати флавоноїди в дентальному гелі. Виявлено, що стабільний вміст флавоноїдів характерний для гелю на основі карбомеру, нейтралізованого до значень рН від 5,0 до 6,0.

Ключові слова: дентальний гель; флавоноїди; спектрофотометрія; стабільність; рН

Ю. С. Маслий¹, А. С. Материенко¹, Е. А. Рубан¹, И. В. Безрук¹, Л. Иванаускас²

¹Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

²Литовский университет наук про здоровье, Каунас, Литва

Разработка методик анализа суммы флавоноидов и изучение их стабильности в комбинированном дентальном геле

Важным аспектом фармацевтической разработки стоматологических препаратов является обеспечение пролонгированного терапевтического эффекта при одновременном снижении побочных эффектов лекарственных веществ и возможности длительного применения. Этого можно добиться, используя активные компоненты растительного происхождения.

Цель исследования. Наше исследование посвящено разработке методов анализа биологически активных веществ в составе нового комбинированного стоматологического геля.

Материалы и методы. Объектом исследования являлся стоматологический гель, в состав которого входила комплексная настойка «Фитодент» (ЧАО «ХФЗ «Красная звезда»», Украина). Исходя из анализа состава настойки, было предложено проводить стандартизацию по сумме биологически активных веществ, а именно флавоноидов. Идентификацию проводили с помощью ТСХ, а количественное определение – с помощью метода абсорбционной спектрофотометрии в УФ и видимых участках спектра по реакции с хлоридом алюминия стандартным методом в отношении рутина и измерении оптической плотности при 406 нм.

Результаты и их обсуждение. В результате исследований были разработаны методики анализа флавоноидов в составе нового комбинированного геля. Разработанный спектрофотометрический метод характеризуется специфичностью, точностью, прецизионностью и линейностью с $r = 0,9998$. Одним из важных вопросов при использовании компонентов растительного происхождения является их стабильность как при приготовлении, так и при хранении. С помощью разработанной методики изучали стабильность флавоноидов в зависимости от изменения pH стоматологического геля на основе карбомера.

Выводы. Установлено, что разработанные методы легко воспроизводимы и позволяют идентифицировать и количественно определять флавоноиды в стоматологическом геле. Установлено, что стабильное содержание флавоноидов характерно для геля на основе карбомера, нейтрализованного до значений pH от 5,0 до 6,0.

Ключевые слова: стоматологический гель; флавоноиды; спектрофотометрия; стабильность; pH

Introduction. One of the promising areas of pharmaceutical science is the development of new medicines for the treatment of various diseases. Along with the search for new synthetic molecules, much attention is paid to the development of combined preparations, which combine the action of active pharmaceutical ingredients (API) of synthetic origin with herbal components. This combination often helps to increase the therapeutic effect and reduce possible side effects [1]. This approach is often used in the treatment of dental diseases; it allows extending the range of action on the pathogenesis of diseases.

In the complex therapy of various dental pathologies, medicinal plants are widely used; it is associated with their high efficiency, safety, minimal side effects and allergic reactions. Herbal components are characterized by a wide spectrum of action: they exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, immunomodulating, hemostatic and wound healing effects, and also have a positive effect on metabolic processes, improve microcirculation, normalize homeostasis, and increase the protective properties of tissues and the body as a whole. At the same time, some of them are not inferior to synthetic agents in the effectiveness of the therapeutic effect [2-8].

In addition to the native medicinal plant raw material, tinctures and extracts are often used in dental preparations. In dental practice, an alcohol solution of chlorophyllipt, an alcohol tincture of calendula and propolis, "Phytodent" tincture, an alcohol solution "Stomatophyt" used in the local treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa and periodontium are known. However, the constant use of alcohol solutions can lead to thinning

and dryness of the oral mucosa, which, ultimately, on the contrary, will increase the inflammatory process in the gums. Therefore, the transfer of an alcohol tincture into a gel form will reduce its irritating and dehydrating effect and provide this drug with an adhesive and prolonging effect [9-11].

For the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases of the parodontium, oral mucosa, as well as for adaptation to removable dentures, we are developing a combined dental gel under the name "Cholident", which includes APIs of both natural and synthetic origin, such as 80 % choline salicylate (BASF Pharma, Switzerland), lidocaine hydrochloride (Societa Italiana Medicinali Scandicci, Italy) and the herbal medicine "Phytodent" tincture (PJSC "CPP Chervona zirka", Ukraine) in the form of a complex tincture based on seven types of the medicinal plant material: calamus rhizome (*Acorus calamus* L.); marigold flowers (*Calendula officinalis* L.); nettle leaves (*Urtica dioica* L.); chamomile flowers (*Chamomilla recutita* L.); sophora Japanese fruit (*Sophora japonica* L.); celandine herb (*Chelidonium majus* L.); rose hips fruits (*Rosa majalis* Herrm.) [12]. As a gelling agent a carbomer of Polacril® 40P brand (Amedeo Brasca & C. Srl, Italy) approved for application in oral medicinal products and capable of forming a high-quality gel in the presence of an alcohol tincture was used [13]. OraRez® W-100L16 (BOAI, China) was added in the gel composition as a mucosal adhesive; it contributed to increasing the gel retention time in the oral mucosa and, thus, improving its therapeutic efficacy [14].

During the experimental studies the rheological, biopharmaceutical and adhesive properties of the combined

gel were studied, and its antimicrobial and specific activity was proven [15]. However, it is known that in the pharmaceutical development of new medicines, one of the necessary steps is standardization of the finished product.

The aim of this work was to develop methods for analyzing one of the components of the gel, namely “Phytodent” tincture as part of a combined dental preparation.

Materials and methods. The study objects were the experimental samples of the new combined dental gel “Cholident”.

Reagents meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) [16] harmonized with the European Pharmacopoeia [17] were used. The identification of flavonoids in the gel was carried out using the method of thin layer chromatography (TLC). To apply the samples to the plates, a GAMAG Linomat 5 sample applicator equipped with a 100 µl syringe was used. The components studied were separated on silica gel plates (HPTLC Silica gel 60 F 254) in the system of *acetic acid R – formic acid anhydrous R – water R – ethyl acetate R (11 : 11 : 27 : 100)*. The results were evaluated using a CAMAG TLC Visualizer 2 in UV light at a wavelength of 366 nm.

The quantitative determination of flavonoids in the gel was carried out by absorption spectrophotometry, the ultraviolet and visible method [16-17] based on the complexation reaction with aluminum chloride. UV spectra were recorded on a Specord 200 Analytik Jena spectrophotometer (Germany).

TLC

Test solution. Place 2.5 g of the gel in a 50 ml volumetric flask, add 40 ml of *methanol R* and treat on an ultrasonic bath for 5 min, dilute to the volume with the same solvent and filter through a blue ribbon filter, discarding the first portions of the filtrate. Evaporate 40 ml of the filtered solution to dryness under reduced pressure; dissolve the residue in 1 ml of *methanol R*.

Reference solution. Dissolve 5.0 mg of *rutin R* in 10 ml of *methanol R*.

In parallel, under the same conditions, the test solution of “Phytodent” tincture was prepared. To do it, 5 ml of tincture was evaporated to dryness under reduced pressure, and the residue was dissolved in 1 ml of *methanol R*.

TLC procedure. On a TLC plate with F_{254} silica gel *R* of a 5 × 10 cm layer, apply 2 µl of the reference solution, 3 µl of the test solution of the tincture and 3 µl of the test solution of the gel as 6 mm strips. Place the plate with the samples applied in a chamber with a mixture of solvents: *acetic acid R – formic acid anhydrous R – water R – ethyl acetate R (11 : 11 : 27 : 100)*. When the front of the solvents passes 8 cm from the start line, remove the plate, dry in the air for 30 min, spray with the solution of 10 g/l of *diphenylboric acid of aminoethyl ether R* in *methanol R*, then spray with the solution of 50 g/l of *macrogol 400 R* in *methanol R*, dry in the air for 30 min and examine in UV light at a wavelength of 366 nm.

The sequence of zones in the chromatogram of the test solution and the reference solution should correspond to the zones given in Tab. 1.

Table 1

The sequence of zones in the chromatograms of the test solution and the reference solution

Top of the plate	
	A blue fluorescent zone
	An yellowish-blue fluorescent zone
Rutin: a yellowish-brown fluorescent zone	An yellowish-brown fluorescent zone (rutin)
	An yellow fluorescent zone
Reference solution	Test solution

Spectrophotometry

Test solution. Place 5.0 g (accurate weight) of the gel in a beaker, add 5 ml of *ethanol R* and heat on a water bath with constant stirring for 10 min to precipitate the carbomer. Filter the resulting solution into a 25 ml volumetric flask. In a glass add another 5 ml of *ethanol R* and repeat the procedure. Wash the filter with two 5 ml portions of *ethanol R* and dilute the solution to the volume with the same solvent and mix thoroughly.

Transfer 5 ml of the filtered solution into a 25 ml volumetric flask, add 1 ml of *aluminum chloride R*, dilute to the volume with 5 % *acetic acid* in *methanol*, mix thoroughly and leave in a dark place for 30 min.

Blank solution. Transfer 5 ml of the filtered solution into a 25 ml volumetric flask, dilute to the volume with 5 % *acetic acid* in *methanol*, mix thoroughly and leave in a dark place for 30 min.

Reference solution. Place 50.0 mg (accurate weight) of the *rutin standard* in a 100 ml volumetric flask, dissolve in 60 ml of *ethanol R* and dilute the solution to the volume with the same solvent, mix thoroughly. Transfer 5 ml of the resulting solution into a 25 ml volumetric flask, dilute to the volume with *ethanol R* and mix thoroughly.

Transfer 5 ml of the resulting solution into a 25 ml volumetric flask, add 1 ml of *aluminum chloride R*, dilute to the volume with 5 % *acetic acid* in *methanol*, mix thoroughly and leave in a dark place for 30 min.

Blank solution. Transfer 5 ml of the *rutin standard* solution into a 25 ml volumetric flask, dilute to the volume with 5 % *acetic acid* in *methanol*, mix thoroughly and leave in a dark place for 30 min.

The absorbance of the resulting solutions was measured at a wavelength of 406 ± 5 nm.

The quantitative content of flavonoids (%) calculated with reference to rutin was determined by the formula:

$$X, \% = \frac{A \cdot m_{st} \cdot V_{2st} \cdot V_{4st} \cdot V_1 \cdot V_3 \cdot P}{A_{st} \cdot V_{1st} \cdot V_{3st} \cdot V_{5st} \cdot m \cdot V_2} = \frac{A \cdot m_{st} \cdot P}{A_{st} \cdot m \cdot 20},$$

where: A – is the absorbance of the test solution; A_{st} – is the absorbance of the reference solution; m_{st} – is the weight of the rutin standard sample, g; m – is the sample weight of the gel, g; P – is the quantitative content of the main active substance in the rutin standard sample, %.

Validation

Validation of the method developed was carried out in accordance with the recommendations of ICH [18],

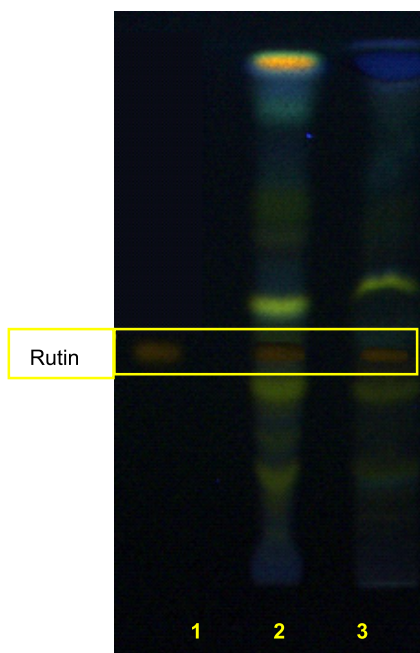


Fig. 1. The chromatogram of the test solution (3), tincture solution (2) and reference solution (1)

the requirements of the monograph 5.3.N.2 of the SPbU [16], as well as according to the standard procedure of validation for quantitative methods using an external standard by studying its linearity, accuracy and precision.

Results and discussion. Standardization of multi-component medicines has traditionally been a challenge. At the initial stage of our research, it was necessary to determine the class of biologically active compounds and select an active marker for standardizing the dosage form developed.

In order to select active markers, we identified biologically active substances (BAS) of the tincture by TLC using such standard samples as rutin, quercetin, isoquercetin, hyperoside and luteolin. The chromatogram obtained is shown in Fig. 1.

Based on the data obtained (Fig. 1) it was proposed to standardize BAS of "Phytodent" tincture in the test gel by the method of the flavonoid assessment using rutin as an active marker.

Table 2

The linearity parameters of the quantitative determination method

N	Parameter	Requirements	The value obtained	Criterion Fulfillment
1	a	≤ 2.6	0.4957	Satisfied
2	S_0	≤ 0.84	0.75	Satisfied
3	r	> 0.9981	0.9998	Satisfied

The next step was the development of the method for the quantitative analysis of the flavonoid content in the combined dental gel. It was based on the complexation reaction of flavonoids with aluminum chloride.

The spectra of the rutin standard and the gel were obtained. They are presented in Fig. 2.

The content of the total flavonoids in the gel analyzed was proposed to be determined taking into account the requirements to the content of this group of BAS in the tincture, the lower limit should be at least 0.01 % (10 mg/g of the gel).

The method for the quantitative analysis of flavonoids in the gel under study was validated. When validating its specificity, linearity, accuracy and precision were assessed.

During the validation it was proven that the sample preparation insignificantly affected the quantification result ($\Delta_{AS}\% \leq \max \Delta_{AS}$; $\max \Delta_{AS} = 6.4\%$; $\Delta_{AS}\% = 1.13\%$).

To assess specificity, a gel placebo was prepared and analyzed by the method developed. It was shown that the relative systematic error introduced by other active substances, as well as additional substances of the gel was insignificant ($\delta_{esx}\% \leq \max \Delta_{AS}$; $\max \Delta_{AS} = 6.4\%$; $\delta_{esx}\% = 1.88\%$).

To confirm linearity of the method, 5 model solutions were prepared, their concentrations varied uniformly within the application range: 50-250 % in increments of 50 %.

Characteristics and the curve of the linear dependence are given in Tab. 2 and in Fig. 3.

To determine accuracy and precision within the range of use of the analytical method, 5 test solutions were

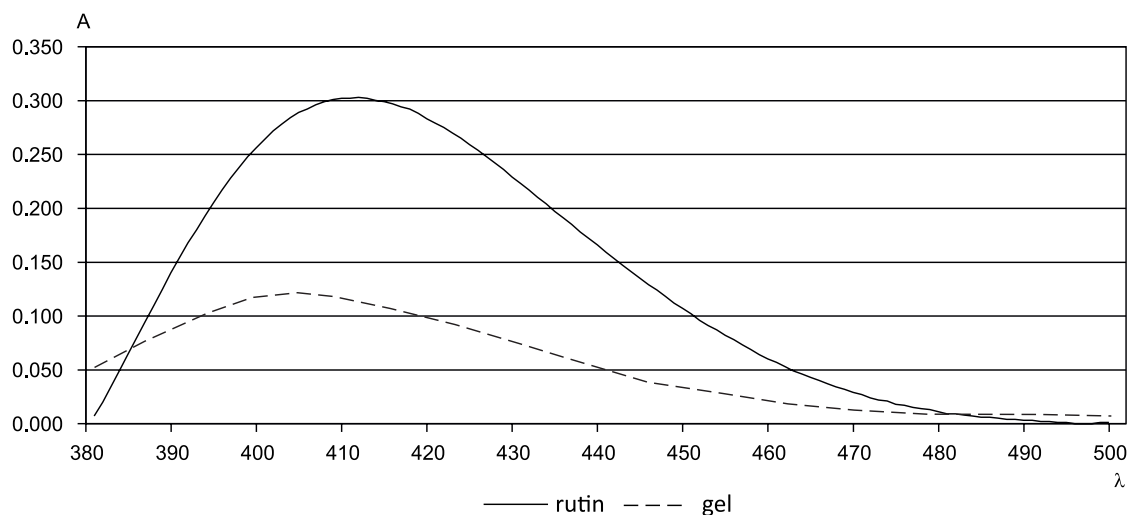


Fig. 2. The absorption spectrum of the rutin standard solution and the test solution

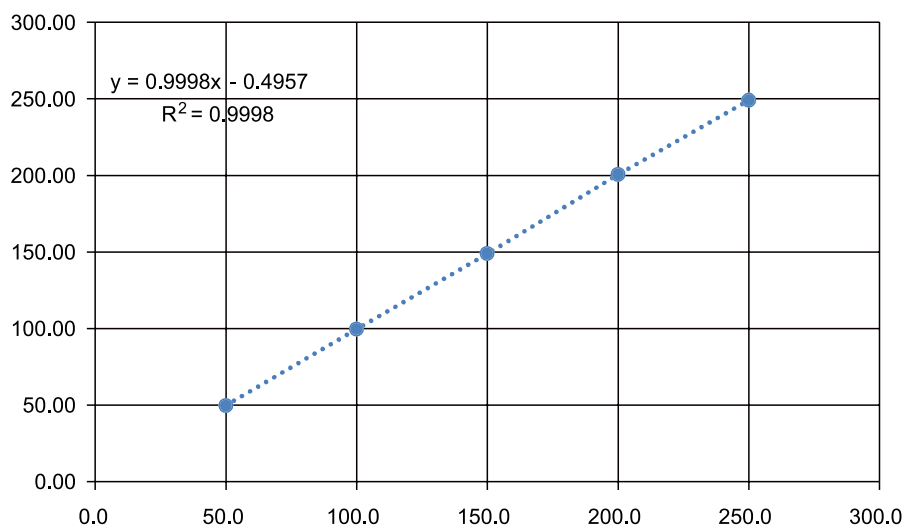


Fig. 3. The curve of the linear dependence of the optical density of rutin on the concentration in normalized coordinates

prepared in compliance with all stages of the analytical procedure. To determine intermediate precision, the results of the study of 6 tests of one sample by two analysts on different days during the same working week using different measuring glassware were used. The fulfillment of the criteria of accuracy, precision and intermediate precision in order to determine the amount of flavonoids calculated with reference to rutin in the gel under study are given in Tab. 3.

The method for spectrophotometric determination of the amount of flavonoids developed was successfully tested for the analysis of test batches of the new combined dental gel. The analysis of the amount of flavonoids in the experimental batches of the gel showed that the content of BAS in the gel was from 0.029 % to 0.11 % (according to the results of determination in 9 samples).

Dental medicines are required to meet the pH of the drug with the pH of the saliva (5.5-8.0) since this requirement has a significant effect on the health of the tissues of the oral cavity [19]. For gels based on carbomers the required pH can be created by neutralizing it with solutions of substances of a basic nature [20-22]. We used 10 % sodium hydroxide solution differing from other substances in this group by lower toxicity. In this regard, the method for the quantitative determination of the amount of flavonoids developed was used to study

Table 3

The results of the evaluation of accuracy, precision and intermediate precision of the assay method

Parameter	Value	Criterion		Criterion Fulfillment
		Requirements to statistical insignificance	Requirements to practical insignificance	
$ \bar{Z} - 100 $	0.47	$\leq 0.64\%$	$\leq 2.048\%$	Satisfied
ΔZ	0.80	$\leq 6.4\%$		Satisfied
Δ_{intra}	1.92	$\leq 6.4\%$		Satisfied

the dependence of the content of these BAS on the pH of the gel. The results are presented in Fig. 4.

The analysis of the data obtained showed (Fig. 4) that an increase in the pH value negatively affected the quantitative content of BAS in the gel. It may be associated with an increase in the amount of an alkaline agent in the medicine and possible processes of oxidation of these substances [23-24]. It should be noted that the gel developed neutralized in the pH range from 5 to 6 is characterized by the greatest stability in the quantitative content of flavonoids.

The method developed was also used for the preliminary assessment of the stability of the combined dental gel "Cholident" in the pH range of 5-6. The stability test was performed on the experimental gel samples, and the quantitative determination of the amount of flavonoids was carried out immediately after the gel preparation in 1, 3 and 6 months. The gels studied were stored at a temperature of 25 ± 2 °C and a relative humidity of $60 \pm 5\%$. The results are presented in Tab. 4.

The results presented in Tab. 4 showed that the quantitative content of the amount of flavonoids varied insignificantly during 6 months of the drug storage – the relative deviation was not more than 2.0 %, indicating a fairly stable content of biologically active substances in the gel developed. Changing the pH of the gel in the range

Table 4

The results of the gel stability study during storage

Period, month	The content of flavonoids, mg/g gel			Deviation, %		
	pH of gel			pH of gel		
	5.0	5.5	6.0	5.0	5.5	6.0
0	20.62	20.92	20.84	–	–	–
1	20.58	20.91	20.76	0.22	0.08	0.38
3	20.42	20.73	20.59	0.98	0.92	1.22
6	20.28	20.58	20.50	1.68	1.63	1.61

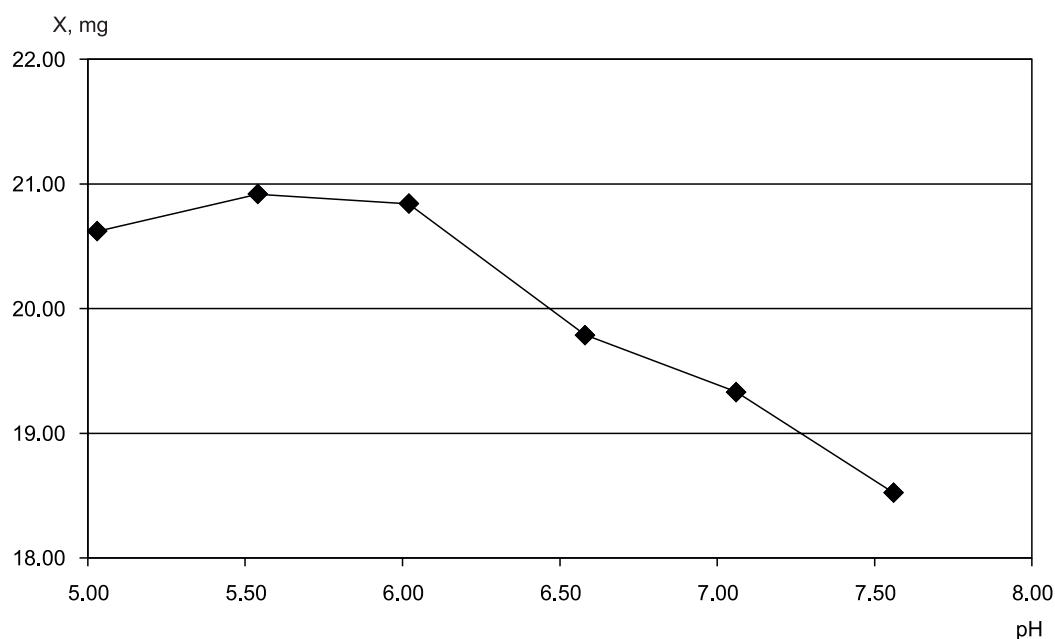


Fig. 4. The dependence of the quantitative content of flavonoids on the gel pH

from 5 to 6 did not significantly affect the stability of the medicine.

Conclusions and prospects of further research

1. As a result of the studies, the methods for analyzing the amount of flavonoids in the new combined gel under the name “Cholident” have been developed. The identification has been proposed to be carried out by TLC in the solvent system of *acetic acid R – formic acid anhydrous R – water R – ethyl acetate R (11 : 11 : 27 : 100)*. A standard of rutin is recommended as a marker.

2. The quantitative determination of the amount of flavonoids in the gel has been proposed to be carried out by absorption spectrophotometry, the ultraviolet and visible method by the complexation reaction with aluminum chloride calculated with reference to rutin. For the quantification procedure, validation characteristics that met the criteria set have been studied.

3. The method developed for the spectrophotometric determination of the amount of flavonoids have been successfully tested for the analysis of test batches of

the new combined dental gel. The amount of flavonoids identified in 9 samples of the gel developed ranges from 0.029 % to 0.11 % corresponding to the lower limit of the content of this group of biologically active substances in the tincture according to the specification of the medicine “Phytodent” (not less than 0.01 %).

4. The method developed has been used to assess the dependence of the quantitative content of the amount of flavonoids on the pH of the gel. As a result of the studies, it has been found that gels neutralized to pH values from 5.0 to 6.0 have the stable content of flavonoids.

5. The study of the chemical stability of flavonoids in the new dental gel showed a slight change in the quantitative content of the amount of flavonoids during storage of the gel for 6 months. Changing the pH of the gel in the range from 5.0 to 6.0 does not significantly affect the stability of the medicine.

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

REFERENCES

1. Influence of aqueous extract of fenugreek seed powder on pharmacodynamics and pharmacokinetics of gliclazide in rat and rabbits / S. Satyanarayana et al. *Therapy*. 2007. № 4 (4). P. 457–463. DOI: 10.1586/14750708.4.4.457.
2. Parasuraman S., Thing G. S., Dhanaraj S. A. Polyherbal formulation: Concept of Ayurveda. *Pharmacognosy Reviews*. 2014. Vol. 8, Iss. 16. P. 73–80. DOI: 10.4103/0973-7847.134229.
3. Current status of herbal drugs and their future perspectives / S. Z. Hasan et al. *Biological Forum – An International Journal*. 2009. Vol. 1, Iss. 1. P. 12–17. DOI: 10.1038/npre.2007.1176.1.
4. The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products / H. Yuan et al. *Molecules*. 2016. Vol. 21, Iss. 5. P. 559. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>.
5. Ishnava K. B. Role of herbal medicine in dental health. *Journal of Environmental Chemistry and Toxicology*. 2018. Vol. 2, Iss. 1. P. 28–29.
6. Periodontal disease and phytotherapy / M. S. Petkovic et al. *Journal of Oral Hygiene & Health*. 2015. Vol. 3, Iss. 1. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.4172/2332-0702.1000172>.
7. Herbs in dentistry / J. B. Taheri et al. *International Dental Journal*. 2011. Vol. 61, Iss. 6. P. 287–296. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00064.x>.
8. Emerging trends of herbal care in dentistry / G. Kumar et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013. Vol. 7, Iss. 8. P. 1827–1829. DOI: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2013/6339.3282>.

9. Mucoadhesive drug delivery system: an overview / B. M. Boddupalli et al. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*. 2010. Vol. 1, Iss. 4. P. 381–387. DOI: <https://doi.org/10.4103/0110-5558.76436>.
10. Pragati S., Ashok S., Kuldeep S. Recent advances in periodontal drug delivery systems. *International Journal of Drug Delivery*. 2009. Vol. 1, Iss. 1. P. 1–14. DOI: 10.5138/ijdd.2009.0975.0215.01001.
11. Kovalenko S. M., Khokhlenkova N. V., Azarenko J. M. Methodological Aspects of Development of Gels for Treating Inflammatory Dental Diseases. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2017. Vol. 11, Iss. 1. P. 129–135.
12. Production Phytodent®, tincture 100 ml. AT S A01A D11 UA/3681/01/01. URL: <https://zvezda.kharkov.ua/en/catalog/fitodent-nastoyka-po-100-ml.html>.
13. Ruban O. A., Maslii Yu. S. Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 2. P. 29–33. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3265076>.
14. Choice of Mucosal Adhesive in the Composition of a New Dental gel / Yu. Maslii et al. *Pharmakeftiki*. 2020. № 32 (1). P. 40–49. URL: <https://bit.ly/3ssoUL6>.
15. Maslii Yu. S., Ruban O. A. The study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *News of Pharmacy*. 2018. № 1 (93). P. 28–32. DOI: <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2188>.
16. Державна Фармакопея України : у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2015. Т. 1. 1128 с.
17. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. 9-th ed. Strasbourg, 2017.
18. ICH harmonized tripartite guideline Q2 (R1). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). *Proceedings of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*. Geneva, Switzerland, 2005.
19. Baliga S., Muglikar S., Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2013. Vol. 17, Iss. 4. P. 461–465. DOI: <https://doi.org/10.4103/0972-124X.118317>.
20. Panzade P., Puranik P. K. Carbopol Polymers: A Versatile Polymer for Pharmaceutical Applications. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2010. № 3 (3). P. 672–675.
21. Viscoelastic properties and rheological characterization of carbomers / P. T. P. Kumara et al. *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology*. 2015. Vol. 1, Iss. 6. P. 17–30. URL: <http://www.ijlret.com/Papers/Vol-1-issue-6/4-A178.pdf>.
22. Carbomers and their use in pharmaceutical technology / M. Rabisková et al. *Ceska a Slovenska farmacie*. 2004. Vol. 53, Iss. 6. P. 300–303.
23. Effect of pH on the chemical modification of quercetin and structurally related flavonoids characterized by optical (UV-visible and Raman) spectroscopy / Z. Jurasekova et al. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2014. Vol. 16, Iss. 25. P. 12802–12811. DOI: <https://doi.org/10.1039/C4CP00864B>.
24. Flavonoid oxidation in plants: from biochemical properties to physiological functions / L. Pourcel et al. *Trends in Plant Science*. 2007. Vol. 12, Iss. 1. P. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2006.11.006>.

REFERENCES

1. Satyanarayana, S., Kumar, K. E., Rajashekhar, J., Thomas, L., Rajanna, S., Rajanna, B. (2007). Influence of aqueous extract of fenugreek seed powder on pharmacodynamics and pharmacokinetics of gliclazide in rat and rabbits *Therapy*, 4, 457–463. doi: 10.1586/14750708.4.4.457.
2. Parasuraman, S., Thing, G. S., Dhanaraj, S. A. (2014). Polyherbal formulation: Concept of Ayurveda. *Pharmacognosy Reviews*, 8 (16), 73–80. DOI: 10.4103/0973-7847.134229.
3. Hasan, S. Z., Misra, V., Singh, S., Arora, G., Sharma, S. (2009). Current status of herbal drugs and their future perspectives. *Biol Forum Int J*, 1, 12–17. doi: 10.1038/npre.2007.1176.1.
4. Yuan, H., Ma, Q., Ye, L., Piao, G. (2016). The Traditional Medicine and Modern Medicine from Natural Products. *Molecules*, 21 (5), 559. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21050559>.
5. Ishnava, K. B. (2018). Role of herbal medicine in dental health. *J Environ Chem Toxicol*, 2 (1), 28–29.
6. Petkovic, M. S., Kesic, L. G., Kitic, D. V., Milasin, J. M., Obradovic, R. R., Bojovic, M. D., Simonovic, A. A. (2015). Periodontal disease and phytotherapy. *Org Hyg Health*, 3, 1–4. doi: <https://doi.org/10.4172/2332-0702.1000172>.
7. Taheri, J. B., Azimi, S., Rafieian, N., Akhavan Zanjani, H. (2011). Herbs in dentistry. *Int Dent J*, 61, 287–296. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00064.x>.
8. Kumar, G., Jalaluddin, M., Rout, P., Mohanty, R., Dileep, C. L. (2013). Emerging trends of herbal care in dentistry. *J Clin Diagn Res*, 7, 1827–1829. doi: <https://doi.org/10.7860/jcdr/2013/6339.3282>.
9. Boddupalli, B. M., Mohammed, Z. N. K., Nath, R. A., Banji, D. (2010). Mucoadhesive drug delivery system: an overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.*, 1, 381–387. doi: <https://doi.org/10.4103/0110-5558.76436>.
10. Pragati, S., Ashok, S., Kuldeep, S. (2009). Recent advances in periodontal drug delivery systems. *Int. J. Drug Deliv.*, 1, 1–14. doi: 10.5138/ijdd.2009.0975.0215.01001.
11. Kovalenko, S. M., Khokhlenkova, N. V., Azarenko, J. M. (2017). Methodological Aspects of Development of Gels for Treating Inflammatory Dental Diseases. *Asian J. Pharm.*, 11, 129–135.
12. Phytodent®, tincture 100 ml. Available at: <https://zvezda.kharkov.ua/en/catalog/fitodent-nastoyka-po-100-ml.html>
13. Ruban, O. A., Maslii, Yu. S. (2019). Research on the choice of rational concentration of the gel forming agent in the composition of dental gel. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 29–33. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.3265076>.
14. Maslii, Yu., Ruban, O., Levachkova, Yu., Gureyeva, S., Kolisnyk, T. (2020). Choice of Mucosal Adhesive in the Composition of a New Dental gel. *Pharmakeftiki*, 32 (1), 40–49.
15. Maslii, Yu. S., Ruban, O. A. (2018). The study of biopharmaceutical and adhesive characteristics of a dental gel. *News of Pharmacy*, 1, 28–32. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2188>.

16. DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (Vols. 1-3; Vol. 1).* (2nd ed.). Kharkiv: DP "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv", 1128.
17. European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care. (2017). *European Pharmacopoeia.* (9th ed.). Strasbourg.
18. ICH harmonized tripartite guideline Q2 (R1). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1). *Proceedings of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.* Geneva, Switzerland, 2005.
19. Baliga, S., Muglikar, S., Kale, R. (2013). Salivary pH: A diagnostic biomarker. *Journal of Indian Society of Periodontology, 17 (4),* 461–465. doi: <https://doi.org/10.4103/0972-124X.118317>.
20. Panzade, P., Puranik, P. K. (2010). Carbopol Polymers: A Versatile Polymer for Pharmaceutical Applications. *Research Journal of Pharmacy and Technology, 3 (3),* 672–675.
21. Kumara, P. T. P., Prakash N. K. S. C., Lokesh, P., Manral, K. (2015). Viscoelastic properties and rheological characterization of carbomers. *International Journal of Latest Research in Engineering and Technology, 1 (6),* 17–30. Available at: URL: <http://www.ijlret.com/Papers/Vol-1-issue-6/4-A178.pdf>.
22. Rabisková, M., Sedláková, M., Vitková, M., Kuna, M. (2004). Carbomers and their use in pharmaceutical technology. *Ceská a Slovenská farmacie, 53 (6),* 300–303.
23. Jurasekova, Z., Domingo, C., Garcia-Ramos, J. V., Sanchez-Cortes, S. (2014). Effect of pH on the chemical modification of quercetin and structurally related flavonoids characterized by optical (UV-visible and Raman) spectroscopy. *Physical Chemistry Chemical Physics, 16 (25),* 12802–12811. doi: <https://doi.org/10.1039/C4CP00864B>.
24. Pourcel, L., Routaboul, J. M., Cheynier, V., Lepiniec, L., Debeaujon, I. (2007). Flavonoid oxidation in plants: from biochemical properties to physiological functions. *Trends in Plant Science, 12 (1),* 29–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2006.11.006>.

Information about authors:

Maslii Yu., 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: julia.masliy@gmail.com. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Materienko A., Candidate of Pharmacy (Ph.D), senior lecturer of the Department of Quality, Standardization and Certification of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: anna.materienko@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-4184-2944>

Ruban O., 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: ruban_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Bezruk I., Ph.D. postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: vania.bezruk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1212-1649>

Ivanauskas L., Doctor of Biomedicine, professor, head of the Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences. E-mail: liudas.ivanauskas@ismuni.lt. ORCID:<http://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

Відомості про авторів:

Маслій Ю. С., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Матерієнко А. С., кандидатка фарм. наук, старша викладачка кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: anna.materienko@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4184-2944>

Рубан О. А., докторка фарм. 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>

Безрук І. В., аспірант кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: vania.bezruk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1212-1649>

Іванаускас Л., доктор біомедичних наук, професор, завідувач кафедри аналітичної та токсикологічної хімії, Литовський університет наук про здоров'я. E-mail: liudas.ivanauskas@ismuni.lt. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

Сведения об авторах:

Маслий Ю. С., кандидат фарм. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: julia.masliy@gmail.com. ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Матерієнко А. С., кандидат фарм. наук, старший преподаватель кафедры качества, стандартизации и сертификации лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: anna.materienko@gmail.com. ORCID:<http://orcid.org/0000-0003-4184-2944>

Рубан Е. А., доктор фарм. 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>

Безрук И. В., аспирант кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: vania.bezruk@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1212-1649>

Иванаускас Л., доктор биомедицинских наук, профессор, заведующий кафедрой аналитической и токсикологической химии, Литовский университет наук про здоровье. E-mail: liudas.ivanauskas@ismuni.lt. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

Надійшла до редакції 18.10.2020 р.

Т. В. Опрошанська, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Потенціометричне визначення кількісного вмісту суми органічних кислот у лікарській рослинній сировині

Мета роботи. Провести аналіз результатів кількісного вмісту суми органічних кислот у серіях кореневищ з коренями щавлю кінського, кореневищ з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха павутинистого і трави череди трироздільної, одержаних за методикою монографії «Гібіск» ДФУ 2.0, що заснована на потенціометричному методі.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були серії кореневищ з коренями щавлю кінського, кореневищ з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха павутинистого і трави череди трироздільної. Кількісний вміст суми органічних кислот визначали методом потенціометричного титрування в перерахунку на лимонну кислоту (методика монографії «Гібіск» ДФУ 2.0) за допомогою потенціометра HI 2550 фірми «HANNA instruments» (Німеччина).

Результати та їх обговорення. З усіх об'єктів, що досліджувалися, найвищий вміст суми органічних кислот виявлено в серіях коренів лопуха малого – $1,02 \pm 0,04$ – $1,05 \pm 0,04$ %, тоді як у серіях коренів лопуха павутинистого цей показник був майже в 3 рази нижчий та коливався в межах $0,36 \pm 0,01$ – $0,37 \pm 0,01$ %. У серіях коренів шипшини коричневої вміст цієї групи сполук майже в 2 рази вищий, ніж у коренях шипшини собачої. У кореневищах з коренями щавлю кінського та кореневищах з коренями родовика лікарського вміст суми органічних кислот відрізнявся незначно. У траві череди трироздільної вміст цієї групи сполук становив $0,78 \pm 0,03$ – $0,79 \pm 0,03$ %. У різних серіях одного виду сировини кількісний вміст суми органічних кислот коливався незначно.

Висновки. Уперше за методикою монографії ДФУ 2.0, що базується на потенціометричному методі, визначено кількісний вміст суми органічних кислот у серіях кореневищ з коренями щавлю кінського, кореневищ з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха павутинистого та трави череди трироздільної. Виявлено, що серед досліджуваних об'єктів найвищий вміст суми органічних кислот у серіях коренів лопуха малого (не менше 1,02 %) та трави череди трироздільної (не менше 0,78 %). Отримані результати будуть використані в подальших дослідженнях для створення фітозасобів з протизапальною та антимікробною активністю.

Ключові слова: органічні кислоти; потенціометрія; щавель; родовик; шипшина; лопух; череда

T. Oproshanska, O. Khvorost

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Potentiometric determination of organic acids in the medicinal plant raw material

Aim. To analyze the results of the quantitative content of the amount of organic acids in rhizomes with roots of *Rumex confertus*, rhizomes with roots of *Sanguisorba officinalis*, roots of *Rosa majalis* and roots of *Rosa canina*, roots of *Arctium minus* and roots of *Arctium tomentosum*, herb of *Bidens tripartite* by the potentiometric method, which is available in the monograph "Hibiscus" in the SPhU 2.0.

Materials and methods. The study subjects were batches of rhizomes with roots of *Rumex confertus*, rhizomes with roots of *Sanguisorba officinalis*, roots of *Rosa majalis* and roots of *Rosa canina*, roots of *Arctium minus* and roots of *Arctium tomentosum*, herb of *Bidens tripartite*. The quantitative content of the amount of organic acids was determined by the potentiometric method from the monograph "Hibiscus" SPhU 2.0 using a HI 2550 potentiometer of the "HANNA instruments" company (Germany).

Results and discussion. The highest content of the amount of organic acids, among the study subjects was in roots of *Arctium minus* (from 1.02 ± 0.04 % to 1.05 ± 0.04 %). At the same time, in roots of *Arctium tomentosum* this amount was almost 3 times lower (from 0.36 ± 0.01 % to 0.37 ± 0.01 %). In the batches of roots of *Rosa majalis* the content of this group of compounds was almost 2 times higher than in roots of *Rosa canina*. In rhizomes with roots of *Rumex confertus* and rhizomes with roots of *Sanguisorba officinalis* the content of the amount of organic acids differed insignificantly. In herb of *Bidens tripartite* the content of this group of compounds was 0.78 ± 0.03 – 0.79 ± 0.03 %. In different batches of one type of the raw material the quantitative content of the amount of organic acids varied slightly.

Conclusions. For the first time, the quantitative content of the amount of organic acids has been determined in the batches of rhizomes with roots of *Rumex confertus*, rhizomes with roots of *Sanguisorba officinalis*, roots of *Rosa majalis* and roots of *Rosa canina*, roots of *Arctium minus* and roots of *Arctium tomentosum*, herb of *Bidens tripartite* using the potentiometric method which is available in the monograph "Hibiscus" in the SPhU 2.0. It has been found that the highest content of the amount of organic acids is observed in roots of *Arctium minus* (not less than 1.02 %) and herb of *Bidens tripartite* (not less than 0.78 %). The results obtained will be used in further research when creating new herbal medicines with the anti-inflammatory and antimicrobial activity.

Key words: organic acids; *Rumex*; *Sanguisorba*; *Rosa*; *Arctium*; *Bidens*

Т. В. Опрошанская, О. П. Хворост

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Потенциметрическое определение органических кислот в лекарственном растительном сырье

Цель работы. Провести анализ результатов количественного содержания суммы органических кислот в корневищах с корнями щавеля конского, корневищах с корнями кровохлебки лекарственной, корнях шиповника коричневого, корнях шиповника собачьего, корнях лопуха малого, корнях лопуха паутинистого и траве череды трехраздельной по методике монографии «Гибиск» ГФУ 2.0, основанной на потенциметрическом методе.

Материалы и методы. Объектами исследования были серии корневищ с корнями щавеля конского, корневищ с корнями кровохлебки лекарственной, корней шиповника коричневого, корней шиповника собачьего, корней лопуха малого, корней лопуха паутинистого и травы череды трехраздельной. Количественное содержание суммы органических кислот определяли потенциметрическим методом (методика монографии «Гибиск» ГФУ 2.0) с помощью потенциометра HI 2550 фирмы «HANNA instruments» (Германия).

Результаты и их обсуждение. Среди объектов, которые изучались, высокое содержание суммы органических кислот обнаружено в сериях корней лопуха малого – $1,02 \pm 0,04$ – $1,05 \pm 0,04$ %, в то же время показатель в сериях корней лопуха паутинистого был почти в 3 раза ниже и колебался в рамках $0,36 \pm 0,01$ – $0,37 \pm 0,01$ %. В сериях корней шиповника коричневого содержание этой группы соединений почти в 2 раза выше, чем в корнях шиповника собачьего. В корневищах с корнями щавеля конского и кровохлебки лекарственной содержание суммы органических кислот отличалось незначительно. В траве череды трехраздельной содержание данной группы соединений составило $0,78 \pm 0,03$ – $0,79 \pm 0,03$ %. В разных сериях одного вида сырья количественное содержание суммы органических кислот колебалось незначительно.

Выводы. Впервые по методике монографии ГФУ 2.0, которая базируется на потенциметрическом методе, определено количественное содержание суммы органических кислот в сериях корневищ с корнями щавеля конского, корневищ с корнями кровохлебки лекарственной, корней шиповника коричневого, корней шиповника собачьего, корней лопуха малого, корней лопуха паутинистого и травы череды трехраздельной. Установлено, что среди объектов, которые изучались, наивысшее содержание суммы органических кислот определено в сериях корней лопуха малого (не менее 1,02 %) и травы череды трехраздельной (не менее 0,78 %). Полученные результаты будут использованы в дальнейших исследованиях при создании фитопрепаратов с противовоспалительной и антимикробной активностью.

Ключевые слова: органические кислоты; потенциметрия; щавель; кровохлебка; шиповник; лопух; череда

Вступ. Органічні кислоти мають важливе значення для організму людини, оскільки розчиняють деякі небажані відкладення, наприклад, солі сечової кислоти, які потім легко виводяться з організму. Крім того, беруть участь в обміні речовин, активізують роботу слинних залоз, стимулюють роботу шлунково-кишкового тракту та проявляють бактерицидну, антимікробну, протизапальну активність [1, 2, 3, 4, 5].

Згідно з Державною фармакопеєю України другого видання (ДФУ 2.0) за вмістом органічних кислот стандартизують плоди шипшини, чашечки та підчаші гібіску, плоди калини тощо [6, 7, 8]. Зазвичай кількісний вміст суми органічних кислот визначають титриметричним алкаліметричним методом, що заснований на визначенні кінцевої точки титрування в результаті зміни кольору індикатора – фенолфталеїну. Але використання індикатора знижує точність аналізу, що пов'язано з інтервалом переходу забарвлення власне індикатора, чутливістю людського ока та кольором досліджуваного рослинного витягу. Використання потенціометрії виключає ці похибки. Метод заснований на вимірюванні різниці потенціалів між двома електродами (вимірювальним – скляним і електродом порівняння – хлорсрібним), зануреними в досліджувану пробу [9, 10].

Об'єктом нашого дослідження є сировина розповсюджених в Україні представників родин *Polygonaceae* (щавель кінський), *Rosaceae* (родовик лікарський, шипшина коричнева, шипшина собача) та *Asteraceae* (лопух малий, лопух паутинистий, череда трироздільна), що містить різні групи біологічно

активних речовин, у тому числі й органічні кислоти [11, 12, 13]. Раніше було визначено кількісний вміст суми органічних кислот у коренях лопуха малого ($1,31 \pm 0,07$ – $1,58 \pm 0,08$ %), коренях лопуха паутинистого ($1,31 \pm 0,07$ – $1,57 \pm 0,08$ %), коренях шипшини коричневої ($3,38 \pm 0,23$ – $5,07 \pm 0,31$ %), коренях шипшини собачої ($3,29 \pm 0,22$ – $4,54 \pm 0,28$ %) за методикою статті № 38 «Плоди шипшини» Державної фармакопеї СРСР XI видання в перерахунку на яблучну кислоту [14, 15]. Також за цією методикою було визначено вміст цієї групи речовин у корневищах з коренями родовика лікарського ($2,55 \pm 0,10$ – $3,00 \pm 0,12$ %) [16].

Отже, визначення кількісного вмісту суми органічних кислот як одного з аспектів комплексного дослідження сировини рослин *Polygonaceae*, *Rosaceae* та *Asteraceae* з використанням методики монографії «Гібіск» ДФУ 2.0, що базується на потенціометрії, постає актуальним.

Мета дослідження – провести аналіз результатів кількісного вмісту суми органічних кислот у серіях корневищ з коренями щавлю кінського, корневищ з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха паутинистого і трави череди трироздільної, одержаних за методикою монографії «Гібіск» ДФУ 2.0, що заснована на потенціометричному методі.

Матеріали та методи. Як об'єкти дослідження використовували серії корневищ з коренями щавлю кінського, корневищ з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини

собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха павутинистого і трави череди трироздільної. Підземні органи заготовляли наприкінці вегетаційного періоду, а траву – у фазу бутонізації у 2019 році в різних областях України (див. табл.). Кількісний вміст суми органічних кислот визначали за методикою монографії ДФУ 2.0 «Гібіск» у перерахунку на лимонну кислоту, яку засновано на потенціометричному методі [12]. Точку еквівалентності визначали за допомогою потенціометра НІ 2550 фірми «HANNA instruments» (Німеччина).

Результати та їх обговорення. Результати визначення кількісного вмісту суми органічних кислот у серіях досліджуваних видів сировини наведено на рис. 1, 2.

У результаті визначення кількісного вмісту суми органічних кислот потенціометричним методом виявлено, що найвищий вміст цієї групи сполук наявний у серіях коренів лопуха малого (залежно від серії вміст коливався від $1,02 \pm 0,04$ % до $1,05 \pm 0,04$ %), при цьому в коренях лопуха павутинистого вміст цієї групи сполук був майже в 3 рази нижчий (коливався залежно від серії сировини $0,36 \pm 0,01$ – $0,37 \pm 0,01$ %). У коренях шипшини коричневої та коренях шипшини собачої вміст суми органічних кислот відрізнявся майже в 2 рази ($0,70 \pm 0,02$ – $0,72 \pm 0,02$ % та $0,41 \pm 0,01$ – $0,43 \pm 0,01$ %, відповідно).

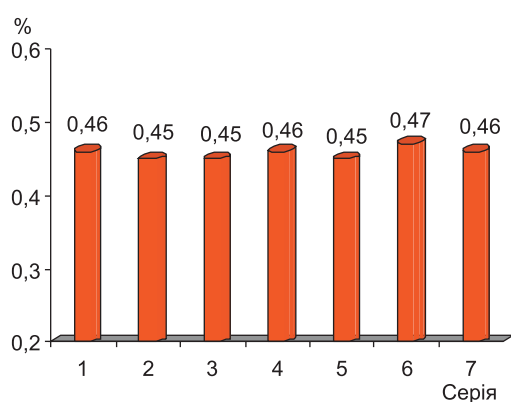
У серіях кореневищ з коренями щавлю кінського та кореневищ з коренями родовика лікарського вміст суми органічних кислот відрізнявся незначно та становив

Таблиця

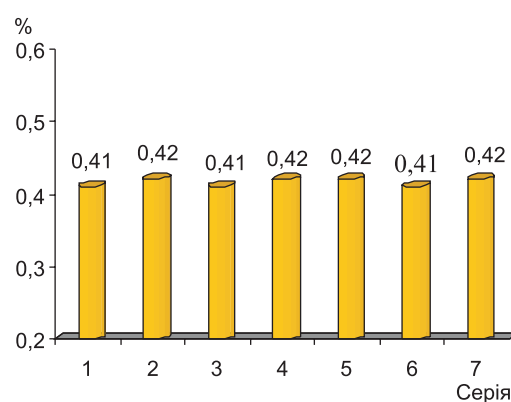
Серії досліджуваної сировини за терміном та місцем заготівлі

№ з/п	Назва сировини	Серія	Термін заготівлі	Місце заготівлі
1	2	3	4	5
1	кореневища з коренями щавлю кінського	1.1	27.10.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		1.2	29.10.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		1.3	23.10.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Велика Бабка
		1.4	24.10.2019	Полтавська обл., Диканський р-н, с. Михайлівка
		1.5	24.10.2019	Хмельницька обл., Летичівський р-н, с. Антонівка
		1.6	29.10.2019	Київська обл., Фастівський р-н, с. Кишинці
		1.7	25.10.2019	Івано-Франківська обл., Яремчанський р-н, околиця м. Яремче
2	кореневища з коренями родовика лікарського	2.1	22.09.2019	дослідні ділянки ТДМУ с. Дружба, Тербовлянський р-н, Тернопільська обл.
		2.2	23.09.2019	ділянки фермерського господарства «Айова» смт. Ланівці, Тернопільська обл.
		2.3	22.09.2019	присадибні ділянки м. Хоростків, Гусятинського р-ну, Тернопільської обл.
		2.4	25.09.2019	присадибні ділянки с. Яромирка, Городоцького р-ну, Хмельницької обл.
		2.5	27.09.2019	присадибні ділянки м. Вінниця
		2.6	26.09.2019	дослідні ділянки Національного ботанічного саду імені М. М. Гришка НАН України, м. Київ
		2.7	21.09.2019	заплава річки Уди, Харківська обл.
3	корені шипшини коричневої	3.1	22.10.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		3.2	10.11.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		3.3	26.10.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Кам'яна Яруга
		3.4	31.10.2019	Львівська обл., Жолківський р-н, с. Куликів
		3.5	02.11.2019	Черкаська обл., Уманський р-н, с. Кочубіївка
		3.6	27.10.2019	Вінницька обл., Ямпільський р-н, с. Довжок
		3.7	01.11.2019	Полтавська обл., Диканський р-н, с. Велика Рудка
4	корені шипшини собачої	4.1	22.10.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		4.2	10.11.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		4.3	26.10.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Кам'яна Яруга
		4.4	31.10.2019	Львівська обл., Жолківський р-н, с. Куликів
		4.5	02.11.2019	Черкаська обл., Уманський р-н, с. Кочубіївка
		4.6	27.10.2019	Вінницька обл., Ямпільський р-н, с. Довжок
		4.7	01.11.2019	Полтавська обл., Диканський р-н, с. Велика Рудка

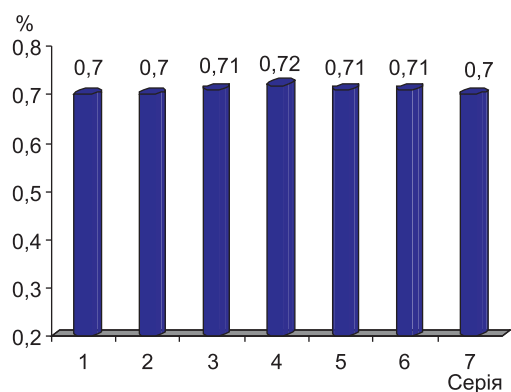
1	2	3	4	5
5	корені лопуха малого	6.1	22.10.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		6.2	25.10.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		6.3	26.10.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Кам'яна Яруга
		6.4	22.10.2019	Львівська обл., Жолківський р-н, с. Куликів
		6.5	31.10.2019	Івано-Франківська обл., Галицький р-н, с. Залуква
		6.6	23.10.2019	Вінницька обл., Томашпільський р-н, с. Вила
		6.7	20.10.2019	Одеська обл., Білгород-Дністровський р-н, с. Біленьке
6	корені лопуха павутинистого	7.1	22.10.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		7.2	25.10.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		7.3	26.10.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Кам'яна Яруга
		7.4	22.10.2019	Львівська обл., Жолківський р-н, с. Куликів
		7.5	31.10.2019	Івано-Франківська обл., Галицький р-н, с. Залуква
		7.6	23.10.2019	Вінницька обл., Томашпільський р-н, с. Вила
		7.7	20.10.2019	Одеська обл., Білгород-Дністровський р-н, с. Біленьке
7	трава череди трироздільної	8.1	13.08.2019	Вінницька обл., Піщанський р-н, с. Трибусівка
		8.2	18.08.2019	Тернопільська обл., Гусятинський р-н, околиця смт. Гусятин
		8.3	15.08.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Кам'яна Яруга
		8.4	13.08.2019	Хмельницька обл., Летичівський р-н, с. Антонівка
		8.5	12.08.2019	Вінницька обл., Ямпільський р-н, с. Качківка
		8.6	14.08.2019	Харківська обл., Чугуївський р-н, с. Велика Бабка
		8.7	10.08.2019	Полтавська обл, околиця м. Лубни



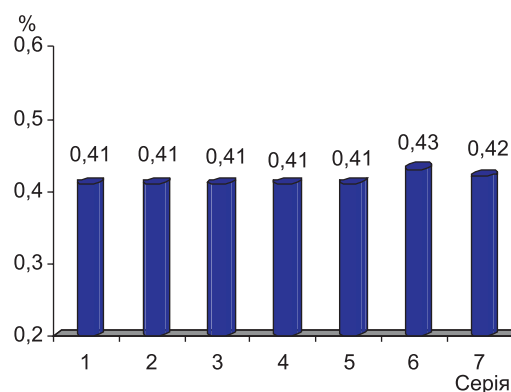
А



Б



В



Г

Рис. 1. Результати визначення кількісного вмісту суми органічних кислот (у %, у перерахунку на суху сировину) у серіях:
 А – кореневищ з коренями щавлю кінського, Б – кореневищ з коренями родовика лікарського,
 В – коренів шипшини коричневої, Г – коренів шипшини собачої

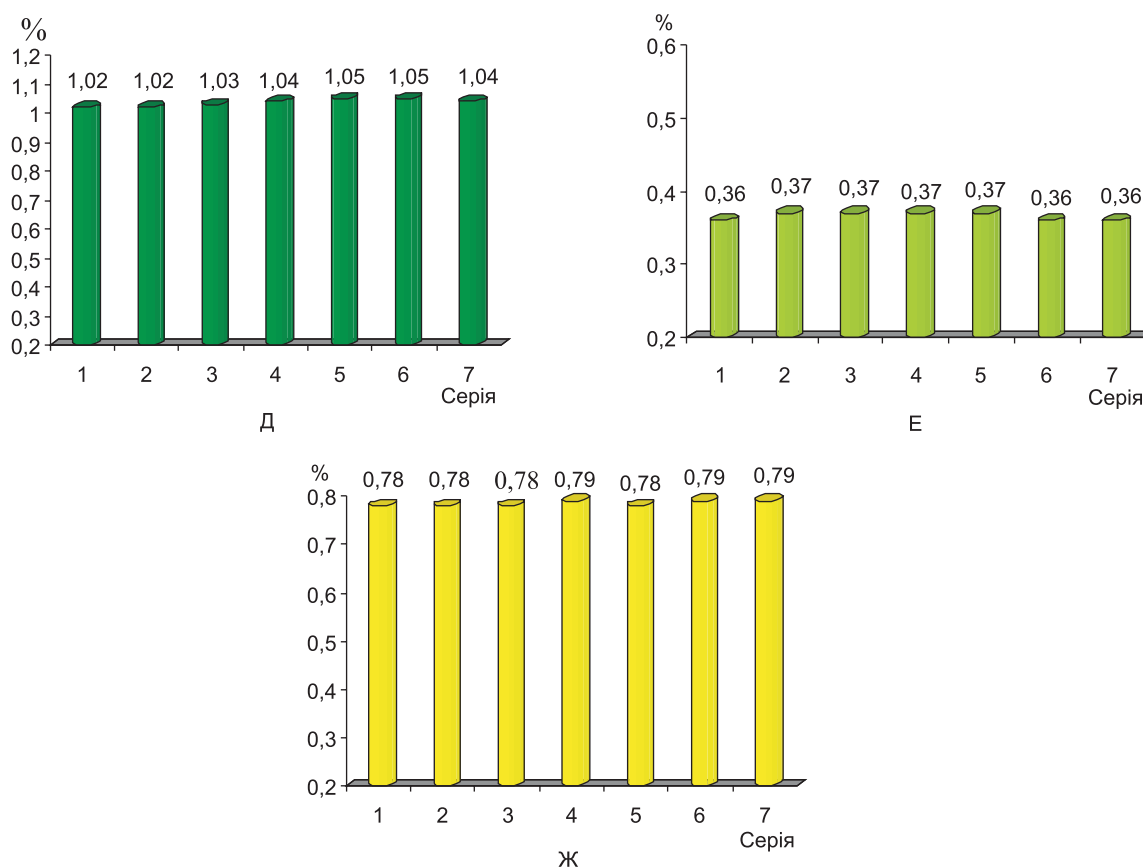


Рис. 2. Результати визначення кількісного вмісту суми органічних кислот (у %, у перерахунку на суху сировину) у серіях: Д – коренів лопуха малого, Е – коренів лопуха павутинистого, Ж – трави череди трироздільної

$0,45 \pm 0,02 - 0,47 \pm 0,02$ % і $0,41 \pm 0,01 - 0,42 \pm 0,01$ % відповідно. У серіях трави череди трироздільної вміст цієї групи сполук був майже в 2 рази вищий порівняно з вмістом у серіях кореневищ з коренями щавлю кінського ($0,45 \pm 0,02 - 0,47 \pm 0,02$ %) і кореневищ з коренями родовика лікарського ($0,41 \pm 0,01 - 0,42 \pm 0,01$ %) та становив $0,78 \pm 0,03 - 0,79 \pm 0,03$ %.

У різних серіях одного виду сировини, яку заготовляли в різних регіонах України, кількісний вміст суми органічних кислот коливався незначно. Це свідчить, найпевніше, про те, що вміст цієї групи біологічно активних сполук не залежить від місця заготівлі сировини.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Уперше за методикою монографії ДФУ 2.0, що базується на потенціометричному методі, визначено кількісний вміст суми органічних кислот у серіях кореневищ з коренями щавлю кінського, кореневищ

з коренями родовика лікарського, коренів шипшини коричневої, коренів шипшини собачої, коренів лопуха малого, коренів лопуха павутинистого та трави череди трироздільної.

2. Незначне коливання вмісту органічних кислот у різних серіях одного й того ж виду сировини свідчить, найпевніше, про те, що вміст цієї групи біологічно активних сполук не залежить від місця заготівлі сировини.

3. Виявлено, що серед досліджуваних об'єктів найвищий вміст суми органічних кислот наявний у серіях коренів лопуха малого (не менше 1,02 %) та трави череди трироздільної (не менше 0,78 %).

4. Отримані результати можуть бути використані в подальших дослідженнях для створення фітозасобів з протизапальною та антимікробною активністю.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Москаленко А. М., Попова Н. В. Дослідження органічних кислот сировини безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*). *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 4 (61). С. 65–69. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.239>.
2. Analysis of organic acids of tricarboxylic acid cycle in plants using GC-MS, and system modeling / K. Vinod et al. *Journal of Analytical Science and Technology*. 2017. Vol. 8. P. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40543-017-0129-6>.
3. Сініченко А. В., Марчишин С. М. Дослідження органічних кислот культивованих видів роду *Primula* L. Інновації в медицині: матеріали 87-ї наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 22-23 берез. 2018 р. Івано-Франківськ, 2018. С. 106–107.
4. Simultaneous determination of 14 organic acids in Shenfu injection by hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometry / Yao Liu et al. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2016. Vol. 41, Iss. 18. P. 3342–3348. DOI: <https://doi.org/10.4268/cjcm20161806>.

5. Optimization of Conditions for Organic Acid Extraction from Edible Plant Material as Applied to Radish Sprouts / J. Chlopicka et al. *Food Analytical Methods*. 2014. Vol. 7. Iss. 6. P. 1323–1327. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12161-013-9752-z>.
6. 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», 2014. Т. 3. 732 с.
7. Державна Фармакопея України. Доповнення 1 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 360 с.
8. Державна Фармакопея України. Доповнення 4 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2020. 600 с.
9. Разработка методики потенциометрического определения суммы органических кислот в плодах шиповника / А. И. Марахова и др. *Фармация*. 2013. № 1. С. 24–27.
10. Марахова А. И. Потенциметрия в анализе лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе. *Фармация*. 2013. № 3. С. 53–55.
11. Алексеев И., Діброва А. Повний атлас лікарських рослин. Київ : Глорія, 2019. 256 с.
12. Phytotherapeutic Activities of *Sanguisorba officinalis* and its Chemical Constituents: A Review / E. Jang et al. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2018. Vol. 46, Iss. 02. P. 299–318. DOI: <https://doi.org/10.1142/S0192415X18500155>.
13. Зайцева Н. В. Фармакогностическое исследование и стандартизация корней щавеля конского (*Rumex confertus* WILLD.) : дис. ... канд. фармацевт. наук : 14.04.02 / СГМУ. Самара, 2014. 140 с. URL: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2014/zaiceva2/dissertation.pdf>.
14. Oproshanska T. V., Khvorost O. P. Quantitative content of organic acids and ascorbic acid in the root of plants genus of *Arctium*. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2017. Вип. 23. С. 87–93.
15. Oproshanska T. V., Khvorost O. P., Ocheredko L. V. Determination of quantitative content of amount of organic acids and ascorbic acid in different series of *Rosa majalis* and *Rosa canina* raw materials. *Вісник фармації*. 2017. № 1 (89). P. 10–13. DOI: 10.24959/nphj.17.2150.
16. Investigation of organic acids of *Sanguisorba officinalis* rhizomes with roots and herb (*Sanguisorba officinalis* L.) / S. Marchyshyn et al. *The Pharma Innovation Journal*. 2018. № 7, Iss. 6. P. 216–218.

REFERENCES

1. Moskalenko, A. M., Popova, N. V. (2019). *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 4, 65-69. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.239>.
2. Vinod, K., Anket, S., Renu, B., Ashwani, K. T. (2017). Analysis of organic acids of tricarboxylic acid cycle in plants using GC-MS, and system modeling. *Journal of Analytical Science and Technology*, 8, 20. doi: <https://doi.org/10.1186/s40543-017-0129-6>.
3. Sinichenko, A. V., Marchyshyn, S. M. (2018). Proceeding of the 87th scientific practice. conf. students and young scientists with international participation "Innovations in medicine" (March 22-23, 2018). (pp. 106-107). Ivano-Frankivsk.
4. Liu, Yao, Zhang, Na, Shi, She-Po, Song, Qing-Qing, Li, Jielan, Song, Yuelin, Tu, Peng-Fei. (2018). Simultaneous determination of 14 organic acids in Shenfu injection by hydrophilic interaction chromatography-tandem mass spectrometry. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 41 (18), 3342-3348. doi: <https://doi.org/10.4268/cjcmm20161806>.
5. Chlopicka, J., Dobrowolska-Iwanek, J., Wozniakiewicz, M., Zagrodzki, P. (2014). Optimization of Conditions for Organic Acid Extraction from Edible Plant Material as Applied to Radish Sprouts. *Food Analytical Methods*, 7 (6), 1323–27. doi: <https://doi.org/10.1007/s12161-013-9752-z>.
6. DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". (2014). *Державна Фармакопея України*. (Vols. 1-3; Vol. 3). (2nd ed.). Kharkiv: DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 732.
7. DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". (2016). *Державна Фармакопея України. Доповнення 1*. (2nd ed.). Kharkiv: DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 360.
8. DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів". (2020). *Державна Фармакопея України. Доповнення 4*. (2nd ed.). Kharkiv: DP "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів", 600.
9. Marakhova, A. I., Supakova, O. A., Fedorovskii, N. N. (2013). *Farmatsiia*, 1, 24-27.
10. Marakhova, A. I. (2013). *Farmatsiia*, 3, 53-55.
11. Aleksieiev, I., Dibrova, A. (2019). *Povnyi atlas likars'kykh roslin*. Kyiv: Hloriia.
12. Jang, E., Inn, K.-S., Jang, Y. P., Lee, K.-T., Lee J.-H. (2018). Phytotherapeutic Activities of *Sanguisorba officinalis* and its Chemical Constituents: A Review. *The American Journal of Chinese Medicine*, 46 (02), 1-20. doi: <https://doi.org/10.1142/S0192415X18500155>.
13. Zaitseva, N. V. (2014). Farmakognosticheskoe issledovanie i standartizatsiia kornei shchavelia konskogo (*Rumex confertus* WILLD.). *Candidate's thesis*. Samara, 140. URL: <http://www.samsmu.ru/files/referats/2014/zaiceva2/dissertation.pdf>.
14. Oproshanska, T. V., Khvorost, O. P. (2017). Quantitative content of organic acids and ascorbic acid in the root of plants genus of *Arctium*. *Zb. naukovykh prats' spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupika*, 28, 87-93.
15. Oproshanska, T. V., Khvorost, O. P., Ocheredko, L. V. (2017). Determination of quantitative content of amount of organic acids and ascorbic acid in different series of *Rosa majalis* and *Rosa canina* raw materials. *Visnyk Farmatsii*, 1, 10-13. doi: 10.24959/nphj.17.2150.
16. Marchyshyn, S., Kudrja, V., Nakonechna, S. (2018). Investigation of organic acids of *Sanguisorba officinalis* rhizomes with roots and herb (*Sanguisorba officinalis* L.). *The Pharma Innovation Journal*, 7 (6), 216-218.

Відомості про авторів:

Опрошанська Т. В., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри якості, стандартизації та сертифікації ліків Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: arctium55@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3992-7183>

Хворост О. П., докторка фарм. наук, професорка кафедри хімії природних сполук і нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: khvorost09101960@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Information about authors

Oproshanska T., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Quality, Standardization and Certification of Medicines, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: arctium55@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3992-7183>

Khvorost O.P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: khvorost09101960@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Информация об авторах:

Опрошанская Т. В., кандидат фарм. наук, доцент кафедры качества, стандартизации и сертификации лекарств

Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет

Министерства здравоохранения Украины. E-mail: arctium55@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3992-7183>

Хворост О. П., доктор фарм. наук, профессор кафедры химии природных соединений и нутрициологии,

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: khvorost09101960@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Надійшла до редакції 05.11.2020 р.

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікін

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розробка умов ізолювання вортиоксетину з біологічних рідин

Хіміко-токсикологічне значення лікарських речовин антидепресивної дії неухильно зростає. Розробка ефективних методів пробопідготовки біологічного матеріалу є актуальним аналітичним аспектом токсикології антидепресантів нової генерації.

Метою дослідження була розробка умов пробопідготовки біологічних рідин для використання у хіміко-токсикологічному аналізі новітнього антидепресанту вортиоксетину.

Матеріали та методи. Дослідження проводили з модельними пробами крові та сечі, що містили вортиоксетин. Під час дослідження крові попередньо осаджували формені елементи додаванням 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Проводили екстракційне очищення гексаном за рН 1-2 та екстрагували препарат з біологічних рідин хлористим метиленом за рН 8-9. Отримані екстракти додатково піддавали ТШХ-очищенню. Визначення вортиоксетину в елюатах з хроматограм проводили УФ-спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. Значення R_f вортиоксетину в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) становило $0,77 \pm 0,05$. УФ-спектри елюатів з хроматограм мали максимуми світлопоглинання за довжин хвиль 229 ± 2 та 232 ± 2 нм та за характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину вортиоксетину в метанолі. Кількісне визначення проводили за $\lambda_{\max} 232$ нм за рівнянням калібрувального графіка $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$. У розроблених умовах пробопідготовки з крові виділено 27 ± 1 % вортиоксетину, із сечі – 62 ± 2 % препарату.

Висновки. Доведено ефективність пробопідготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції щодо новітнього антидепресанту вортиоксетину. Розроблені методики рекомендовано для використання у судовій та клінічній токсикології.

Ключові слова: вортиоксетин; біологічні рідини; екстракція; УФ-спектрофотометрія

S. Baiurka, S. Karpushyna, S. Merzlikin
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The development of the conditions for vortioxetine isolation from biological fluids

The chemical-toxicological significance of antidepressant drugs is steadily increasing. The development of effective methods of the sample preparation of the biological material is an important analytical aspect in toxicology of the new-generation antidepressants.

Aim. To develop the conditions for the sample preparation of biological fluids in order use them in the chemical-toxicological analysis of the new antidepressant vortioxetine.

Materials and methods. The studies were performed with model blood and urine samples spiked with vortioxetine. When examining the blood the formed blood elements were pre-precipitated by adding 10 % solution of trichloroacetic acid. The extraction purification was performed with hexane at pH 1-2, and the drug was extracted from the biological fluids with methylene chloride at pH 8-9. The extracts obtained were further subjected to TLC purification. Vortioxetine in eluates from chromatograms was determined by the UV-spectrophotometric method.

Results and discussion. The R_f value of vortioxetine in the mobile phase of ethyl acetate-methanol-25 % ammonium hydroxide solution (85 : 10 : 5) was 0.77 ± 0.05 . The UV spectra of the eluates from the chromatograms had absorption maxima at the wavelengths of 229 ± 2 and 232 ± 2 nm and matched with the UV spectrum of the standard solution of vortioxetine in methanol. The quantitative determination was performed at $\lambda_{\max} 232$ nm by the equation of the calibration curve $y = (0.0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0.027 \pm 0.008)$. Under the conditions of the sample preparation developed 27 ± 1 % of vortioxetine from the blood and 62 ± 2 % of the drug from the urine were isolated.

Conclusions. The efficiency of the sample preparation of biological fluids by the method of liquid-liquid extraction in relation to the new antidepressant vortioxetine has been determined. The methods developed are recommended for use in forensic and clinical toxicology.

Key words: vortioxetine; biological fluids; extraction; UV spectrophotometry

С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзлікін
Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранення України

Разработка условий изолирования вортиоксетина из биологических жидкостей

Химико-токсикологическое значение лекарственных веществ антидепрессивного действия неуклонно растет. Разработка эффективных методов пробоподготовки биологического материала является актуальным аналитическим аспектом токсикологии антидепрессантов нового поколения.

Целью исследования была разработка условий пробоподготовки биологических жидкостей для использования в химико-токсикологическом анализе нового антидепрессанта вортиоксетина.

Матеріали і методи. Исследования проводились с модельными пробами крови и мочи, содержащими вортиоксетин. При исследовании крови предварительно осаждали форменные элементы добавлением 10 % раствора кислоты трихлорацетатной. Проводили экстракционную очистку гексаном при pH 1-2 и экстрагировали препарат из биологических жидкостей хлористым метилом при pH 8-9. Полученные экстракты дополнительно подвергали ТСХ-очистке. Определение вортиоксетина в элюатах с хроматограмм проводили УФ-спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Значение R_f вортиоксетина в подвижной фазе этилацетат-метанол-25 % раствор аммония гидроксида (85 : 10 : 5) составило $0,77 \pm 0,05$. УФ-спектры элюатов с хроматограмм имели максимумы поглощения при длинах волн 229 ± 2 и 232 ± 2 нм и по характеру поглощения совпадали с УФ-спектром стандартного раствора вортиоксетина в метаноле. Количественное определение проводили при λ_{\max} 232 нм по уравнению калибровочного графика $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$. В разработанных условиях пробоподготовки из крови выделено 27 ± 1 % вортиоксетина, из мочи – 62 ± 2 % препарата.

Выводы. Установлена эффективность пробоподготовки биологических жидкостей методом жидкостно-жидкостной экстракции относительно нового антидепрессанта вортиоксетина. Разработанные методики рекомендованы для использования в судебной и клинической токсикологии.

Ключевые слова: вортиоксетин; биологические жидкости; экстракция; УФ-спектрофотометрия

Вступ. Вортиоксетин (1-[2-(2,4-диметилфенілсульфаніл)-феніл]-піперазину гідробромід) – новий антидепресивний засіб, схвалений Управлінням з продовольства і медикаментів США (Food drug administration USA, FDA USA) для лікування великого депресивного розладу. Вортиоксетин належить до препаратів мультимодальної дії. При цьому клінічна дія препарату опосередковується впливом на норадреналін, дофамін, серотонін, гістамін та на холінергичну систему організму [1]. У медичній практиці препарат рекомендовано застосовувати для лікування великих депресивних психозів у дорослих, а також ендогенних, реактивних та невротичних депресивних станів [2-4].

Вортиоксетин має побічні ефекти, основними серед яких є порушення функцій ШКТ та алергічні прояви. Найбільш важливими побічними ефектами терапії вортиоксетином є гіпертонічний криз та підвищення суїцидального ризику. У літературі описано випадок суїцидальної спроби через передозування вортиоксетином [5]. З обставин справи відомо, що потерпілий ужив 250 мг препарату (50 таблеток по 5 мг) та 10 мг клоназепаму. Ужита доза вортиоксетину перевищувала середню добову дозу в 12 разів. Серйозних симптомів передозування не було відмічено, але пацієнт скаржився на слабкість, безсоння, пригнічений настрій, суїцидальну ідеацію протягом останніх декількох місяців, коли він вживав вортиоксетин з терапевтичною метою. Дані з концентрації вортиоксетину в біологічних рідинах у разі передозування відсутні. Відомо, що надходження 40-75 мг препарату, що в 3-4 рази перевищувало середню добову дозу, асоціювалось з такими симптомами, як нудота, запаморочення, діарея, генералізований свербіж, сонливість [5].

Дані з біоаналітичних методів визначення вортиоксетину, наведені в літературі, є малочисленими і стосуються використання ВЕРХ зі спектрофотометричним детектуванням [6] та тандемним мас-спектрометричним детектуванням [4, 6-8].

Як біологічні об'єкти було досліджено плазму крові [4, 6-8] та слину [6]. Пробоідготовку проведено методами твердофазної екстракції (ТФЕ) [4, 6] та осадження протеїнів плазми [8]. Наведені біоаналітичні

методи визначення вортиоксетину рекомендовано для фармакокінетичних досліджень та терапевтичного лікарського моніторингу.

ТФЕ як метод пробоідготовки характеризується ефективністю та експресністю під час проведення серійного дослідження біологічних рідин, проте потребує трудомісткого процесу оптимізації методики пробоідготовки та вимагає наявності спеціальних матеріалів. Альтернативою ТФЕ є рідинно-рідинна екстракція [9], дані з використання якої щодо вортиоксетину в літературі відсутні.

Метою дослідження була розробка умов пробоідготовки біологічних рідин для використання у хіміко-токсикологічному аналізі новітнього антидепрессанту вортиоксетину.

Матеріали та методи. Субстанцію вортиоксетину було виділено з лікарського препарату «Брінтеллікс» (28 таблеток по 10 мг, вкритих оболонкою) виробництва LUNDBECK (Данія). У склянку вміщували 14 таблеток препарату та додавали 10 мл метанолу. Після набухання оболонок та їх відокремлення таблетки підсушували, переносили до порцелянової ступки і розтирали з 40 мл 96 % етанолу, вміст ступки фільтрували крізь паперовий складчастий фільтр (жовта смуга) до випарувальної чашки. Отриманий фільтрат випаровували на водяній бані за температури не вищої, ніж 40 °С, до видалення органічного розчинника. Сухий залишок розтирали в чашці за додавання 10 мл діетилового етеру. Отриману суміш фільтрували крізь паперовий фільтр, залишок на фільтрі висушували та зважували (його маса складала 110 мг). Чистоту субстанції перевіряли методами ТШХ, УФ-спектрофотометрії та ВЕРХ і визначали відповідність її якості щодо вимог ДФУ.

Об'єкти дослідження. Готували модельні проби донорської крові та сечі, до яких було додано вортиоксетину гідробромід. Для цього до 10 мл крові вносили по 0,5 мл водних розчинів вортиоксетину гідроброміду, які містили по 50,0; 75,0; 100,0; 150,0 та 200,0 мкг вортиоксетину-основи. До 50 мл сечі додавали по 0,5 мл водного розчину вортиоксетину гідроброміду, які містили 200,0; 300,0; 500,0; 700,0 та 1000,0 мкг вортиоксетину-основи. Об'єкти залишали

на добу за кімнатної температури. «Холості» досліді з досліджуваними біологічними рідинами ставили паралельно.

Ізолювання вортиоксетину з крові. До модельних проб крові додавали 10 мл 10 % водного розчину кислоти трихлорацетатної і суміш центрифугували упродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об/хв. Далі центрифугат зливали, переносили до ділильної лійки та двічі екстрагували домішки гексаном по 5 мл щоразу. Фазу органічного розчинника відкидали, а кислий центрифугат підлугувували 20 % розчином гідроксиду натрію до рН 7-8 й екстрагували вортиоксетин тричі метиленхлоридом порціями по 3 мл. Одержані «служні» органічні екстракти об'єднували, фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного сульфату натрію і піддавали ТШХ-очищенню.

Ізолювання вортиоксетину з сечі. До модельних проб сечі додавали 0,1 М розчин хлоридної кислоти до отримання рН 1 та двічі екстрагували біогенні домішки гексаном по 25 мл щоразу. Фазу органічного розчинника відкидали, отриманий кислий центрифугат підлугувували до рН 7-8 20 % розчином гідроксиду натрію і екстрагували вортиоксетин метиленхлоридом три рази порціями по 15 мл. Одержані «служні» органічні витяжки об'єднували, фільтрували через фільтр з 0,5 г безводного сульфату натрію і піддавали ТШХ-очищенню.

Методика ТШХ-очищення. На лінію старту хроматографічної пластини Мерск смугою кількісно наносили біологічний екстракт, який було випарено до мінімального об'єму (приблизно 0,05 мл), 10 мкл хлороформного розчину вортиоксетину-«свідка» (1 мг/мл) та випарений до мінімального об'єму «холостий» екстракт. Використовували дві рухомі фази послідовно: хлороформ та етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5). Вортиоксетин-«свідок» проявляли за допомогою реактива Драгендорфа, модифікованого за Мунье (жовтогарячі плями з R_f 0,77 ± 0,05). Під час проведення хроматографування екстрактів у хлороформі біологічні домішки переміщалися з фронтом розчинника до лінії фінішу, вортиоксетин залишався на лінії старту пластини. Зі смуг хроматографічної пластини, що відповідали біологічним екстрактам і які не було оброблено проявником, проводили елюювання із шару сорбенту на рівні розташування вортиоксетину-«свідка», використовуючи 4 мл метанолу та мікропробірку з притертим корком. Елюати фільтрували крізь паперовий фільтр і випаровували до сухого залишку на водяній бані за температури, що не перевищувала 40 °С. Отриманий залишок кількісно розчиняли в 4 мл метанолу та досліджували розчини методом УФ-спектрофотометрії.

Кількісне визначення вортиоксетину в екстрактах методом УФ-спектрофотометрії. Дослідження проводили на спектрофотометрі СФ-46 (ЛОМО), спектральний діапазон вимірювань від 190 до 1100 нм.

Для побудови калібрувального графіка готували стандартний розчин (СР) і робочі стандартні розчини (РСР) вортиоксетину в метанолі. 0,00635 г вортиоксетину гідроброміду (що в перерахунку відповідало 0,00500 г вортиоксетину-основи) розчиняли в зазначеному розчиннику з використанням мірної колби об'ємом 100,00 мл (отримано СР вортиоксетину з концентрацією 50 мкг/мл вортиоксетину-основи). Для приготування РСР у мірні колби місткістю 10,00 мл вносили по 1,0; 2,0; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 7,0; 8,0 та 9,0 мл і доводили об'єми розчинів до мітки метанолом (РСР 1-9 відповідно, концентрація – 5,0; 10,0; 15,0; 20,0; 25,0; 30,0; 35,0; 40,0; 45,0 мкг/мл). Вимірювали світлопоглинання отриманих СР і РСР за λ_{\max} 232 ± 2 нм. Кожен РСР готували двічі і вимірювали його світлопоглинання у кюветі з товщиною шару рідини 10 мм. Як компенсаційний розчин використовували метанол.

Результати та їх обговорення. Оптимізацію умов ізолювання вортиоксетину з біологічних рідин було проведено на основі попереднього вивчення ефективності екстракції препарату з водних розчинів органічними розчинниками. Найнижчий ступінь екстракції вортиоксетину отримано для гексану за рН 1 (0,9 %), ці умови й було обрано для видалення з екстрактів біологічних домішок. У найбільших кількостях вортиоксетин екстрагувався метиленхлоридом за рН 7-8 (ступінь екстракції складав 44 %).

Ідентифікацію вортиоксетину в біологічних екстрактах проводили методом ТШХ за величиною з R_f , яка у рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) складала 0,77 ± 0,05. Також досліджували УФ-спектри елюатів з хроматограм, що за характером світлопоглинання збігалися з УФ-спектром стандартного розчину вортиоксетину в метанолі та мали максимуми світлопоглинання за 229 ± 2 та 232 ± 2 нм (див. рис.).

Кількісне визначення вортиоксетину в екстрактах проводили методом УФ-спектрофотометрії за довжин хвилі 232 нм, що відповідала більш інтенсивному світлопоглинанню. Значення світлопоглинання для СР і 9 РСР ($m = 10$; $n = 2$) було оброблено методом лінійної регресії та отримано рівняння калібрувального графіка: $y = (0,0172 \pm 3 \cdot 10^{-4})x + (0,027 \pm 0,008)$ ($r = 0,999$).

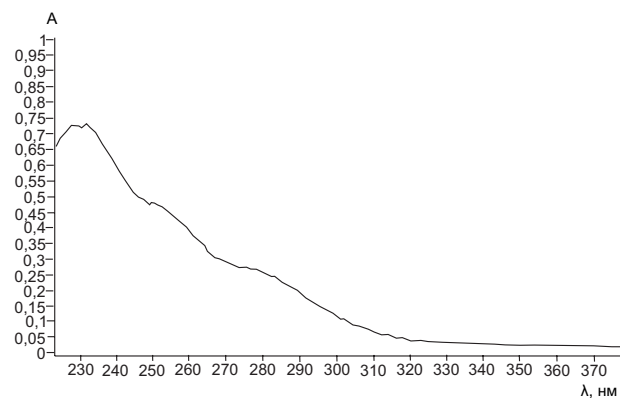


Рис. УФ-спектр світлопоглинання вортиоксетину гідроброміду в метанолі (концентрація $1 \cdot 10^{-4}$ моль·л⁻¹)

Таблиця 1

Результати кількісного визначення вортиоксетину, виділеного з крові, методом УФ-спектрофотометрії (середнє з п'яти визначень)

Додано вортиоксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено вортиоксетину		Метрологічні характеристики (P = 0,95)
	мкг	%	
100	25,5	25,5	$\bar{X} = 27$ $S = 1,02$ $RSD = 3,8 \%$ $S_{\bar{x}} = 0,46$ $\Delta\bar{X} = 1$ $\varepsilon = 4 \%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 27 \pm 1$
200	49,5	27,3	
300	84,4	28,1	
400	110,6	27,7	
500	133,2	26,6	

Таблиця 2

Результати кількісного визначення вортиоксетину, виділеного з сечі, методом УФ-спектрофотометрії (середнє з п'яти визначень)

Додано вортиоксетину до 50 мл сечі, мкг	Виділено вортиоксетину		Метрологічні характеристики (P = 0,95)
	мкг	%	
200	122,7	61,4	$\bar{X} = 62$ $S = 1,39$ $RSD = 2,2 \%$ $S_{\bar{x}} = 0,62$ $\Delta\bar{X} = 2$ $\varepsilon = 3 \%$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 62 \pm 2$
400	248,7	62,2	
600	383,8	64,0	
800	488,1	61,0	
1000	603,7	60,4	

Лінійність спостерігали в межах концентрацій вортиоксетину 5,0-50,0 мкг/мл. Значення LOD та LOQ було розраховано з величини стандартного відхилення вільного члена в рівнянні калібрувального графіка (S_a) згідно з формулами: $LOD = 3,3 \cdot S_a/b$ та $LOQ = 10 \cdot S_a/b$. Вони становили, відповідно, 0,7 мкг/мл і 2,2 мкг/мл.

Ступінь ізолювання вортиоксетину з досліджуваних біологічних рідин та метрологічні характеристики розробленої методики пробопідготовки наведено в табл. 1 та 2.

Як видно, у запропонованих умовах рідинно-рідинної екстракції було виділено з крові $27 \pm 1 \%$ вортиоксетину, із сечі – $62 \pm 2 \%$ антидепресанту.

Висновки. Доведено ефективність пробопідготовки біологічних рідин методом рідинно-рідинної екстракції щодо новітнього антидепресанту вортиоксетину, яка становила для крові та сечі $27 \pm 1 \%$ та $62 \pm 2 \%$ відповідно. Розроблені методики рекомендовано для використання в судовій та клінічній токсикології.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Sanchez C., Asin K. E., Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*. 2015. Vol. 145. P. 43–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>.
- Garnock-Jones K. P., Lyseng-Williamson K. A. Vortioxetine in major depressive disorder: a guide to its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives*. 2015. Vol. 31. P. 221–228. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40267-015-0217-x>.
- New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine / L. Orsolini et al. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016. Vol. 16, Iss. 5. P. 483–495. DOI: <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1173545>.
- Pharmacokinetic Drug Interactions Involving Vortioxetine (Lu AA21004), a Multimodal Antidepressant / G. Chen et al. *Clinical Drug Investigation*. 2013. Vol. 33. P. 727–736. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
- Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report / M. G. Mazza et al. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, Iss. 25. P. e10788. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010788>.
- Determination of Vortioxetine in human serum and saliva samples by HPLC–DAD and HPLC–MS / K. Wróblewski et al. *Acta Chromatographica*. 2017. Vol. 29, Iss. 3. P. 325–344. DOI: <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.3.02>.
- A quantitative LC–MS/MS method for simultaneous determination of deuvortioxetine, vortioxetine and their carboxylic acid metabolite in rat plasma, and its application to toxicokinetic study / M. Qin et al. *Analytical Methods*. 2018. Vol. 10, Iss. 9. P. 1023–1031. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7AY02642K>.
- An UPLC-MS/MS method for the quantitation of vortioxetine in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study / G. Er-min et al. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2015. Vol. 997. P. 70–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.010>.
- Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4-th ed. / ed. by A. C. Moffat, M. D. Os-selton, B. Widdop. London, Chicago : Pharmaceutical Press, 2011. 2736 p

REFERENCES

- Sanchez, C., Asin, K. E., Artigas, F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & Therapeutics*, 145, 43–47. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.07.001>.
- Garnock-Jones, K. P., Lyseng-Williamson, K. A. (2015). Vortioxetine in major depressive disorder: a guide to its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives*, 31, 221–228. doi: <https://doi.org/10.1007/s40267-015-0217-x>.
- Orsolini, L., Tomasetti, C., Valchera, A., Iasevoli, F., Buonaguro, E. F., Vellante, F., Fornaro, M., Fiengo, A., Mazza, M., Vecchiotti, R., Perna, G., de Bartolomeis, A., Martinotti, G., Giannantonio, M. D., De Berardis, D. (2016). New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 16 (5), 483–495. doi: <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1173545>.

4. Chen, G., Lee, R., Højer, A. M., Buchbjerg, J. K., Serenko, M., Zhao, Z. (2013). Pharmacokinetic Drug Interactions Involving Vortioxetine (Lu AA21004), a Multimodal Antidepressant. *Clinical Drug Investigation*, 33, 727–736. doi: <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
5. Mazza, M. G., Rossetti, A., Botti, E. R., Clerici, M. (2018). Vortioxetine overdose in a suicidal attempt: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 97 (25), 10788. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010788>.
6. Wróblewski, K., Petruczynik, A., Buszewski, B., Szultka-Młyńska, M., Karakuła-Juchnowicz, H., Waksmundzka-Hajnos, M. (2017). Determination of Vortioxetine in human serum and saliva samples by HPLC–DAD and HPLC–MS. *Acta Chromatographica*, 29 (3), 325–344. doi: <https://doi.org/10.1556/1326.2017.29.3.02>.
7. Qin, M., Qiao, H., Yuan, Y., Shao, Q. (2018). A quantitative LC–MS/MS method for simultaneous determination of deuvortioxetine, vortioxetine and their carboxylic acid metabolite in rat plasma, and its application to toxicokinetic study. *Analytical Methods*, 10 (9), 1023–1031. doi: <https://doi.org/10.1039/C7AY02642K>.
8. Er-min, G., Chengke, H., Bingqing, L., Lingjing, Y., Tian, L., Guoxin, H., Hongyu, Z. (2015). An UPLC-MS/MS method for the quantitation of vortioxetine in rat plasma: Application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 997, 70–74. doi: [10.1016/j.jchromb.2015.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2015.05.010).
9. Moffat, A. C., Osselton, M. D., Widdop, B. (2011). *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. (4-th ed.). London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2736.

Відомості про авторів:

Баюрка С. В., доктор фарм. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>
Карпушина С. А., кандидатка хім. наук, доцентка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>
Мерзликін С. І., доктор фарм. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Information about authors:

Baiurka S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Karpushyna S., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Merzlikin S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Сведения об авторах:

Баюрка С. В., доктор фарм. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: serhii.baiurka@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Карпушина С. А., кандидат хим. наук, доцент кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: svitkrp@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Мерзликін С. І., доктор фарм. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: merzlikinserg07@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8736-7689>

Надійшла до редакції 01.12.2020 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.454.12:615.014.22

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.41>О. А. Колпакова^{1,2}, Н. В. Кучеренко², М. Б. Тюкін³¹ Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені В. Даля, Україна² ДЗ «Луганський державний медичний університет», Україна³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Термогравіметричне дослідження мазі з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба Плеврот черепичастий

Технологічний процес виготовлення м'яких лікарських форм завжди супроводжується впливом певних температур, порушення якого може не тільки призвести до погіршення технологічних показників, але й суттєво вплинути на специфічну дію готового лікарського засобу.

Мета роботи. Термогравіметричне дослідження водорозчинного білково-полісахаридного комплексу (ВБПСК) гриба Плевроту черепичастого та розробленої на його основі маzewої композиції.

Матеріали та методи. Методом дослідження обрано термогравіметричний аналіз, що дозволяє виявити зміну маси досліджуваного зразка в умовах контрольованого підвищення температури. Визначення термогравіметричних характеристик проведено за допомогою дериватора Q-1500 D системи «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» з платиново-платинородієвою термopарою за нагрівання зразків від 30 до 250 °С.

Результати та їх обговорення. У ході термогравіметричного дослідження було виявлено, що ВБПСК та розроблена на його основі маzewа композиція за певних температур має фізичні перетворення. Наявність теплових ефектів на термограмі розробленої мазі збігається з тепловими ефектами ВБПСК, що суб'єктивно свідчить про відсутність хімічної взаємодії між активним фармацевтичним інгредієнтом та допоміжними речовинами основи-носія.

Висновки. На основі отриманих результатів визначено оптимальні умови температурного режиму для проведення технологічного процесу виробництва, що забезпечить стабільність фізико-хімічних властивостей та фармакологічного ефекту готової мазі.

Ключові слова: м'які лікарські форми; мазь; водорозчинний білково-полісахаридний комплекс гриба Плеврот черепичастий; термогравіметричний аналіз; термограма

О. Kolpakova^{1,2}, N. Kucherenko², M. Tiukin³¹ Institute of Chemical Technologies of the V. Dal East Ukrainian National University, Ukraine² SE "Luhansk State Medical University", Ukraine³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The thermogravimetric study of the ointment with the water-soluble protein-polysaccharide complex of *Pleurotus ostreatus*

The manufacturing process for soft dosage forms is always accompanied by the action of a certain temperature, which violation can lead not only to the deterioration of technological indicators, but also significantly affect the pharmacological activity of the finished drug.

Aim. To study the water-soluble protein-polysaccharide complex (WSPPC) of *Pleurotus ostreatus* (oyster mushroom) and the ointment composition developed on its basis using thermogravimetry.

Materials and methods. The thermogravimetric analysis, which allowed determining the change of the mass of the test sample under the conditions of the controlled temperature rise, was chosen as the research method. Determination of thermogravimetric characteristics was performed using a Q-1500 D derivatograph of the "F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey" system with a platinum-platinum-rhodium thermocouple when heating samples 30 to 250 °C.

Results and discussion. In the course of the thermogravimetric study it has been determined that WSPPC and the ointment composition developed on its basis have physical transformations at certain temperatures. The presence of thermal effects on the thermogram of the ointment developed coincides with the thermal effects of WSPPC; and it subjectively indicates the absence of the chemical interaction between the active pharmaceutical ingredient and the excipients of the carrier base.

Conclusions. Based on the results obtained the optimal conditions of the temperature regime for the manufacturing process have been determined. They will provide the stability of the physicochemical properties and the pharmacological effect of the finished ointment.

Key words: soft dosage forms; ointment; water-soluble protein-polysaccharide complex of the oyster mushroom; thermogravimetric analysis; thermogram

О. А. Колпакова^{1,2}, Н. В. Кучеренко², Н. Б. Тюкин³

¹ Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени В. Даля, Украина

² ГУ «Луганский государственный медицинский университет», Украина

³ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Термогравиметрическое исследование мази с водорастворимым белково-полисахаридным комплексом гриба Вешенка обыкновенная

Технологический процесс изготовления мягких лекарственных форм всегда сопровождается влиянием определенных температур, нарушение которого может привести не только к ухудшению технологических показателей, но и существенно повлиять на фармакологическую активность готового лекарственного средства.

Цель работы. Термогравиметрическое исследование водорастворимого белково-полисахаридного комплекса гриба Вешенка обыкновенная и разработанной на его основе мазевой композиции.

Материалы и методы. Методом исследования был выбран термогравиметрический анализ, позволяющий установить изменение массы исследуемого образца в условиях контролируемого повышения температуры. Установление термогравиметрических характеристик проведено с помощью дериватора Q-1500 D системы «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» с платиново-платинородиевой термопарой при нагревании образцов от 30 до 250 °С.

Результаты и их обсуждение. В ходе термогравиметрического исследования установлено, что ВБПСК и разработанная на его основе мазевая композиция при определенных температурах имеет физические преобразования. Наличие тепловых эффектов на термограмме разработанной мази совпадает с тепловыми эффектами ВБПСК, что субъективно свидетельствует об отсутствии химического взаимодействия между активным фармацевтическим ингредиентом и вспомогательными веществами основы-носителя.

Выводы. На основе полученных результатов определены оптимальные условия температурного режима для проведения технологического процесса производства, что обеспечит стабильность физико-химических свойств и фармакологического эффекта готовой мази.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы; мазь; водорастворимый белково-полисахаридный комплекс Вешенки обыкновенной; термогравиметрический анализ; термограмма

Вступ. Мазі – м'які лікарські форми, призначені для нанесення на шкіру, рани або слизові оболонки, що мають в'язку консистенцію і складаються з основи та активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), рівномірно розподілених у ній [1]. Останнім часом у створенні м'яких лікарських форм (особливо у випадку водорозчинних АФІ) віддають перевагу емульсійним мазевим основам, перспективність яких зумовлено високою біодоступністю за рахунок присутності водної і жирової фаз, що забезпечує високу резорбцію лікарських субстанцій [2].

Під час створення багатоконпонентних лікарських засобів потрібно враховувати ймовірність хімічних та фізичних перетворень допоміжних речовин та АФІ, характер яких залежить від структури речовини та умов її нагрівання. Технологічний процес виробництва мазей на емульсійних основах передбачає достатньо тривале термооброблення в ході підготовки жирової фази, розчинення АФІ у воді, емульгування, гомогенізації та дозування отриманої маси у споживчу тару. Неправильно визначений температурний режим може спричинити руйнування термолабільних речовин у складі лікарської форми, а отже, значною мірою вплинути на такі показники якості готового продукту, як стабільність, споживчі властивості та, зрештою, терапевтичну цінність [2, 3, 4].

Одним із методів дослідження наявності або відсутності хімічної взаємодії між речовинами лікарського засобу та визначення температури розпаду є термогравиметричний аналіз, який дозволяє одночасно реєструвати зміну маси зразка та фіксувати процеси, що супроводжуються виділенням або поглинанням тепла. Використання термогравиметричного аналізу у фармацевтичній технології дозволяє вивчити стабільність окремих компонентів і готового лікарського засобу

в широкому діапазоні температур та обґрунтувати температурні режими виробництва [4, 5].

Мета роботи. Термогравиметричний аналіз водорозчинного білково-полісахаридного комплексу гриба Плеврот черепичастий та розробленої на його основі мазевої композиції для визначення оптимальних параметрів температурного режиму для подальшої розробки технологічного процесу виробництва.

Матеріали та методи. Для визначення оптимальних умов виробництва мазі та забезпечення стабільності АФІ проведено термогравиметричний аналіз АФІ та розробленої на його основі мазевої композиції.

Об'єктами дослідження були комплекс біологічно активних речовин гриба Плеврот черепичастий – водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК) та розроблена на його основі мазева композиція, до складу якої входить олія кукурудзяна, ПЕО-400, пропіленгліколь, емульгатор № 1 та вода очищена. Склад допоміжних речовин та концентрацію АФІ було обґрунтовано в попередніх дослідженнях [6, 7, 8].

Методом дослідження обрано термогравиметричний метод диференціального термічного аналізу, заснований на вивченні хімічних та фізико-хімічних процесів і властивостей речовин в умовах програмованої зміни температур. Термогравиметричний аналіз проводили на дериватографі Q-1500 D системи «F. Paulik, J. Paulik, L. Erdey» з платиново-платинородієвою термопарою за нагрівання зразків у керамічних тиглях від 30 до 250 °С. Як еталонну субстанцію використано прожарений оксид алюмінію ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$). Для отримання термограми обрали такі умови: швидкість нагрівання – 2,5 °С/хв, що забезпечує поступове рівномірне нагрівання тиглів; маса наважки зразків – 200 мг (мазі) та 500 мг (ВБПСК). Як результат аналізу прилад формує термограму, де одночасно фіксуються

залежності від часу температури зразка (крива T), різниці температур досліджуваного та еталонного зразків (крива диференціального термічного аналізу DTA), маси зразка (крива термогравіметрії TG) та її похідної за часом (крива диференціальної термогравіметрії DTG) в умовах запрограмованої зміни температури.

Аналіз проводили за традиційною методикою, що її широко використовують у сучасних фармацевтичних дослідженнях [1, 9, 10].

Результати та їх обговорення. Фізико-хімічні властивості, стабільність та фармакологічний ефект м'яких лікарських засобів залежить від умов проведення технологічного процесу. Тому для розробки оптимальної технології виробництва лікарських засобів необхідно вивчити температури розкладання АФІ та готової лікарської форми, що дозволить визначити температурні режими основних стадій виробництва без руйнування структури АФІ та зміни фармакологічного ефекту.

Результати експериментальних досліджень було отримано у вигляді термограм ВБПСК гриба Плевроту черепичастого (рис. 1) та розробленої на його основі емульсійної мазевої композиції (рис. 2).

Отримані результати термічного аналізу зразка субстанції ВБПСК (рис. 1) засвідчують, що втрата маси починається за температури 76 °С та відбувається у дві стадії. Перша стадія – в інтервалі температур 76-112 °С з втратою в масі до 5%, що пояснюється термічним виділенням сорбційної вологи [5]. Друга стадія спостерігається в інтервалі температур 112-156 °С із втратою маси 6 % та пов'язана з виділенням низькотемпературної фракції зразка, що супроводжується слабо вираженою ендотермічною реакцією. Подальше нагрівання наважки призводить до руйнування досліджуваного зразка.

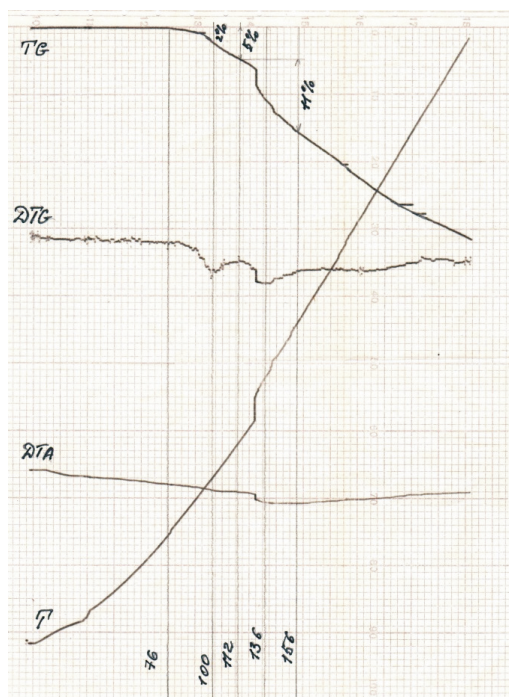


Рис. 1. Термограма ВБПСК

У ході вивчення термограми розробленої мазевої композиції (рис. 2) було виявлено, що загальна втрата в масі досліджуваного зразка відбувається в декілька етапів в інтервалі температур 36-143 °С та складає 48,5 % від загальної кількості наважки. В інтервалі температур 36-94 °С відбуваються два послідовних процеси виділення маси: перший – в інтервалі 36-56 °С, другий – 63-92 °С, з максимальними швидкостями виділення за температур 54 °С та 84 °С відповідно. Обидва процеси пов'язані з виділенням двох низькотемпературних фракцій мазевої основи, оскільки таких піків на термограмі АФІ не спостерігалось. Третій інтервал виділення маси – 100-143 °С пов'язаний з випаровуванням води та одночасним руйнуванням речовини. Максимальна швидкість зменшення маси відбувається за температури 112 °С, що характеризується ендотермічним ефектом. Це явище можна пояснити тим, що до складу емульсійних мазей, як правило, входить вода, яка за певних температур починає випаровуватися [3]. За температури понад 143 °С відбувається поступове рівномірне зменшення в масі, яке можна пояснити руйнуванням зразка.

Наявність теплових ефектів на термограмі розробленої мазі збігається з тепловими ефектами ВБПСК, що об'єктивно свідчить про відсутність хімічної взаємодії між АФІ та допоміжними речовинами основи-носія.

Отже, у ході термічного дослідження доведено, що ВБПСК гриба Плеврот черепичастий та розроблена на його основі емульсійна мазева композиція за певних температур має фізичні перетворення. На основі отриманих результатів визначено оптимальні умови температурного режиму.

Враховуючи те, що ВБПСК є термолабільним АФІ, який повністю втрачає специфічну дію за температур понад 50 °С, можна запропонувати таку техно-

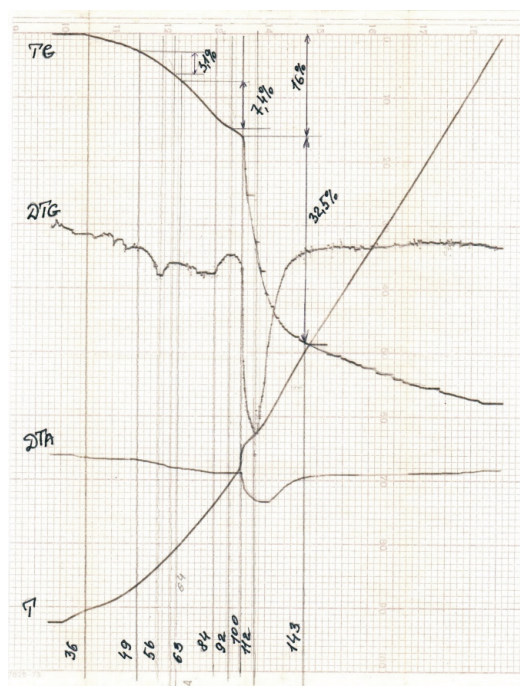


Рис. 2. Термограма розробленої мазевої композиції

логію виготовлення емульсійної мазі. Воду, що потрібна для корпусу емульсійної системи, варто розділити на 2 частини, в одній з яких ВБПСК розчиняють у воді у співвідношенні (1:1-2) за температури 20-25 °С. Другу частину води змішують з ПЕО-400 та поліпропіленгліколем (гідрофільна фаза) за тієї самої температури. Емульгатор № 1 потрібно сплавити з олією кукурудзяною за температури 60-70 °С й отримати таким чином гідрофобну фазу.

Далі для отримання стабільної консистентної емульсійної системи гідрофобну і гідрофільну фази варто змішувати, підтримуючи температуру 60-70 °С до стання інверсії фаз.

Далі температуру системи потрібно поступово знижувати до 40-45 °С, за якої до емульсійної системи (корпусу) вводять розчин ВБПСК. Емульгування продовжують, знижуючи температуру системи до 20-25 °С до утворення консистентної емульсії. Гомогенізацію мазі проводять за тієї самої температури до отримання однорідної емульсії кремового кольору.

Такий температурний режим забезпечить необхідну стабільність мазі без втрати її специфічної дії.

Отримані результати дослідження будуть враховані під час розробки технології виробництва створюваної мазі.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчення хімічних та фізичних перетворень АФІ та створеної на його основі мазевої композиції є важливим етапом фармацевтичної розробки.

2. Розроблена мазева композиція з ВБПСК гриба Плеврот черепичастий є механічною сумішшю АФІ та допоміжних речовин, адже її компоненти не взаємодіють.

3. На підставі проведених досліджень обґрунтовано оптимальний температурний режим технологічного процесу. Емульсійну основу готують за температури 60-70 °С, введення розчину ВБПСК в систему проводять за 40-45 °С, консистентну емульсію отримують за зниження температури системи до 20-25 °С.

Наступний етап досліджень буде присвячено мікробіологічному контролю лікарської форми та підбору оптимального консерванта для мазі, що розробляється.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Державна Фармакопея України. Доповнення 2 / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
2. Фармацевтические и биологические аспекты мазей / И. М. Перцев и др.; НФаУ. Харьков : НФаУ : Золотые страницы. 2008. 288 с.
3. Рубан О. А., Гладух Є. В. Термогравіметричні дослідження мазі глюкорибіну. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. № 2. С. 65–69.
4. Трунова Т. В., Круських Т. В., Кухтенко О. С. Термогравіметричні дослідження супозиторіїв з N, N-добензиламідом малої кислоти (дибамком). *Фармацевтичний часопис*. 2010. № 4. С. 35–38. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.4.2862>.
5. Стрілець О. П. Термографічне дослідження нового комбінованого препарату із гіпотензивною дією. *Український журнал клінічної і лабораторної медицини*. 2010. Т. 5, № 4. С. 29–31.
6. Колпакова О. А., Кучеренко Н. В., Ткаченко В. Г. Біофармацевтичні дослідження з вибору оптимальної основи для м'якої лікарської форми з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом грибу Плевроту черепичастого. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2016. Т. 11, № 3. С. 72–76.
7. Колпакова О. А., Кучеренко Н. В., Ханіна О. В. Обґрунтування вибору концентрації водорозчинного білково-полісахаридного комплексу гриба Плеврот черепичастий для м'якої лікарської форми проти рубцевої дії. *Український біофармацевтичний журнал*. 2020. № 1 (62). С. 25–29. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.254>.
8. Kolpakova O. A., Kucherenko N. V., Kukhtenko H. P. Research of rheological properties of ointment with water-soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019. Vol. 11, № 5. P. 1880–1883.
9. Influence of Manufacturing Process Variables on the Properties of Ophthalmic Ointments of Tobramycin / S. Patere et al. *Pharmaceutical Research*. 2018. Vol. 35, Iss. 9. P. 179. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2462-x>.
10. Комплексный термический анализ: учеб. пособие / В. И. Альмяшев др.; под ред. В. В. Гусарова. Санкт-Петербург : Лема, 2017. 193 с.
11. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність: навч. посіб. для студентів фармацевт. ВНЗ / І. М. Перцев та ін.; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

REFERENCES

1. Derzhavne pidpriemstvo "Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv". (2018). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. 2nd ed., addition 2. Kharkiv.
2. Pertsev, I. M., Kotenko, A. M., Chueshov, O. V., Khaleeva, E. L. (2008). *Farmatsevticheskie i biolohicheskie aspekty mazei*. Kharkov: NUPh, 288
3. Ruban, O. A., Hladukh, Ye. V. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 2, 65–69.
4. Trunova, T. V., Krutskykh, T. V., Kukhtenko, O. S. (2010). *Farmatsevychnii chasopys*, 4, 35–38. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2010.4.2862>.
5. Strilets, O. P. (2010). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 5 (4), 29–31.
6. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Tkachenko, V. H. (2016). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi i laboratornoi medytsyny*, 11 (3), 72–76.
7. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Khanina, O. V. (2020) *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1 (62), 25–29. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.254>.
8. Kolpakova, O. A., Kucherenko, N. V., Kukhtenko, H. P. (2019). Research of rheological properties of ointment with water-soluble protein-polysaccharide complex of oyster mushroom. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11 (5), 1880–1883.

9. Patere, S., Newman, B., Wang, Y., Choi, S., Vora, S., Ma, A. W. K., Jay, M., Lu, X. (2018). Influence of Manufacturing Process Variables on the Properties of Ophthalmic Ointments of Tobramycin. *Pharm Res.*, 35 (9), 179. doi: <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2462-x>.
10. Al'miashev, V. I. et al. (2017). *Kompleksnyi termicheskii analiz*. V. V. Gusarova (Ed.). Saint Petersburg: Lema, 193.
11. Pertsev, I. M., Dmytriievskiy, D. I., Rybachuk, V. D. (2010). *Dopomizhni rehovyny v tehnologii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky.

Відомості про авторів:

Колпакова О. А., старша викладачка кафедри хімічних та фармацевтичних технологій, Інститут хімічних технологій Східноукраїнського національного університету імені В. Даля; аспірантка кафедри технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет». E-mail: okolpakova91@gmail.com
Кучеренко Н. В., кандидатка фарм. наук, доцентка, в. о. завідувачки кафедри технології ліків, організації та економіки фармації, ДЗ «Луганський державний медичний університет». E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Тюкін М. Б., завідувач лабораторії електротехніки, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: rewers654987@gmail.com

Information about the authors:

Kolpakova O., senior lecturer of the Department of Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technologies of the V. Dal East Ukrainian National University, postgraduate student of the Department of Drug Technology, Organization and Economy of Pharmacy, SE "Luhansk State Medical University". E-mail: okolpakova91@gmail.com

Kucherenko N., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor, acting head of the Department of Drug Technology, Organization and Economy of Pharmacy, SE "Luhansk State Medical University". E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Tiukin M., head of the Electrical Engineering Laboratory of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

E-mail: rewers654987@gmail.com

Сведения об авторах:

Колпакова О. А., старший преподаватель кафедры химических и фармацевтических технологий, Институт химических технологий Восточноукраинского национального университета имени В. Даля; аспирант кафедры технологии лекарств, организации и экономики фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: okolpakova91@gmail.com

Кучеренко Н. В., кандидат фарм. наук, доцент, и. о. заведующего кафедрой технологии лекарств, организации и экономики фармации, ГУ «Луганский государственный медицинский университет». E-mail: tekhology.kucherenko@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>

Тюкин Н. Б., заведующий лабораторией электротехники, Национальный фармацевтический университет Министерства

здравоохранения Украины. E-mail: rewers654987@gmail.com

Надійшла до редакції 27.10.2020 р.

О. О. Салій¹, О. В. Лось², Т. А. Пальчевська¹, К. В. Небилиця¹

¹ Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

² Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», Україна

Впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення

Мета роботи. Впровадження підходу Quality by Design (QbD) для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату гіалуронату натрію (ГН) у поєднанні з хондроїтину сульфатом (ХС) для внутрішньосуглобового введення.

Матеріали та методи. Розробку складу розчину для ін'єкцій здійснювали із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) ГН та ХС. Для розробки протоколу QbD використовували підходи міжнародних настанов ІСН. Цільовий профіль якості продукту (QTPP) розроблено на підставі огляду літератури, аналізу подібних препаратів та попередніх власних експериментальних досліджень. Визначення критичних показників якості продукту (CQA) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості, наведених в QTPP. Оцінювання ризиків показників якості проведено за системою Risk Priority Number (RPN) за 9-ти бальною шкалою. Управління ризиками якості (QRM) під час дослідження складу й технології ін'єкційного розчину розроблено за діаграмою Ісікави.

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що концепція QbD – це системний підхід до розробки лікарських препаратів. На першому етапі розроблено цільовий профіль якості продукту (QTPP). На основі даних QTPP визначено критичні показники якості (CQA), проведено оцінку ризиків якості. Окреслено критичні параметри технологічного процесу (CPP) розчину для ін'єкцій на основі ГН і ХС, визначено методи їх контролю, а також критичні атрибути матеріалу (CMA). На підставі отриманих даних запропоновано стратегію контролю лікарського засобу із врахуванням необхідності мінімізації повторення контрольних дослідів. За допомогою діаграми Ісікави проілюстровано варіабельність матеріалу та процесу з факторами навколишнього середовища, які впливають на показники якості розчину для ін'єкцій з ГН та ХС.

Висновки. Використовуючи основні підходи QbD у розробці складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення, з'ясували, що важливими аспектами QTPP є шлях введення, доза, сила дії, а також споживчі властивості продукту. Доведено, що такі показники якості, як прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ визначено як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. Проведене дослідження довело, що майже всі стадії виробництва є критичними, їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт. У подальших експериментальних дослідженнях для підтвердження розробленого складу та технології виробництва згідно з QRM необхідно зосередити увагу на таких показниках, як температура розчину, час стабілізації, режим дегазації та умови фільтрації.

Ключові слова: гіалуронат натрію; хондроїтину сульфат; цільовий профіль якості продукту; критичні параметри процесу; стратегія контролю

О. Салій¹, О. Лось², Т. Пальчевська¹, К. Небилиця¹

¹ Kyiv National University of Technology and Design, Ukraine

² Yuria-Pharm LLC, Ukraine

Implementation of the Quality by Design approach for developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction

Aim. To implement the Quality by Design (QbD) approach in order to develop the composition and the manufacturing technology of injectable hyaluronate sodium (HS) in combination with chondroitin sulfate (CS) for intra-articular introduction.

Materials and methods. The composition of the solution for injection was developed using samples of the active pharmaceutical ingredient (API) of HS and CS. The approaches of the ICH international guidelines were used to create the QbD protocol. The quality target product profile (QTPP) was developed based on the literature review, analysis of similar drugs and the previous in-house experimental studies. Determination of critical quality assessment (CQA) product indicators was performed by risk analysis for all quality indicators listed in QTPP. The risk assessment of quality indicators was performed by assessing them according to the Risk Priority Number system (hereinafter – RPN) by a 9-point scale. When studying the composition and the manufacturing technology of the injectable solution the quality risk management (QRM) was developed according to the Ishikawa diagram.

Results and discussion. It has been found that the QbD concept is a systematic approach to the drug development. At the first stage QTPP was developed. Based on the QTPP data the CQA indicators were determined, and quality risks were assessed. The critical process parameters (CPP) of the solution for injection based on HS and CS, their control methods, as well as the critical material attributes (CMA) were determined. Based on the data obtained the drug control strategy was proposed taking into account the need to minimize the repetition of control experiments. Using the Ishikawa diagram the variability of the material and the process with the environmental factors affecting the quality of the solution for injection with HS and CS was shown.

Conclusions. Using the basic QbD approaches when developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction it has been found that the route of administration, dose, potency, and consumer properties of the product are important aspects of QTPP. It has been proven that the quality indicators, such as transparency, viscosity, sterility and the quantitative content of API are determined as CQA to achieve the objectives defined in QTPP. The study shows that almost all stages of production are critical, therefore, they need to be constantly monitored and checked to obtain a quality product. In further experimental studies to confirm the composition developed and the manufacturing technology according to QRM it is necessary to focus on such indicators as the solution temperature, stabilization time, degassing mode and filtration conditions.

Key words: *hyaluronate sodium; chondroitin sodium sulfate; target product quality profile; critical process parameters; control strategy*

Е. А. Салий¹, А. В. Лось², Т. А. Пальчевська¹, К. В. Небылица¹

¹ Киевский национальный университет технологий и дизайна, Украина

² Фармацевтическая корпорация «Юрия-Фарм», Украина

Внедрение подхода Quality by Design для разработки состава и технологии производства инъекционного препарата для внутрисуставного введения

Цель работы. Внедрение подхода Quality by Design (QbD) для разработки состава и технологии производства инъекционного препарата гиалуроната натрия (ГН) в сочетании с хондроитина сульфатом (ХС) для внутрисуставного введения.

Материалы и методы. Разработку состава раствора для инъекций осуществляли с применением образцов активного фармацевтического ингредиента (АФИ) ГН и ХС. Для разработки протокола QbD использовали подходы международных руководств ICH. Целевой профиль качества продукта (QTPP) разработан на основании обзора литературы, анализа подобных препаратов и предыдущих собственных экспериментальных исследований. Определение критических показателей качества продукта (CQA) проводили путем анализа рисков для всех показателей качества, приведенных в QTPP. Оценка рисков показателей качества проведена по системе Risk Priority Number (далее – RPN) по 9-ти балльной шкале. Управление рисками качества (QRM) при исследовании состава и технологии инъекционного раствора разработано по диаграмме Исикавы.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что концепция QbD – это системный подход к разработке лекарственных препаратов. На первом этапе разработан целевой профиль качества продукта (QTPP). На основе данных QTPP были установлены критические показатели качества (CQA), проведена оценка рисков качества. Определены критические параметры технологического процесса (CPP) раствора для инъекций на основе ГН и ХС, их методы контроля, а также критические атрибуты материала (CMA). На основании полученных данных была предложена стратегия контроля лекарственного средства с учетом необходимости минимизации повторения контрольных опытов. С помощью диаграмма Исикавы показана вариабельность материала и процесса с факторами окружающей среды, которые влияют на показатели качества раствора для инъекций с ГН и ХС.

Выводы. Используя основные подходы QbD при разработке состава и технологии производства инъекционного препарата для внутрисуставного введения, установили, что важными аспектами QTPP являются путь введения, доза, сила действия, а также потребительские свойства продукта. Доказано, что такие показатели качества, как прозрачность, вязкость, стерильность и количественное содержание АФИ определены как CQA для достижения целей, установленных в QTPP. Проведенное исследование показывает, что почти все стадии производства являются контролируемыми, их необходимо постоянно контролировать и проверять, чтобы получить качественный продукт. При дальнейших экспериментальных исследованиях для подтверждения разработанного состава и технологии производства согласно QRM необходимо сосредоточить внимание на таких показателях, как температура раствора, время стабилизации, режим дегазации и условия фильтрации.

Ключевые слова: *гиалуронат натрия; хондроитина сульфат; целевой профиль качества продукта; критические параметры процесса; стратегия контроля*

Вступ. Остеоартроз залишається найпоширенішою формою ураження суглобів та однією з головних причин непрацездатності, що викликає погіршення якості життя і значні фінансові витрати, особливо у літніх людей [1].

Розроблено терапевтичні методи корекції уражень суглобових хрящів, зокрема застосування сухожильних, періостальних, фасціальних, м'язових або перихондральних трансплантатів, імплантація фібрину або культивованих хондроцитів, введення хондрогенних стимулювальних факторів, імплантація таких синтетичних матриць, як колаген, вуглецеве волокно [2]. Проте здебільшого терапевтичний ефект передбачає формування репараційної, а не регенеративної тканини, у результаті чого тканина низької якості не може підтримувати значне навантаження та не дозволяє

відновити нормальну суглобову функцію під час руху [3].

На тлі недоліків вищеписаних заходів інтрасинавіальне та/або внутрішньосуглобове доставляння лікарських засобів вважають одним із найоптимальніших підходів з погляду балансу ефекту та якості лікування [2]. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти (ГК) і хондропротекторів належить до сучасних принципів лікування остеоартрозу, оскільки введення лікарського засобу внутрішньосуглобово дозволяє зменшити деякі серйозні побічні ефекти, пов'язані з системним застосуванням знеболювальних препаратів (НПЗП, парацетамол тощо) [4].

Хондроїтину сульфат становить собою сульфатований глікозаміноглікан, важливий структурний компонент матриці позаклітинного хряща. У суглобовій

системі ХС зв'язується з мономерами з великою молекулярною масою [5]. Аналіз літератури дозволяє констатувати ефективність внутрішньосуглобових ін'єкцій комплексу ГН з ХС у клінічних дослідженнях. Доведено, що одноразова ін'єкція комплексу ГН та ХС пацієнтам із бічним епіконділітом дає більше переваг протягом 6 місяців після введення, ніж внутрішньосуглобові кортикостероїди [6]. Оцінка ефективності та безпечності використання розчину, що містить 40 мг ГК та 40 мг ХС в 2 мл, виявила такі результати: зменшення болю у досліджуваній групі пацієнтів (77 %), покращення рухливості (78 %), зменшення споживання анальгетиків (74 %) [7]. Отже, відновлення в'язкопружності синовіальної рідини для захисту хряща є привабливим терапевтичним варіантом.

Наявні на українському фармацевтичному ринку препарати ХС і ГН (оригінальні препарати, генерики, харчові добавки) істотно відрізняються між собою за хімічною будовою, якістю виробництва, фармакокінетичними показниками, схемами й дозами застосування [4]. Асортимент лікарських засобів, що містять комплекс ГК у формі натрієвої солі та ХС для введення в синовіальну порожнину, на вітчизняному ринку представлено дуже обмежено, а саме: препаратами виробника S.C. Rompharm Company S.R.L., Румунія – Гіалуром хондро, розчин для внутрішньосуглобного введення 60 мг/3 мл, у попередньо наповнених шприцах 3 мл, № 1; СЕРТОБЕК-Тендон, р-н д/ін, шприц 2 мл (склад: ГК 60 мг/2 мл, ХС 90 мг/2 мл); Сертобек-Про, р-н д/ін по 3 мл № 1 в шприцах (склад: ГК 60 мг/3 мл, ХС 90 мг/3 мл); та препаратом компанії LCA Pharmaceutical, Франція – Синовіум, розчин для внутрішньосуглобного введення 60 мг/3 мл, у попередньо заповнених шприцах 3 мл, № 1. Доступність препаратів для споживачів також дуже обмежена, що пов'язане, з одного боку, з доказовою базою ефективності, оскільки шляхи реєстрації препарату від затвердження технічних умов до реєстрації як виробу медичного призначення є достатньо новою процедурою; а з іншого – з ціновою політикою цих лікарських засобів, яка станом на 2020 рік варіюється в середньому від 2700 грн до 4500 грн за одне пакування ЛЗ. Отже, такі комбіновані ЛЗ є обмежені з погляду асортименту та низькодоступні з погляду вартості, що набуває особливої ваги для пацієнтів похилого віку. Своєю чергою, обмежений асортимент препаратів зумовлено тим, що ГК та ХС є біотехнологічними продуктами, що мають свою специфіку синтезу активного фармацевтичного інгредієнта, підходів до фармацевтичної розробки, джерел постачання сировини, доведення ефективності дії тощо. Тож розроблення складу та пошук новітніх технологічних аспектів лікарських засобів біотехнологічного походження є актуальним напрямом сьогодення фармації. Міжнародна конференція з гармонізації (ICH) та Настанова Q8 (R1) пропонує нову парадигму Quality by Design, що дозволяє гарантувати якість препаратів, удосконалити виробничий процес та оптимізувати інвестиції на розробку та дослідження високобюджетних та складних лікарських засобів [8, 9, 10]. Знання про новий лі-

карський засіб досягаються шляхом визначення моделей, що співвідносять входи з результатами процесу. Математичні зв'язки параметрів критичного процесу (Critical Process Parameters – CPPs) та критичних властивостей сировини (Material Attributes – SMAs) з критичними показниками якості продукту (Critical Quality Attributes – CQAs) визначають проектний простір лікарського засобу. Отже, розуміння процесу й раціональне забезпечення доводить, що кінцевий продукт відповідає цільовому профілю якості (Quality Target Product Profile – QTPP) [8, 11]. Застосування підходу QbD поряд із забезпеченням якості препарату надає додаткові переваги, зокрема щодо прискорення термінів досліджень та зменшення витрат на розробку, а загалом – позитивно впливає на весь проект впровадження та розміщення нового лікарського засобу на ринку.

Мета роботи – впровадження підходу Quality by Design для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату гіалуронату натрію у поєднанні з хондроїтину сульфатом для внутрішньосуглобового введення.

Матеріали та методи. Розробку складу розчину для ін'єкцій здійснювали із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта ГК у формі гіалуронату натрію виробництва «Attix Pharmaceuticals», Канада та ХС у формі хондроїтину сульфату натрію виробництва «Yan Tai Dongcheng Biochemicals», Китай. За своїми фізико-хімічними характеристиками АФІ повністю відповідає вимогам Європейської фармакопеї. Гіалуронат натрію становить собою білий або майже білий, дуже гігроскопічний порошок або гранули, помірно розчинні у воді Р, практично не розчинні у 96 % етанолі та ацетоні Р. Хондроїтину сульфат – це порошок білого або майже білого кольору з характерним запахом, дуже гігроскопічний, легко розчинний у воді Р, практично не розчинний в ацетоні і 96 % етанолі Р.

Під час розроблення складу лікарської форми застосовували допоміжні речовини хлорид натрію, дигідрофосфат моногідрат натрію, гідрофосфат декагідрат натрію та воду для ін'єкцій належної аналітичної чистоти.

Для розробки протоколу Quality by Design під час формування складу й технології виробництва ін'єкційного препарату використовували підходи міжнародних настанов ICH [8, 9, 10], результати попередніх власних експериментальних досліджень, за якими розроблено склад лікарського засобу на основі стабілізованого гіалуронату натрію, визначено технологічні стадії, специфічні для виробництва в'язкого розчину з гіалуронатом натрію, такі, як дегазація в'язкого розчину для запобігання утворенню газової емульсії, фільтрація, умови режиму стерилізації ін'єкційного розчину [12], визначено критичні параметри технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі гіалуронату натрію та методи контролю досліджуваних параметрів [13].

Цільовий профіль якості продукту (QTPP) розроблено на підставі огляду літератури, аналізу подібних

препаратів та попередніх власних досліджень, зокрема обрано молекулярну масу гіалуронату натрію, визначено концентрацію діючої речовини, технологічні стадії, специфічні для виробництва лікарського засобу з гіалуронатом натрію, систему упаковки/укупорки [12].

Визначення критичних показників якості продукту (CQA) проводили шляхом аналізу ризиків для всіх показників якості, наведених в QTPP. На етапі розробки лікарського засобу на основі ГН і ХС було проведено аналіз CQA, де кожний показник оцінювали за такими питаннями: чи впливає зміна цього показника на ефективність або силу дії продукту; на безпечність застосування продукту або спричинення ним побічної дії; чи є критичним цей показник з погляду регуляторних вимог. Якщо відповідь хоча б на одне питання позитивна, показник якості вважали критичним. Для визначення CQA було проведено оцінювання ризиків якості за системою Risk Priority Number (RPN) за 9-ти бальною шкалою, згідно з якою оцінка 1-3 відповідає низькому рівню ризику якості, оцінка 4-6 – середньому рівню ризику якості, оцінка 7-9 – високому рівню ризику якості.

Оцінку проводили за трьома показниками: Probability (Імовірність): 1 – малоімовірно, 2 – середня вірогідність, 3 – висока вірогідність; Severity (Ступінь впливу): 1 – незначний вплив, 2 – істотний вплив, 3 – критичне значення; Detectability (Виявленість): 1 – легко виявити, 2 – оптимальне значення, 3 – важко виявити.

Ідентифікацію критичних атрибутів матеріалу (CMA) та визначення критичних параметрів процесу (CPP) здійснювали шляхом аналізу всіх параметрів технологічного процесу та всіх показників якості сировини. Визначали вірогідність впливу цих параметрів на зміну хоча б одного критичного показника якості.

Усі параметри технологічного процесу виробництва розчину для ін'єкцій на основі ГН та ХС, які впливають на CQA, вважали критичними параметрами [13]. Розробку стратегії контролю проводили на основі доступних літературних даних за допомогою інструментів оцінки ризиків, аналізуючи періодичність та етапи, на яких необхідно контролювати ті чи інші параметри, щоб гарантувати стабільну якість готового продукту [14]. Управління ризиками якості (QRM) під час дослідження складу й технології ін'єкційного розчину розроблено за діаграмою Ісікави [15].

Результати та їх обговорення. З'ясовано, що концепція Quality by Design – це системний підхід до розробки лікарських препаратів, що починається з чітко визначених цілей і шляхів отримання готового лікарського препарату, розуміння процесу його виготовлення і стратегії контролю та який ґрунтується на надійних наукових даних і оцінці ризиків, пов'язаних з якістю.

На першому етапі дослідження нами розроблено цільовий профіль якості продукту (QTPP), елементи якого наведено в табл. 1.

Отже, важливими аспектами QTPP є такі фармакологічні аспекти, як шлях введення, доза, сила дії, а також споживчі властивості продукту, система пакування та маркування, якість і стабільність ЛЗ, умови й режим зберігання тощо.

Результати визначення впливу критичних показників якості продукту (CQA) наведено в табл. 2.

З аналізу табл. 2 бачимо, що показники перебувають у відповідних межах, діапазоні або розподілі для забезпечення бажаної якості продукції, отриманої з QTPP та попередніх знань.

ГН високої молекулярної маси утворює в'язкий розчин. У розробці складу лікарської форми як стабілізатор застосовували ХС. Технологію препарату

Таблиця 1

Цільовий профіль якості продукту (QTPP) ін'єкційного препарату на основі гіалуронату натрію та хондроїтину сульфату

Елемент QTPP	Цільове значення	Обґрунтування
1	2	3
Спектр застосування в медичній практиці	Лікування остеоартрозу як метод корекції уражень суглобових хрящів	Постає як замітник синовіальної рідини, хондропротекторний лікарський засіб
Лікарська форма	Розчин для ін'єкцій для внутрішньосуглобного введення у попередньо наповненому шприці	Висока в'язкість розчину. Розчин має бути стерильним
Шлях введення препарату	Внутрішньосуглобовий	Цільове доставляння до місця дії – безпосередньо в синовіальну порожнину
Активний фармацевтичний інгредієнт	Гіалуронат натрію, хондроїтину сульфат	ГН збільшує амортизаційні властивості та покращує якість синовіальної рідини. ХС постає як зшивач молекул і забезпечує додаткову стабілізацію молекул
Дозування	Визначені концентрації діючих речовин – 20 мг/мл ГН та 20 мг/мл ХС, по 2 мл у шприці	Відповідно до аналогічних та подібних лікарських засобів
Критерії якості	Опис, прозорість, кольоровість, ідентифікація, рН, в'язкість, механічні включення, стерильність, кількісний вміст АФІ, супутні домішки, бактеріальні ендотоксини, об'єм, що витягається	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ

Продовження таблиці 1

1	2	3
Стабільність	2 роки за температури не вище 25 °C в оригінальному пакуванні. Не заморожувати	Згідно з літературними даними. Заморожування може змінити структуру та в'язкість розчину
Система упаковки / укупорки	Первинне пакування: скляний шприц загальним обсягом 5 мл з конектором типу луер-лок для приєднання голки, що входить у комплект. Шприц укупороно бромбутиловим ущільнювачем, до якого приєднано плунжер. Вторинне пакування: полімерний контейнер (ложемент), залютований паропроникним папером. По одному контейнеру в пачці картонній	Оскільки препарат вводять безпосередньо в синовіальну порожнину, ін'єкції необхідно проводити з дотриманням асептичних умов, тому система пакування розрахована на максимальну зручність застосування. Вторинний контейнер має витримувати термічну стерилізацію та вільно пропускати пару

розроблено з урахуванням властивостей компонентів, що входять до складу, та визначено критичні атрибути матеріалу (CMA). Під час розробки технології виробництва розчину для ін'єкцій визначили критичні параметри процесу (CPPs), що подано в табл. 3.

Проведений аналіз довів, що природа діючих речовин, час стабілізації, дегазація розчину, фільтрація та стерилізація розчину є факторами високого ризику. Отже, визначено критичні параметри технологічного процесу розчину для ін'єкцій на основі ГН і ХС

Таблиця 2

Критичні показники якості (CQA) ін'єкційного препарату на основі гіалуронату натрію і хондроїтину сульфату (RPN = 9)

Показник якості	Цільове значення	Критичність				Обґрунтування
		P*	S**	D***	RPN	
Опис	Прозорий безбарвний або жовтуватого кольору в'язкий розчин	2	3	1	9	Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Ідентифікація	ГН – якісна реакція ХС – якісна реакція	2	3	3	7	Значний вплив на ефективність та безпечність препарату
Прозорість	Розчин має бути прозорим	2	3	1	9	Зміна показника впливає на безпечність використання препарату
Кольоровість	Забарвлення має бути не інтенсивніше від еталона Y ₅	2	1	1	2	Підтвердження якості ЛЗ
В'язкість	3,0-5,5 мм ² /с	3	3	3	9	Має значний вплив на ефективність та силу дії препарату
pH	Від 6,3 до 8,3	2	2	1	6	Підтримання оптимального значення pH необхідне для забезпечення буферності розчину
Об'єм, що витягається	Не менше 2 мл	2	3	3	7	Повнота введеної дози впливає на ефективність та силу дії препарату
Стерильність	Має бути стерильним	3	3	1	9	Нестерильний препарат не може бути дозволено до використання
Механічні включення	Видні частки – має витримувати випробування. Невидні частки: частки > 10 мкм – не більше 6000 / шприц; частки > 25 мкм – не більше 600/шприц	3	2	2	7	Перевищення цього показника впливає на безпечність використання препарату
Кількісний вміст АФІ	Гіалуронат натрію 20 мг/мл (95-105 %) Хондроїтину сульфат 20 мг/мл (95-105 %)	1	3	1	9	Зміна цього показника є найбільш критичною для отримання лікувального ефекту
Бактеріальні ендотоксини	Вміст бактеріальних ендотоксинів – не більше 0,5 МО/мл	1	2	2	8	Має значний вплив на безпечність препарату

Примітка: * Probability; ** Severity; *** Detectability.

Таблиця 3

Критичні атрибути матеріалу (CMA) та критичні параметри процесу (CPPs)

Атрибути матеріалів (CMA)		
<i>Атрибути</i>	<i>Вплив на CQA</i>	<i>Критичні показники контролю</i>
Гіалуронат натрію	Діюча речовина Утворює високов'язкий розчин	Контроль молекулярної маси, що складає 2000 кДа
Хондроїтину сульфат	Діюча речовина Постає як стабілізатор ГН	Оптичне обертання Бактеріальні ендотоксини
Хлорид натрію	Допоміжна речовина Ізотонічний компонент	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Дигідрофосфат дигідрат натрію Гідрофосфат додекагідрат динатрію	Допоміжні речовини Компоненти буферної системи	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Вода для ін'єкцій	Розчинник	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ
Критичні параметри процесу (CPP)		
<i>Стадія технологічного процесу</i>	<i>Критичний параметр</i>	<i>Метод контролю</i>
Зважування компонентів	Вода для ін'єкцій Наважки ГН, ХС, хлориду натрію, дигідрофосфату дигідрату натрію, гідрофосфату додекагідрату динатрію	Об'ємний Ваговий
Приготування розчину	Час Температура Порядок завантаження Швидкість перемішування Повнота розчинення Однорідність рН розчину	Хронометричний Візуальний Візуальний Автоматичний Візуальний Візуальний Потенціометрично
Стабілізація розчину	Температура розчину Час стабілізації В'язкість	Візуальний Хронометричний ДФУ 2.2.8
Дегазація розчину	Тиск вакууму Час дегазації Прозорість В'язкість	Автоматичний Хронометричний Візуальний ДФУ 2.2.8
Фільтрація розчину	Температура розчину Оптимальний тиск Цілісність фільтрів Матеріал мембрани Рейтинг фільтра Розмір картриджа фільтроелемента	Хронометричний Автоматичний Автоматичний Документальний Документальний Документальний
Наповнення та укупорка	Тиск у проміжній ємності Об'єм наповнення Глибина введення ущільнювача в циліндр шприца Герметичність укупорки Цілісність попередньо заповненого шприца Контроль на механічні вклучення	Автоматичний Ваговий Автоматичний Автоматичний Автоматичний Автоматичний
Стерилізація	Температура Час стерилізації Тиск	Візуальний Хронометричний Автоматичний
Пакування в пачки	Формування чарункового пакування Якість маркування та пакування Кількість шприців у чарунці Кількість пачок та інструкцій	Автоматичний Візуальний Рахунковий Рахунковий

Стратегія контролю лікарського засобу на основі ГН та ХС

Етапи контролю	Об'єкти контролю	Періодичність контролю	Методи контролю
Вхідний контроль. Контроль показників якості вхідних матеріалів	Активний фармацевтичний інгредієнт: гіалуронат натрію, хондроїтину сульфат. Допоміжні речовини: хлорид натрію, дигідрофосфат моногідрат натрію, гідрофосфат додекагідрат натрію. Вода для ін'єкцій Первинне пакування	Кожна серія для АФІ, ДР, первинного пакування Вода для ін'єкцій – моніторинг за графіком фізико-хімічних та біологічних показників води для ін'єкцій	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ контроль фізико-хімічних та біологічних показників. Отримання якості на кожен об'єкт контролю «Дозволено використання у виробництві»
Контроль у процесі виробництва In-process control	Приготовлений розчин	Кожна серія	Згідно з вимогами ЕР та ДФУ: опис, прозорість, кольоровість, рН, однорідність, в'язкість, повнота розчинення, кількісний вміст АФІ
Контроль у процесі виробництва In-process control	Розфасований продукт	Кожна серія	Опис, прозорість, кольоровість, ідентифікація, рН, в'язкість, механічні включення, стерильність, кількісний вміст АФІ, бактеріальні ендотоксини
Контроль готової продукції	Готовий лікарський засіб на момент випуску	Контроль кожної серії за показниками якості специфікації на момент випуску	Контроль маркування та пакування Показники якості, згідно з СП на відпуск продукції Сертифікат якості на серію
Дослідження стабільності	Готовий лікарський засіб у процесі зберігання до визначеного терміну придатності	Дослідні серії Перші 3 промислові серії Не менше 1-ї промислової серії у рік Кожна серія за суттєвої зміни	Згідно зі специфікацією дослідної стабільності Згідно зі специфікацією на термін придатності

та з'ясовано, що під час виробництва стерильних лікарських засобів майже всі стадії є критичними, їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт.

У подальших дослідженнях провели розробку стратегії контролю для забезпечення постійного виробництва продукції потрібної якості, але враховували необхідність мінімізувати кількість рутинних контролів з метою оптимізації часу виробництва та зменшення собівартості продукту. Стратегію контролю лікарського засобу подано в табл. 4.

Наступним етапом стало проведення аналізу ризиків (QRM) та розроблення діаграми Ісікави для ідентифікації матеріалу та параметрів процесу, які впливають на CQAs комбінованого розчину для ін'єкцій з ГН та ХС. На основі попередніх експериментальних досліджень, наукових знань та огляду літератури було розглянуто різні технологічні, матеріаль-

ні та екологічні фактори, що впливають на CQAs стабілізованого високов'язкого розчину. За підходом QRM визначено, що температура розчину, час стабілізації, режим дегазації, умови фільтрації впливають на в'язкість та однорідність розчину лікарського засобу (рис.).

Отже, проведене дослідження демонструє використання інструмента QbD як QRM, експериментальне проектування і методологію створення цільового профілю якості продукту (QTPP) та критичних показників якості продукту (CQA) для підвищення якості розробки рецептури лікарського засобу, складу та технології отримання. Прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ було визначено як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. Впровадження такої системи дає можливість забезпечити якість препарату не за рахунок постійного контролю, а за допомогою планування і управління його характеристиками в процесі розробки і виробництва.

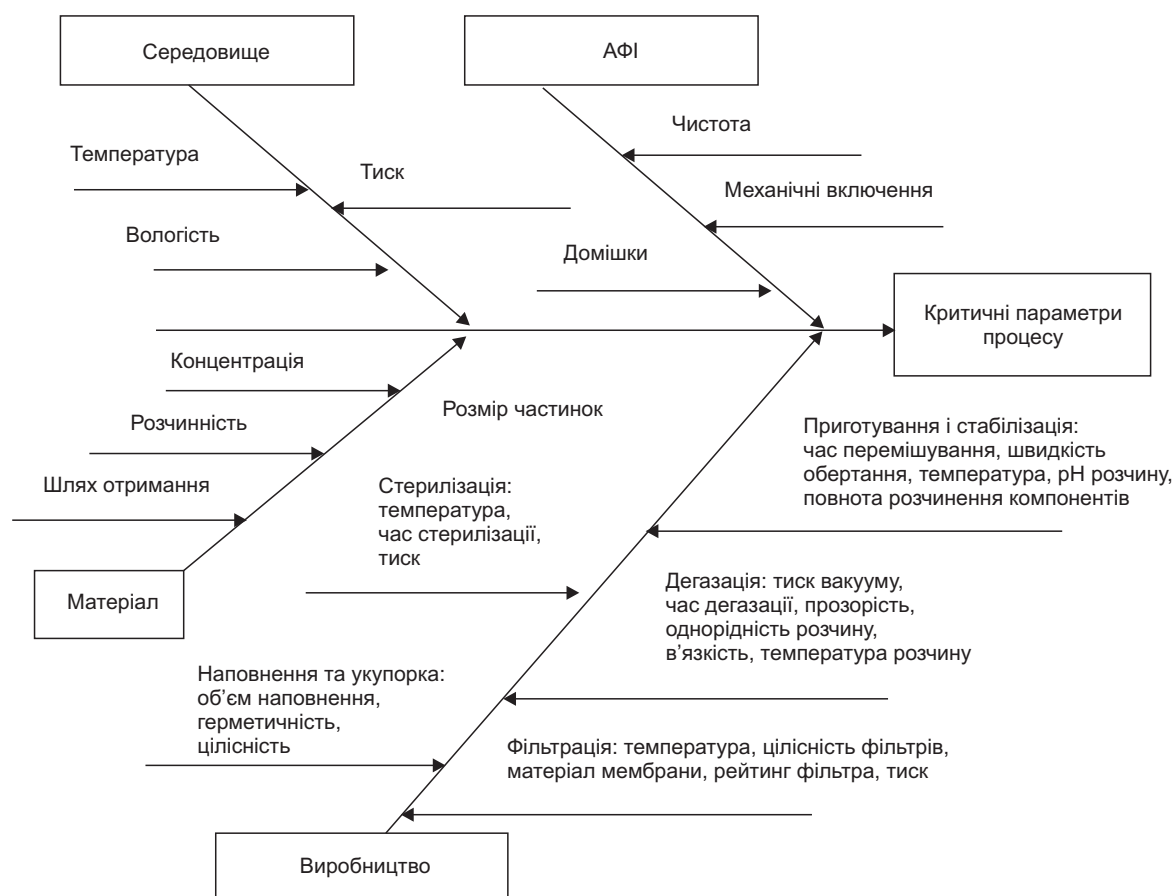


Рис. Діаграма Ісікави, що ілюструє фактори ризику, які можуть вплинути на показники якості розчину для ін'єкцій з ГН та ХС.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Проведені дослідження демонструють використання інструментів QbD як CQA, CMA CPP для розробки складу та технології виробництва ін'єкційного препарату для внутрішньосуглобового введення. Доведено, що важливими аспектами цільового профілю якості продукту (QTPP) є шлях введення, доза, сила дозування, а також споживчі властивості продукту, зокрема система укупорки, якість та стабільність ЛЗ, умови та режим зберігання.

2. Доведено, що такі показники якості, як прозорість, в'язкість, стерильність та кількісний вміст АФІ постають як CQA для досягнення цілей, зазначених у QTPP. З'ясовано, що природа діючих речовин, високомолекулярних сполук біотехнологічного

походження (CMA) та критичні параметри (CPP), зокрема час стабілізації, дегазація розчину, фільтрація та стерилізація розчину, є факторами високого ризику, а під час виробництва стерильного лікарського засобу майже всі стадії є критичними, тому їх потрібно постійно контролювати й перевіряти, щоб отримати якісний продукт.

3. За підходом QRM виявлено, що температура розчину, час стабілізації, режим дегазації, умови фільтрації впливають на в'язкість та однорідність отриманого розчину лікарського засобу, що визначає перспективи подальших експериментальних досліджень для підтвердження розробленого складу та технології виробництва.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Остеоартроз кульшового суглоба. Клінічні та соціальні аспекти захворювання. Аналітичний огляд літератури. Ч. 1. / В. О. Фіщенко та ін. *Травма*. 2019. Т. 20, № 1. С. 118–125. DOI: <http://dx.doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680>.
2. Шуба В. Й. Остеоартроз: рання діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2016. № 1 (111). С. 59–65.
3. Misula I. R., Bakaluk T. G., Salayda I. N. Possibilities of traction therapy in patients with knee joint osteoarthritis. *Journal of Health Sciences*. 2014. Vol. 4, Iss. 3. С. 21–26.
4. Головач І. Ю. Хворобомодифікуюча терапія остеоартриту в чинних рекомендаціях: уроки минулого та можливості для майбутнього. *Травма*. 2017. Т. 18, № 3. С. 11–21. DOI: <https://doi.org/10.22141/1608-1706.3.18.2017.105356>.
5. Носівець Д. С. Фармакологія хондропротекторів (огляд фармацевтичного ринку України). *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. Т. 1 (104), № 4. С. 57–63.
6. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial / Н. В. Tosun et al. *Journal of Orthopaedic Science*. 2015. Vol. 20, Iss. 5. P. 837–843. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00776-015-0747-z>.

7. Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study / F. Rivera et al. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*. 2016. Vol. 17. P. 27–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10195-015-0388-1>.
8. Pharmaceutical Development Q8(R2) : The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2009. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/Q8_R2_Guideline.pdf.
9. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. Київ : МОЗ України, 2011. 33 с.
10. Лікарські засоби. Управління ризиком для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. Київ : МОЗ України. 2011. 26 с.
11. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development / S. N. Politis et al. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2017. Vol. 43, Iss. 6. P. 889–901. DOI: <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>.
12. Development of the composition and production technology of injection medication for intra-articular introduction based on sodium hyaluronate / O. O. Saliy et al. *Farmatsevychnyi Zhurnal*. 2019. Vol. 5. P. 75–85. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.08>.
13. Салій О. О., Мацюця К. Ф., Куришко Г. Г. Визначення критичних параметрів технологічного процесу при розробці розчину для ін'єкцій на основі Гіалуронату натрію. *Сучасна фармація: історія, реальність та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 114–116.
14. Розробка підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / О. П. Баула та ін. *Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія Технічні науки*. 2019. № 3 (134). С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2019.3.8>.
15. QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance / S. Beg et al. *Drug delivery*. 2015. Vol. 22, Iss. 6. P. 765–784. DOI: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.900154>.

REFERENCES

1. Fischenko, V. O., Kirichenko, V. I., Yaremin, S. Yu., Branitsky, O. Yu., Karpinskaia, O. D. (2019). Hip osteoarthritis. Clinical and social aspects of disease. Analytical review of the literature. Part I. *Travma*, 20 (1), 118-125. doi: 10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680.
2. Shuba, V. I. (2016). *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys*, 1 (111), 59–65.
3. Misula, I. R., Bakaluk, T. G., Salayda, I. N. (2014). Possibilities of traction therapy in patients with knee joint osteoarthrosis. *Journal of Health Sciences*, 4 (3), 21–26.
4. Holovach, I. Yu. (2017). *Travma*, 18 (3), 11–21. doi: 10.22141/1608-1706.3.18.2017.105356.
5. Nosivets, D. S. (2013). *Visnyk Problem biolohii i medytsyny*, 1 (104 (4)), 57–63.
6. Tosun, H. B., Gumustas, S., Agir, I., Uludag, A., Serbest, S., Pepele, D., Ertem, K. (2015). Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: a prospective randomized trial. *Journal of Orthopaedic Science*, 20 (5), 837–843. doi: 10.1007 / s00776-015-0747-z.
7. Rivera, F., Bertignone, L., Grandi, G., Camisassa, R., Comaschi, G., Trentini, D. et al. (2016). Effectiveness of intra-articular injections of sodium hyaluronate-chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a multicenter prospective study. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 17, 27–33. doi: 10.1007/s10195-015-0388-1.
8. Pharmaceutical Development Q8(R2) : The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. (2009). Available at: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf.
9. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 "Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8)"*. Kyiv, 33.
10. MOZ Ukrainy. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 "Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICHQ9)"*. Kyiv, 26.
11. Politis, S. N., Colombo, P., Colombo, G., Rekkas, D. M. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (6), 889–901. doi: 10.1080/03639045.2017.1291672.
12. Saliy, O. O., Los, O. V., Baula, O. P., Matsiutsia, K. F. (2019). Development of the composition and production technology of injection medication for intra-articular introduction based on sodium hyaluronate. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, (5), 75–85. doi: 10.32352/0367-3057.5.19.08.
13. Saliy, O. O., Matsiutsia, K. F., Kuryshko, H. H. (2019). Proceeding from Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku: materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi 20-i richnytsi zasnuvannia Dnia farmatsevychnoho pratsivnyka Ukrainy (19-20 veres. 2019 r.). (Vols. 1-2. Vol. 1). (pp. 114–116). Kharkiv: NFAU.
14. Baula, O. P., Ishchenko, O. V., Cherkas, S. S., Bessarabov, V. I., Resnytskyi, I. V. (2019). *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu tekhnolohii ta dyzainu. Seriia Tekhnichni nauky*, 3 (134), 79–87. doi: 10.30857/1813-6796.2019.3.8.
15. Beg, S., Sandhu, P. S., Batra, R. S., Khurana, R. K., Singh, B. (2015). QbD-based systematic development of novel optimized solid self-nanoemulsifying drug delivery systems (SNEDDS) of lovastatin with enhanced biopharmaceutical performance. *Drug delivery*, 22 (6), 765–784. doi: 10.3109/10717544.2014.900154.

Відомості про авторів:

Салій О. О., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Лось О. В., керівник відділу дослідницько-експериментальної розробки, ТОВ «Юрія-фарм». E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Пальчевська Т. А., кандидатка хім. наук, доцентка кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Небилиця К. В., магістерка, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Information about authors:

Saliy O., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Los O., head of the Research and Experimental Development Department, Yuria-Pharm LLC. E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Palchevska T., Candidate of Chemistry (Ph.D), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Nebylytsia K., Master, Kyiv National University of Technology and Design. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Сведения об авторах:

Салий Е. А., кандидат фарм. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: saliy.oo@knutd.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Лось А. В., руководитель отдела опытно-экспериментальной разработки, ООО «Юрия-Фарм». E-mail: losalex@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>

Пальчевская Т. А., кандидат хим. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Киевский национальный университет технологий и дизайна. Украина. E-mail: palchevska_knutd@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7101-4317>

Небылиця К. В., магистр, Киевский национальный университет технологий и дизайна. E-mail: kristina25071998@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6164-6513>

Надійшла до редакції 08.11.2020 р.

У. А. Старущенко¹, Л. О. Ярова¹, О. С. Калюжная¹, Н. В. Хохленкова¹, О. Б. Калюжный²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Харківський національний технічний університет сільського господарства імені Петра Василенка, Україна

Біотехнологічні дослідження під час розробки льодяників з пробіотиками

Метою роботи була розробка льодяників з пробіотичними компонентами для лікування і профілактики ЛОР-захворювань та аналіз їх ефективності.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були льодяники на основі ксиліту та сорбіту двох складів – на основі живих пробіотичних культур та їх метаболітів. Методами контролю ефективності зразків обрано: визначення кількості життєздатних лактобактерій під час дослідження їх сумісного використання із компонентами препарату та кількості життєздатних бактерій у готових оральних пробіотиках методом Коха (метод прямого висівання на чашки) та метод дифузії в агар з визначенням зони затримки зростання тест-штамів мікроорганізмів.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження властивостей пробіотичних штамів *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 довели перспективність їх застосування в оральному пробіотичному засобі. Також запропоновано використовувати як діючі компоненти метаболіти цих штамів, що мають досить великий антимікробний потенціал до умовно-патогенних мікроорганізмів, які викликають інфекційні ЛОР-захворювання. Приготовлені оральні пробіотичні препарати у вигляді льодяників двох складів – на основі живих лактобактерій та на основі їх метаболітів – виявили високу ефективність, виживаність бактерій та, відповідно, антимікробні властивості.

Висновки. У ході проведення комплексу теоретичних, технологічних та біотехнологічних досліджень розроблено льодяники з пробіотиком двох складів (на основі життєздатних пробіотичних культур та їх метаболітів), що після подальших досліджень можуть бути рекомендовані як біологічно активна добавка для підтримки ротової мікрофлори, стимуляції власного імунітету та як лікувально-профілактичний засіб при інфекційних захворюваннях ротової порожнини дорослих і дітей.

Ключові слова: пробіотик; льодяники; ЛОР-захворювання

U. Starushenko¹, L. Yarova¹, O. Kaliuzhnaia¹, N. Khokhlenkova¹, O. Kaliuzhnyi²

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

² Kharkiv Petro Vasylenko National Technical University of Agriculture, Ukraine

The biotechnological studies when developing lozenges with probiotics

Aim. To develop lozenges with probiotic components for the treatment and prevention of ENT diseases and analyze their effectiveness.

Materials and methods. The study objects were lozenges based on xylitol and sorbitol of two compositions – based on live probiotic cultures and their metabolites. The following methods of control of the sample efficiency were chosen: determination of the number of viable lactobacilli in the study of their combined use with the drug components and the number of viable bacteria in finished oral probiotics by the Koch method (direct seeding on cups), as well as the method of diffusion into agar with the growth inhibition zone determination.

Results and discussion. The studies of the properties of probiotic strains of *L. fermentum* 90-TC and *L. plantarum* 8P-A3 have shown the prospects for their use in oral probiotics. It has been also proposed to use metabolites of these strains as active components, which have a rather high antimicrobial potential to opportunistic pathogens that cause infectious ENT diseases. The oral probiotics in the form of lozenges of two compositions – based on live lactobacilli and their metabolites – have shown high efficiency, bacterial survival and antimicrobial properties, respectively.

Conclusions. During the complex of the theoretical, technological and biotechnological studies, lozenges with a probiotic of two compositions (based on viable probiotic cultures and their metabolites) have been developed. After further research they can be recommended as a biologically active additive to support the oral microflora, stimulate the own immunity and as a therapeutic and prophylactic agent in infectious diseases of the oral cavity for use in both adults and children.

Key words: probiotic; lozenges; ENT diseases

У. А. Старущенко¹, Л. А. Яровая¹, О. С. Калюжная¹, Н. В. Хохленкова¹, А. Б. Калюжный²

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства имени Петра Василенко, Украина

Биотехнологические исследования при разработке леденцов с пробиотиками

Целью работы была разработка леденцов с пробиотическими компонентами для лечения ЛОР-заболеваний и анализ их эффективности.

Материалы и методы. Объектами исследования были леденцы на основе ксилита и сорбита двух составов – на основе живых пробиотических культур и их метаболитов. Методами контроля эффективности образцов избраны: определение количества жизнеспособных лактобактерий при исследовании их совместного использования с компонентами препарата и количества жизнеспособных бактерий в готовых оральных пробиотиках методом Коха (метод прямого посева на чашки) и метод диффузии в агар с определением зоны задержки роста тест-штаммов микроорганизмов.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования свойств пробиотических штаммов *L. fermentum* 90-ТЦ и *L. plantarum* 8P-A3 показали перспективность их применения в оральном пробиотическом средстве. Также в качестве действующих компонентов предложено использовать метаболиты данных штаммов, обладающие достаточно большим антимикробным потенциалом к условно-патогенным микроорганизмам, вызывающим инфекционные ЛОР-заболевания. Приготовленные оральные пробиотические препараты в виде леденцов двух составов – на основе живых лактобактерий и на основе их метаболитов – показали высокую эффективность, выживаемость бактерий и, соответственно, антимикробные свойства.

Выводы. В ходе проведения комплекса теоретических, технологических и биотехнологических исследований разработаны леденцы с пробиотиком двух составов (на основе жизнеспособных пробиотических культур и их метаболитов), которые после дальнейших исследований могут быть рекомендованы как биологически активная добавка для поддержки ротовой микрофлоры, стимуляции собственного иммунитета и как лечебно-профилактическое средство при инфекционных заболеваниях ротовой полости взрослых и детей.

Ключевые слова: пробиотик; леденцы; ЛОР-заболевания

Вступ. Останнім часом збільшується популярність біологічно активних добавок до їжі та функціональних продуктів харчування із пробіотичними компонентами, мета яких за вживання в адекватних дозах позитивно впливати на організм людини [1, 2].

Сьогодні більшість пробіотиків, представлених на ринку, використовують для нормалізації шлунково-кишкового тракту. Однак розуміння того, що багато захворювань людини можуть бути пов'язані або безпосередньо (наприклад, карієс, пародонтоз і кандидоз порожнини рота), або побічно (серцево-судинні захворювання і, ймовірно, навіть ожиріння) з можливим дисбалансом мікробіоти ротової порожнини, сприяло вивченню пробіотиків нового напрямку, а саме продуктів, здатних підтримувати і відновлювати здоров'я мікробіоти порожнини рота [3].

Наразі зібрано відомості щодо близько 700 родів мікроорганізмів, які населяють ротову порожнину. Найпоширеніші в ротовій порожнині є представники роду *Streptococcus*, однак на слизовій щік у великій кількості виявляються представники роду *Haemophilus*, у супрагінгівальній дентальній бляшці – актиноміцети, у субгінгівальній бляшці – представники роду *Prevotella*, а традиційні лактобактерії *Lactobacillus spp.* – в основному представники транзитної мікрофлори [3, 4].

Найбільш логічною стратегією для розробки пробіотичних препаратів є застосування штамів, виділених з їхнього природного місця існування. Саме тому останнім часом для розробки оральних пробіотиків широко застосовують штами *Streptococcus spp.*, зокрема *S. salivarius*, який одним із перших колонізує порожнину рота людини і зберігається там протягом усього життя як домінуючий представник нормальної мікробіоти ротової порожнини [5, 6]. Але, на нашу думку, не варто забувати й про традиційні лактобактерії та біфідобактерії, які хоча й не персистентні в порожнині рота, але значною мірою пов'язані зі стимуляцією імунної системи.

Запальні захворювання ЛОР-органів у дітей є актуальною проблемою не тільки отоларингологів і педіатрів, що пов'язано з високою поширеністю цих захворювань, а також здатністю провокувати й підтримувати захворювання інших органів і систем організму [7]. Серед бактеріальних збудників ЛОР-захворювань найбільше значення має *Streptococcus pyogenes* [8]. Власне тому вважають, що ключовими особ-

ливостями ідеального орального пробіотика повинні бути відсутність патогенних властивостей і наявність потужної інгібувальної активності щодо *S. pyogenes* та патогенів, які викликають захворювання порожнини рота і ЛОР-органів.

З урахуванням потреб педіатричної практики розширення спектра препаратів для лікування ЛОР-захворювань можливе за рахунок розробки оральних пробіотиків у вигляді ледянників.

Метою роботи є попередні дослідження щодо створення ледянників з пробіотичними компонентами для лікування і профілактики ЛОР-захворювань, зокрема дитячих.

Матеріали та методи. Як пробіотичний компонент для створення орального пробіотика у вигляді ледянників ми обрали класичні лактобактерії *Lactobacillus fermentum* 90-ТЦ та *Lactobacillus plantarum* 8P-A3, які є транзитною мікрофлорою для ротової порожнини, мають високий імуностимулювальний ефект на організм та антагоністичні властивості.

Аналізуючи наявні препарати й технології, ми зустріли відомості про перспективність використання не тільки живих бактерій, а і їх метаболітів, що становлять суміш великої кількості біологічно активних та антибіотикоподібних речовин. Тому ми вирішили працювати у двох напрямках, створити дві серії дослідів. Перша – ледянники із живими пробіотичними культурами, друга – ледянники з їх метаболітами.

Як компоненти для виготовлення ледяникової маси було обрано ксиліт та сорбіт. Ксиліт є сировиною, що останнім часом привертає увагу виробників карамелі завдяки смаку хорошої якості, відчуттю прохолоди під час споживання, низькій теплоті плавлення кристалів, а також ефекту захисту від карієсу. Ми зупинилися на ньому ще через необхідність зниження негативного впливу великої кількості цукру в дитячих формах та необхідність зниження температури плавлення маси під час використання живих пробіотичних культур. Крім цього, у технології карамелей використання ксиліту полегшує їх забарвлення – додавання барвників у ледяникову масу на основі ксиліту зумовлює яскраве та інтенсивне забарвлення, що важливе для створення привабливої дитячої форми.

Однак під час створення ксилітвмісних карамелей процес кристалізації ксиліту, а саме затвердіння

карамелі в початковій стадії в розплавленому стані, відбувається необоротно протягом дуже короткого періоду часу, і як наслідок, зникає плинність і погіршується технологічність, тому в сучасних практиках застосовують додавання сорбіту до льодяникової основи [9, 10].

Окрім сорбіту, для поліпшення технологічності льодяникової маси, а також для захисту пробіотичної біомаси від негативних впливів температурного чинника та рівномірного розподілення ліофілізованої пробіотичної біомаси нами було запропоновано додавати гуміарабік (загущувач, що запобігає кристалізації ксиліту, усуває утворення піни та грудок під час розчинення пробіотичної біомаси, постає як пребіотичний компонент під час відновлення пробіотичних культур у ротовій порожнині) [11] та аскорбінову кислоту як пребіотичний компонент [12], що захищає живі клітини від пошкодження та стимулює активність відновлення живих клітин із льодяника в ротовій порожнині. Для забарвлення льодяників використовували ферментований рис.

У роботі застосовували класичні технологічні прийоми для виготовлення льодяників та мікробіологічні методи. Для визначення кількості життєздатних лактобактерій під час дослідження їх сумісного використання із компонентами препарату та кількості життєздатних бактерій у готових оральних пробіотиках використовували метод Коха (метод прямого висівання на чашки). Для визначення антагоністичної активності метаболітів пробіотичних штамів проти умовно-патогенних тест-штамів *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739 використовували метод дифузії в агар (метод «колодязів»).

Також використовували культивування пробіотичних культур у рідкому живильному середовищі із подальшою фільтрацією крізь фторопластові фільтри,

що зарекомендували себе як перспективні для біотехнологічних досліджень [13]. Для проведення процесів фільтрації з метою отримання метаболітів культуральної рідини пробіотичних культур використовували фторопластові фільтрувальні елементи, надані за договором про наукове співробітництво кафедру технології матеріалів ННІ Технічного сервісу Харківського національного технічного університету сільського господарства імені Петра Василенка.

Роботи щодо розробки складу та технології дитячої оральної форми у вигляді льодяників з пробіотиками проводили з дотриманням правил асептики в ламінарному боксі кафедри біотехнології НФаУ.

Результати та їх обговорення. На першому етапі роботи вивчали можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами, що їх було обрано для складу льодяникової маси (ксиліт, сорбіт, гуміарабік, аскорбат натрію, ферментований рис). Для цього проводили культивування штамів *L. fermentum* та *L. plantarum* у рідкому середовищі МРС із додаванням відповідних компонентів льодяникової маси протягом 48 год за температури 37 °С. Після сумісного культивування у кожному досліді визначали кількість клітин за методом Коха. Результати дослідів порівнювали з контролем (із тим же вмістом початкової посівної дози без додавання компонентів).

Результати вивчення можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами льодяникової маси наведено в таблиці 1.

Порівнюючи результати табл. 1, бачимо, що кількість клітин у досліді сумісного культивування пробіотичних культур із компонентами не менша, ніж у контролі, що свідчить про їх можливість застосування разом у складі льодяникової маси. Крім цього, відзначається суттєве збільшення клітин за додавання гуміарабіку та аскорбату натрію, що доводить їх перспективність застосування як пробіотичних компонентів.

Таблиця 1

Результати вивчення можливості сумісного використання пробіотичних культур із компонентами льодяникової маси

№	Компонент	Початкова посівна доза, КУО*/мл	Кількість мікроорганізмів, КУО/мл
<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ			
1	Ксиліт	$(0,55 \pm 0,60) \times 10^3$	$(4,05 \pm 0,20) \times 10^{10}$
2	Сорбіт		$(7,25 \pm 0,15) \times 10^{10}$
3	Гуміарабік		$(5,65 \pm 0,15) \times 10^{13}$
4	Аскорбат натрію		$(3,80 \pm 0,30) \times 10^{14}$
5	Ферментований рис		$(4,35 \pm 0,20) \times 10^{10}$
6	Контроль		$(3,12 \pm 0,10) \times 10^{10}$
<i>L. plantarum</i> 8P-A3			
7	Ксиліт	$(0,75 \pm 0,20) \times 10^3$	$(1,45 \pm 0,14) \times 10^9$
8	Сорбіт		$(6,05 \pm 0,15) \times 10^9$
9	Гуміарабік		$(1,50 \pm 0,20) \times 10^{13}$
10	Аскорбат натрію		$(1,74 \pm 0,40) \times 10^{13}$
11	Ферментований рис		$(2,35 \pm 0,05) \times 10^9$
12	Контроль		$(1,76 \pm 0,10) \times 10^9$

Примітка: * КУО – колонієутворювальні одиниці; n = 5, p = 95.

Таблиця 2

Результати визначення антимікробних властивостей метаболітів пробіотичних культур

№	Тест-культури	Зона затримки зростання, мм
Метаболіти <i>L. fermentum</i> 90-ТЦ		
1	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	18,0 ± 0,5
2	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	18,5 ± 0,5
3	<i>E. coli</i> ATCC 8739	11,0 ± 0,6
4	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	17,6 ± 0,5
5	<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ	–
6	<i>L. plantarum</i> 8P-A3	–
Метаболіти <i>L. plantarum</i> 8P-A3		
7	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	15,0 ± 0,5
8	<i>S. aureus</i> ATCC 6538	19,1 ± 0,5
9	<i>E. coli</i> ATCC 8739	17,0 ± 0,7
10	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	19,6 ± 0,5
11	<i>L. fermentum</i> 90-ТЦ	–
12	<i>L. plantarum</i> 8P-A3	–

Примітка: n = 5, p = 95.

Для другої серії оральних льодяників ми припустили використовувати не живі культури, а їх метаболіти. Для цього вирощували пробіотичні культури протягом 72 год за температури 37 °C та відфільтровували крізь фторопластові фільтрувальні елементи. Отримані таким чином розчини метаболітів перевіряли на наявність антимікробних властивостей (щодо умовно-патогенних штамів, які є основними інфекційними агентами ротової порожнини) та стимулювальних властивостей (щодо представників нормальної мікрофлори) методом дифузії в агар за зонами затримки зростання культур.

Результати цієї серії дослідів (табл. 2) довели наявність антимікробних властивостей метаболітів пробіотичних культур *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 щодо штамів умовно-патогенних мікроорганізмів та відсутність негативного впливу на власне пробіотичні культури, що, своєю чергою, свідчить про перспективність застосування метаболітів у складі оральних пробіотиків.

На основі живих пробіотичних культур – ліофілізована біомаса *L. fermentum* 90-ТЦ та *L. plantarum* 8P-A3 у співвідношенні 1 : 1 (загальна кількість бактерій 1×10^{10} КУО/мл) – було виготовлено льодяники першого складу за такою технологією: плавлення композиції на основі ксиліту з доданням до неї сорбітом з частиною води, охолодження композиції до температури нижче температури плавлення, змішування аскорбінової кислоти з ліофілізованою пробіотичною біомасою і гуміарабіком та розчинення в теплій воді до однорідної консистенції, додавання отриманої суспензії в підготовлену льодяникову масу, ретельне та швидке перемішування, додавання барвника, перемішування, розливання композиції у змазані форми з подальшим охолодженням для затвердіння.

На основі метаболітів пробіотичних культур було виготовлено льодяники другого складу за такою тех-

Таблиця 3

Кількість життєздатних клітин у розроблених льодяниках (склад 1)

№	Назва зразка	Початкова доза мікроорганізмів, КУО/мл	Загальна кількість мікроорганізмів у льодяниках, КУО/мл
1	Льодяники, склад 1	1×10^{10}	$(6,50 \pm 0,1) \times 10^9$

Примітка: n = 5, p = 95.

Таблиця 4

Антимікробні властивості льодяників (склад 2)

№	Тест-культури	Зона затримки зростання, мм
1	<i>C. albicans</i>	15,0 ± 0,7
2	<i>S. aureus</i>	14,5 ± 0,5
3	<i>E. coli</i>	9,0 ± 0,6
4	<i>P. aeruginosa</i>	14,6 ± 0,5

Примітка: n = 5, p = 95.

нологією: плавлення композиції на основі ксиліту з доданням до неї сорбітом з водою, охолодження композиції до температури нижче температури плавлення, додавання розчину метаболітів у підготовлену льодяникову масу, ретельне та швидке перемішування, додавання барвника, перемішування, розливання композиції у змазані форми з подальшим охолодженням для затвердіння.

Ефективність розроблених льодяників оцінювали за збереженням властивостей розробленого продукту, а саме: загальної кількості життєздатних клітин – для складу 1, а антимікробних властивостей – для складу 2. Перед визначенням готові льодяники подрібнювали, розчиняли в теплій стерильній воді (10 : 1) та проводили дослідження. Результати визначення ефективності розроблених льодяників складу 1 та складу 2 наведено в табл. 3 та 4 відповідно.

Результати досліджень табл. 3 свідчать про деяке зниження кількості мікроорганізмів у льодяниках, але зі збереженням ефективної дози.

Результати досліджень табл. 4 засвідчують деяке зниження антимікробних властивостей, але на прийнятному для цих продуктів рівні.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У ході проведення комплексу теоретичних, технологічних та біотехнологічних досліджень було розроблено оральну форму з пробіотиком у вигляді льодяників двох складів (на основі життєздатних пробіотичних культур та їх метаболітів), яку після проведення хіміко-фізичних досліджень та визначення її безпечності може бути рекомендовано як біологічно активну добавку для підтримки ротової мікрофлори, стимуляції власного імунітету та як лікувально-профілактичний засіб при інфекційних захворюваннях ротової порожнини для застосування як у дорослих, так і в дітей.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАННИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Probiotics for human use / M. E. Sanders et al. *Nutrition Bulletin*. 2018. Vol. 43, Iss. 3. P. 212–225. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12334>.
2. Guidelines for the evaluation of probiotics in food : Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food / Food and Agricultural Organization. 2002. 11 p. URL: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
3. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body / L. Gao et al. *Protein Cell*. 2018. Vol. 9. P. 488–500. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13238-018-0548-1>.
4. Expanded Human Oral Microbiome Database. URL: <http://www.homd.org/>.
5. Андреева И. В., Стецюк О. У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.36488/смач.2019.2.92-99>.
6. Крючко Т. О., Ткаченко О. Я. Клінічний досвід застосування *Streptococcus salivarius* K12 у профілактиці фаринго-тонзилітів і респіраторних інфекцій у дітей. *Здоровье ребенка*. 2018. Т. 13, № 7. С. 629–634. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915>.
7. Леженко Г. О., Пашкова О. Є. Рациональный выбор этиотропной терапии при запальных заболеваниях лор-органов у дітей. *Современная педиатрия*. 2016. № 1 (73). С. 44–48.
8. Годована О. І., Бежук Ю. А. Перебіг тонзиллярної інфекції та захворювань пародонту в світлі окремих аспектів етіології та патогенезу (огляд літератури). *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 2, Т. 2 (151) С. 24–29. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29>.
9. Majekodunmi S. O. A Review on Lozenges. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*. 2015. Vol. 5, № 2. P. 99–104. DOI: <https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20150502.07>.
10. Pundir S., Varma A. M. L. Review on lozenges. *Journal der Pharmazie Forschung*. 2014. Vol. 2, № 1. P. 1–10.
11. Гордієнко О. І., Грошовий Т. А. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. Повідомлення 27. Основні аспекти виготовлення лікарських засобів у формі ледяників. *Фармацевтичний часопис*. 2017. № 1 С. 74–80. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7556>.
12. Янковский Д. С. Микробная экология человека. Современные возможности ее поддержания и восстановления. Киев : Эксперт ЛТД, 2005. 362 с.
13. Калюжная О. С., Калюжный О. Б. Використання фторопластових фільтруючих елементів у біотехнологічному виробництві антибіотичних речовин. *Технічний сервіс агропромислового, лісового та транспортного комплексів*. 2020. № 22. С. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.37700/ts.2020.22.84-89>.

REFERENCES

1. Sanders, M. E., Merenstein, D., Merrifield, C. A., Hutkins, R. (2018). Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*, Aug 10. doi: <https://doi.org/10.1111/nbu.12334>.
2. Food and Agricultural Organization/WHO. (2002). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food*. In: *Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. Rome, Italy. Available at: https://www.who.int/food-safety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf.
3. Gao, L., Xu, T., Huang, G., Jiang, S., Gu, Y., Chen, F. (2018). Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*, 9, 488–500. doi: 10.1007/s13238-018-0548-1.
4. Expanded Human Oral Microbiome Database. Available at: <http://www.homd.org/>.
5. Andreeva, I. V., Stecziuk, O. U. (2019). *Klinicheskaia mikrobiologhii i antimikrobaia khimioterapiia*, 21 (2), 92–99. doi: 10.36488/смач.2019.2.92-99.
6. Kriuchko, T. O., Tkachenko, O. Ya. (2018). *Zdorove rebenka*, 13 (7), 629–634. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.7.2018.148915>.
7. Lezhenko, H. O., Pashkova, O. Ye. (2016). *Sovremennaia pediatriia*, 1 (73), 44–48.
8. Hodovana, O. I., Bezhuik, Yu. A. (2019). Perebih tonzyliaimoi infektsii ta zakhvoriuvan parodontu v svitli okremykh aspektiv etiologhii ta patohenezu (ohliad literatury). *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, Vyp., 2, (2 (151)), 24–29. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-24-29.
9. Majekodunmi, S. O. (2015) A Review on Lozenges. *American Journal of Medicine and Medical Sciences*, 5 (2), 99–104. doi: 10.5923/j.ajmms.20150502.07.
10. Pundir, S. A., Varma, A. M. L. (2014). Review on lozenges. *J. der Pharma. Forschung*, Vol. 2 (1), 1–10.
11. Hordiienko, O. I., Hroshovyi, T. A. (2017). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 74–80. doi: 10.11603/2312-0967.2017.1.7556/.
12. Yankovskii, D. S. (2005). *Mikrobaia e'kolohiia cheloveka. Sovremenny'e vozmozhnosti ee podderzhaniia i vosstanovleniia*. Kiev: E'kspert LTD, 362.
13. Kaliuzhnaia, O. S., Kaliuzhnyi, O. B. (2020). *Tekhnichniy servis ahropromyslovoho, lisovoho ta transportnoho kompleksiv*, 22, 84–89. doi: <https://doi.org/10.37700/ts.2020.22.84-89>.

Відомості про авторів:

Старущенко У. А., студентка спеціальності «Біотехнології та біоінженерія», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Ярова Л. О., магістрантка спеціальності «Біотехнології та біоінженерія», Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Калюжная О. С., кандидатка фарм. наук, доцентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kalyuzhnaya.o.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Хохленкова Н. В., докторка фарм. наук, професорка, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжный О. Б., кандидат технічних наук, доцент кафедри технології матеріалів, Харківський національний технічний університет сільського господарства імені Петра Василенка. E-mail: albokal@ukr.net ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Information about authors:

Starushenko U., student of the specialty of "Biotechnology and Bioengineering", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Yarova L., Master in "Biotechnology and Bioengineering", National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Kaliuzhnaia O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kalyuzhnaya.o.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Khokhlenkova N., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, the head of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Kaliuzhnyi O., Candidate of Technical Sciences (Ph.D.), associate professor of the Department of Technology of Materials, Petro Vasylenko Kharkiv National Technical University of Agriculture. E-mail: albokal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Сведения об авторах:

Старущенко У. А., студентка специальности «Биотехнологии и биоинженерия», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: starushenko2017@gmail.com

Яровая Л. А., магистрантка специальности «Биотехнологии и биоинженерия», Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: larsoolaiko@gmail.com

Калюжная О. С., кандидат фарм. наук, доцент кафедры биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: kalyuzhnaya.o.s@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Хохленкова Н. В., доктор фарм. наук, профессор, заведующая кафедрой биотехнологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: hohnatal@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжный А. Б., кандидат технических наук, доцент кафедры технологии материалов, Харьковский национальный технический университет сельского хозяйства имени Петра Василенка. E-mail: albokal@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1280-4463>

Надійшла до редакції 18.01.2021 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 614.35:614.27:658.8:346.5

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.47>

Р. О. Гуржій

ТОВ «Укрмедсерт», Україна

Деякі питання впровадження вимог належних практик (GxP). Належна практика дистрибуції (GDP) (2 частина)

Мета дослідження. Проведення детального дослідження вимог належної практики дистрибуції.

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

Результати та їх обговорення. Досліджено залежність правильної дистрибуції лікарських засобів від діяного в цьому процесі персоналу та визначено негативний вплив на діяльність оптової фармацевтичної фірми у разі недотримання персоналом відповідних вимог. Визначено переваги й ризики, які можуть виникнути на етапі дистрибуції лікарських засобів, пов'язані з персоналом. Визначено вимоги, що висуваються до уповноваженої особи, знання і досвід, якими вона повинна володіти. Детально розглянуто посадову інструкцію уповноваженої особи. Наведено обов'язки уповноваженої (відповідальної) особи дистрибуторської компанії.

Висновки. Запропонований детальний аналіз дозволить мінімізувати ризики та помилки, які можуть призвести до негативного впливу на якість лікарських засобів. Детально досліджено призначення уповноваженої особи дистрибуторської компанії, вимоги, які висуваються до неї, знання і досвід, якими вона повинна володіти. Визначено переваги й ризики управління персоналом дистрибуторської компанії.

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

R. Gurzhii

Ukrmedcert LLC, Ukraine

Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP) (Part 2)

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

Materials and methods. The analysis of the current Guidelines on good practices (GxP), in particular the Guideline ST-N 42-5.0:2014 of the Ministry of Health of Ukraine "Medicines. Good Distribution Practice" was performed. Interpretations for the implementation of the requirements of good distribution practice based on the experience of audits of distribution companies for GDP compliance with the requirements were proposed.

Results and discussion. The dependence of the correct distribution of medicines on the personnel involved in this process has been studied, and the negative impact on the activity of a wholesale pharmaceutical company in case of non-compliance by the personnel with the relevant requirements has been determined. The benefits and risks that may arise during the distribution of medicines related to the staff have been identified. The requirements for the Authorized (Responsible) Person, the knowledge and experience that he must possess have been determined. The job description of the Authorized (Responsible) Person has been considered in detail. The responsibilities of the Authorized Person of a distribution company are listed.

Conclusions. The detailed analysis proposed will minimize the risks and errors that can lead to a negative impact on the quality of medicines. The appointment of the Authorized Person of a distribution company, the requirements imposed on him, the knowledge and experience that the Authorized Person must possess have been studied in detail. The advantages and risks of the personnel management of a distribution company have been identified.

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

R. A. Gurzhii

ООО «Укрмедсерт», Украина

Некоторые вопросы внедрения требований надлежащей практики (GxP). Надлежащая практика дистрибуции (GDP) (2 часть)

Цель исследования. Проведение детальное исследование требований надлежащей практики дистрибуции.

Материалы и методы. Проведен анализ современных нормативных документов надлежащих практик (GxP), а именно Руководство СТ-Н МЗУ 42-5.0:2014 «Лекарственные средства. Надлежащая практика дистрибуции». Предложены интерпретации к внедрению требований надлежащей дистрибуторской практики на основании опыта проведения аудитов компаний-дистрибуторов на предмет соответствия требованиям GDP.

Результаты и их обсуждение. Исследована зависимость правильной дистрибуции лекарственных средств от задействованного в этом процессе персонала и определено негативное влияние на деятельность оптовой фармацевтической компании в случае невыполнения персоналом соответствующих требований. Определены преимущества и риски, которые могут возникнуть на этапе дистрибуции лекарственных средств, связанные с персоналом. Определены требования, предъявляемые к уполномоченному (ответственному) лицу, знания и опыт, которыми оно должно обладать. Детально рассмотрена должностная инструкция уполномоченного (ответственного) лица. Приведены обязанности уполномоченного лица дистрибьюторской компании.

Выводы. Предложенный детальный анализ позволит минимизировать риски и ошибки, которые могут негативно влиять на качество лекарственных средств. Подробно исследованы назначение уполномоченного лица дистрибьюторской компании; требования, предъявляемые к нему; знания и опыт, которыми уполномоченное лицо должно обладать. Определены преимущества и риски управления персоналом дистрибьюторской компании.

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

Вступ. Продовжуючи цикл статей з тлумачення вимог Належної дистриб'юторської практики (Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014[6]), пропонуємо розглянути розділи нормативного документа.

Проблематика інтерпретації вимог керівних документів з належних практик (GxP) [1-4, 8, 10] існує з моменту, коли ці документи було впроваджено як національні настанови в період становлення фармацевтичної галузі України на шляху до високих стандартів якості фармацевтичної розробки, клінічних досліджень, виробництва, дистрибуції лікарських засобів (ЛЗ) тощо. Питання почали виникати з перших кроків становлення фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я України до загальноприйнятих у цивілізованому світі нормативів щодо обігу ЛЗ протягом життєвого циклу. Після відміни радянських стандартів (ГОСТ, ОСТ, ТУ тощо), які були обов'язкові до виконання і містили чіткі стандартизовані вимоги щодо будь-якої діяльності у фармацевтичному секторі, та його 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, правильно його розуміти, правильно вибудовувати свою діяльність: регуляторному органу – стосовно оцінки дотримання вимог, суб'єкту фармацевтичного ринку – стосовно організації інфраструктури, розробки документації [5-7, 9]. На наш погляд, співвідношення дотримання вимог у належних практиках у відсотковому відношенні має вигляд як 70% (належним чином розроблена документація) до 30% (належно організована матеріально-технічна база).

Отже, розглянемо наступні розділи Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» та трактування цих вимог з погляду експертів – що необхідно впровадити дистриб'ютору, щоб мати змогу довести представникам регуляторного органу відповідність вимогам.

Мета. Проведення детального дослідження матеріалів належної практики дистрибуції.

Матеріали та методи. Проведено аналіз сучасних керівних документів з належних практик (GxP), зокрема Настанови СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції». Запропоновано інтерпретації до впровадження вимог належ-

ної дистриб'юторської практики на підставі досвіду проведення аудитів компаній-дистриб'юторів на предмет відповідності вимогам GDP.

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

Частина 2. Персонал

Принцип 2.1. Персонал. *Правильна дистрибуція ЛЗ залежить від людей. З огляду на це для виконання всіх завдань, за які підприємство з оптової торгівлі несе відповідальність, має бути достатньо компетентний персонал. Співробітники повинні чітко усвідомлювати особисті обов'язки, а ці обов'язки мають бути заaproтовані.*

Більшість ланцюгів поставок є складними. Попри широке використання комп'ютеризованих систем, люди продовжують брати участь у всіх етапах процесу дистрибуції.

Персонал може негативно впливати на діяльність з дистрибуції, якщо він не знає про вимоги НДП та не може правильно поводитися в межах роботи в умовах Належної дистриб'юторської практики. Керівники оптової фармацевтичної фірми покладаються на персонал щодо правильного виконання численних завдань, урахувавши й перевірки, ведення записів, формування замовлень, транспортування і доставляння ЛЗ, а також адекватну реакцію на отриману інформацію, яка може вплинути на якість продукції, тому важливо, щоб персонал був належним чином навчений та компетентний.

Переваги. Правильно навчений персонал добре розуміє процедури, що мають бути виконані, та визначає вплив своїх дій на якість ЛЗ або безпеку постачання. Крім того, він належним чином буде реагувати на часові рамки та робоче навантаження у разі виконання процедур, уникаючи ризиків.

До ризиків, які можуть виникнути на цьому етапі, належать:

- недостатня кількість персоналу може спричинити скорочення операцій, що, своєю чергою, може призвести до помилок та ризиків для ЛЗ;
- відсутність навчання може призвести до помилок операторів, що спричинює збільшення обсягів невідповідної продукції та відходів, затримок у відправленні та псування ЛЗ;

- відсутність відстеження ефективності проведеного навчання також потенційно призводить до виникнення помилок у роботі операторів із відповідними наслідками (збільшення обсягів невідповідної продукції та відходів, затримок у відправленні та псування ЛЗ);
- збільшення кількості помилок може викликати скарги клієнтів, знизити ефективність та збільшити кількість невідповідної продукції;
- впровадження регуляторних санкцій.

Зауважимо, що суб'єкт фармацевтичного ринку може деякий час функціонувати задовільно, а зазначені недоліки стають очевидними лише тоді, коли система «піддається напрузі», наприклад, збільшується навантаження або відбувається значна подія, як-от, відкликання ЛЗ.

Реалізація. Застосування картографування процесів (див. Розділ 1 Настанови 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції» [7]), щоб допомогти визначити пов'язані завдання, кількість персоналу та якість його підготовки, необхідну в конкретному випадку.

Принцип 2.2. Уповноважена особа (Responsible Person). Дистриб'ютор має призначити уповноважену особу (Responsible Person). Уповноважена особа (Responsible Person) повинна відповідати кваліфікаційним вимогам та усім умовам, передбаченим чинним законодавством України. Є бажаним науковий ступінь з фармацевтичних наук. Уповноважена особа (Responsible Person) повинна мати належну компетенцію та досвід; вона повинна пройти навчання з GDP й мати відповідні знання.

Оптова торгівля, зберігання і дистрибуція ЛЗ підлягають суворому законодавчому регулюванню, яке охоплює всі аспекти діяльності з оптової торгівлі. У зв'язку з цим, украй важливо для компаній користуватися послугами уповноваженої особи (Responsible Person), яка знається на законодавстві та в змозі здійснювати й контролювати вимоги.

Переваги. Знання уповноваженої особи (Responsible Person) допоможуть забезпечити дотримання вимог НДП, забезпечивши таким чином дистрибуцію продукції пацієнтам у належному стані, на додаток до основних вимог, які висуваються до ліцензування оптової торгівлі.

Ризики:

- призначення уповноваженої особи є ліцензійною вимогою для оптових компаній, отже, без такої особи оптова компанія не відповідає законодавству та ризикує втратити (не отримати) ліцензію на провадження господарської діяльності;
- не маючи кваліфікованої уповноваженої особи, компанія не дотримується вимог НДП і перебуває за межами законодавчих вимог, що може вплинути на якість продукції та загрозувати безпеці пацієнтів.

Імплементація. Потрібно ретельно чітко продувати призначення уповноваженої особи, тому що це призначення залежить від розміру компанії, склад-

ності послуг та класів продуктів, що беруть участь. У невеликій компанії з невеликим обсягом продукції власник ліцензії (Marketing Authorization Holder) може бути уповноваженою особою. Наприклад, в ЄС можлива ситуація призначення уповноваженої особи на неповний робочий день (якщо це відповідає законодавчим вимогам відповідної держави-члена ЄС). У великого дистриб'ютора з великою кількістю відокремлених виробничих дільниць потрібно буде виділити спеціальну уповноважену особу, яка не залежна від поточних щоденних обов'язків, а також чітко визначити делеговані їй обов'язки. Визначена відповідальна особа повинна демонструвати глибоке розуміння ЛЗ і знання НДП.

До ключових сфер знань та досвіду зазначеної уповноваженої особи належать:

знання:

- умови зберігання/вимоги до різних видів фармацевтичної продукції;
- базове розуміння шляхів деградації та профілів стабільності фармацевтичної продукції;
- законодавство про НДП та відповідні настанови;
- вимоги до складів, програм контролю та моніторингу температури, урахування картогування і кваліфікацію складських приміщень;
- системи управління якістю та ефективне управління ними;
- управління продукцією, поверненою з ринку/скаргами/відкликаннями;
- ризики, пов'язані з підробленими ЛЗ;
- створення технічних угод (з якості) з субпідрядниками;
- законодавство про ЛЗ;
- аудит;

досвід:

- виконання процедур з комплектації замовлень/пакування замовлень та принципів FEFO (First Expiry First Out – перший прийшов – перший пішов);
- оброблення скарг та запитів клієнтів;
- активне залучення до регуляторних інспекцій НДП;
- внутрішній аудит для моніторингу фармацевтичної системи якості (ФСЯ), а також, можливо, зовнішні аудити, що охоплюють різні етапи процесу дистрибуції;
- процеси затвердження постачальників та замовників;
- створення/ведення/аудиту документації та записів, пов'язаних із забезпеченням відповідності НДП.

Компетентні регуляторні органи оцінюватимуть досвід осіб, запропонованих як уповноважена особа. Якщо уповноважена особа буде мати досвід роботи в мережі оптової дистрибуції менше одного року, то ймовірність прийняття такої особи на зазначену посаду мінімальна.

Вимога. Уповноважена особа (Responsible Person) повинна виконувати свої обов'язки особисто; з нею має бути постійний зв'язок. Уповноважена особа (Responsible Person) може делегувати обов'язки, але не відповідальність.

Деякі основні види діяльності, здійснювані оптовими компаніями, вимагають ініціативи уповноваженої особи, наприклад, під час відкликання товару або надання дозволу екстреного постачання ЛЗ (у неробочий час), тому важливо, щоб уповноважена особа була доступна за необхідності.

Переваги. Наявність доступної уповноваженої особи або контактної особи, яка буде її замінити, допомагає забезпечити ефективне управління операціями й будь-якими інцидентами, що можуть статися. Наявність заступника уповноваженої особи також є підґрунтям для планування правонаступництва в компанії.

Ризики. Якщо уповноважена особа не доступна для управління інцидентами, то рішення, прийняті іншими, некомпетентними особами, можуть не відповідати вимогам НДП і поставити під загрозу безпеку пацієнтів (юридична відповідальність) та ліцензію компанії, за яку уповноважена особа несе адміністративну відповідальність.

Імплементация:

- призначення особи, яка буде замінювати уповноважену особу в разі відсутності;
- створення та впровадження офіційної посадової інструкції для уповноваженої особи та її заступника;
- навчання заступника у визначеній ролі, урахувавши й НДП, та забезпечення документування навчання;
- регулярне залучення заступника до діяльності уповноваженої особи, у тому числі й до аудиту;
- створення переліку контактів, зокрема номерів телефону уповноваженої особи та заступника, керівного директора компанії, менеджера з маркетингу та іншого вищого керівництва компанії;
- забезпечення віддаленого доступу уповноваженої особи до електронних систем компанії.

Вимога. Для уповноваженої особи (*Responsible Person*) має бути письмова посадова інструкція, де визначено її повноваження щодо прийняття рішень відповідно до її обов'язків. Підприємство з оптової торгівлі має надати уповноваженій особі (*Responsible Person*) певні повноваження, ресурси та права, необхідні для виконання її обов'язків.

Роль уповноваженої особи є життєво важливою позицією в діяльності оптового дистриб'ютора, тому необхідно визначити її обов'язки та рівень повноважень для уникнення будь-якої плутанини.

Переваги: забезпечення письмового визначення ролі й обов'язків уповноваженої особи дозволяє як керівництву оптового дистриб'ютора, так і самій уповноваженій особі зрозуміти очікування від цієї позиції.

Ризики:

- без визначення ролі та обов'язків уповноваженої особи ключові завдання та заходи з НДП можуть не виконуватись або виконуватись неналежним чином;
- оптовий дистриб'ютор може подумати, що уповноважена особа займається необхідною діяльністю, тоді як уповноважена особа вважає, що це завдання виконує інший працівник компанії, що призводить до прогалин у забезпеченні відповідності оптового дистриб'ютора вимогам НДП;

- у випадку, якщо в контракті з уповноваженою особою відсутня посадова інструкція, ймовірність виникнення прогалин у дотриманні вимог НДП збільшується, що може поставити під загрозу й уповноважену особу, і компанію;
- відсутність делегування повноважень від вищого керівництва уповноваженій особі може призвести до прийняття керівництвом ключового рішення стосовно якості без консультації з уповноваженою особою.

Імплементация. У посадовій інструкції уповноваженої особи повинен міститися перелік обов'язків, детально описаних у Настанові з НДП (Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 «Лікарські засоби. Належна дистриб'юторська практика» [7]), а також будь-які інші види діяльності компанії, призначені для неї. Копія організаційної структури компанії може також бути додатком до посадової інструкції для визначення місця і ролі уповноваженої особи в структурі управління оптового дистриб'ютора, з переліком повноважень щодо прийняття рішень, які вона має право не узгоджувати з вищим керівництвом.

Посадову інструкцію уповноваженої особи потрібно переглядати й оновлювати, якщо відбуваються зміни в характері бізнесу або планове внесення змін до ліцензії.

Щоб уповноважена особа належним чином виконувала обов'язки та несла відповідальність, оптовий дистриб'ютор повинен забезпечити її відповідними ресурсами. Рівень необхідних ресурсів буде залежати від розміру та складності оптового дистриб'ютора та операцій, що їх проводять. До елементів, що їх варто враховувати для цього аналізу, належать:

діяльність:

- закупівлі;
- продаж;
- зберігання;
- дистрибуція (власними силами або через субпідрядників);
- імпорт/паралельний імпорт;
- експорт;
- повернення;

продукція:

- асортимент продукції (перелік продукції);
- обсяг продукції (кількість обробленої продукції);
- категорії товарів (наприклад, холодний ланцюг, контрольовані ЛЗ);
- класи продукції (стерильні/нестерильні, рідкі/м'які/тверді форми, медичні гази);
- неліцензовані ЛЗ/спеціальні препарати;
- виробничі дільниці:*
- кількість виробничих дільниць;
- типи виробничих дільниць (тільки дистрибуція, зберігання і обіг).

Вимога. Уповноважена особа (*Responsible Person*) повинна виконувати свої обов'язки таким чином, щоб забезпечити можливість підприємству з оптової торгівлі довести відповідність вимогам GDP та виконання обов'язків щодо обслуговування населення.

Відповідність НДП є базовою вимогою ліцензійних умов для оптових компаній. Оскільки уповноважену особу призначають для створення та підтримання

умов відповідності компанії вимогам НДП, необхідно, щоб уповноважена особа мала змогу продемонструвати досягнення цієї відповідності.

Переваги. Діяльність щодо документування операцій є важливою умовою дотримання НДП, але документування також забезпечує чіткий аудиторський слід дій, здійснених під час виконання дистриб'юторської діяльності, – коли їх було здійснено та ким. Окрім надання належних доказів здійснення діяльності в певний момент часу, документально підтверджені записи є корисними для проведення досліджень щодо відхилень і аналізу першопричин відхилень.

Ризики. Відсутність документування проведених операцій може призвести до недостатньої простежуваності, неможливості проведення розслідувань і навчання на попередніх помилках. Компанія не зможе продемонструвати відповідність вимогам НДП.

Імплементація. Будь-яку діяльність, виконувану уповноваженою особою, має бути описано в письмових процедурах, форми яких є частиною ФСЯ. Процедури повинні визначати, яка діяльність є необхідною, коли вона потрібна, хто несе відповідальність, як її треба здійснювати і що саме потрібно задокументувати. Використання контрольованих форм/шаблонів, пов'язаних з письмовою процедурою, допомагає забезпечити послідовне надання необхідної інформації.

Обов'язки уповноваженої особи (Responsible Person) передбачають:

I) Забезпечення впровадження та функціонування системи управління якістю. Для цього уповноважена особа повинна бути достатньою мірою залучена до фармацевтичної системи якості (ФСЯ) з метою забезпечення постійного дотримання НДП, особливо стосовно запропонованих змін.

Якщо уповноважена особа не може брати участь у засіданнях, присвячених огляду ФСЯ з боку вищого керівництва, то необхідно забезпечити отримання нею результатів наради для розгляду й затвердження.

II) Зосередження на управлінні дозвоільною діяльністю та на точності і якості протоколів. Уповноважена особа має переконатися, що володіє детальною процедурою видання дозволу на реалізацію та системою документації, що її супроводжує. Уповноважена особа має розробити процедуру перевірки записів на точність та якість. Деякі регуляторні органи можуть дозволити делегування цих перевірок належним чином навченому персоналу; однак відповідальність за перевірку точності ведення записів залишатиметься за уповноваженою особою.

III) Забезпечення впровадження та функціонування початкової та подальшої програм навчання. Уповноважена особа, як правило, несе відповідальність (залучена) за створення програм навчання в оптовій компанії. Вона може ініціювати в компанії розробку «матриці навчання», у якій можуть бути визначені вимоги до процесу навчання для кожної

посадової особи в компанії. Уповноважена особа повинна проводити певні навчання в компанії, оскільки це важливий спосіб отримати зворотний зв'язок щодо різних аспектів ФСЯ. Записи стосовно проведеного навчання потрібно переглядати під час внутрішніх аудитів (самоінспекцій), а уповноважена особа має повідомляти вищому керівництву про наявні прогалини або затримки у виконанні навчальних планів.

IV) Координування та швидке виконання будь-якої операції з відкликання ЛЗ. Уповноважена особа має ключову роль у будь-якій операції відкликання та забезпечує головну комунікацію і координування між оптовою компанією, регуляторними органами та постачальниками/замовниками. У процедурі відкликання має бути детально викладено процес відкликання та обов'язки уповноваженої особи.

V) Забезпечення ефективного розгляду відповідних рекламацій клієнтів (одержувачів). У великих компаніях уповноважена особа може особисто розглядати всі скарги щодо якості продукції. У більших компаніях уповноважена особа поінформована про наявність скарг щодо якості продукції і залучена до розгляду всіх підтверджених суттєвих скарг щодо якості продукції і скарг, які можуть стосуватися фальсифікованих продуктів. Вона також має періодично переглядати тенденції (тренди) щодо скарг, щоб переконатися у власній обізнаності про рівень та частоту звернень клієнтів зі скаргами.

Уповноважена особа повинна розробити технічні угоди (угоди з якістю) з кожним власником ліцензії на оптову (роздрібну) торгівлю, де визначено типи скарг з критеріями щодо інформування і розгляду, зокрема часові рамки щодо реагування та надання звітності. Особливо важливо, щоб будь-які скарги на якість ЛЗ, повідомлення про побічні реакції та ефекти були негайно надіслані до спеціалістів відповідного власника ліцензії на виробництво ЛЗ (власника респіраторного посвідчення на ЛЗ).

VI) Забезпечення процедури затвердження постачальників та клієнтів (одержувачів). Уповноважена особа має розробити письмову процедуру, що визначає процес оцінювання (перевірки) сумлінності постачальників та замовників з посиланням на доступну в національному масштабі інформацію. Регуляторний статус і постачальників, і клієнтів може змінюватися, й уповноважені особи повинні мати систему для розуміння того, як інформацію про зміну регуляторного статусу постачальників і клієнтів буде отримано вчасно на національному рівні для забезпечення відповідного оновлення бази даних оптової компанії. Заходи з перевірки регуляторного статусу постачальників і замовників мають бути внесені до регулярних внутрішніх аудитів для забезпечення постійної впевненості в тому, що система працює.

VII) погодження будь-яких субдоговірних робіт, що можуть вплинути на GDP. Уповноважена особа

повинна бути залучена до вибору, аудиту та затвердження будь-якої субпідрядної діяльності та підписання відповідної технічної угоди/угоди з якості.

VIII) Забезпечення регулярного проведення самоінспекцій відповідно до заздалегідь складеної програми здійснення необхідних коригувальних заходів. Уповноважена особа має підготувати щорічну програму проведення самоінспекцій у компанії та особисто брати участь у внутрішніх аудитах (самоінспекціях), наприклад, які охоплюють ділянки з високим та / або низьким рівнем відповідності вимогам НДП. Рекомендовано, щоб уповноважена особа пройшла навчання з аудиту.

IX) Зберігання відповідних протоколів щодо делегування будь-яких обов'язків. Повсякденні делеговані завдання повинні бути визначені у відповідних процедурах. Делегування завдання, що не визначено в процедурі, необхідно офіційно задокументувати. Записи повинні містити досить детальну інформацію – що, хто, коли і у який термін, щоб не виникало непорозумінь.

X) Прийняття рішень щодо остаточного розташування повернутої, непридатної (бракованої), відкликаної або фальсифікованої продукції. Уповноважена особа має розробити процедуру, що визначає критерії остаточної утилізації повернутих, відхилених, відкликаних або підроблених продуктів. Це ключова роль для уповноваженої особи, і всі прийняті рішення повинні бути обґрунтованими та задокументованими.

XI) Схвалення будь-якого повернення до дозволеного для продажу запасу. Критерії прийняття повернення на запас повинні визначатися в порядку,

заснованому або на деталях у технічній угоді з власником реєстраційного посвідчення (ліцензії на виробництво), або з посиланням на нормативний документ. Ці стандарти можуть передбачати оцінку будь-яких можливих фальсифікацій та умов транспортування, зокрема дані про температуру.

Якщо здійснені перевірки зазначили, що певні повернення можуть бути затверджені для повернення на склад, уповноважена особа повинна детально переглянути кожну ситуацію, впевнитися, що це прийнятно, та особисто схвалити цю операцію.

XII) Забезпечення дотримання всіх додаткових вимог, що висуває чинне законодавство України стосовно певної продукції. Це ключова частина ролі уповноваженої особи – забезпечення обізнаності стосовно вимог щодо певних видів продукції (наркотичні, психотропні, ЛЗ, одержувані з донорської крові та плазми, біологічні, радіофармацевтичні засоби). Уповноважена особа повинна мати легкий доступ до веб-сайтів або інших джерел інформації, які надають попередження про будь-які запропоновані зміни до законодавства, що могли б вплинути на будь-який ЛЗ однієї з цих категорій.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Запропонований детальний аналіз дозволить мінімізувати ризики та помилки, що можуть призвести до негативного впливу на якість лікарських засобів. Детально досліджено призначення уповноваженої особи дистриб'юторської компанії, вимоги, що висуваються до неї, знання і досвід, якими вона повинна володіти. Визначено переваги й ризики управління персоналом дистриб'юторської компанії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. *Official Journal of the European Union*. 1.3.1994. C 63. P. 4.
- 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*. 28.11.2001. L 311. P. 67.
- Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. *Official Journal of the European Union*. 8.3.2013. C 68. P. 1.
- 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*. 1.7.2011. L 174. P. 74.
- WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. *WHO Technical Report Series*. 2006. № 937. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf?jsessionid=7D8679C6E2BBEC27B350D3E7C87B1951?sequence=1.
- Recommendations on validation master plan in stall at ion and operation al qualification non-sterile process validation cleaning validation. *PIC/S*. 2007. PI 006-3. 26 p.
- Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2014 / Вид. офіц. Київ : МОЗУ, 2014. 51 с.
- Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-5.0:2008. Вид. офіц. Київ : МОЗУ, 2009. 18 с.
- Лікарські засоби. Належна практика дистрибуції: Настанова СТ-Н МОЗУ 42-1.0:2014. Вид. офіц. Київ : МОЗУ, 2014. 46 с.
- Лікарські засоби. Належна виробнича практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. Вид. офіц. Київ : МОЗУ, 2016. 357 с.
- TRS 1025 - Annex 7: Good storage and distribution practices for medical products. *WHO Technical Report Series*. 2020. № 1025. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-7-gdp-medical-products>.

REFERENCES

- Guidelines on Good Distribution Practice of medicinal products for human use. (1.3.1994). *Official Journal of the European Union*, C 63, 4.
- 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. (28.11.2001). *Official Journal of the European Union*, L 311, 67.
- Guidelines of 7 March 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. (8.3.2013). *Official Journal of the European Union*, C 68, 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. (1.7.2011). *Official Journal of the European Union, L 174, 74.*
5. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. (2006). *WHO Technical Report Series, 937.* Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43443/WHO_TRS_937_eng.pdf;jsessionid=7D8679C6E2BBEC27B350D3E7C87B1951?sequence=1.
6. Recommendations on validation master plan in stall at ion and operation al qualification non-sterile process validation cleaning validation. (2007). PIC/S, *PI 006-3*, 26 p.
7. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2014). *Nastanova ST-N MOZU 42-5.0:2014 "Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii"*. Kyiv, 51.
8. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2009). *Nastanova ST-NMOZU 42-5.0:2008 "Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii"*. Kyiv, 18.
9. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2014). *Nastanova ST-NMOZU 42-1.0:2014 "Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii"*. Kyiv, 46.
10. Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy. (2016). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2016 "Likars'ki zasoby. Nalezna praktyka dystrybutsii"*. Kyiv, 357.
11. TRS 1025 - Annex 7: Good storage and distribution practices for medical products. (2020). *WHO Technical Report Series, 1025.* Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/trs-1025-annex-7-gdp-medical-products>.

Відомості про автора:

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

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Information about author:

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

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Сведения об авторе:

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

E-mail: gdp@ukrmedcert.org.ua

Надійшла до редакції 14.12.2020 р.

N. Dubinina, I. Tishchenko, N. Filimonova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Features of teaching the fundamental and optional subjects to foreign applicants for higher education at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy

Aim. To generalize the experience in teaching the fundamental and optional subjects at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, find new methodological and pedagogical techniques in order to optimize the assimilation of basic medical concepts and skills among foreign applicants for higher education.

Materials and methods. Within the framework of this study the modern data on methods and aids in teaching were studied, approaches to teaching the disciplines of the biomedical profile, such as “Microbiology with the basics of immunology” as a fundamental subject, and disciplines “Epidemiology of diseases” and “Tropical infections” as optional subjects for foreign applicants for higher education at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy were systematized and analyzed.

Results and discussion. The discipline “Microbiology with the basics of immunology” refers to the fundamental disciplines of the biomedical profile, which is studied by foreign applicants for higher education of the pharmaceutical faculty. At the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy various modern methodological techniques are used when conducting lectures, practical classes and seminars. In the educational process modern methods of teaching, monitoring and assessing knowledge are widely used in the form of a computer survey that involves foreign students in the process of mastering computer technologies aimed at forming their knowledge; it helps to successfully solve educational problems within the classroom setting. The widespread use of the test control of knowledge is an important means of increasing the effectiveness of the educational process. The inclusion of interactive forms in the educational process relieves the nervous load of students, makes it possible to change the forms of activity, switch attention to the key issues of the topic of the lessons. It is also methodologically interesting to conduct practical classes in the form of a discussion abstract conference, as well as the use of role-playing games. All this allows an objective assessment of the student’s preparation for the lesson, develops communication skills, creative thinking, an active life position, the ability to formulate thoughts using professional terms, forms public speaking skills, forms stereotypes of professional behavior and their correction in communication.

Conclusions. In recent years, the Ukrainian education system has been undergoing modernization of the learning process. Constant changes open up the need for each teacher to search for such pedagogical technologies that will motivate students, will make them interested in studying the discipline. This is especially true for such a category of students as foreign students. Thus, for the successful formation of effective educational activities of foreign students it is necessary to have modern educational and methodological literature, creative organization of the students’ independent work aimed at the wide use of active teaching methods (group discussions, business games), the effective work with information, setting and solving scientific practical problems, the participation of teachers and students in joint research work.

Key words: *forms of teaching; applicants for higher education; practical lessons; teaching methods; microbiology; innovative methods*

Н. В. Дубініна, І. Ю. Тіщенко, Н. І. Філімонова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Особливості викладання фундаментальних і факультативних дисциплін для іноземних здобувачів вищої освіти на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету

Мета. Узагальнення досвіду викладання обов'язкових і факультативних дисциплін на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології, пошук нових методологічних і педагогічних прийомів для оптимізації засвоєння базових медичних понять і навичок іноземними здобувачами вищої освіти.

Матеріали та методи. У межах цього дослідження було вивчено сучасні дані про методи та засоби навчання, систематизовано та проаналізовано підходи до викладання іноземним здобувачам вищої освіти на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету дисциплін медико-біологічного профілю – «Мікробіологія з основами імунології» як предмета обов'язкового і «Епідеміологія хвороб» та «Тропічні інфекції» як предметів за вибором.

Результати та їх обговорення. Дисципліна «Мікробіологія з основами імунології» належить до фундаментальних дисциплін біомедицинського профілю, що вивчають іноземні здобувачі вищої освіти фармацевтичного факультету. На кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету використовують різні сучасні методичні прийоми під час проведення лекцій, практичних і семінарських занять. У навчальному процесі широко застосовують сучасні методи навчання, контролю і оцінки знань у вигляді комп'ютерного опитування, що залучає іноземних студентів до процесу освоєння комп'ютерних технологій, спрямованих на формування знань, і допомагає успішно розв'язувати навчальні завдання під час аудиторних занять. Широке використання тестового контролю знань – важливий засіб підвищення ефективності навчального процесу. Залучення інтерактивних форм у навчальному процесі знімає нервову навантаження студентів, дає можливість змінити форми діяльності, зосередити увагу на ключових питаннях теми занять. Також методично цікавим є проведення практичних занять у вигляді дискусійної реферативної конференції та використання рольових ігор. Все це дозволяє об'єктивно оцінити підготовку студента до заняття, розвиває комунікативні навички, творче мислення, активну життєву позицію, вміння формулювати думку з використанням професійних термінів, формує навички публічних виступів, стереотипи професійної поведінки та їх корекцію у спілкуванні.

Висновки. Протягом останніх років українська система освіти зазнає модернізації процесу навчання. Постійні зміни відкривають перед кожним педагогом необхідність пошуку таких педагогічних технологій, що будуть мотивувати учнів, дозволять зацікавити їх у вивченні дисципліни. Особливо це стосується такої категорії здобувачів вищої освіти, як іноземні студенти. Отже, для успішного створення ефективної навчальної діяльності іноземних здобувачів вищої освіти необхідна наявність сучасної навчально-методичної літератури, креативна організація самостійної роботи, що спрямована на широке використання активних методів навчання (групових дискусій, ділових ігор), ефективна робота з інформацією, постановка й розв'язання науково-практичних проблем та участь викладачів і студентів у спільній науково-дослідній роботі.

Ключові слова: форми навчання; здобувачі вищої освіти; практичні заняття; методика викладання; мікробіологія; інноваційні методи

Н. В. Дубинина, І. Ю. Тищенко, Н. І. Філімонова

Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

Особенности преподавания фундаментальных и факультативных дисциплин для иностранных соискателей высшего образования на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета

Цель. Обобщение опыта преподавания обязательных и факультативных дисциплин на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии, поиск новых методологических и педагогических приемов для оптимизации усвоения базовых медицинских понятий и навыков у иностранных соискателей высшего образования.

Материалы и методы. В рамках настоящего исследования были изучены современные данные о методах и средствах обучения, систематизированы и проанализированы подходы к преподаванию иностранным соискателям высшего образования на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета дисциплин медико-биологического профиля – «Микробиология с основами иммунологии» как предмета обязательного и «Эпидемиология болезней» и «Тропические инфекции» как предметов по выбору.

Результаты и их обсуждение. Дисциплина «Микробиология с основами иммунологии» относится к фундаментальным дисциплинам биомедицинского профиля, которые изучаются иностранными соискателями высшего образования фармацевтического факультета. На кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета используются различные современные методические приемы при проведении лекций, практических и семинарских занятий. В учебном процессе широко используются современные методы обучения, контроля и оценки знаний в виде компьютерного опроса, который вовлекает иностранных студентов в процесс освоения компьютерных технологий, направленных на формирование их знаний, что помогает успешно решать учебные задачи во время аудиторных занятий. Широкое использование тестового контроля знаний – важное средство повышения эффективности учебного процесса. Включение интерактивных форм в учебный процесс снимает нервную нагрузку студентов, дает возможность изменить формы деятельности, сосредоточить внимание на ключевых вопросах темы занятий. Также методически интересным является проведение практических занятий в виде дискуссионной реферативной конференции, использование ролевых игр. Все это позволяет объективно оценить подготовку студента к занятию, развивает коммуникативные навыки, творческое мышление, активную жизненную позицию, умение формулировать мысль с использованием профессиональных терминов, навыки публичных выступлений, формирует стереотипы профессионального поведения и их коррекцию в общении.

Выводы. На протяжении последних лет украинская система образования претерпевает модернизацию процесса обучения. Постоянные изменения открывают перед каждым педагогом необходимость поиска таких педагогических технологий, которые будут мотивировать соискателей высшего образования, позволят заинтересовать их в изучении дисциплины. Особенно это касается такой категории учащихся, как иностранные соискатели. Таким образом, для успешного формирования эффективной учебной деятельности иностранных граждан, получающих высшее образование в нашем университете, необходимо наличие современной учебно-методической литературы, креативная организация их самостоятельной работы, направленная на широкое использование активных методов обучения (групповых дискуссий, деловых игр), эффективная работа с информацией, постановка и решение научно-практических проблем, участие преподавателей и соискателей высшего образования в совместной научно-исследовательской работе.

Ключевые слова: формы обучения; соискатели высшего образования; практические занятия; методика преподавания; микробиология; инновационные методы

Introduction. The National University of Pharmacy has been teaching foreign citizens for more than half a century; every year more and more students come to us to receive training of a high professional level and become a competitive specialist in their country.

According to the Ministry of Education of Ukraine, about 48 thousand foreign students study at various higher educational institutions of Ukraine [1].

Foreign students are trained in Ukraine on the basis of the state "Regulations on the admission of foreigners to study in higher educational institutions". Foreign citizens are admitted to higher educational institutions without restrictions on racial, political, religious, social or ethnic grounds, on the basis of international state treaties and contracts concluded directly with individuals and legal entities [2].

Training of foreign students in higher educational institutions has many features. Among them, we can note the change in the usual way of life in psychological, moral, spiritual and cultural aspects. Foreign students adapt to the lifestyle in a new country, people around them, the norms of behavior in the student collective and at the university, peculiarities of an independent life away from their families and the need to rationally manage a budget, organize life, learn to cope with the language barrier, productively organize preparation for classes in a higher school. The adaptation period for foreign students sometimes drags on for several years, coinciding with the period of studying the most difficult basic, theoretical disciplines [3]. Often there is poor preparation in specialized and special subjects, the lack of independent work skills, difficulties in taking notes of lectures, working with textbooks and other sources of information, which makes it difficult to provide high-quality education [4].

Thus, there is a need to create the optimal conditions for the painless integration of foreign students into the student life, the university education system. At the same time, it is necessary to form such a system of relationships that will allow them to freely and comfortably operate in a foreign country, obtaining relevant pharmaceutical and medical knowledge, professional skills of the international level. For this purpose, it is necessary to make the right choice in selecting methods and teaching aids [5].

The **aim** of our work was generalization of the experience of teaching fundamental and optional subjects at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, the search for new methodological and pedagogical techniques to optimize the assimilation of basic medical concepts and skills among foreign applicants for higher education.

Materials and methods. Within the framework of this study the modern data on methods and aids in teaching were studied, approaches to teaching the disciplines of the biomedical profile, such as "Microbiology with the basics of immunology" as a fundamental subject, and disciplines "Epidemiology of diseases" and "Tropical infections" as optional subjects for foreign applicants for higher education at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy were systematized and analyzed.

Results and discussion. The National University of Pharmacy has been training pharmacy specialists for foreign countries since 1960. To date, more than 5000 Masters of Pharmacy have been trained for 80 countries of the world, including for the CIS countries.

Students begin their studies at the Preparatory Department of the University, and when studying at the University, academic groups are formed mainly by country of origin.

The discipline "Microbiology with the basics of immunology" refers to the fundamental disciplines of the biomedical profile, which is studied by foreign applicants for higher education of the pharmaceutical faculty in the second and third years according to the standard program and curriculum, on which basis the working program has been developed. The course "Microbiology with the basics of immunology" consists of lecture hours, practical classes and hours for independent extracurricular work of students in accordance with the credit-modular training system. The program for the discipline for foreign and Ukrainian students is identical in the number of hours for practical classes, lectures and independent extracurricular work of students [5].

The discipline "Tropical infections" refers to the subjects of the choice of students of the Faculty of Pharmacy in the second and third years according to the model program and curriculum, on which basis the working program has been developed. The course "Tropical infections" consists of lecture hours, seminars and hours for independent extracurricular work of students in accordance with the credit-modular training system.

The course "Tropical infections" was created at the Department especially for the existing contingent of foreign students of the National University of Pharmacy. It includes the up-to-date information on the causative agents of the most common and epidemically significant diseases of viral, bacterial, protozoal and parasitic nature.

The academic discipline "Epidemiology of infectious diseases" is also an optional subject, it provides the acquisition of theoretical knowledge and skills, as well as practical skills, with an in-depth study of the role of biological and socio-economic factors in the development of the epidemic process, methods of epidemiological research.

For foreign students, mastering these two disciplines is relevant taking into account the geography of the countries from which they came.

Understanding the etiology of tropical infections, the characteristics of pathogens, the mechanisms of occurrence, spread and transmission of bacterial, viral and protozoal infections gives future graduates the opportunity to predict the spread of infectious diseases. Students study the spread of the disease over time (by years, months, weeks, days), across the territory and among different groups of the population (age, sex, professional, household, ethnic), get an idea of the development of recommendations for the prevention and control of infections; as a result, they can determine the medical and socio-economic significance of the disease and its place in the structure of the pathology of the population.

The course "Microbiology with the basics of immunology" previously studied provides students with the basic

knowledge in general and specific microbiology, which allows them to consciously and reasonably study “Tropical infections” and “Epidemiology of infectious diseases”. These disciplines include diseases that are most common in the regions where our foreign students come from; thus, they are very interested in mastering these subjects, assessing their high importance for their future profession and for their work at home where these infections occur.

The knowledge gained at the Department of Microbiology, Virology and Immunology provides students with relevant and necessary knowledge regarding the origin and spread of emergent and re-emerging infections, which are becoming more and more common today.

Teaching in groups of foreign students requires a careful organization of the educational process. While conducting classes teachers must take into account the difficulties in overcoming language barriers, the texts of lectures, the presentation of the topic material and checking of the material assimilation are adapted for perception and do not contain complex speech patterns, carry scientific information in a clear, concise form, at the same time, the vocabulary of foreign students is enriched [6].

The manuals used at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy include questions for students, a set of typical test problems, a list of practical skills that a student must learn, advice on paper design and literature that a student can use in self-preparation. The manuals also contain tables, diagrams and figures [1, 6].

For the professional training of pharmacists when studying the discipline “Microbiology with the basics of immunology” the students’ attention is focused on the presentation of the following topics in the section “General microbiology”: “Morphology and biology of viruses”, “Phytopathogenic microorganisms. Microbial contamination of drugs”, “The infection studies”, “Antimicrobial chemotherapy”, “The immunity studies”, “Immunobiological preparations”, “Immunity reactions”. When studying the section “Special Microbiology” the key questions in mastering the material are: antigenic properties of pathogens, their resistance, mechanisms and routes of infection transmission, the basics of pathogenesis, as well as methods of diagnosis, prevention and treatment of major diseases included in the program [5, 7].

On the basis of studying the subject “Microbiology with the basics of immunology” foreign students continue to study infectious diseases of tropical countries. In the study of the discipline “Tropical infections” a special attention is paid to the study of issues of epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of infectious and parasitic diseases of the tropics. Moreover, students gain in-depth knowledge about the epidemiological features of infectious diseases and current anti-epidemic measures in the conditions of epidemics and pandemics of our time by studying the discipline “Epidemiology of Diseases”.

For effective study of disciplines at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the National University of Pharmacy, various modern methodological techniques are used in conducting lectures, practical classes, seminars and extracurricular work.

Practical work is presented by classical methods of microbiological diagnosis and is an important stage in mastering the discipline, consolidating the knowledge and mastering the skills of microbiological research; it helps to better understanding and mastering the material of the topic. Therefore, depending on the topic of the lesson, students prepare micropreparations from bacteria, and fungi; study nutrient media and the nature of growth of microorganisms on them; conduct and register serological reactions; determine the microbiological purity of non-sterile medicines, sterility of medicines; the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs by various methods. Students also learn to prepare an inactivated vaccine, titrate the serum and calculate its strength. In classes on special microbiology demonstration drugs applied for immunoprophylaxis and etiotropic therapy are used [8].

A special attention is paid to the observance of safety rules when working with microorganisms. In this regard, at the first practical lesson, safety instructions are given, and during the training process the mandatory control over compliance with the rules is carried out.

Practical classes help the teacher to understand the individual characteristics of each student; taking them into account in the future it is possible to adjust the student’s skills and abilities, allowing students to demonstrate their achievements [9].

In the process of overcoming the language barrier, an important factor is constant feedback between the teacher and students, which provides the necessary pace of explanation. It is often slower than usual in a class with Ukrainian students. Time constraints make it necessary for the teacher to highlight the most important issues on the topic for oral discussion [7].

The effectiveness of practical and seminar classes largely depends on the level of training of students. The organization and conducting of classes with foreign students are based on the principle of an individual approach to each student. It is provided by the use of tasks of different difficulty levels in the classroom, a special attention is paid to the application of visual aids and technical teaching aids [10].

At the beginning of the practical lesson, a teacher highlights the relevance of the topic, motivates students to master it. This takes into account the geographical spread of infectious diseases, which causative agents are being studied, and the home country of the students. This greatly motivates students to study the main symptoms of the disease, the principles of laboratory diagnosis and prevention. In practical classes, students actively work with the teacher, and ask questions (including the vocabulary used). In order to form basic knowledge from the first days of the study at the Department of Microbiology, Virology and Immunology, a special attention is paid to creating a dictionary of special terms. This makes it easier to memorize the basic definitions, promotes a better understanding of the topic, forms the basis for mastering the material of the subsequent sections, allows the use of the acquired knowledge in further studies and professional activities, and contributes to this. In practical classes in microbiology, we also use methods

that are typical for teaching a language, namely writing terms and phrases on the board, reading them out loud [7, 9].

In the process of overcoming the language barrier it is important to establish constant feedback between the teacher and students, and it provides the necessary pace of explanation. It is often slower than usual in a class with Ukrainian students. The limited time of the practical lesson makes it necessary for the teacher to highlight the most important issues on the topic for oral discussion.

In the classroom, the complex control of knowledge is used: traditional control through oral questioning, assessment of the practical work implementation, as well as the ability to analyze research results and draw conclusions [6, 11].

Thus, at the Department of Microbiology, Virology, Immunology, especially for foreign students, taking into account all their features, a manual has been created for the independent work and self-preparation for practical classes. In full, the manual presents training sessions according to the thematic plan with the mandatory tasks included in them in the process of self-training. Using this publication a student can get acquainted with the goals and the preparation plan for each lesson, check the level of his knowledge with the help of test questions, prepare for the upcoming practical work in the laboratory. In addition, the study guide contains a lot of new material on the course of microbiology, which harmoniously complements the lecture material and is included in the heading "Additional material for the lesson".

Also, especially for foreign students, a special edition "Microbiology in Schemes and Tables", which includes concisely and colorfully illustrated material on general and special microbiology, has been developed. Schemes and tables enable students to clearly visualize the main, key aspects of each topic, help to actualize and systematize the knowledge gained in lectures and when studying the basic educational literature [7, 10].

For the purpose of systematic preparation for classroom studies and control of the independent work the workbooks for the disciplines studied are successfully used at the Department. The sections of the workbook follow the thematic outline of the study material in the curriculum of the course "Microbiology with the basics of immunology" and "Tropical infections". The structure of the workbook may differ depending on the content of the subject studied, the degree of its complexity, the need for recording. The workbooks in disciplines are structured and have: a thematic plan of practical lessons; rules for working in the bacteriological laboratory; material for practical lessons on topics that provide for the mandatory fulfillment of tasks for self-preparation and the student's practical work in the current lesson, which includes filling in schemes, tables, completion of drawings. Tasks for each topic are structured in such a way that a student can use visual and mechanical memory, logic, sequentially performing drawings, filling in schemes and tables. A teacher necessarily controls the correctness of filling in the workbook, a special attention is paid to the registration of the protocol for the practical lesson and,

if necessary, indicates the shortcomings. The use of the workbook improves the quality of education, increases the efficiency of the educational process [6].

In the educational process modern methods of teaching, monitoring and assessing knowledge are widely used in the form of a computer survey that involves foreign students in the process of mastering computer technologies aimed at forming their knowledge; it helps to successfully solve educational problems within the classroom setting [7, 12].

The widespread use of the test control of knowledge in practical and final lessons is an important means of increasing the effectiveness of the educational process. The discipline "Microbiology with the basics of immunology" is one of the eight compulsory disciplines included in the licensed exam "KROK-1" introduced in the universities of Ukraine for students of the medical profile. In this regard, at each lesson test tasks compiled by the "KROK-1" examination type are used, being the key to a positive passing of this examination by students.

The use of educational videos created by teachers and students at our Department for practical classes also contributes to the cognitive activity of foreign students [6, 7].

The organization and conducting of practical classes with foreigners at our Department is based on the principle of the individual approach to each student, and it is provided by the use of tasks of different levels of complexity in the classroom. Moreover, the effectiveness of a practical lesson largely depends on the level of training of students. Therefore, an important link in the educational and methodological work of the Department is the organization of self-preparation of students for classes [4], which is carried out using educational and methodological literature, technical teaching aids, the possibility of obtaining individual advice from a teacher [5, 10].

An important means of developing the students' cognitive activity is a lecture, which has an educational value. At lectures, to assimilate better the material by foreign students, teachers choose the optimal forms of presenting the material in the form of multimedia presentations, schemes, graphological structures, drawings, educational films; all these forms facilitate the perception of the new material, activates the work of several analyzers (visual, auditory, motor) of each student. At lectures, teachers use an active presentation of the material, asking questions on the topic of the lecture, involving students in the discussion [6, 9]. As in practical classes, the pace of presentation of the material and the use of comprehensible vocabulary is very important (it is often necessary to write the terms on the board for easy understanding). This allows a student to ask questions on the topic of the lecture, as well as to answer the questions of the lecturer himself.

This form of work allows better assimilation of the lecture material, develops logical thinking and improves the student's vocabulary [7, 13].

Technical teaching aids solve problems, such as intensifying the educational process, increasing interest and motivation for learning, introducing such means into the educational process that would transfer the students' knowledge

to a higher level of assimilation, and providing a rational system for monitoring the student's cognitive and creative activity [6].

To intensify education, foreign students are engaged in the work of the student scientific society. Not every student is capable and willing to engage in scientific work, but interesting research topics can attract anyone. Research work is carried out annually under the supervision of teachers – scientific advisers; the research results are published in the form of abstracts and scientific articles [7, 9]. At the same time, the skills of research, scientific activity, and oratory are being developed. The results of fruitful scientific work at the Department of Microbiology, Virology and Immunology of National University of Pharmacy were the defense of four Ph.D. theses in the specialty "Microbiology" by foreign graduates of our University.

The pace of modern progress inevitably affects the learning processes, and to implement numerous communicative aspects of education, a continuous update of the "learning technologies" in the modern methods of education and teaching is required [2, 3]. The fundamental principles of teaching at the present stage are awareness, activity of students under the supervision of a teacher, visualization of teaching; combination of various methods and aids depending on the tasks and content of training [4]. This is due to the need to move from informative forms and methods of teaching to active ones, with the search for opportunities for the synthesis of theoretical knowledge of students and their practical needs [10].

A high level of competence in any of the areas is already insufficient for successful activities in the modern conditions of informatization and globalization. Modern education without the use of interactive methods and multimedia technologies is practically impossible. Interactive learning, from our point of view, provides an educational load of practical classes since it teaches us to work in a team, listening to the opinions of friends, helps to establish emotional contacts between students. At the same time, such significant communication and learning skills as creativity, freedom of expression, the value of individuality, an active life position, democracy and mutual respect are developed, the solidity of knowledge and high motivation are provided [5, 14]. The most promising is an interactive method that can be introduced in practical classes, such as a role play [15, 16].

Being a method of the interpersonal communication (purposeful enhanced intersubjective interaction) between students and a teacher, interactive teaching methods create the optimal conditions for an educational environment, which is characterized by the interaction of participants, equality of their arguments, openness, the possibility of mutual evaluation, promotes the involvement of all members of the group in the educational process. The inclusion of interactive forms in the educational process relieves the nervous load of students, makes it possible to change the forms of activity, switch attention to the key issues of the topic of the lessons [6].

The use of role-playing games allows an objective assessment of the student's preparation for the lesson, develops communication skills, creative thinking, an active life position, the ability to formulate a thought using professional terms, public speaking skills, forms stereotypes of professional behavior and its correction in commu-

nicating with others [15]. Situational tasks are of particular importance in teaching microbiology for foreign students. The situational tasks proposed make it possible to use the knowledge accumulated in the process of self-preparation [14] applicable to specific practical situations, develop the ability to reason, stimulate the students' desire to understand the mechanisms and the essence of the processes being studied, and not mechanically memorize definitions and classifications, allow to clearly represent the stages and results of the microbiological research conducted [5,7].

It is also methodologically interesting to conduct practical classes in the form of a discussion abstract conference. Following the plan, a student can build his abstract message based on the use of educational and additional literature, Internet resources. When presenting the material, the student presents it in a visual form using multimedia technologies [13, 14]. The conference participants listen to the report, after that they ask questions on the material heard, and all students and the teacher are involved in this process. At the end of the conference, the best speaker is selected among all the speakers, the results are summed up, and conclusions are drawn.

From our point of view, this type of activity makes it possible to maximally reveal such personal qualities of students as communication skills, mobility, responsibility, oratory. In addition, the ability to abstract the material develops, as well as the skills of public speaking, the ability to defend the own point of view and present their ideas are refined.

Conclusions and prospects of further research.

Over the past years, the Ukrainian education system has been undergoing modernization of the learning process. Constant changes open up the need for each teacher to search for such pedagogical technologies that will motivate students, will make them interested in studying the discipline. This is especially true for such a category of students as foreign students.

The teacher's task is to attract students so that in modern conditions they can gain new knowledge with interest and passion, evaluate joint work and their personal achievements, and, most importantly, demonstrate high results in the discipline being studied.

The creation of an innovative educational environment is a prerequisite for new generation standards [6, 8]. The modern teacher must teach the future specialist to be ready for the conditions of a rapidly changing world, which allows looking at the optimization of the educational process in a new way. The need to form the competence "to teach to learn consciously" radically changes the nature of the relationship between a teacher and students, requiring rethinking of the existing teaching methods.

Thus, for the successful formation of effective educational activities of foreign students it is necessary to have modern educational and methodological literature, creative organization of the students' independent work aimed at the wide use of active teaching methods (group discussions, business games), the effective work with information, setting and solving scientific practical problems, the participation of teachers and students in joint research work.

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

REFERENCES

1. Гуменна А. В., Бліндер О. О., Ротар Д. В. Особливості викладання мікробіології іноземним студентам українською мовою. *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3. С. 109–113. DOI: <https://doi.org/10.22141/2312-413x.3.12.2016.81724>.
2. Bulakh I. Ye., Volosovets O. P., Voronenko Yu. V. The quality management system of medical education in Ukraine: monograph. Donetsk : ART-PRES, 2003. 212 p.
3. Проблемы адаптации зарубежных студентов. *Медико-биологические, культурологические и психолого-педагогические аспекты адаптации зарубежных студентов* : материалы II Всерос. науч. конф., г. Волгоград, 17-18 окт. 2001 г. Волгоград : Перемена, 2001. 189 с.
4. Kiyaschuk T. V., Selezneva V. N. Theoretical and practical aspects of social and psychological support of foreign students in learning activities : tutorial. 2009. 88 p.
5. Ефремова Н. Н., Медведова О. А., Мухина А. Ю. Особенности методологических подходов в преподавании микробиологии на международном факультете. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 5.
6. Шляхи вдосконалення викладання медичної мікробіології іноземним студентам / В. П. Ширококов та ін. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014. № 22. С. 229–233.
7. Островцова С. А. Роль смешанной формы преподавания микробиологии в развитии коммуникативных навыков у иностранных студентов. *Современные технологии в преподавании. Методики исследования микроорганизмов* : материалы межвуз. конф. с междунар. участием, г. Гродно, 31 март. 2017 г. Гродно : ГрГМУ, 2017. С.15–17.
8. Voronenko Yu. V. The definition of quality criteria in a system of continuous professional development of doctors and pharmacists based on the concept of loans. *Med. Osvita*. 2007. № 3. p. 11–15.
9. Соколова Т. Н. Мотивационные подходы в обучении студентов общим принципам и специальным приемам при работе с микроорганизмами на практических занятиях. *Современные технологии в преподавании. Методики исследования микроорганизмов* : материалы межвуз. конф. с междунар. участием, г. Гродно, 31 март. 2017 г. Гродно : ГрГМУ, 2017. С. 17–19.
10. Байгужина С. К., Шамбилова Н. А., Николаева А. Б. Особенности проведения практических занятий на кафедре микробиологии. *Медицина и экология*. 2016. № 1 (71). С. 106–108.
11. Sladkih I. A. Ethnopsychological aspect of adaptation US-students in Ukraine. *Проблеми та перспективи формування національної гуманітарно-технічної еліти* : зб. наук. праць. Харків : НТУ ХПІ, 2008. № 18 (22). С. 259–272.
12. Бутенко И. А. Что привлекает студентов в учебном процессе? *Alma Mater (Вестник высшей школы)*. 2000. № 2. С. 21–25.
13. Лобань Г. А., Звягольская И. Н., Полянская В. П. Информационно-методическая поддержка изучения предмета на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия». *Biomedical and biosocial anthropology*. 2014. № 22. С. 226–229.
14. Медведь А. В. Управляемая самостоятельная работа студентов как вид активизации познавательной деятельности студента. *Современные технологии в преподавании. Методики исследования микроорганизмов* : материалы межвуз. конф. с междунар. участием, г. Гродно, 31 март. 2017 г. Гродно : ГрГМУ, 2017. С. 13–14.
15. Педагогика и психология высшей школы : учеб. пособие / ред. М. В. Буланова-Топоркова. Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. 544 с.
16. Столяренко Л. Д. Основы психологии : учеб. пособие. 8-е изд., перераб. и доп. Ростов-на-Дону: Феникс, 2003. 671 с.

REFERENCES

1. Humenna, A. V., Blinder, O. O., Rotar, D. V. (2016). *Aktual'naia infektolohiia*, 3, 109–113. doi: <https://doi.org/10.22141/2312-413x.3.12.2016.81724>.
2. Bulakh, I. Ye., Volosovets, O. P., Voronenko, Yu. V. (2003). *The quality management system of medical education in Ukraine*. Donetsk: ART-PRES, 212.
3. Problemy adaptatsii zarubezhnykh studentov. (2001). Proceeding from Mediko-biologicheskie, kul'turolohicheskie i psikhologo-pedagogicheskie aspekty adaptatsii zarubezhnykh studentov: *materialy II Vseros. nauch. konf. (17-18 okt. 2001 g.)*. Volgograd: Peremena.
4. Kiyaschuk, T. V., Selezneva, V. N. (2009). *Theoretical and practical aspects of social and psychological support of foreign students in learning activities*.
5. Yefremova, N. N., Medvedeva, O. A., Mukhina, A. Yu. (2018). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia*, 5.
6. Shyrobokov, V. P., Paliy, H. K., Vovk, I. M., Prokopchuk, Z. M. (2014). *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 229–233.
7. Ostrovtsova, S. A. (2017). Proceeding from *Sovremennye tekhnologii v prepodavanii. Metodiki issledovaniia mikroorhanizmov: materialy mezhvuzovskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (31 marta 2017 g.)*. (pp. 15–17). Grodno: GrGMU.
8. Voronenko, Yu. V. (2007). *Medychna Osvita*, 3, 11–15.
9. Sokolova, T. N. (2017). Proceeding from *Sovremennye tekhnologii v prepodavanii. Metodiki issledovaniia mikroorhanizmov: materialy mezhvuzovskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (31 marta 2017 g.)*. (pp. 17–19). Grodno: GrGMU.
10. Baihuzhyna, C. K., Shambilova, N. A., Nikolaeva A. B. (2016). *Meditsyna i ekolohiia*, 1 (71), 106–112.
11. Sladkih, I. A. (2008). *Problemy ta perspektivy formuvannia natsional'noi humanitarno-tekhnichnoi elity*, 18 (22), 259–272.
12. Butenko, I. A. (2000). *Vestnik vysshei shkoly*, 2, 21 25.
13. Loban', G. A., Zviahol'skaia, I. N., Polianskaia, V. P. (2014). *Biomedical and biosocial anthropology*, 22, 226–229.
14. Medved', A. V. (2017). Proceeding from *Sovremennye tekhnologii v prepodavanii. Metodiki issledovaniia mikroorhanizmov: materialy mezhvuzovskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem (31 marta 2017 g.)*. (pp. 13–14). Grodno: GrGMU.
15. Bulanova-Toporkova, M. V. (Ed.). (2002). *Pedagogika i psikhologiia vysshei shkoly*. Rostov-na-Donu: Feniks, 554.
16. Stoliarenko, L. D. (2003). *Osnovy psikhologii*. (8-e izd., pererab. i dop.). Rostov-na-Donu: Feniks, 671.

Information about authors:

Dubinina N., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: dubininanata13@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6830>

Tishchenko I., Candidate of Biology (Ph.D.), associate professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: irina2okt@gmail.com.

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6206-3259>

Filimonova N., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: megiddo@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>

Відомості про авторів:

Дубініна Н. В., кандидатка мед. наук., доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: dubininanata13@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6830>

Тіщенко І. Ю., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: irina2okt@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6206-3259>

Філімонова Н. І., докторка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: megiddo@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>

Информация об авторах:

Дубинина Н. В., кандидат мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: dubininanata13@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0022-6830>

Тищенко И. Ю., кандидат биол. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: irina2okt@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6206-3259>

Филимонова Н. И., доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: megiddo@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>

Надійшла до редакції 14.12.2020 р.

С. П. Свірська

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Сучасний стан та перспективи розробки м'яких лікарських форм на основі видів родини Шорстколисті

М'які лікарські форми становлять вагомий частку в структурі лікарських препаратів як аптечного, так і промислового виготовлення. Мазі на рослинній основі є невід'ємною складовою означеної групи. Види родини Шорстколисті (*Boraginaceae*) є джерелом біологічно активних речовин, застосовуваних для лікування запальних процесів усіх шарів шкіри, м'язової тканини, сухожиль та суглобів.

Мета дослідження. Проаналізувати дані щодо сучасного стану розробки м'яких лікарських форм на основі видів родини Шорстколисті та визначити перспективи розвитку цього напрямку.

Матеріали та методи. Аналіз наукових баз даних, зокрема Abdata Pharma-Daten-Service, BioMed Central, Scopus; наукової періодики України – НБУВ та ін.

Результати та їх обговорення. У результаті аналізу даних Інформаційного фонду «Державний реєстр лікарських засобів України» виявлено, що в Україні зареєстровано лікарські засоби лише на основі живокосту лікарського (*Symphytum officinale* L.). У країнах-учасниках ЄС також зареєстровано м'які лікарські форми лише з живокостом лікарським, за винятком Греції, де є мазі з алканою фарбувальною, і Франції, де є субстанції для виготовлення мазей з медункою темною та воловиком лікарським. На фармацевтичному ринку США представлено значну кількість м'яких гомеопатичних лікарських форм із живокостом лікарським, проте наявні також мазь та супозиторії з огірочником лікарським і гель з незабудкою польовою, а на фармацевтичному ринку Бразилії – крем «Acheflan» на основі кордії вербеновидної. Науковці європейських та азійських країн проводять дослідження мазей з *Cordia myxa* L., *Cordia obliqua* Willd., *Heliotropium indicum* L., *Arnebia euchroma* Rolye. (Johnst.), *Onosma dichroanthum* Boiss, *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb, *Ehretia microphylla* Lam., *Anchusa officinalis* L.

Висновки. Серед м'яких лікарських форм на основі видів родини Шорстколисті значно переважають гомеопатичні середники. На фармацевтичному ринку поряд з препаратами живокосту лікарського є лікарські засоби та активні субстанції з огірочником лікарським, незабудкою польовою, алканою фарбувальною, медункою темною, воловиком лікарським та кордією вербеновидною. Проводяться активні дослідження уже наявних засобів із живокостом лікарським та розробка і вивчення нових м'яких лікарських форм з видами родів Арнебія, Геліотроп, Кордія, Громовик, Еретія та Воловик. З огляду на вищенаведене перспективними видаються подальші дослідження для створення ефективних та максимально безпечних засобів на основі видів родини Шорстколисті.

Ключові слова: мазь; гель; крем; родина Шорстколисті; живокіст лікарський

S. Svirska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The current state and prospects of the development of soft dosage forms with *Boraginaceae* species

Soft dosage forms make up a significant segment in the structure of medicines both pharmaceutical and industrial production. Herbal ointments are an integral part of this group. Species of the *Boraginaceae* family are the source of biologically active substances used to treat inflammatory processes of all layers of the skin, muscle tissue, tendons and joints.

Aim. To determine data on the current state of the development of soft dosage forms based on species of the *Boraginaceae* family and identify further prospects for studies in this area.

Materials and methods. The scientific databases, in particular Abdata Pharma-Daten-Service, BioMed Central, Scopus, scientific periodicals of Ukraine – Vernadsky National Library of Ukraine, etc., were analyzed.

Results and discussion. As a result of the data analysis of the Information Fund "State Register of Medicines of Ukraine" it has been found that only medicines with comfrey (*Symphytum officinale* L.) are registered in Ukraine. In the EU countries, only soft dosage forms with comfrey are registered, with the exception of Greece where there are ointments with *Alkanna tinctoria* (L.) Taush, and France where there are substances for the production of ointments with *Pulmonaria obscura* Dumort. and *Anchusa officinalis* L. There are many soft homeopathic dosage forms with comfrey at the US pharmaceutical market; however, there are ointments and suppositories with *Borago officinalis* L. and a gel with *Myosotis arvensis* (L.) Hill. At the Brazilian pharmaceutical market there is the cream "Acheflan" based on *Cordia verbenacea* DC. The European and Asian scientists study ointments with *Cordia myxa* L., *Cordia obliqua* Willd., *Heliotropium indicum* L., *Arnebia euchroma* Rolye. (Johnst.), *Onosma dichroanthum* Boiss, *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb, *Ehretia microphylla* Lam., *Anchusa officinalis* L.

Conclusions. Homeopathic products predominate among the soft dosage forms based on *Boraginaceae* species. At the pharmaceutical market, along with comfrey drugs, there are medicines and active substances with *Borago officinalis*, *Myosotis arvensis* (L.) Hill, *Alkanna tinctoria* (L.) Taush, *Pulmonaria obscura* Dumort., *Anchusa officinalis* L. and *Cordia verbenacea* DC. There is an active research of the existing products with comfrey, as well as the development and study of new soft dosage forms with species of *Arnebia*, *Heliotropium*, *Cordia*, *Onosma*, *Ehretia* and *Anchusa* genus. Taking the above into account the further research for creating effective and safe drugs based on the *Boraginaceae* species is promising.

Key words: ointment; gel; cream; *Boraginaceae* family; comfrey

С. П. Свирская

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Современное состояние и перспективы разработки мягких лекарственных форм на основе видов семейства Бурачниковые

Мягкие лекарственные формы составляют весомую долю в структуре лекарственных препаратов как аптечного, так и промышленного изготовления. Мази на растительной основе являются неотъемлемой составляющей данной группы. Виды семейства Бурачниковые (*Boraginaceae*) являются источником биологически активных веществ, применяемых для лечения воспалительных процессов всех слоев кожи, мышечной ткани, сухожилий и суставов.

Цель исследования. Установить данные о современном состоянии разработки мягких лекарственных форм на основе видов семейства Бурачниковые и определить дальнейшие перспективы в развитии этого направления.

Материалы и методы. Анализ научных баз данных, в частности Abdata Pharma-Daten-Service, BioMed Central, Scopus; научной периодики Украины – НБУВ и др.

Результаты и их обсуждение. В результате анализа данных Информационного фонда «Государственный реестр лекарственных средств Украины» установлено, что в Украине зарегистрированы лекарственные средства только на основе окопника лекарственного (*Symphytum officinale* L.). В странах-участницах ЕС также зарегистрированы мягкие лекарственные формы только с окопником лекарственным, за исключением Греции, где есть мази с алканной красильной, и Франции, где есть субстанции для изготовления мазей с медуницей темной и воловиком лекарственным. На фармацевтическом рынке США представлено значительное количество мягких гомеопатических лекарственных форм с окопником лекарственным, однако также есть мазь и суппозитории с бораго лекарственным и гель с незабудкой полевой. На фармацевтическом рынке Бразилии есть крем «Acheflan» на основе кордии вербеноподобной. Ученые европейских и азиатских стран проводят исследования мазей с *Cordia myxa* L., *Cordia obliqua* Willd., *Heliotropium indicum* L., *Arnebia euchroma* Rolye. (Johnst.), *Onosma dichroanthum* Boiss, *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb, *Ehretia microphylla* Lam., *Anchusa officinalis* L.

Выводы. Среди мягких лекарственных форм на основе видов семейства Бурачниковые преобладают гомеопатические средства. На фармацевтическом рынке наряду с препаратами окопника лекарственного имеются лекарственные средства и активные субстанции с бораго лекарственным, незабудкой полевой, алканной красильной, медуницей неясной, воловиком лекарственным и кордией вербеноподобной. Проводятся активные исследования уже существующих средств с окопником лекарственным, а также разработка и изучение новых мягких лекарственных форм с видами рода Арнебия, Гелиотроп, Кордия, Громовик, Эретия и Воловик. Учитывая вышеизложенное, перспективными представляются дальнейшие исследования для создания эффективных и максимально безопасных средств на основе видов семейства Бурачниковые.

Ключевые слова: мазь; гель; крем; семейство Бурачниковые; окопник лекарственный

Вступ. М'які лікарські форми становлять вагомую частку в структурі лікарських препаратів як аптечного, так і промислового виготовлення. Мазі на рослинній основі є невід'ємною складовою цієї групи, оскільки поряд з м'якою дією забезпечують достатню ефективність у процесі лікування і можуть поставати і як основний засіб, і як складник комплексної терапії.

Види родини Шорстколисті (*Boraginaceae*) є джерелом біологічно активних речовин, застосовуваних для лікування запальних процесів усіх шарів шкіри, м'язової тканини, сухожиль та суглобів. Ці групи біологічно активних речовин переважно виявляють антимікробну та протигрибкову дію, що дає можливість застосовувати їх за наявності запальних процесів зовнішніх покривів, супроводжуваних розвитком інфекційного процесу [1-3].

Метою роботи було проаналізувати дані щодо сучасного стану розробки м'яких лікарських форм на основі видів родини Шорстколисті та визначити подальші перспективи розвитку цього напрямку.

Матеріали та методи. Аналіз наукових баз даних, зокрема Abdata Pharma-Daten-Service, BioMed Central, Medline, PubMed Central, Scopus, SpringerOpen, Web of Science, Wiley Open Access; наукової періодики України – НБУВ, а також Інформаційного фонду «Державний реєстр лікарських засобів України».

Результати та їх обговорення. Родина Шорстколисті (*Boraginaceae*) налічує 2686 видів та 155 родів [4]. Найбільш поширеними родами є Алкана (*Alkana*), Воловик (*Anchusa*), Арнебія (*Arnebia*), Гостриця (*Asperugo*), Огірочник (*Borago*), Воцанка (*Cerithe*), Кордія (*Cordia*), Чернокорінь (*Cynoglossum*), Геліотроп (*Heliotropium*), Синяк (*Echium*), Липучка (*Lappula*), Горобейник (*Lithospermum*), Кривоцвіт (*Lycopsis*), Незабудка (*Myosotis*), Куряча сліпота (*Nonea*), Громовик (*Onosma*), Медунка (*Pulmonaria*), Чередник (*Rindera*) та Живокіст (*Symphytum*).

У результаті аналізу даних Інформаційного фонду «Державний реєстр лікарських засобів України» виявлено, що в Україні зареєстровано лікарські засоби лише на основі живокосту лікарського (*Symphytum officinale* L.): «Живокосту мазь» (ПрАТ «Фітофарм», Україна), «Живокост Артолія» (ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна), «Живокост» (ПрАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна), «Мазь Др. Тайсса з живокостом» (Др. Тайсс Натурварен ГмбХ, Німеччина), «Ревма-гель» (Дойче Хомеопаті-Уніон ДХУ-Арцнайміттель ГмбХ & Ко. КГ, Німеччина), «Гель при опіках та ранах» (ВАЛА Хайльміттель ГмбХ, Німеччина), «Траумель С», «Траумель С гель» та «Цель Т» (Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ, Німеччина) [5].

Згідно з даними офіційного порталу охорони здоров'я для німецьких фармацевтів (Offizielles Gesund-

heitsportal der deutschen Apothekerinnen) у Німеччині запропоновано м'які лікарські форми на основі живокосту лікарського (*Symphytum officinale* L.): «Kytta Geruchsneutral» та «Kytta-Schmerzsalbe» (P&G Health Germany GmbH), «Traumaplant Ch», «Traumaplant M» та «Traumaplant W» (Harras-Pharma-Curarina GmbH), «Traumaplant Schmerzcreme» (MCM Klosterfrau Vertriebsgesellschaft GmbH). Ці засоби рекомендовано використовувати при болях та набряках у колінних суглобах (гонартрози), болях у спині, синцях, травмах і розтягненнях [6].

На фармацевтичному ринку США представлено значну кількість м'яких гомеопатичних лікарських форм із живокостом лікарським (*Symphytum officinale* L.). Комплексна мазь «Terrasil Balanitis Relief (Aidance Skincare & Topical Solutions, LLC, USA) сприяє заспокоєнню та відновленню запалених особливо чутливих ділянок шкіри; мазі «Terrasil Infection Protection Wound Care Maximum Strength» та «Terrasil Skin Repair Maximum Strength» (Aidance Skincare & Topical Solutions, LLC, USA) застосовують для загоєння порізів, подряпин та незначних опіків. Гелі «Speedgel Rx» (Lake Erie Medical Dbа Quality Care Products LLC, Gensco Laboratories, LLC), «Pain And Inflammation» (The Magni Company) використовують з метою зменшення запалення та полегшення болю; гель «Black» (Natural Creations, Inc) усуває свербіж, печіння та почервоніння, набряк шкіри, сприяє лікуванню фурункулів, сильних вузлуватих висипань та бородавчастих наростів. Гелі «Trauma Relief Gel» та «Celeragesic» (Deseret Biologicals, Inc.), «Muscle Ice», «Joint And Tendon Rescue» (Peaceful Mountain, Inc.), «Injury Topical» (Bioactive Nutritional, Inc.), «Trauma Plus Gel» (Energie, Inc.), «Traulevium Pain Relief Gel» Medical (Technology Products, Inc.), «Phytogel» (Energetix Corp), «Ohm Skin Healing Gel», (Ohm Pharma Inc.) та креми «Ohm Muscle And Joint Pain Relief», «Ohm Skin Healing Cream» (Ohm Pharma Inc.) рекомендовано для полегшення перенапруження, розтягнення, болю в суглобах, лікування ударів, синців, вивихів. Мазь «Traulevium» (Medical Technology Products, Inc.) застосовують для полегшення болю в м'язах та суглобах. Крем «Wellheal» (Proximity Capital Partners LLC Dbа Asutra) допомагає зменшити потенційне інфікування при незначних порізах і потертостях, його використовують для тимчасового полегшення свербіжу, для загоєння ран. Гель «Soothing Respiratory Rub» (Integrative Healing Institute, LLC) рекомендовано для розтирань при закладенні носа, кашлі та надлишку мокротиння. Бальзам «Baby Balm» допомагає полегшити біль і почервоніння, викликані пелюшковим дерматитом, зволожує суху шкіру, полегшує симптоми екземи та псоріазу [7].

Згідно з даними репозитарію National Drug Codes Information (NDC List, США) зареєстровано гомеопатичну мазь «Quercus Borago» та супозиторії «Quercus Borago Adult Size» (Uriel Pharmacy Inc., США), до складу яких входить огірочник лікарський (*Borago officinalis* L.). Зазначені засоби рекомендовано для лікування геморою. Гомеопатичний гель «Ohm Drainage Lymphatic» (Ohm Pharma Inc., США), до складу якого

входить незабудка польова (*Myosotis arvensis* (L.) Hill), зареєстровано як засіб, що сприяє відтоку лімфи, виводить токсини та покращує метаболізм [7].

На основі аналізу переліку національних реєстрів лікарських засобів у державах-членах Європейського Союзу, складеного Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency (EMA)), виявлено, що серед зареєстрованих м'яких лікарських форм на основі рослин родини Шорстколисті домінують гомеопатичні засоби з живокостом лікарським [8]. Отримані дані наведено в таблиці.

Найбільше м'яких лікарських форм із живокостом лікарським, а саме вісім, зареєстровано в Нідерландах, де вони представлені кремами та гелями. Шість засобів зареєстровано в Німеччині, по три засоби – у Бельгії, Латвії та Литві, по два – в Австрії та Словаччині. Визначено, що ці засоби рекомендовано застосовувати для полегшення болю та симптомів, пов'язаних з травмами (спортивні травми, розтягнення зв'язок, вивихи, синці), при запальних і дегенеративних процесах опорно-рухового апарату та шкіри (тендовагініт, бурсит, епікондиліт, періартрит лопатки), тазостегнового й колінного суглобів та хребта (артроз, поліартроз, спондилоартроз) [8].

У національному переліку лікарських засобів Греції є мазі на основі алкани фарбувальної (*Alkanna tinctoria* (L.) Taush) – Epouloderm ointment (Іatron Ελλάς Εταιρία Περιορισµενής Ευθύνης Δ.Τ. Ιatron Ελλάς Ε.Π.Ε. (Iatron Hellas L.T.D.) для лікування ран і виразок та Helixderm ointment (Іatron Ελλάς Μονοπροσωπη Εταιρία Περιορισµενής Ευθύνης Δ.Τ. Ιatron Ελλάς Μ.Ε.Π.Ε.) для лікування опіків, геморою, ускладнених виразок різної етіології, зокрема еритеми, вузлового періартриту тощо [8].

У Франції зареєстровано активні субстанції для гомеопатичних мазей, серед яких субстанції на основі живокосту лікарського – *Symphytum officinale* Lehning (Laboratoires Lehning), *Symphytum officinale* Boiron (Boiron), медунки темної – *Sticta Pulmonaria* Boiron (Boiron), *Sticta Pulmonaria* Lehning (Laboratoires Lehning) та воловика лікарського – *Anchusa officinalis* Boiron (Boiron) [8].

Бразильська фармацевтична компанія Ache Laboratorios розробила та вивела на фармацевтичний ринок крем «Acheflan» на основі кордії вербеновидної (*Cordia verbenacea* DC), який є ефективним при тендиніті, м'язових болях і запаленні, у тому числі при травмах – ушкодженнях зв'язок і ударах [9, 10].

Попри наявність сучасних препаратів, учені різних країн активно працюють над розробкою та дослідженням нових перспективних середників. Так, в Ірані розроблено крем на основі *Cordia myxa* L., а в Індії – гель на основі *Cordia obliqua* Willd. з протизапальною активністю [11, 12]. На основі *Heliotropium indicum* L. створено мазь, що сприяє загоєнню ран в експерименті при стрептозоцин-індукованому діабеті [13].

Також в Ірані розроблено мазь з *Arnebia euchroma* Rolye. (Johnst.). На основі подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження у 60 жінок виявлено, що застосування цієї мазі зменшує товщину

М'які лікарські форми на основі живокосту лікарського,
zareєстровані в країнах Європейського Союзу

Країна	Назва препарату	Виробник
Австрія	Dr. Böhm Schmerzgel	Apomedica Pharmazeutische Produkte GmbH, Австрія
	Traumeel Gel	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Бельгія	Flexagile Creme	Procter & Gamble Health Belgium BVBA, Бельгія
	Traumeel Gel	Heel Belgium NV, Бельгія
	Traumeel Cream	Heel Belgium NV, Бельгія
Республіка Болгарія	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Чехія	Traumeel	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Греція	Traumeel® S Ointment	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Латвія	Traumeel S ziede	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Zeel T ziede	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Rewma-Gel	Deutsche Homöopathie-Union DHU-Arzneimittel GmbH & Co. KG, Німеччина
Литва	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Zeel T	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Rewma-Gel	Deutsche Homöopathie-Union DHU-Arzneimittel GmbH & Co. KG, Німеччина
Нідерланди	A. Vogel Creme Arnicaforce	Bioforma BV, Elburg, Нідерланди
	Homeocare Exercito gel	TIMM Health Care B.V., Нідерланди
	Spiroflor® SRL Spierengewrichtsgel,	VSM Geneesmiddelen BV, Нідерланди
	Spiroflor SRL Spierengewrichtscreme	VSM Geneesmiddelen BV, Нідерланди
	Traumeel H creme	Heel Belgium NV, Бельгія
	Traumeel H Spierengewrichtsgel	Heel Belgium NV, Бельгія
	Traumeel S Spierengewrichtscreme	Heel Belgium NV, Бельгія
	Traumeel S Spierengewrichtsgel	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Trimaplant crème	Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH, Німеччина
Німеччина	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Zeel T	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Traumaplant Schmerzcreme	Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH, Німеччина
	Traumaplant	Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH, Німеччина
	Kytta Geruchsneutral	P&G Health Germany GmbH, Німеччина
	Kytta Schmerzsalbe	P&G Health Germany GmbH, Німеччина
Польща	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Португалія	Elás Cream	P&G Health Germany GmbH, Німеччина
Румунія	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
Словаччина	Traumeel S	Biologische Heilmittel Heel GmbH, Німеччина
	Traumaplant	Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH, Німеччина

Примітка. Складено за даними European Medicines Agency [8].

жиру на животі й об'єм талії при ожирінні, не викликаючи жодних побічних ефектів [14]. Спочатку на основі досліджень на 50 щурах було виявлено ефективність та безпечність мазі з *Arnebia euchroma* для загоєння ран та опіків, надалі на основі сліпого рандомізованого контрольованого дослідження у 45 пацієнтів – покращення регенерації тканин при опіку другого ступеня [15-17]. Також виявлено ефективність

мазі з громовиком двоколірним (*Onosma dichroanthum* Boiss.) у стимулюванні процесу загоєння відкритих хірургічних ран у щурів [18].

У Туреччині в результаті дослідів на тваринах виявлено ранозагоювальну активність мазі з *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb. [19].

Науковці Німеччини та Чеської Республіки проводили дослідження крему «Traumaplant» (Harras Pharma

Curarina, Німеччина), розробленого на основі *Symphytum xuplandicum* Nyman., що є природним схрещеним видом *Symphytum officinale* L. та інтродукованого *Symphytum asperum* Lerech. На основі подвійного сліпого рандомізованого контрольованого дослідження у 278 дорослих та 108 дітей віком від 3 до 12 років виявлено, що крем «Traumaplant» є ефективним та безпечним засобом для лікування травм м'яких тканин із саднами. Нетоксичність крему забезпечується використанням культивованої сировини з низьким вмістом піролізидинових алкалоїдів та способом отримання екстрактів із виходом продукту, практично або повністю вільного від них [20, 21].

Науковці Чеської Республіки у відкритому дослідженні 105 пацієнтів із порушеннями діяльності опорно-рухової системи застосовували мазь «Traumaplant® Ointment» (Harras Pharma Curarina Arzneimittel GmbH, Німеччина), що містить як діючу речовину *Symphytum peregrinum* Ledebour. (синонім *Symphytum officinale* L.). Відмічено виражений терапевтичний вплив на хронічні та підгострі симптоми, що супроводжувались переважно функціональними порушеннями та болями в м'язах [22].

В Індії на основі *Carmona retusa* (Vahl) Masam (синонім *Ehretia microphylla* Lam.) розроблено мазь, яка в експерименті на щурах прискорює процес загоєння ран шляхом стимулювання їх епітелізації [23].

На кафедрі фармації Івано-Франківського національного медичного університету розроблено склад та технологію, а також стандартизовано мазь з екстрактом воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) [24].

Воловик лікарський зростає на полях та забур'яненних місцях, переважно на малопоживних слабкихсислих ґрунтах майже по всій території України (крім Дніпровсько-Молочанської безстічної області), у степу – дуже рідко, як занесена рослина [25].

Результати досліджень гострої токсичності отриманої мазі дають підстави зарахувати її до V класу токсичності (К. К. Сидоров) – практично нетоксичні. Експериментально виявлено ранозагоювальну активність мазі з екстрактом воловика лікарського [24].

Зважаючи на доступність сировини, наявність розробленої технології одержання екстракту та мазі з екстрактом воловика лікарського, а також експериментально підтверджену їх нетоксичність та фармакологічну активність, перспективним постає створення комбінованих препаратів з екстрактом воловика лікарського [24].

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Виявлено, що в Україні зареєстровано м'які лікарські форми у вигляді мазей та гелів на основі лише одного виду родини Шорстколисті – живокосту лікарського.

2. Серед м'яких лікарських форм на основі видів родини Шорстколисті значно переважають гомеопатичні середники.

3. На фармацевтичному ринку поряд з препаратами живокосту лікарського наявні також лікарські засоби та активні субстанції з огірочником лікарським, незабудкою польовою, алканною фарбувальною, медункою темною, воловиком лікарським та кордією вербеновидною.

4. Проводяться активні дослідження наявних засобів із живокостом лікарським та створення і вивчення нових м'яких лікарських форм з видами роду Арнебія, Геліотроп, Кордія, Громовик, Етерія та Воловик.

5. З огляду на вищенаведене перспективними є подальші дослідження для створення ефективних та максимально безпечних засобів на основі видів родини Шорстколисті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Гонтова Т. М., Хворост О. П., Осолодченко Т. П. Вивчення антимікробної активності екстрактів з сировини рослин родини шорстколисті. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2011. Вип. 1. С. 307–313.
- Gharib A., Godarzee M. Determination of secondary metabolites and antioxidant activity of some boraginaceae species growing in Iran. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2016. Vol. 15, Iss. 11. P. 2459–2465. DOI: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.15>.
- Ali A., Hussain F., Shahid M. Investigation of the wound healing potential of *Onosma hispidum* root extract in rabbit models. *Progress in Nutrition*. 2015. Vol. 17, Iss. 3. P. 245–249.
- The Plant List. A working list of all known plant species. URL: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Boraginaceae/>.
- Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drz.com.ua/>.
- Offizielles gesundheitsportal der deutschen ApothekerInnen. URL: <https://www.aponet.de/wissen/arzneimitteldatenbank/suchergebnis/Beinwell/arzneimittel.html>.
- NDC List. The complete repository of National Drug Codes Information. URL: <https://ndclist.com>.
- European Medicines Agency. National registers of authorised medicines. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>.
- Topical application of Acheflan on rat skin injury accelerates wound healing: a histopathological, immunohistochemical and biochemical study / J. Perini et al. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015. Vol. 15. P. 203. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0745-x>.
- Development and validation of a quantification method for humulene and trans-caryophyllene in *Cordia verbenacea* by high performance liquid chromatography / M. Gomes et al. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2019. Vol. 29, Iss. 2. P. 182–190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.01.009>.
- Karami M., Moghimipour E., Saafi S. Preparation And Evaluation Of *Cordia Myxa* Fruit Topical Cream. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 4, Iss. 7. P. 244–253.
- Gupta R., Gupta G. Formulation Development and Evaluation of Anti-inflammatory Potential of *Cordia obliqua* Topical Gel on Animal Model. *Pharmacognosy Journal*. 2017. Vol. 9, Iss. 6. P. 93–98. DOI: <https://doi.org/10.5530/pj.2017.6s.163>.

13. Ayisha S., Baskaran K. Wound Healing Potential Of Ethanolic Leaf Extract Of Heliotropium Indicum On Excision Wound Model In Diabetic Rats. *International Journal of Phytopharmacology*. 2016. Vol. 7, Iss. 4. P. 155–158.
14. Siavash M., Naseri M., Rahimi M. Arnebia euchroma ointment can reduce abdominal fat thickness and abdominal circumference of overweight women: A randomized controlled study. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2016. Vol. 21. P. 63. DOI: <https://doi.org/10.4103/1735-1995.187347>.
15. Effect of *Arnebia euchroma* ointment on post-laser wound healing in rats / J. Aliasl et al. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2015. Vol. 17, Iss. 1. P. 41–45. DOI: <https://doi.org/10.3109/14764172.2014.968583>.
16. The Healing Effect of *Arnebia Euchroma* Ointment versus Silver Sulfadiazine on Burn Wounds in Rat / E. Nasiri et al. *World Journal of Plastic Surgery*. 2015. Vol. 4, Iss. 2. P. 134–144. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537605/>.
17. The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds : a randomized clinical trial / E. Nasiri et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2016. Vol. 189. P. 107–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.029>.
18. Histological evaluation of the effect of petroleum ether extract ointment of *Onosma dichroanthum* Boiss root on open skin wound healing in rat / Z. Amirkhani et al. *Feyz*. 2015. Vol. 19, Iss. 3. P. 190–196. URL: <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-2692-en.html>.
19. Exploring the wound healing activity of *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb. by *in vivo* models / E. Akkol et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009. Vol. 124, Iss. 1. P. 137–141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.03.019>.
20. Randomized Double-Blind Study: Wound-Healing Effects of a Symphytum Herb Extract Cream (*Symphytum xuplandicum* NYMAN) in Children / M. Barna et al. *Arzneimittelforschung*. 2012. Vol. 62, Iss. 06. P. 285–289. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308981>.
21. Staiger C. Comfrey: A Clinical Overview. *Phytotherapy Research*. 2012. Vol. 26, Iss. 10. P. 1441–1448. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.4612>.
22. Kucera M., Kálal J., Polesná Z. Effects of Symphytum Ointment on Muscular Symptoms and Functional Locomotor Disturbances. *Advances in Therapy*. 2000. Vol. 17, Iss. 4. P. 204–211. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02850297>.
23. Mageswari S., Karpagam S., Reddy G. Evaluation of wound healing activity of the plant *Carmona retusa* (Vahl) Masam., in mice. *International Journal of Integrative Sciences, Innovation and Technology*. 2015. Vol. 4, Iss. 5. P. 1–4.
24. Свірська С. П. Фармакогностичне дослідження рослин роду Воловик : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.02 / ЛНМУ ім. Д. Галицького. Львів, 2019. 24 с.
25. Грицик А. Р., Свірська С. П. Природа лікує... Рослини роду Воловик: ботанічна характеристика, склад та фармакологічна дія : монографія. Івано-Франківськ : Вид-ць Кушнір Г. М., 2017. 109 с.

REFERENCES

1. Hontova, T. M., Khvorost, O. P., Osolodchenko, T. P. (2011). *Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii*, 1, 307–313.
2. Gharib, A., Godarzee, M. (2016). Determination of secondary metabolites and antioxidant activity of some boraginaceae species growing in Iran. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15 (11), 2459–2465. doi: <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i11.15>.
3. Ali, A., Hussain, F., Shahid, M. (2015). Investigation of the wound healing potential of *Onosma hispidum* root extract in rabbit models. *Progress in Nutrition*, 17 (3), 245–249.
4. The Plant List. A working list of all known plant species. Available at: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Boraginaceae/>.
5. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>.
6. Offizielles gesundheitsportal der deutschen ApothekerInnen. Available at: <https://www.aponet.de/wissen/arzneimitteldatenbank/suchergebnis/Beinwell/arzneimittel.html>.
7. NDC List. The complete repository of National Drug Codes Information Available at: <https://ndclist.com>.
8. European Medicines Agency. National registers of authorised medicines. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/national-registers-authorised-medicines>.
9. Perini, J., Angeli-Gamba, T., Alessandra-Perini, J. (2015). Topical application of Acheflan on rat skin injury accelerates wound healing: a histopathological, immunohistochemical and biochemical study. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 203. doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0745-x>.
10. Gomes, M. V. da S., da Silva, J. D., Ribeiro, A. F., Cabral, L. M., de Sousa, V. P. (2019). Development and validation of a quantification method for humulene and trans-caryophyllene in *Cordia verbenacea* by high performance liquid chromatography. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 29, 182–190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2019.01.009>.
11. Karami, M., Moghimipour, E., Saafi, S. (2015). Preparation And Evaluation Of *Cordia Myxa* Fruit Topical Cream. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 4 (7), 244–253.
12. Gupta, R., Gupta, G. (2017). Formulation Development and Evaluation of Anti-inflammatory Potential of *Cordia obliqua* Topical Gel on Animal Model. *Pharmacog J.*, 9 (6), 93–98. doi: <https://doi.org/10.5530/pj.2017.6s.163>.
13. Ayisha, S., Baskaran, K. (2016). Wound Healing Potential Of Ethanolic Leaf Extract Of Heliotropium Indicum On Excision Wound Model In Diabetic Rats. *International Journal of Phytopharmacology*, 7 (4), 155–158.
14. Siavash, M., Naseri, M., Rahimi, M. (2016). Arnebia euchroma ointment can reduce abdominal fat thickness and abdominal circumference of overweight women: A randomized controlled study. *J Res Med Sci.*, 21, 63. doi: 10.4103/1735-1995.187347.
15. Aliasl J., Barikbin, B., Khoshzaban, F., Naseri, M., Sedaghat, R., Kamalinejad, M. et al. (2014). Effect of *Arnebia euchroma* ointment on post-laser wound healing in rats. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 17 (1), 41–45. doi: 10.3109/14764172.2014.968583.
16. Nasiri, E., Hosseinimehr, S., Azadbakht, M. (2015). The Healing Effect of *Arnebia Euchroma* Ointment versus Silver Sulfadiazine on Burn Wounds in Rat. E. *World J Plast Surg.*, 4 (2), 134–144. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4537605/>.
17. Nasiri, E., Hosseinimehr, S. J., Hosseinzadeh, A. Z., Azadbakht, M., Akbari, J., Azadbakht, M. (2016). The effects of *Arnebia euchroma* ointment on second-degree burn wounds : a randomized clinical trial / E. Nasiri et al. *Journal of Ethnopharmacology*, 189, 107–116. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.029>.

18. Amirkhani, Z., Norouzian, M., Piryaei, A., Ayatollahi, S. A., Saremi, S., Dadpay, M. (2015). Histological evaluation of the effect of petroleum ether extract ointment of *Onosma dichroanthum* Boiss root on open skin wound healing in rat. *Feyz*, 19 (3), 190–196. Available at: <http://feyz.kaums.ac.ir/article-1-2692-en.html>.
19. Akkol, E., Koca, U., Peşin, I., Yilmazer, D., Toker, G., Yeşilada, E. (2009). Exploring the wound healing activity of *Arnebia densiflora* (Nordm.) Ledeb. by *in vivo* models. *Journal of Ethnopharmacology*, 124, 137–141. doi: 10.1016/j.jep.2009.03.019.
20. Barna, M., Kucera, A., Hladíková, M., Kucera, M. (2012). Randomized Double-Blind Study: Wound-Healing Effects of a Symphytum Herb Extract Cream (*Symphytum × uplandicum* NYMAN) in Children. *Arzneimittelforschung*, 62, 285–289. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1308981>.
21. Staiger, C. (2012). Comfrey: A Clinical Overview. *Phytother. Res.*, 26 (10), 1441–1448. doi: 10.1002/ptr.4612.
22. Kucera, M., Kálal, J., Polesná, Z. (2000). Effects of Symphytum Ointment on Muscular Symptoms and Functional Locomotor Disturbances. *Advances in Therapy*, 17 (4), 204–211. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02850297>.
23. Mageswari, S., Karpagam, S., Reddy, G. (2015). Evaluation of wound healing activity of the plant *Carmona retusa* (Vahl) Masam., in mice. *International Journal of integrative Sciences, Innovation and Technology*, 4 (5), 1–4.
24. Svirská, S. P. (2019). Farmakohnostychnie doslidzhennia roslyn rodu Volovyk. *Extended abstract of candidate's thesis*. Lviv, 24.
25. Grycyk A. R., Svirská, S. P. (2017). *Pryroda likuie... Roslyny rodu Volovyk: botanichna kharakterystyka, sklad ta farmakolohichna diia*. Ivano-Frankivsk, 109.

Відомості про автора:

Свірська С. П., кандидатка фарм. наук, асистентка кафедри організації та економіки фармації і технології ліків, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: ssvirska@ifnmu.edu.ua

Information about author:

Svirská S., Candidate of Pharmacy (Ph.D), teaching assistant of the Department of Organization and Economy of Pharmacy and Technology of Drugs, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: ssvirska@ifnmu.edu.ua

Сведения об авторе:

Свирская С. П., кандидат фарм. наук, ассистент кафедры организации и экономики фармации и технологии лекарств, Ивано-Франковский национальный медицинский университет. E-mail: ssvirska@ifnmu.edu.ua

Надійшла до редакції 16.07.2020 р.

В. Д. Рыбачук, Ю. П. Ляховченко, А. Ю. Янко

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Аналіз асортименту лікарських препаратів-імуностимуляторів, представлених на ринку України

Мета дослідження. Провести аналіз зареєстрованих препаратів групи імуностимуляторів для обґрунтування доцільності створення та організації виробництва нових препаратів на основі природних глин і, зокрема, глин зеленої та жовтої.

Матеріали та методи. У роботі використано перелік лікарських препаратів, складений за офіційними джерелами інформації, який опрацювали методами узагальнення, систематизації, графічним та методами порівняльного й структурного аналізу.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз фармацевтичного ринку України щодо асортименту зареєстрованих лікарських препаратів-імуностимуляторів. Здійснено структуризацію відібраного переліку лікарських засобів за АТС-класифікацією, походженням, складом, виробничою ознакою і видом лікарської форми. За виробничою ознакою – більшість лікарських засобів вітчизняного виробництва (63,58 %). Визначено, що препарати досліджуваного сегмента випускають у вигляді твердих та рідких форм. Домінантними на вітчизняному фармацевтичному ринку є розчини для ін'єкцій та недостатньо розвиненим є асортимент твердих лікарських форм. На фармацевтичному ринку відсутні препарати цієї групи з природними глинами і, зокрема, глинами жовтою та зеленою.

Висновки. Доведено відсутність на українському ринку імуностимуляторів на основі природних глин, що свідчить про доцільність упровадження на ринок нових вітчизняних препаратів з імуностимулювальною дією на основі природних глин, зокрема глин жовтої та зеленої.

Ключові слова: фармацевтичний ринок; препарати-імуностимулятори; глини природні; глини жовта та зелена

V. Rybachuk, Yu. Lyakhovchenko, A. Yanko
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The analysis of the drug assortment of immunostimulants presented at the Ukrainian market

Aim. To analyze the registered medicines of the group of immunostimulants in order to determine the feasibility of creating and organizing the production of new drugs based on natural clays, in particular green and yellow clays.

Materials and methods. The list of medicinal products compiled from official sources of information was used in the work; it was processed by the methods of generalization, systematization, graphical method, as well as the methods of comparative and structural analysis.

Results and its discussion. The analysis of the Ukrainian pharmaceutical market concerning the range of the registered immunostimulants has been performed. Structuring of the selected list of medicines by the ATC-classification, origin, composition, production characteristic and dosage form type has been carried out. By production basis the majority of medicines are of domestic production (63.58 %). It has been determined that drugs of the segment studied are produced in solid and liquid dosage forms. Solutions for injection are prevalent at the domestic pharmaceutical market, and the range of solid dosage forms is under developed. At the pharmaceutical market, there are no drugs of this group with natural clays, in particular yellow and green clays.

Conclusions. The absence of immunostimulants based on natural clays at the Ukrainian market has been proven; it indicates the feasibility of introducing new domestic drugs with the immunostimulating action on the basis of natural clays, in particular yellow and green clays, to the market.

Key words: pharmaceutical market; immunostimulants; natural clays; yellow and green clays

В. Д. Рыбачук, Ю. П. Ляховченко, А. Ю. Янко
Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Анализ ассортимента лекарственных препаратов-иммуностимуляторов, представленных на рынке Украины

Цель исследования. Провести анализ зарегистрированных препаратов группы иммуностимуляторов для установления целесообразности создания и организации производства новых препаратов на основе природных глин, в частности, глин зеленой и желтой.

Материалы и методы. В работе использован перечень лекарственных препаратов, 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-иммуностимуляторов. Осуществлено структурирование отобранного перечня лекарственных средств по АТС-классификации, происхождению, составу, производственному признаку и виду лекарственной формы. По производственному признаку – большинство лекарственных средств отечественного производства (63,58 %). Определено, что препараты исследуемого сегмента выпускаются в виде твердых и жидких лекарственных форм. Доминантными на отечественном фармацевтическом рынке являются растворы для инъекций и недостаточно развитым является ассортимент твердых лекарственных форм. На фармацевтическом рынке отсутствуют препараты данной группы с природными глинами, в частности, глинами желтой и зеленой.

Выводы. Доказано отсутствие на украинском рынке иммуностимуляторов на основе природных глин, что свидетельствует о целесообразности внедрения на рынок новых отечественных препаратов с иммуностимулирующим действием на основе природных глин, в частности, глин желтой и зеленой.

Ключевые слова: фармацевтический рынок; препараты-иммуностимуляторы; глины природные; глины желтая и зеленая

Вступ. XXI сторіччя є також початком нової ери співіснування людини і мікросвіту. Спостерігається поява збудників нових інфекцій бактеріального та вірусного походження, а також невпинного поширення резистентних до сучасних фармацевтичних препаратів (ФП) штамів. Необхідною складовою боротьби з такими захворюваннями є стійкий імунітет, тому особливого значення на цьому етапі набувають препарати-імуностимулятори [1, 2].

Останнім часом ФП природного походження набувають дедалі більшої популярності, що підтверджує статистика ВООЗ, згідно з якою до 80 % населення планети віддає перевагу препаратам природного походження завдяки їхній практичній нетоксичності, нешкідливості, відносній доступності та ефективності. Все це робить природну сировину перспективним об'єктом дослідження з метою розробки нових ФП імуностимулювальної дії [3, 4].

Такою перспективною сировиною є природні глини, зокрема жовта та зелена. У своєму складі ці глини містять необхідні для функціонування імунної системи такі мікро- та макроелементи, як кобальт, кремній, фосфор, кадмій, залізо, мідь, сірка, йод та ін. [5, 6]. Створення ФП з цією природною діючою речовиною як альтернативи хіміопрепаратам дозволить збагатити асортимент ефективних імуностимуляторів, присутніх на фармацевтичному ринку України.

Метою статті є проведення аналізу зареєстрованих лікарських препаратів-імуностимуляторів для обґрунтування доцільності створення та організації виробництва нових вітчизняних препаратів на основі природних глин.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були зареєстровані на фармацевтичному ринку України препарати імуностимуляторів. Під час дослідження проаналізували інформацію з «Державного реєстру лікарських засобів України» щодо зареєстрованих в Україні імуностимулювальних ФП, представлених на офіційному сайті (станом на 24.10.2020 р.), та даних електронного довідника «Компендіум – лікарські препарати», а також відповідні науково-практичні публікації. Для їх опрацювання використовували методи узагальнення, систематизації, графічний та методи порівняльного й структурного аналізу [7, 8].

Результати та їх обговорення. На підставі аналізу відібраного переліку препаратів з'ясували, що

на вітчизняному ринку імуностимулятори представлені 151 позицією. Виявлено, що наявні препарати згідно з АТС-класифікацією належать до групи L03. Проаналізувавши препарати цієї групи, визначили, що найбільша кількість позицій представлена препаратами інтерферону альфа-2b рекомбінантного людини (36,42 %), ехінацеї (11,92 %) та інтерферону бета-1a людини (5,29 %). Менша кількість представлена препаратами філґрастиму (4,63 %), глатирамеру ацетату (4,63 %), бактеріальних лізатів (2,64 %), пегфілґрастиму, пегінтерферону альфа-2a, пегінтерферону альфа-2b, інтерферону бета-1b, комплексами природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини (по 1,98 %), глюкозамінілмурамілпептиду, меркуріусукорозивусу, тилорону, глутоксиму, живих атенуєваних мікобактерій штаму *Bacillus Calmette-Guerin*, бразильського підштаму Moreau та антитіл до гамма-інтерферону людини (по 1,32 %). Найменшу кількість становлять: людський гранулоцитний колонієстимулювальний фактор, леноґрастим, бластолен, інфламертин, альфа-глутаміл-триптофан натрію, натрію оксодигідроакридинілацетат, галавіт, рибонуклеїнова кислота, сухий очищений екстракт тимусу, поліодоксиній (азоксимеру бромід), протеклазид, алоферон, нагідок квітки, ніфамуртид, *Acidum lacticum 3DH*, *Penicillium glabrum* e *voluminecellulae* (lyophil., steril) D5, *Mucor racemosus* D5, *Penicillium chrysogenum* D5, *Mycobacterium bovis* БЦЖ (*Bacillus Calmette-Guerin*), *Aspergillus niger* D5, гамамеліс вірджинського (*Hamamelis virginiana* spag. Река) (по 0,66 %). Нами також зафіксовано відсутність ФП імуностимулювальної дії з природними глинами, що свідчить про перспективність освоєння цього ринкового сегмента.

Аналіз розподілу імуностимуляторів за лікарською формою (ЛФ) засвідчив (рис. 1-2), що структура лікарських форм за 5 років попередніх досліджень змінилась [9]. Наразі препарати досліджуваного сегмента випускають переважно у вигляді твердих та рідких ЛФ. Тверді ЛФ в основному представлені порошками і ліофілізатами (51,70 %), супозиторіями (24,71 %) та таблетками (16,85 %). Незначною кількістю представлені гранули (3,37 %), капсули (2,25 %) та збори (1,12 %), що свідчить про наявність перспективної можливості розширення їх кількості. Серед

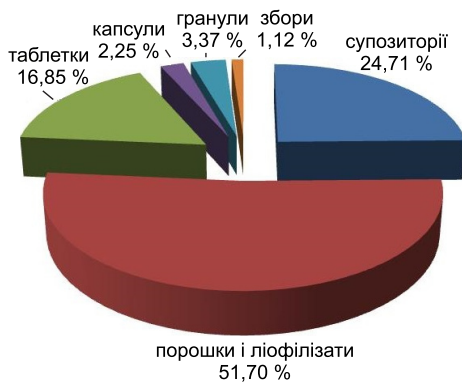


Рис. 1. Сегментація ринку імуностимуляторів (у %) групи твердих ЛФ станом на 24.10.2020 р.

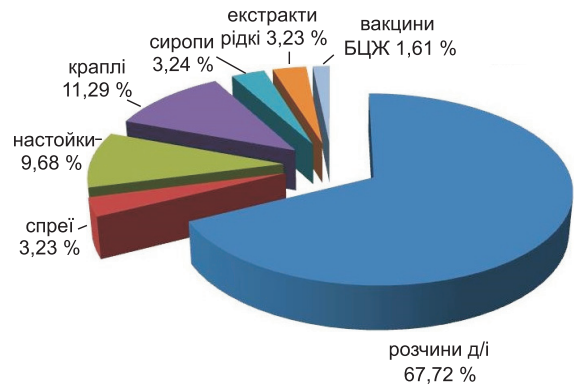


Рис. 2. Сегментація ринку імуностимуляторів (у %) групи рідких ЛФ станом на 24.10.2020 р.

рідких ЛФ головні позиції посідають розчини для ін'єкцій (67,72 %), меншою кількістю представлені краплі (11,29 %) та настойки (9,68 %). Звертає на себе увагу практична відсутність у зазначеній групі препаратів у м'яких ЛФ, що також свідчить про необхідність розвитку цього напрямку.

Аналіз розподілу препаратів-імуностимуляторів залежно від країни-виробника засвідчив, що лівова

частка з виробництва асортименту належить вітчизняним виробникам (63,58 %), а кількість закордонних препаратів становить 36,42 %. Вітчизняні препарати представлені 96 позиціями, що їх постачають на ринок 28 вітчизняних виробників (рис. 3). Цю групу складають переважно препарати для парентерального застосування у вигляді розчинів для ін'єкцій. Відповідно до отриманих даних, найбільшу кількість

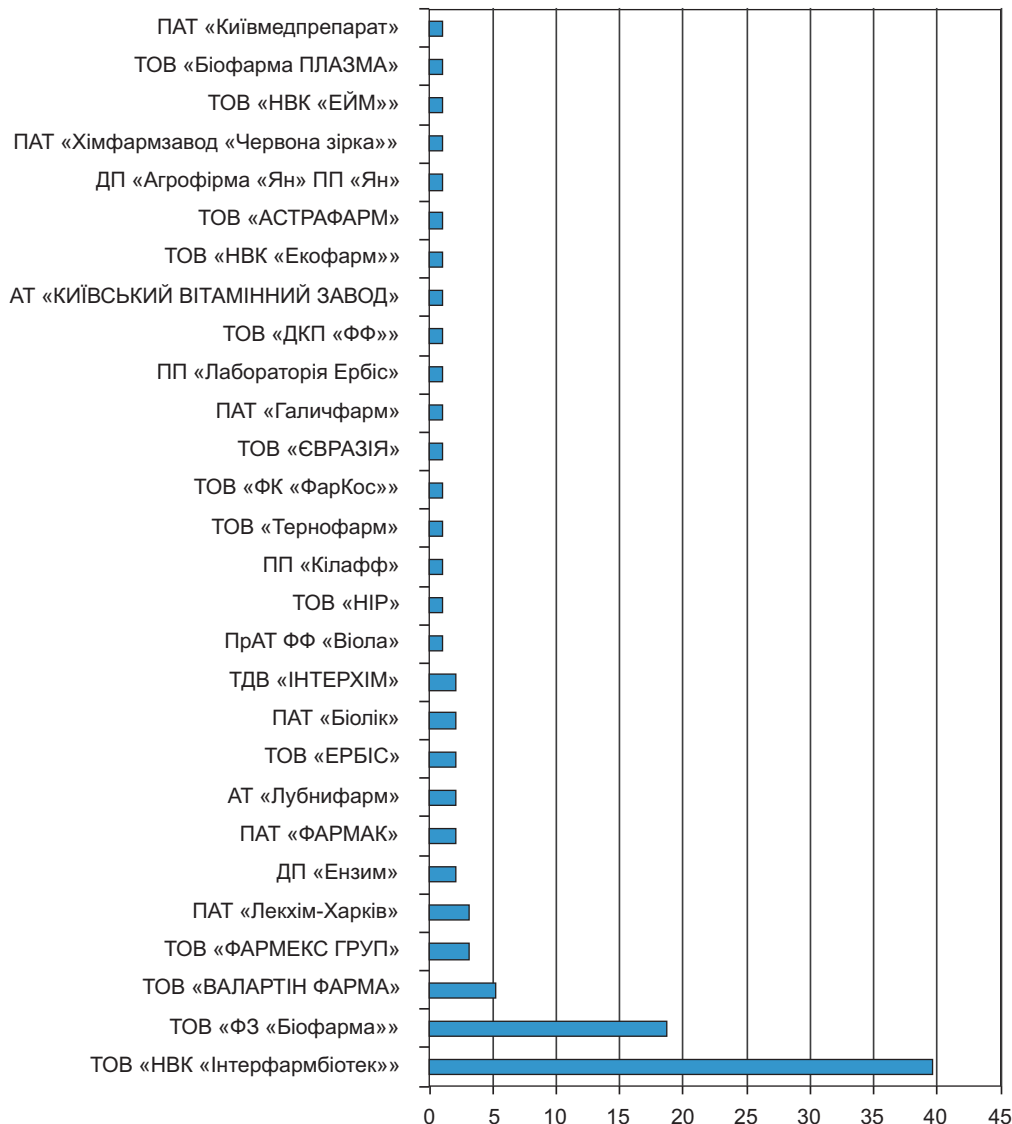


Рис. 3. Сегментація ринку вітчизняних виробників імуностимуляторів (у %) за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 24.10.2020 р.

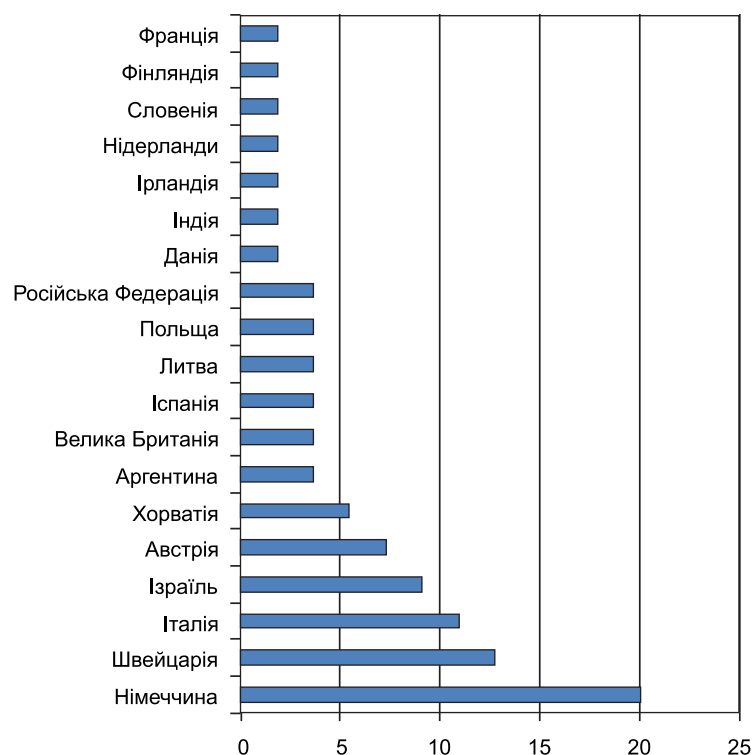


Рис. 4. Сегментація ринку зарубіжних країн-виробників імуностимуляторів (у %) за даними Державного реєстру лікарських засобів України станом на 24.10.2020 р.

препаратів з імуностимулювальною дією виготовляє ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек» (39,58 %), ТОВ «ФЗ «Біофарма»» (18,75 %) та ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА» (5,21 %). Деякі торгові назви представлені в переліку кількома виробниками, зокрема «Альфарекін» виробляють ТОВ «Науково-виробнича компанія «Інтерфармбіотек»» та ТОВ «ВАЛАРТІН ФАРМА». Препарат «ЕРБІСОЛ® УЛЬТРА-ФАРМ» та «ЕРБІСОЛ® ЕКСТРА» виготовляють ПП «Лабораторія Ербіс», ТОВ «Ербіс» та ПрАТ «Лекхім-Харків».

Як бачимо з даних, наведених на рис. 4, постачальниками імуностимулювальних ЛЗ іноземного виробництва найчастіше є фармацевтичні підприємства Німеччини (20,02 %), Швейцарії (12,73 %), Італії (10,92 %), Ізраїлю (9,1 %), Австрії (7,29 %), Хорватії (5,45 %). По 3,63 % на ринок постачають виробники з Аргентини, Великої Британії, Іспанії, Литви, Польщі та Російської Федерації. В незначній кількості (по 1,81 %) представлені виробники Данії, Індії, Ірландії, Нідерландів, Словенії, Фінляндії та Франції. На відміну від вітчизняних, закордонні препарати охоплюють весь асортимент лікарських форм, наведених на рис. 1-2.

Отже, у результаті проведеного аналізу структури вітчизняного ринку препаратів доведено відсутність на фармацевтичному ринку препаратів з імуностимулювальною дією на основі природних глини як віт-

чизняного, 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 жовтої та зеленої, у вигляді імуностимулювальних лікарських препаратів вітчизняного виробництва, що дозволить збагатити фармацевтичний ринок високо-ефективними препаратами та мінеральними добавками, здатними забезпечити високу якість профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються зниженням імунітету людини.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Розглянуто асортимент зареєстрованих в Україні лікарських препаратів з імуностимулювальною дією за АТС-класифікацією, походженням, складом, виробничою ознакою і видом лікарської форми.

2. Визначено, що із загальної кількості зареєстрованих лікарських препаратів-імуностимуляторів групи L03 «Імуностимулятори» вітчизняні складають 63,58 %, а зарубіжні –36,42 %. Вітчизняні засоби випускають переважно у вигляді рідких парентеральних ЛФ.

3. Доведено відсутність на українському ринку імуностимуляторів з природними глинами, що свідчить про доцільність упровадження на ринок нових препаратів з імуностимулювальною дією на основі природних глини і, зокрема, глини жовтої та зеленої.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Белоусов Ю. Б. Избранные лекции по клинической фармакологии. Москва : МИА, 2016. 584 с.
2. An introduction to immunology and immunopathology / R. Warrington et al. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2011. № 7. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S1>.
3. Попович В. П., Козіко Н. О., Буткевич Т. А. Огляд вітчизняного ринку імуностимулюючих лікарських засобів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23, Кн. 3. С. 661–667.
4. Prasan B. Immunosuppressants and Immunostimulants. *Pharmacology Mind Maps for Medical Students and Allied Health Professionals*. 2018. P. 649–653. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780429023859-75>.
5. Чекман И. С., Сырочая А. О., Макаров В. А. Глина: экологический, медико-биологический и культурный аспекты. Киев-Харьков : КМУ, 2017. 173 с.
6. Delfino M. T., Medeiros G. M. da Silva de, Schlindwein A. D. Green medicinal clay in the treatment of the unspecified lumbar pain: clinical trial. *Brazilian Journal Of Pain*. 2020. Vol. 3. P. 1–4. DOI: 10.5935/2595-0118.20200046.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
8. Компендиум 2020 – лекарственные препараты. URL: <https://compendium.com.ua/>.
9. Кудрик Б. Т., Тихонов О. И., Башура О. Г. Вивчення вітчизняного фармацевтичного ринку імуномодулювальних лікарських засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 5. С. 30–35.

REFERENCES

1. Belousov, Yu. B. (2016). *Izbrannyye lektsii po klinicheskoi farmakologii*. Moscow: MIA, 584.
2. Warrington, R., Watson, W., Kim, H. L. (2011). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 7, 1–8. doi: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-S1-S1>.
3. Popovych, V. P., Koziko, N. O., Butkevych, T. A. (2014). *Zb. nauk. sprats' spivrobit. NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 23 (3), 661–667.
4. Prasan, B. (2018). Immunosuppressants and Immunostimulants. *Pharmacology Mind Maps for Medical Students and Allied Health Professionals*, 1, 649–653. doi: <https://doi.org/10.1201/9780429023859-75>.
5. Chekman, I. S., Syrovaya, A. A., Makarov, V. A. (2017). *Hlina: ekolohicheskii, mediko-biologicheskii i kul'turnyi aspekty*. Kiev-Khar'kov: KMU, 173.
6. Delfino M. T., Medeiros G. M. da Silva de, Schlindwein A. D. (2020). Green medicinal clay in the treatment of the unspecified lumbar pain: clinical trial. *Brazilian Journal Of Pain*, 3, 1–4. doi:10.5935/2595-0118.20200046.
7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. (n. d.). Available at: <http://www.drlz.com.ua>.
8. Compendium – lekarstvennyye preparaty. (n. d.). Available at: <https://compendium.com.ua/>.
9. Kudryk, B. T., Tykhonov, O. I., Bashura, O. H. (2015). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5, 30–35.

Відомості про авторів:

Рибачук В. Д., кандидат фарм. 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>

Ляховченко Ю. П., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2075-2018>

Янко А. Ю., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0493-5749>

Information about the authors:

Rybachuk V., 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>

Lyakhovchenko Yu., student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2075-2018>

Yanko A., student, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0493-5749>

Сведения об авторах:

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

Ляховченко Ю. П., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения України.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2075-2018>

Янко А. Ю., студентка, Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения України.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0493-5749>

Надійшла до редакції 01.12.2020 р.

К. К. Голубцова¹, І.-М. В. Гурина-Рапінчук²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

Методичне забезпечення адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами

Мета. Метою статті є розробка методичного забезпечення управління виробничими фармацевтичними підприємствами (ВФП) України.

Матеріали та методи. До методів, застосовуваних під час дослідження, належать методи теоретичного узагальнення, аналізу та синтезу, синергетичний підхід.

Результати та їх обговорення. Побудовано організаційно-економічний механізм адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами, який здійснює свою діяльність на основі елементів, що окреслюють напрями управління діяльності суб'єктів фармацевтичної галузі, та змістовно становить собою сукупність послідовних процесів, які визначають комплексний управлінський вплив на всі об'єкти управління, що беруть участь у фінансово-господарській діяльності та забезпечують оптимізацію й ефективне використання всіх видів виробничих і економічних ресурсів. Визначено, що формування організаційно-економічного механізму адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами вимагає від підприємств фармацевтичної галузі ефективної реалізації управлінських функцій, які існують у межах етапів процесу управління на основі використання всіх елементів, з яких складається механізм.

Висновки. Зроблено висновок, що методичне забезпечення адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами дозволить господарчим суб'єктам адаптуватися до змін, розвиватися в напрямку поєднання інтересів всіх зацікавлених сторін щодо конкурентоздатності фармацевтичної промисловості України.

Ключові слова: адаптивне управління; виробниче фармацевтичне підприємство; методичне забезпечення; лікарський засіб

K. Holybtsova¹, I.-M. Gurina-Rapinchuk²

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

² Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The methodological support of adaptive management of manufacturing pharmaceutical enterprises

Aim. To develop the methodological support for management of the manufacturing pharmaceutical enterprises (MPE) of Ukraine.

Materials and methods. The methods used in the study include methods of theoretical generalization, analysis and synthesis, synergetic approach.

Results and discussion. The organizational and economic mechanism of adaptive management of MPE has been constructed. It carries out its activities on the basis of elements that determine the main directions of the organization of management of pharmaceutical entities and substantively represents a set of sequential processes determining the complex managerial impact on all management facilities involved in financial and economic activities and providing optimization and the efficient use of all types of production and economic resources. It has been determined that the formation of organizational and economic mechanism of adaptive management of manufacturing pharmaceutical companies requires pharmaceutical companies to effectively implement management functions that exist within the stages of the management process based on the use of all elements of the mechanism.

Conclusions. It has been concluded that the methodological support of adaptive management of manufacturing pharmaceutical enterprises will allow businesses to adapt to change, develop in the direction of combining the interests of all stakeholders on the competitiveness of the pharmaceutical industry of Ukraine.

Key words: adaptive management; manufacturing pharmaceutical enterprise; methodological support; medicinal product

K. K. Golubtsova¹, I.-M. V. Gurina-Rapinchuk²

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

Методическое обеспечение адаптивного управления производственными фармацевтическими предприятиями

Цель. Целью статьи является разработка методического обеспечения управления производственными фармацевтическими предприятиями (ПФП) Украины.

Материалы и методы. К методам, используемым в исследовании, принадлежат методы теоретического обобщения, анализа и синтеза, синергетический подход.

Результаты и их обсуждение. Построен организационно-экономический механизм адаптивного управления производственными фармацевтическими предприятиями, который осуществляет свою деятельность на основе элементов, определяющих направления управления деятельности субъектов фармацевтической сферы, и содержательно представляет собой совокупность последовательных процессов, определяющих комплексное управленческое влияние на все объекты управления, участвующие в финансово-хозяйственной деятельности и обеспечивающие оптимизацию и эффективное использование всех видов производственных и экономических ресурсов. Определено, что формирование организационно-экономического механизма адаптивного управления производственными фармацевтическими предприятиями требует от предприятий фармацевтической сферы эффективной реализации управленческих функций, существующих в рамках этапов процесса управления на основе использования всех элементов, из которых состоит механизм.

Выводы. Сделан вывод, что методическое обеспечение адаптивного управления производственными фармацевтическими предприятиями позволит хозяйствующим субъектам адаптироваться к изменениям, развиваться в направлении сочетания интересов всех заинтересованных сторон по конкурентоспособности фармацевтической промышленности Украины.

Ключевые слова: *адаптивное управление; производственное фармацевтическое предприятие; методическое обеспечение; лекарственное средство*

Вступ. Сучасний стан економіки України вимагає конструктивних структурних зрушень практично у всіх галузях національного господарства, особливо в тих, від яких залежить рівень національної безпеки держави. Фармацевтична промисловість є тим видом економічної діяльності, яка спроможна забезпечити країну здоровим суспільством та зробити вагомий внесок у розвиток національної економіки.

Питання адаптивного управління і адаптації підприємств ключових галузей економіки України до сучасних макроекономічних умов та викликів постає в центрі уваги наукової спільноти, оскільки, як доводить практика, тільки такий вид управління є найбільш прийнятним щодо кризових явищ, мінливості зовнішнього середовища та економічної залежності від пандемії COVID-19.

Проблеми й тенденції розвитку адаптивного управління в діяльності промислових підприємств були предметом вивчення багатьох науковців. Серед них: Р. Біловол [1], Т. Гринько [2], Н. Кулик [3], К. Орлова [4] та ін. Щодо питань управління підприємствами фармацевтичного сектора, то вони завжди поставали в центрі уваги провідних учених – представників галузі. Значний внесок в опрацювання означеної проблеми зробили: І. Бондарева [5], Б. Громовик [6], З. Мнушко [7], І. Пестун [8], О. Посилкіна [9], В. Толочко [10] та ін. Але питання методичного забезпечення адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами (ВФП) України не опрацьовано достатньою мірою та потребують дослідження і розробки в напрямку дійових механізмів розвитку фармацевтичної промисловості.

Метою статті є розробка методичного забезпечення управління ВФП України.

Матеріали та методи. До методів, застосовуваних у дослідженні, належать методи теоретичного узагальнення, аналізу та синтезу, синергетичний підхід.

Результати та їх обговорення. Сьогодні фармацевтична промисловість України переживає важкі часи, що пов'язано з багатьма причинами. Проблеми управління, що вже не задовольняють умови сьогодення, є своєю суттю однією з основних перешкод виходу ВФП на міжнародні ринки та реалізації їх потенційних можливостей у національному господарстві країни.

Проведені дослідження довели, що для фармацевтичної промисловості України впровадження адаптивного управління є інструментом виходу ВФП із кризи, оскільки застосування сучасних інструментів маркетингу, менеджменту, логістики та формування і реалізація дійових механізмів забезпечення функціонування господарчих суб'єктів дозволить провести певні зміни, спрямовані на посилення соціально-економічної функції фармації взагалі.

Методичне забезпечення адаптивного управління ВФП складається з двох блоків: інституційного й організаційного, що тісно взаємопов'язані та несуть певні функції нормативно-правового та управлінського характеру, які повинні гарантувати досягнення результату як для виробника, так і для споживача фармацевтичної продукції.

Актуальність проблематики державної політики щодо розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я зростає відповідно до посилення тенденцій розвитку національної безпеки країни, збільшення фінансово-економічних, зовнішньополітичних, інформаційних та інших загроз. Тому особливо важливою є необхідність вдосконалення законодавства, спрямованого на активізацію економічного розвитку фармацевтичної промисловості.

Інституційне забезпечення адаптивного управління ВФП досягається завдяки нормативно-правовому забезпеченню розвитку галузі, взаємодії органів державної влади, спеціалізованих державних установ та суспільства.

Інституційне забезпечення діяльності ВФП базується на чинному законодавстві України, зокрема Концепції розвитку охорони здоров'я населення України [11] та Національній стратегії реформування системи охорони здоров'я України на період 2015-2025 рр. [12].

Організаційний блок методичного забезпечення адаптивного управління ВФП є провідним, оскільки дає уявлення про практичні дії господарчого суб'єкта щодо реалізації потенційних можливостей розвитку та синергетичного ефекту від комплексу заходів, що стосуються операційного циклу виробництва, менеджменту та маркетингу, логістичних процесів тощо.

Для забезпечення стабільності діяльності підприємству необхідно формувати такі стратегії розвитку,

які б забезпечили високу маневреність і гнучкість поставлених цілей в умовах мінливого зовнішнього середовища. Тобто розробка методичного забезпечення адаптивного управління ВФП є дуже своєчасною та необхідною з погляду стратегії і тактики виробничо-господарчої і комерційної діяльності господарчих суб'єктів галузі.

На думку авторів, велику увагу варто приділяти організаційним структурам управління ВФП, що повинні відповідати таким умовам: бути уніфікованими; становити собою сукупність елементів, що перебувають у певному взаємозв'язку; володіти сучасними технологіями управління в галузі фармацевтичної промисловості; мати організаційно-економічний механізм адаптивного управління ВФП.

Організаційно-економічний механізм адаптивного управління ВФП провадить свою діяльність на основі

елементів, що визначають основні напрями організації управління діяльністю суб'єктів фармацевтичного ринку (рис.). Зазначений механізм повинен змістовно становити собою сукупність послідовних процесів, що визначають комплексний управлінський вплив на всі об'єкти управління, які беруть участь у фінансово-господарській діяльності, та забезпечувати оптимізацію і ефективне використання всіх видів виробничих та економічних ресурсів.

Зауважимо, що формування організаційно-економічного механізму адаптивного управління ВФП вимагає від підприємств фармацевтичного сектора ефективного реалізації управлінських функцій, що існують у межах етапів процесу управління з використанням усіх елементів, з яких складається механізм.

Існує тісний взаємозв'язок між організаційно-правовою та фінансово-економічною складовою організаційно-

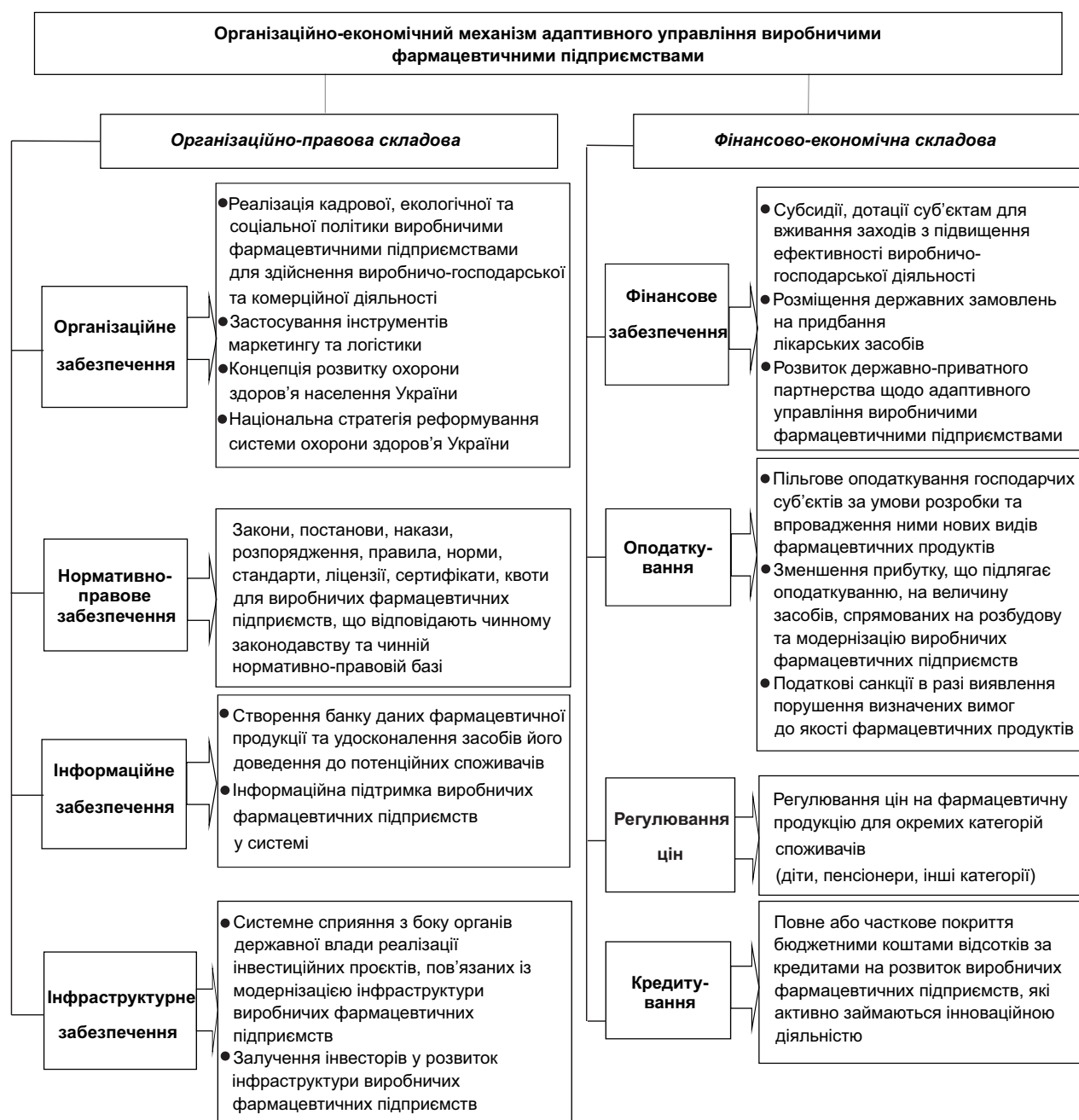


Рис. Складові організаційно-економічного механізму адаптивного управління ВФП (розроблено авторами)

економічного механізму адаптивного управління ВФП, побудований на основі аналізу наявних проблем у фармацевтичному секторі.

Сьогодні в умовах складної економічної ситуації та поширення пандемії COVID-19 спостерігається певна обмеженість фінансових ресурсів, незважаючи на високу затребуваність фармацевтичної продукції, тому розвивати фармацевтичну промисловість необхідно, використовуючи всі інструменти маркетингу, менеджменту та логістики за дотримання певних правил і норм, спрямованих на оновлення і модернізацію господарчих суб'єктів.

На думку авторів, сьогодні вкрай необхідно:

- оптимізувати організаційну структуру управління ВФП;
- проводити активну роботу щодо реалізації грантових програм у фармацевтичному секторі;
- застосовувати інноваційні інструменти маркетингу й логістики в практичній діяльності господарчих суб'єктів;
- підтримувати програми державно-приватного партнерства у фармацевтичному секторі;
- здійснювати імплементацію документів ЄС у фармацевтичному секторі.

Фармацевтична промисловість є привабливою галуззю для інвесторів, але на шляху фінансування проєктів та програм є багато перешкод у плані нормативно-правового забезпечення та високого рівня бюрократизму в нашій країні. Тобто інвестування у фармацевтичний сектор повинно бути організовано таким чином, щоб інвестор, який має бажання вкласти кошти в підприємство або проєкт, не відчував незручностей, а всі організаційні процедури відбувалися швидко й конструктивно.

У межах методичного забезпечення адаптивного управління ВФП побудова організаційно-економічного механізму є послідовною інструкцією для реалізації стратегічних планів і тактичних завдань щодо досягнення певного рівня розвитку господарчого суб'єкта.

Щодо підвищення ефективності адаптивного управління ВФП, то можна виокремити два блоки – організаційний та економічний.

До організаційного блоку належать:

- розвиток маркетингових досліджень;
- розвиток інформаційно-комунікаційної політики;
- контроль за ціновою політикою ВФП;

- поширення державно-приватного партнерства у сфері фармацевтичного виробництва. До економічних напрямів належать:
- удосконалення податкової системи;
- пряме державне інвестування і підтримка інших джерел фінансування ВФП;
- формування та реалізація державних економічних програм підтримки фармацевтичної промисловості в умовах пандемії COVID-19;
- професійне кадрове забезпечення;
- розвиток ринку фінансово-кредитних послуг;
- скорочення бюджетного дефіциту.

Методичне забезпечення адаптивного управління ВФП дозволить господарчим суб'єктам адаптуватися до змін, розвиватися в напрямку поєднання інтересів усіх зацікавлених сторін щодо конкурентоздатності фармацевтичної промисловості України.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження особливостей фармацевтичної промисловості та виробничих фармацевтичних підприємств України дозволило сформулювати методичне забезпечення адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами, яке відповідає сучасним вимогам адаптації господарчих суб'єктів та умовам провадження виробничо-господарської і комерційної діяльності. Побудовано організаційно-економічний механізм адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами, що складається із сукупності послідовних процесів, які визначають системний управлінський вплив на всі об'єкти управління, що беруть участь у виробничо-господарській і комерційній діяльності господарчих суб'єктів і забезпечують оптимізацію та ефективне використання всіх видів економічних ресурсів. Зроблено висновок, що методичне забезпечення адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами дозволить господарчим суб'єктам адаптуватися до змін, розвиватися в напрямку поєднання інтересів усіх зацікавлених сторін щодо підвищення конкурентоздатності фармацевтичної промисловості України.

Перспективою подальших досліджень є обґрунтування соціально-економічної ефективності адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Біловол Р. І., Калюжна І. В. Адаптація системи управління підприємством до викликів середовища. *Науковий вісник Херсонського державного університету*. 2016. Ч. 1, Вип. 20. С. 58–62. URL: http://www.ej.kherson.ua/journal/economic_20/1/2.pdf.
2. Гринько Т. В. Основи управління адаптивним інноваційним розвитком підприємства. *Проблеми економіки*. 2011. № 3. С. 94–97. URL: https://www.problecon.com/export_pdf/problems-of-economy-2011-3_0-pages-94_97.pdf.
3. Кулик Н. М., Соколенко Т. М. Технологія адаптації у системі управління підприємством. *Економічний аналіз* : зб. наук. праць / Терноп. нац. екон. ун-т; за ред. С. І. Шкарабана. Тернопіль : Економічна думка. 2013. Т. 14, № 3. С. 96–100. URL: http://library.tneu.edu.ua/images/stories/naukovi%20zhurnaly/economicznyy%20analiz/2013/EA_14_3.pdf.
4. Орлова К. Є. Формування організаційно-економічного механізму адаптації промислових підприємств до зовнішнього середовища. *Проблеми теорії та методології бухгалтерського обліку, контролю і аналізу*. Сер.: *Бухгалтерський облік, контроль і аналіз*. 2015. Вип. 2. С. 238–250. URL: <http://eztuir.ztu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/2635/20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Бондарева І. В. Науково-методичні підходи до адаптивного управління фармацевтичними організаціями : автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Київ, 2011. 23 с.

6. Громовик Б. П. Стандарти фармацевтичного управління. *Фармацевтичний журнал*. 2004. № 3. С. 18–28.
7. Мнушко З. М., Бондарева І. В. Сучасні підходи до адаптивного управління фармацевтичними організаціями. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2008. № 2. С. 37–42.
8. Пестун І. В., Мнушко З. М. Стан та перспективи впливу макрооточення на діяльність фармацевтичних організацій в Україні. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2008. Т. 1, № 1. С. 8–14.
9. Логістичний менеджмент фармацевтичного підприємства : монографія / О. В. Посилкіна та ін. Харків : НФаУ, 2011. 772 с.
10. Управління фармацією: підруч. для студ. ВНЗ / В. М. Толочко та ін. ; за ред. В. М. Толочка. Харків : НФаУ: Золоті сторінки, 2004. 388 с.
11. Концепція розвитку охорони здоров'я населення України : Указ Президента України від 07.12.2000 р. № 1313/2000. URL: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1313/2000>.
12. Проект Національної стратегії побудови нової системи охорони здоров'я в Україні на період 2015–2025. *Аптека. online.ua*. 2014. URL: <http://www.apteka.ua/article/315522>.

REFERENCES

1. Bilovol, R. I., Kaliuzhna, I. V. (2016). *Naukovyi visnyk Khersonskoho derzhavnogo universytetu*, 1 (20), 58–62. Available at: http://www.ej.kherson.ua/journal/economic_20/1/2.pdf.
2. Hryenko, T. V. (2011). *Problemy ekonomiky*, 3, 94–97. Available at: https://www.problecon.com/export_pdf/problems-of-economy-2011-3_0-pages-94_97.pdf.
3. Kulyk, N. M., Sokolenko, T. M. (2013). *Ekonomichnyi analiz: zb. nauk. prats*, 14 (3), 96–100.
4. Orlova, K. Ye. (2015). *Problemy teorii ta metodologii bukhhalterskoho obliku, kontroliu i analizu. Ser.: Bukhhalterskyi oblik, kontrol i analiz*, 2, 238–250. Available at: <http://eztuir.ztu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/2635/20.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
5. Bondarieva, I. V. (2011). *Naukovo-metodychni pidkhody do adaptivnoho upravlinnia farmatsevtichnykh orhanizatsiiamy. Extended abstract of candidate's thesis*. Kyiv, 23.
6. Hromovyk, B. P. (2004). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 18–28.
7. Mnushko, Z. M., Bondarieva, I. V. (2009). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2, 34–37.
8. Pestun, I. V., Mnushko, Z. M. (2008). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 1 (1), 8–14.
9. Posylkina, O. V., Sahaidak-Nikitiuk, R. V., Zahorii, H. V., Horbunova, O. Yu., Yurchenko, A. P. (2011). *Lohistychni menedzhment farmatsevtichnoho pidpriemstva*. Kharkiv: NFAU, 772.
10. Tolochko, V. M., Mishchenko, I. V., Velykyi, D. L. et al. (2004). *Upravlinnia farmatsiieiu*. Kharkiv: Vyd-voNFAU: Zolotistorinky, 388.
11. Ukaz Prezidenta Ukrainy vid 07.12.2000 r. № 1313/2000 «Kontseptsiia rozvytku okhorony zdorovia naseleння Ukrainy». *zakon5.rada.gov.ua*. Available at: <http://zakon5.rada.gov.ua/laws/show/1313/2000>.
12. Proekt Natsionalnoi stratehii pobudovy novoi systemy okhorony zdorovia v Ukraini na period 2015–2025. (2014). *Apteka online.ua*. Available at: <http://www.apteka.ua/article/315522>.

Відомості про авторів:

Голубцова К. К., завідувачка відділу аспірантури, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.

E-mail: aspirantura@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-442X>

Гуріна-Рапінчук І.-М. В., кандидатка економ. наук, доцентка кафедри менеджменту і економіки в сімейній медицині,

Харківська медична академія післядипломної освіти. E-mail: inessa.gurina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-4924>

Information about authors:

Holybtsova K., head of the Postgraduate Studies Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.

E-mail: aspirantura@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-442X>

Gurina-Rapinchuk I.-M., Candidate of Economics (Ph.D.), associate professor of the Department of Management and Economics

in Family Medicine, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education. E-mail: inessa.gurina@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-4924>

Информация об авторах:

Голубцова К. К., заведующая отделом аспирантуры, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения

Украины. E-mail: aspirantura@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-442X>

Гурина-Рапінчук І.-М. В., кандидат економ. наук, доцент кафедры менеджмента и экономики в семейной медицине,

Харьковская медицинская академия последипломного образования. E-mail: inessa.gurina@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3423-4924>

Надійшла до редакції 18.01.2021 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

UDC 616.12-008.331.1:616-08:616-051

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.43>K. Vovk¹, O. Sokruto¹, A. Kratenko¹, R. Redkin¹, N. Orlovetska², O. Dankevych²¹ V. N. Karazin National University, Ukraine² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of medication adherence in patients with arterial hypertension in the practice of a family doctor

The treatment of arterial hypertension (AH) is one of the most significant problems of modern internal medicine. Elevated blood pressure (BP) is a major risk factor for atherosclerosis, mainly coronary heart disease and damage to the brain vessels. Medication adherence (MA) is a complex problem in patients with chronic cardiovascular diseases, especially AH.

Aim. To study MA when treating patients with AH in a real Ukrainian out-patient practice for 8 weeks.

Materials and methods. The sample of 274 patients with AH included men and women over 18 years old with the initial level of office systolic blood pressure (SBP) of 140-179 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) of 99-100 mm Hg against the background of the antihypertensive therapy or without it. Initially, BP was measured at the doctor's office (office blood pressure) in all patients who were enrolled in the study; the body mass index (BMI), as well as risk factors were calculated, and the concomitant therapy was assessed. The quality of life was determined by a visual analog scale (VAS score). Patient adherence to the drug therapy was evaluated using the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS).

Results and discussion. To conduct the study according to the MMAS test all patients were distributed in two groups with low MA (MMAS = 3 or 4, n = 181) or high MA (MMAS ≤ 2, n = 93) by the psychometric scale. The results of the MMAS test obtained were confirmed by the reliability parameter used in psychometrics (Cronbach's Alpha > 0.7). It was found at the end of the study that BP levels less than 140/90 mm Hg of 50.6 % of the Low MA group patients and 47.7 % of the High MA group patients were reached. A decrease in SBP < 140 mm Hg or a decrease in 20 mm Hg and more from the initial level, as well as a decrease in DBP < 90 mm Hg or 10 mm Hg and more was observed in 98.8 % of patients in the Low MA group and in 98.4 % in the High MA group. After 8 weeks of observation, the quality of life significantly improved in both groups; however, in the Low MA group this improvement was more pronounced – more than 85 points instead of 82.8 by the VAS scores for the High MA group.

Conclusions. The effectiveness of the AH treatment and achievement in the target BP level depend on the patient's MA. Regular visits to the family doctor's clinic mobilize patients, and are one of the factors that increase adherence to the treatment, along with pharmaceutical care.

Key words: arterial hypertension; medication adherence; primary care; physician-patient communication; systolic blood pressure; diastolic blood pressure; Morisky Medication Adherence Scale

K. V. Vovk¹, O. V. Sokruto¹, A. S. Kratenko¹, P. G. Redkin¹, N. F. Orlovetska², O. S. Dankevych²¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження прихильності до лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у практиці сімейного лікаря

Мета. Лікування артеріальної гіпертензії (АГ) – одна з найважливіших проблем сучасної медицини та фармакотерапії. Підвищений артеріальний тиск (АТ) є основним фактором ризику атеросклерозу, особливо хвороб серця та ураження мозкового кровообігу. Прихильність до лікування (ПЛ) є складною проблемою у пацієнтів із хронічними серцево-судинними захворюваннями, особливо АГ. Це дослідження було розроблено для визначення ПЛ під час лікування пацієнтів з АГ протягом 8 тижнів в умовах практики сімейного лікаря.

Матеріали та методи. У групі з 274 пацієнтів з АГ чоловіки та жінки 49,6-53,2 років із початковим рівнем систолического артеріального тиску (САТ) 140-179 мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) 99-100 мм рт. ст. на тлі антигіпертензивної терапії або без неї. Спочатку кров'яний тиск (КТ) вимірювали у всіх пацієнтів, які були записані на дослідження в кабінет лікаря (артеріальний тиск у кабінеті або офісне вимірювання КТ), розраховували індекс маси тіла, фактори ризику й оцінювали супутню фармакотерапію. Якість життя визначали за візуальною аналоговою шкалою (VAS). ПЛ в терапії оцінювали за допомогою шкали прихильності до медикаментозного лікування Моріскі (MMAS).

Результати та їх обговорення. Для проведення дослідження, згідно з тестом MMAS, усіх пацієнтів було об'єднано у дві групи: з низьким індексом ПЛ (MMAS = 3 або 4, n = 181) та високим індексом ПЛ (MMAS ≤ 2, n = 93) психометричної шкали. Отримані результати тесту MMAS підтверджено параметром надійності, прийнятим у психометрії (коефіцієнт Альфа Кронбаха > 0,7). Наприкінці дослідження виявлено, що рівні КТ нижче 140/90 мм рт. ст. спостерігаються у 50,6 % пацієнтів із групи з низьким ПЛ та у 47,7 % пацієнтів із групи з високим ПЛ. Зниження САТ < 140 мм рт. ст. або зниження на 20 мм рт. ст. та більше від початкового рівня, а також ДАТ < 90 мм рт. ст. або зниження на 10 мм рт. ст. і більше спостерігалось у 98,8 % пацієнтів групи з низькою ПЛ та у 98,4 % пацієнтів групи з високою ПЛ. Після 8 тижнів спостереження якість життя значно покращилася в обох групах, але в групі з низькою ПЛ це поліпшення було більш вираженим – понад 85 балів проти 82,8 за VAS для групи з високою ПЛ.

Висновки. Ефективність лікування АГ та досягнення цільового рівня АТ залежить від прихильності пацієнта до лікування. Регулярні відвідування клініки сімейного лікаря мобілізують пацієнтів і є одним із факторів, що, поряд із фармацевтичною опікою, збільшують прихильність до лікування.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія; прихильність до лікування; первинна допомога; спілкування лікар-пацієнт; систолічний артеріальний тиск; діастолічний артеріальний тиск; шкала прихильності до лікування Моріски

К. В. Вовк¹, О. В. Сокруто¹, А. С. Кратенко¹, Р. Г. Редькин¹, Н. Ф. Орловецкая², О. С. Данькевич²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

Исследование приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией в практике семейного врача

Цель. Лечение артериальной гипертензии (АГ) – одна из важнейших проблем современной медицины и фармакотерапии. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором риска атеросклероза, особенно болезней сердца и поражения мозгового кровообращения. Приверженность к лечению (ПЛ), или комплаенс, является сложной проблемой у пациентов с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно АГ. Это исследование было проведено для определения ПЛ при лечении пациентов с АГ в условиях практики семейного врача.

Материалы и методы. В группу были включены 274 пациента с АГ: мужчины и женщины 49,6-53,2 лет с начальным уровнем систолического артериального давления 140-179 мм рт. ст. и диастолического артериального давления 99-100 мм рт. ст. на фоне антигипертензивной терапии или без нее. Сначала кровяное давление (КД) измеряли у всех пациентов, которые были записаны на исследование в кабинет врача (артериальное давление в кабинете или офисное измерение КД), рассчитывали индекс массы тела, факторы риска и оценивали сопутствующую фармакотерапию. Качество жизни определяли по визуальной аналоговой шкале (VAS). ПЛ в терапии оценивали с помощью шкалы приверженности к медикаментозному лечению по тесту Мориски (MMAS).

Результаты и их обсуждение. Для проведения исследования все пациенты были разделены, согласно тесту MMAS, на две группы: с низким индексом ПЛ (MMAS = 3 или 4, n = 181) и высоким индексом ПЛ (MMAS ≤ 2, n = 93) психометрической шкалы. Полученные результаты теста MMAS подтверждены параметром надежности, принятым в психометрии (коэффициент Альфа Кронбаха > 0,7). В конце исследования выявлено, что уровни КД ниже 140/90 мм рт. ст. наблюдаются у 50,6 % пациентов группы с низким ПЛ и у 47,7 % пациентов группы с высоким ПЛ. Снижение САД < 140 мм рт. ст. или снижение на 20 мм рт. ст. и более от исходного уровня, а также ГАО < 90 мм рт. ст. или снижение на 10 мм рт. ст. и больше наблюдалось у 98,8 % пациентов группы с низкой ПЛ и у 98,4 % группы с высокой ПЛ. После 8 недель наблюдения качество жизни значительно улучшилось в обеих группах, но в группе с низкой ПЛ это улучшение было более выраженным – более 85 баллов против 82,8 по VAS для группы с высокой ПЛ.

Выводы. Эффективность лечения АГ и достижения целевого уровня АД зависит от склонности пациента к лечению. Регулярные посещения клиники семейного врача мобилизуют пациентов и являются одним из факторов, увеличивающих, наряду с фармацевтической опекой, приверженность к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; приверженность к лечению; первичная помощь; общение врач-пацієнт; систолічне артеріальне тиск; діастолічне артеріальне тиск; шкала приверженности к лечению Мориски

Introduction. Diseases of the cardiovascular system are mostly chronic, i.e. they require strict long-term treatment of the patient. The treatment of arterial hypertension (AH) is one of the most pressing problems of modern internal medicine. Elevated blood pressure (BP) is a major risk factor for atherosclerosis, mainly coronary heart disease and damage to the brain vessels [1]. Most patients in Ukraine with AH are treated in primary care, mainly in district clinics or family practice. And the fact that every year about 100 thousand inhabitants of the country suf-

fers a stroke is irrefutable evidence of insufficient control of blood pressure (BP). Control of AH in Ukraine is extremely unsatisfactory as evidenced by the results of the SYSTEM-2 study. The average systolic blood pressure (SBP) in patients with AH visiting a family doctor or therapist (among patients taking antihypertensive drugs) is 167 mm Hg, and the achievement of the target level is observed in 6.9 % of cases [2]. Maintaining a multi-drug medication adherence is a complex problem in patients with chronic diseases, especially cardiovascular diseases. At the same

time, even the use of the most effective drug or fixed-dose formulations of effective agents may not succeed if the patient does not want to take the medicine regularly and clearly follow all the doctor's recommendations [3].

Initially, compliance or medication adherence (MA) in modern medicine is understood as voluntary adhering of a patient to the prescribed treatment regimen. MA is the degree to which patients follow the recommendations of their health professionals, and it specifically means the following four practical manifestations: 1) the patient takes the medicine on time; 2) he takes it in full dose; 3) he keeps compliance with recommendations on diet and lifestyle, and 4) for all that he does not feel the worsening of the quality of life [4]. The World Health Organization proposes that MA is affected by the following factors: 1) healthcare system or provider-patient relationship, 2) disease, 3) treatment, 4) patient characteristics, and 5) socioeconomic factors [5].

According to large-scale studies, patient adherence is a salient outcome of the process of care. In many disease conditions, non-adherence to prevention and disease management activities (e.g., medications, prescription, screening, exercise, and diet) averages 25 % of patients; for some medical conditions and in some settings, adherence can be as poor as 50 % or less [6]. Nevertheless, in the case of AH, the compliance of patients is only 40 %, while the independent withdrawal of antihypertensive drugs occurs in ~60 % in 6 months from the start of the treatment [7].

It is also significant to distinguish that MA is much lower in real-life settings than in clinical trials. The results of controlled trials are unlikely to be achieved in clinical practice unless specific measures are taken to improve compliance with the treatment [8]. Decrease in MA is accompanied with augmented healthcare costs, increased cardiovascular disease, and hospitalization rates. Consequently, finding non-adherent patients in outpatient settings is important in order to effectively increase AH control rates. Several self-reported validated questionnaires were developed to monitor MA in chronic disease patients, including hypertension patients [9]. Among them, the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) re-

mains the best known and most widely used scale for studying medication adherence in hypertensive patients [10].

The **aim** of this work was to study MA when treating patients with AH in a real out-patient family doctor practice in Ukraine.

Materials and methods. The study was carried out in Kharkiv Polyclinic No. 26 at the premises of the Department of General Practice-Family Medicine, V. N. Karazin National University by three cardiologists and eight family doctors. The study included 274 patients with AH; they were men and women over 18 years old with the initial level of office systolic blood pressure (SBP) of 140-179 mm Hg and diastolic blood pressure (DBP) of 99-100 mm Hg against the background of the antihypertensive therapy or without it. The ratio of women to men was 3 : 1 (178 women and 96 men). Exclusion criteria were symptomatic hypertension, myocardial infarction or stroke suffered less than 3 months ago, decompensated heart failure, decompensated or insulin requiring diabetes mellitus, severe impaired liver and kidney function, aortic stenosis, pregnancy and lactation (for women).

In addition to the general clinical examination, BP was measured at the doctor's office (office blood pressure) in all patients who were enrolled in the study, the body mass index (BMI) was calculated. The anamnesis, risk factors, and the concomitant therapy were assessed. The quality of life was determined by a visual analog scale (VAS score). The VAS values rating their health status on a scale from 0 (worst imaginable health status) to 100 (best imaginable health status) were determined. Each question can be scored as: having no problems (level 1), slight problems (level 2), moderate problems (level 3), severe problems (level 4), or extreme problems (level 5). The patient adherence to the drug therapy was evaluated using MMAS-4 [10]: the self-reported measure of the drug intake was developed in Ukrainian language by a four-item scale previously validated (Tab. 1). The theory underlying this measure was that failure to adhere to a medication regimen could occur due to several factors, such as "you sometimes had problems of remembering to take your medication", "you sometimes forgot to take your medication", and problems with the complexity of the medical

Table 1

The four-item MMAS

Question Item number	Item	Standard Deviation	Proportion of "yes" n = 274
Q1	Do you sometimes forget to take your high blood pressure pills? (No/Yes)	0.373763	83.21 %
Q2	Are you careless at times about the time of taking your medicine? (No/Yes)	0.298044	90.15 %
Q3	When you feel better do you sometimes stop taking your medicine? (No/Yes)	0.480381	36.1 3%
Q4	Have you ever cut back or stopped taking your medication without telling your doctor because you felt worse when you took it? (No/Yes)	0.483408	37.23 %

Notes: Scoring: high MA- low MA, yes = 0, no = 1. Range: 0-4, Mean (weight) n = 274, mean for test, $x = 2.47$.

Cronbach's Alpha > 0.7. Split-Half (odd-even) Correlation: 0.887. Split-Half with Spearman-Brown Adjustment: 0.940.

Mean for Test: 2.467153285. Standard Deviation for Test: 1.2085528

Table 2

Characteristics of the study participants

Parameter	Low MA (n = 181)	High MA (n = 93)	p
Women / men	135/46	70/23	–
Age (years, M ± m)	53.2 ± 0.2	49.6 ± 0.3	0.07
Duration of hypertension (years, M ± m)	13.4 ± 0.1	12.0 ± 0.2	0.4
Newly diagnosed hypertension (%)	6.3	9.1	0.001
SBP mm Hg (M ± m)	167.0 ± 0.3	165.1 ± 0.4	0.0001
DBP mm Hg (M ± m)	99.3 ± 0.2	97.7 ± 0.2	0.0001
BMI, kg/m ² (M ± m)	27.8 ± 0.1	27.7 ± 0.1	0.7
Family history of the presence of hypertension (%)	51.9	51.1	0.7
Sedentary lifestyle (%)	55.9	53.8	0.2
Coronary heart disease (%)	43.3	40.4	0.01

regimen, such as “you ever felt hassled about sticking to your treatment plan”. The questions were phrased to avoid the “no/yes-saying” bias by reversing the wording of the questions about the way patients might experience failure in following their medication regimen since there was a tendency for patients to give positive answers to their physicians or other healthcare providers. Each item measured a specific medication-taking behavior and was not a determinant of adherence behavior. Response categories were yes/no for each item with a response and a 0-1-point response. The internal consistency using Cronbach’s alpha (> 0.7) and Spearman-Brown adjustment was acceptable.

Patients were considered to be compliant, answering “no” to the questions more than 3 times (scoring more than 3 points). According to the results of the MMAS-4 test, during their first visit patients were divided into 2 groups: low medication adherence (low MA) and high medication adherence (high MA).

The therapy correction in both groups was carried out (if necessary) at the 4th week of the study. In their final visit (in 8 weeks) patients were again invited to the clinic. The therapy was considered to be effective when at the end of the observation the target office blood pressure was less than 140/90 mm Hg. The effectiveness of the therapy was evaluated as the percentage of patients who reached the target level of BP, the percentage of patients with a decrease in DBP more than 10 mm Hg, and the percentage of patients with a decrease in SBP more than 20 mm Hg from the initial level. The quality of life was assessed by VAS (baseline-endpoint).

The statistical analysis was performed using the “SAS software” package (*version 6.12*). In the analysis, mean values (M) and their standard errors (m) were calculated. The significance of differences in average values was assessed by the Student’s criterion (t). The programs of parametric and nonparametric analysis were used. The results were considered to be reliable at $p < 0.05$. Data were presented as $M \pm m$. To estimate the reliability of the psychometric test Cronbach’s Alpha, Split-Half (odd-even) correlation, Split-Half with Spearman-Brown Adjustment, etc., were found.

Results and discussion. All patients examined completed this study. The groups did not differ in age, duration of hypertension, burdened heredity, BMI and degree of physical activity. In the group with Low MA, the level of SBP and DBP was significantly higher than in the group with High MA. It was noted that in the Low MA group associated diseases were less common, and they were less likely to receive the drug therapy (Tab. 2).

Against the background of the treatment in 4 and 8 weeks a significant decrease in the level of both SBP and DBP was observed in both groups (Fig. 1). At the same time, at the end of the study, the level of SBP decreased by an average of 31 mm Hg, and DBP by 15 mm Hg ($p < 0.0001$).

By the end of the study, the blood pressure level less than 140/90 mm Hg was reached by 50.6 % of patients of the Low MA group and 47.7 % of patients of the High MA group. A decrease in SBP < 140 mm Hg or a decrease in 20 mm Hg and more from the initial level, as well as a decrease in DBP < 90 mm Hg or 10 mm Hg and more was observed in 98.8 % of patients in the Low MA group and in 98.4 % in the High MA group.

The study of the quality of life is an important aspect for evaluating the ongoing therapy. The analysis of VAS score data at the beginning of the study revealed a significantly lower quality of life in the group of patients with Low MA. After 8 weeks of observation, the quality

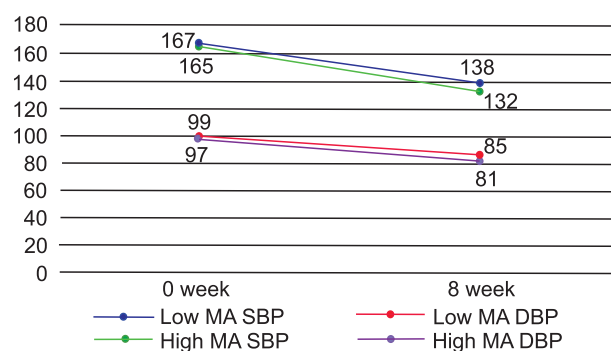


Fig. 1. The dynamics of BP lowering during the study, mm Hg ($p < 0.0001$)

of life significantly improved in both groups; however, in the Low MA group this improvement was more pronounced – more than 85 points instead of 82.8 for the High MA group (Fig. 2).

When asked about the therapy tolerability patients answered as excellent and good in 79 % of cases (Low MA group) and in 80.4 % of cases (High MA group) ($p = 0.7$). Improvement in well-being was noted in 95 % of patients in the Low MA group and 94.2 % of patients in the High MA group ($p = 0.3$). Well-being did not change (according to the subjective assessment of patients) in 5 % of cases in the Low MA group and in 5.8 % of cases in the High MA group.

The dynamics of adherence to therapy during the treatment was analyzed by assessing markers of the lack of adherence to the drug therapy: the presence of psychological problems, especially depression; the presence of cognitive impairment, as a result of which the patient simply could not understand why he should be treated or could forget to take the drug; asymptomatic disease; the lack of contact with a doctor, inadequate observation and recommendations written in poorly readable handwriting; side effects; poor awareness of the disease; complexity of therapy; high cost of the treatment.

It should be mentioned that all difficulties were mainly associated with three main reasons: the reasons associated with the patient (rejection of treatment, fear of a large number of drugs, and, as a result, incorrect intake of drugs); high cost of therapy, especially the multicomponent one; a complex regimen of administration and, accordingly, a high probability of deviation from the scheme (for example, when prescribing 4 drugs, the probability of compliance was reduced by half).

During the treatment there was a significant increase in adherence to the treatment in both groups of patients. Moreover, in the group with the initial Low MA a more pronounced change in the answers to the questions of the MMAS test was observed.

In the analysis of the Low MA group, it was noted that 58 patients were not compliant to the therapy. At the same time, 123 patients in the group with Low MA during their final visit showed an increase in adherence to the therapy (according to the MMAS test). In the High MA group, 13 patients became less compliant, while 80 patients remained highly compliant (Fig. 3).

The treatment adherence and treatment retention are significantly reduced over time. Therefore, according to

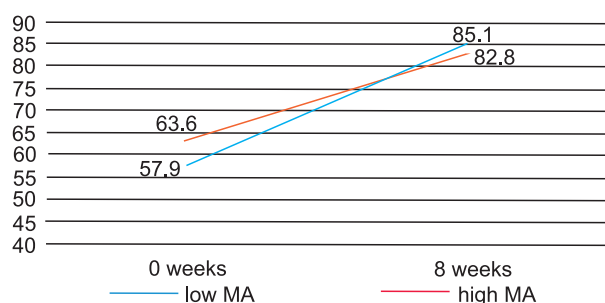


Fig. 2. The mean VAS score ($M \pm m$) with the 95% confidence interval before and after 8 weeks of the therapy

the literature, only 61.8 % of patients with hypertension and 65.6 % regularly take prescribed drugs after a year of their treatment. When analyzing the regularity of treatment it was found that only 23.5 % of patients took prescribed drugs all the time, while 76.5 % of patients administered drugs only with an increase in blood pressure, were treated with courses, or did not take prescribed drugs at all. Thus, in most cases, patients with hypertension are not committed to therapy.

In this study, 31 % patients were not committed to the therapy. We analyzed factors that could affect adherence to the therapy in these patients: gender, age, the presence of a coronary heart disease, duration of hypertension, the smoking status, lifestyle, taking medications, the ability to measure blood pressure at home. Such a parameter as the inclusion of drugs in the “Available Medicines” Ukrainian national program was of particular interest.

Women were more adherent to the therapy ($p < 0.0001$). Adherence to the treatment decreased with age ($p < 0.004$). Patients with a coronary artery disease were highly committed to the therapy ($p < 0.0001$). The presence of home blood pressure monitors and the ability to control blood pressure also determined an increased adherence to the drug therapy ($p < 0.03$). Patients who smoke were less committed to the therapy than non-smokers ($p < 0.0002$). Patients with a sedentary lifestyle were also less committed to therapy than people with an active lifestyle ($p < 0.003$). The analysis of the drugs used by patients showed that the most adherent to the therapy were patients taking high-cost drugs, for example, alpha-2 receptors blockers. We conducted a multivariate analysis of the contribution of the above parameters to adherence to the therapy. When evaluating the basic model adjusted for gender and age the contribution of drugs included in the “Available Medicines” program to adherence to the therapy was very high (< 0.00001). The presence of the drug in the “Available Medicines” list and its delivery to the patient significantly increased adherence to the therapy ($p < 0.0001$). However, with the gradual inclusion of parameters, such as the presence of concomitant coronary heart disease, in the analysis there was a gradual decrease in the contribution of drugs in the “Available Medicines” program to adherence to the therapy.

Thus, the availability of the drug in the list of the “Available Medicines” program is not an independent and determining factor in adherence to the treatment. Patients,

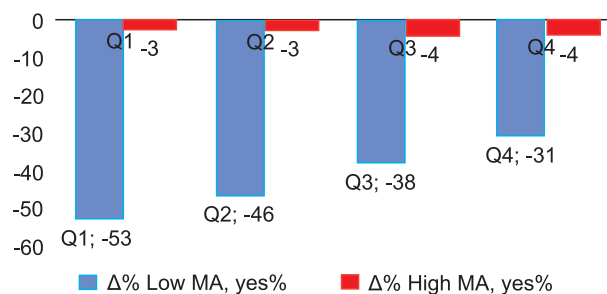


Fig. 3. The dynamics of the number of patients with a positive answer to the questions (Q1-Q4) of the MMAS test during the study ($p < 0.0001$)

who understand the need for regular use of prescribed drugs, consciously set themselves up for the treatment; they will buy drugs regardless of the presence or absence of them in the list of the “Available Medicines” program.

It is noteworthy that in the group with low MA the level of blood pressure decreased similarly as in the group of patients with high MA. The level of blood pressure did not practically differ between the groups during the last visit. Several points can explain this fact. During the treatment there was a significant improvement in compliance in both groups. Moreover, in the group with the initially low compliance this improvement was more pronounced. It was noted that a large proportion of patients (41 %) who were not compliant with the treatment during the initial visit became committed to the treatment by the end of the observation ($p = 0.001$). Patients visited the clinic doctor in 1 and 2 months, and it mobilized patients, being one of the factors in increasing adherence to the treatment.

A very important point in the outpatient monitoring and treatment is the assessment of the quality of life. With poor tolerance of the treatment, a difficult regimen of taking medications, as well as deterioration in the pati-

ent's well-being the quality of life decreases. Improving the quality of life motivates patients to take drugs prescribed by visiting a physician, and it, in turn, is one of the factors for increasing compliance on an outpatient basis. In our study, there was a significant improvement in the quality of life, more pronounced in the group with the initially low MA. In addition, the majority of patients in the Low MA group showed a significant increase in adherence to the treatment at the endpoint.

Conclusions and prospects of further research.

Our pilot study of MA of AH patients in the practice of a family doctor indicates that effectiveness of treating hypertension (achieving the target level of BP) depends on MA with the treatment. Furthermore, MA and the patient's retention on therapy decrease significantly over time. Nevertheless, regular visits to the family doctor's clinic mobilize patients. It is one of the factors to increase adherence to the treatment and improve the patient's quality of life, even in a group with low adherence to treatment. The presence of the drug in the “Available Medicines” Ukrainian national program is not an independent factor determining the patient's adherence to the therapy.

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

REFERENCES

1. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 / M. H. Forouzanfar et al. *Journal of the American Medical Association*. 2017. Vol. 317, Iss. 2. P. 165–182. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.
2. Реалії лікування артеріальної гіпертензії в Україні: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2 / В. І. Целуйко і др. *Український кардіологічний журнал*. 2018. Т. 25, № 1. С. 13–20. URL: <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/45>.
3. Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension / B. Jankowska-Polańska et al. *Patient Preference and Adherence*. 2016. Vol. 10. P. 2437–2447. DOI: <https://doi.org/10.2147/PPA.S117269>.
4. DiMatteo M. R. Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Medical Care*. 2004. Vol. 42, Iss. 3. P. 200–209. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9>.
5. Adherence to long-term therapies : evidence for action / ed. by E. Sabaté. *World Health Organization*. 2003. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>.
6. Prevention of cardiovascular disease : guidelines for assessment and management of total cardiovascular risk. *World Health Organization*. 2007. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>.
7. Prevalence and correlates of self-reported medication non-adherence among older adults with coronary heart disease, diabetes mellitus, and/or hypertension / Z. A. Marcum et al. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2013. Vol. 9, Iss. 6. P. 817–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2012.12.002>.
8. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis / T. M. Abegaz et al. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, Iss. 4. P. e5641. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005641>.
9. Compliance among adolescents with arterial hypertension / A. Paczkowska et al. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2016. Vol. 25, Iss. 3. P. 441–448. DOI: <https://doi.org/10.17219/acem/33838>.
10. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting / D. E. Morisky et al. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2008. Vol. 10, Iss 5. P. 348–354. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>.

REFERENCES

1. Forouzanfar, M. H., Liu, P., Roth, G. A., Ng, M., Biryukov, S., Marczak, L., Ali, R. (2017). Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *Journal of the American Medical Association*, 317 (2), 165–182. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>.
2. Tseluiko, V. I., Avilova Ya. M., Alchinskii, I. V., Antipenko, I. D. (2018). Реалії лікування артеріальної гіпертензії в Україні: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2. *Український кардіологічний журнал*, 1, 13–20. Available at: <http://www.ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/45>.
3. Jankowska-Polańska, B., Uchmanowicz, I., Dudek, K., Mazur, G. (2016). Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension. *Patient preference and adherence*, 10, 2437–47. doi: 10.2147/PPA.S117269.
4. DiMatteo, M. (2004). Variations in Patients' Adherence to Medical Recommendations: A Quantitative Review of 50 Years of Research. *Medical Care*, 42 (3), 200–209. doi:10.1097/01.mlr.0000114908.90348.f9.
5. Sabaté, E. (2003). *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva, World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>

6. World Health Organization. (2007). *Prevention of cardiovascular disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. Geneva, WHO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43685>.
7. Marcum, Z. A., Zheng, Y., Perera, S., Strotmeyer, E., Newman, A. B., Simonsick, E. M. et al. (2013). Prevalence and correlates of self-reported medication non-adherence among older adults with coronary heart disease, diabetes mellitus, and/or hypertension. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 9 (6), 817–827. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2012.12.002>.
8. Abegaz, T. M., Shehab, A., Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Elnour, A. A. (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 96 (4), e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641
9. Paczkowska, A., Kopciuch, D., Nowakowska, E., Hoffmann, K., Bryl, W. (2016). Compliance among adolescents with arterial hypertension. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25 (3), 441–448. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/33838>.
10. Morisky, D. E., Ang, A., Krousel-Wood, M., Ward, H. J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *The Journal of Clinical Hypertension*, 10 (5), 348–354. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x>.

Information about authors:

Vovk K., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine,

V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: k.vovk@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Sokruto O., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine,

V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: o.sokruto@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-6686>

Kratenko A., Candidate of Medicine (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine,

V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: annakratenko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

Redkin R., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of General Practice – Family Medicine,

V. N. Karazin Kharkiv National University. E-mail: ruslan.red.chem@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4412-0496>

Orlovetska N., 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., 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>

Відомості про авторів:

Вовк К. В., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: k.vovk@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Сокруто О. В., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: o.sokruto@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-6686>

Кратенко А. С., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри загальної практики – сімейної медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна. E-mail: annakratenko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

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

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

Данькевич О. С., кандидатка фарм. 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>

Сведения об авторах:

Вовк К. В., кандидат мед. наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: k.vovk@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>

Сокруто О. В., кандидат мед. наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: o.sokruto@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9501-6686>

Кратенко А. С., кандидат мед. наук, доцент кафедры общей практики – семейной медицины, Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина. E-mail: annakratenko@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7019-5593>

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

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

Данькевич О. С., кандидат фарм. 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>

Надійшла до редакції 07.11.2020 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні вимоги до публікації

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім визначеним вимогам, зазначеним 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 визначеної 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 відповідно до окремих нозологічних форм; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармацією, 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 визначені 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 відносини 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 (за наявності).

Вимоги до технічного оформлення статті

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).

2. Ініціали та прізвища авторів.

3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка. Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою нарядкового знака.

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, у якій наведені такі 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...”, “Визначено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено вклад/вплив/роль...”, “Охарактеризовано 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 точно в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожен роботу в списку літератури повинно бути зроблено посилання в тексті статті.

Основа джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані в престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Варто 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. За наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це потрібно вказувати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (завичай у всіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими он-лайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliteratsiia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються трьома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією 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-макета всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам надсилається **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

- Yu. Maslii, A. Materiienko, O. Ruban, I. Bezruk¹, L. Ivanauskas
DEVELOPMENT OF METHODS FOR ANALYSIS OF THE AMOUNT OF FLAVONOIDS AND THEIR STABILITY STUDY IN THE COMBINED DENTAL GEL..... 3
Ю. С. Маслій, А. С. Матерієнко, О. А. Рубан, І. В. Безрук, Л. Іванаускас / Розробка методик аналізу суми флавоноїдів і вивчення їх стабільності в комбінованому дентальному гелі
Ю. С. Маслий, А. С. Матерієнко, Е. А. Рубан, І. В. Безрук, Л. Іванаускас / Разработка методик анализа суммы флавоноидов и изучение их стабильности в комбинированном дентальном геле
- T. V. Oproshanska, O. P. Khvorost
ПОТЕНЦІОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КІЛЬКІСНОГО ВМІСТУ СУМИ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У ЛІКАРСЬКІЙ РОСЛИННІЙ СИРОВИНІ..... 11
T. Oproshanska, O. Khvorost / Potentiometric determination of organic acids in the medicinal plant raw material
Т. В. Опрошанська, О. П. Хворост / Потенциметрическое определение органических кислот в лекарственном растительном сырье
- S. V. Baiurka, S. A. Karpushyna, S. I. Merzlikin
РОЗРОБКА УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ ВОРТИОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН 18
S. Baiurka, S. Karpushyna, S. Merzlikin / The development of the conditions for vortioxetine isolation from biological fluids
С. В. Баюрка, С. А. Карпушина, С. І. Мерзликін / Разработка условий изолирования вортиоксетина из биологических жидкостей

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- O. A. Kolpakova, N. V. Kucherenko, M. B. Tyukin
ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ З ВОДОРОЗЧИННИМ БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНИМ КОМПЛЕКСОМ ГРИБА ПЛЕВРОТ ЧЕРЕПИЧАСТИЙ 23
O. Kolpakova, N. Kucherenko, M. Tyukin / The thermogravimetric study of the ointment with the water-soluble protein-polysaccharide complex of *Pleurotus ostreatus*
О. А. Колпакова, Н. В. Кучеренко, М. Б. Тюкин / Термогравиметрическое исследование мази с водорастворимым белково-полисахаридным комплексом гриба Вешенка обыкновенная
- O. O. Saliy, O. V. Los, T. A. Palychevska, K. V. Nebylytsia
ВІПРОВАДЖЕННЯ ПІДХОДУ QUALITY BY DESIGN ДЛЯ РОЗРОБКИ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ІН'ЄКЦІЙНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВОГО ВВЕДЕННЯ 28
O. Saliy, O. Los, T. Palchevska, K. Nebylytsia / Implementation of the Quality by Design approach for developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction
Е. А. Салий, А. В. Лось, Т. А. Пальчевська, К. В. Небылиця / Внедрение подхода Quality by Design для разработки состава и технологии производства инъекционного препарата для внутрисуставного введения
- U. A. Starushenko, L. O. Yarova, O. S. Kaliuzhnaia, N. V. Khokhlenkova, O. B. Kaliuzhnyi
БІОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС РОЗРОБКИ ЛЬОДЯНИКІВ З ПРОБІОТИКАМИ 38
U. Starushenko, L. Yarova, O. Kaliuzhnaia, N. Khokhlenkova, O. Kaliuzhnyi / The biotechnological studies when developing lozenges with probiotics
У. А. Старущенко, Л. А. Яровая, О. С. Калюжная, Н. В. Хохленкова, А. Б. Калюжный / Биотехнологические исследования при разработке леденцов с пробиотиками

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

- R. O. Gurzhii
ДЕЯКІ ПИТАННЯ ВІПРОВАДЖЕННЯ ВИМОГ НАЛЕЖНИХ ПРАКТИК (GXP). НАЛЕЖНА ПРАКТИКА ДИСТРИБУЦІЇ (GDP) (2 ЧАСТИНА)..... 44
R. Gurzhii / Some issues for implementing the requirements for good practices (GxP). Good distribution practice (GDP) (Part 2)
Р. А. Гуржий / Некоторые вопросы внедрения требований надлежащей практики (GxP). Надлежащая практика дистрибуции (GDP) (2 часть)
- N. Dubinina, I. Tishchenko, N. Filimonova
FEATURES OF TEACHING THE FUNDAMENTAL AND OPTIONAL SUBJECTS TO FOREIGN APPLICANTS FOR HIGHER EDUCATION AT THE DEPARTMENT OF MICROBIOLOGY, VIROLOGY AND IMMUNOLOGY OF THE NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY..... 51
Н. В. Дубініна, І. Ю. Тищенко, Н. І. Філімонова / Особливості викладання фундаментальних і факультативних дисциплін для іноземних здобувачів вищої освіти на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Національного фармацевтичного університету
Н. В. Дубинина, И. Ю. Тищенко, Н. И. Филимонова / Особенности преподавания фундаментальных и факультативных дисциплин для иностранных соискателей высшего образования на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии Национального фармацевтического университета

С. П. Свірська СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НА ОСНОВІ ВИДІВ РОДИНИ ШОРСТКОЛИСТІ	59
S. Svirska / The current state and prospects of the development of soft dosage forms with <i>Boraginaceae</i> species С. П. Свирская / Современное состояние и перспективы разработки мягких лекарственных форм на основе видов семейства Бурачниковые	
В. Д. Рибачук, Ю. П. Ляховченко, А. Ю. Янко АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ-ІМУНОСТИМУЛЯТОРІВ, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА РИНКУ УКРАЇНИ	66
V. Rybachuk, Yu. Lyakhovchenko, A. Yanko / The analysis of the drug assortment of immunostimulants presented at the Ukrainian market В. Д. Рыбачук, Ю. П. Ляховченко, А. Ю. Янко / Анализ ассортимента лекарственных препаратов-иммуностимуляторов, представленных на рынке Украины	
К. К. Голубцова, І.-М. В. Гуріна-Рапінчук МЕТОДИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ АДАПТИВНОГО УПРАВЛІННЯ ВИРОБНИЧИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПІДПРИЄМСТВАМИ	71
K. Holybtsova, I.-M. Gurina-Rapinchuk / The methodological support of adaptive management of manufacturing pharmaceutical enterprises К. К. Голубцова, І.-М. В. Гурина-Рапінчук / Методическое обеспечение адаптивного управления производственными фармацевтическими предприятиями	
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ	
К. В. Вовк, <u>О. В. Сокруто</u> , А. С. Кратенко, Р. Г. Редькин, Н. Ф. Орловецька, О. С. Данькевич THE STUDY OF MEDICATION ADHERENCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR К. В. Вовк, <u>О. В. Сокруто</u> , А. С. Кратенко, Р. Г. Редькин, Н. Ф. Орловецька, О. С. Данькевич / Дослідження прихильності до лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією у практиці сімейного лікаря К. В. Вовк, <u>О. В. Сокруто</u> , А. С. Кратенко, Р. Г. Редькин, Н. Ф. Орловецкая, О. С. Данькевич / Исследование приверженности к лечению у пациентов с артериальной гипертензией в практике семейного врача	
ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ"	83