

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

---

Рік заснування – 1993

# ВІСНИК ФАРМАЦІЇ

# NEWS OF PHARMACY

2024 – № 1 (107)

Харків  
НФаУ

**Головний редактор**

Л. І. Вишневська, д-р фармац. наук, професор

**Головний науковий консультант**

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

**Заступник головного редактора**

К. В. Семченко, д-р фармац. наук, професор

**Відповідальний секретар**

Є. В. Зуйкіна, д-р філософії, асистент

**Редакційна колегія:**

Ю. О. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Н. Є. Бурда, д-р фармац. наук, проф.;  
С. В. Власов, д-р фармац. наук, проф.; І. М. Владимірова, д-р фармац. наук, проф.;  
І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.; І. О. Журавель, д-р хім. наук, проф.;  
І. В. Кіреєв, д-р мед. наук, проф.; С. М. Коваленко, д-р хім. наук, проф.;  
С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.; Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.;  
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; В. Ю. Кузнецова, д-р фармац. наук, проф.;  
О. С. Кухтенко, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;  
Л. О. Перехода, д-р фармац. наук, проф.; Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.;  
О. А. Рубан, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, проф.;  
Р. В. Сагайдак-Нікітнок, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Толочко, д-р фармац. наук, проф.;  
А. І. Федосов, д-р фармац. наук, проф.; Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.;  
Н. В. Хохленкова, д-р фармац. 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; 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 вченою радою Національного фармацевтичного університету  
(протокол № 2 від 26.02.2024 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Г. Сковороди, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу «Вісник фармації». E-mail: newspharm-journal@nuph.edu.ua, publish@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 20.03.2024 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, Л. І. Дубовик; комп'ютерне верстання О. М. Білинської.

ISSN 2415-8844 (Online)

© Національний фармацевтичний університет, 2024

УДК 577.115 :615.014:615.37

<https://doi.org/10.24959/nphj.24.128>

Ю. М. Краснополський

Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», Україна

## Розвиток фармацевтичної біотехнології в Харкові: до 125-річчя підприємства «Біолік»

**Метою роботи** є вивчення розвитку фармацевтичної біотехнології в Україні на прикладі історії Харківського підприємства «Біолік» за останні 125 років.

**Матеріали та методи.** У роботі було використано аналітичні, порівняльні методи дослідження, бібліосемантичний метод.

**Результати та їх обговорення.** Вивчено розвиток наукової та технологічної школи підприємства «Біолік» від кінця XIX століття до сьогодення за одержання препаратів на основі біотехнології – вакцин, сироваток, пробіотиків, штучних наночастинок на інших продуктів.

**Висновки.** Доведено, що підприємство «Біолік» має значний потенціал (площі, обладнання, технологічна документація, персонал тощо). Підприємство може виробляти імунобіотехнологічні та лікарські препарати. Можна сподіватися, що зазначений потенціал підприємства дозволить йому успішно відновити виробництво в Україні високотехнологічних препаратів.

**Ключові слова:** бібліосемантичний огляд; фармацевтична біотехнологія; технологія; історичний аналіз; узагальнення даних; вакцини; ліпосоми; сироватки

Yu. M. Krasnopolsky

National Technical University "Kharkov Polytechnic Institute", Ukraine

### The development of pharmaceutical biotechnology in Kharkiv: to the 125th anniversary of "Biolik" enterprise

**Aim.** To study the development of pharmaceutical biotechnology in Ukraine on the example of the history of the Kharkiv enterprise "Biolik" over the past 125 years.

**Materials and methods.** Analytical and comparative research methods, as well as bibliosemantic review were used in the article.

**Results and discussion.** The development of the scientific and technological school of the enterprise "Biolik" in the production of drugs based on biotechnology, such as vaccines, serums, probiotics, artificial nanoparticles, etc., was studied covering the period from the end of the XIX-th century and to the present time.

**Conclusions.** It has been shown that the enterprise "Biolik" has a significant potential (production areas, equipment, technological documentation, staff, etc.). The enterprise can produce immune-biotechnological and original medicines. We can hope that this potential of the enterprise will allow it to successfully resume the production of high-tech drugs in Ukraine.

**Keywords:** bibliosemantic review; pharmaceutical biotechnology; technology; historical analysis; generalization of data; vaccine; liposome; serum

**Вступ.** У жовтні 2023 року Харківське підприємство «Біолік» (раніше – Підприємство з виробництва бактерійних препаратів) відсвяткувало своє 125-річчя, що саме собою є вартим уваги. Інтерес до цього підприємства полягає в тому, що воно в повному обсязі відображає не тільки історію фармацевтичної біотехнології в Харкові, а й створення виробництва імунобіологічних препаратів як у нашій країні, так і за її межами протягом 125 років. Створене 1898 року підприємство неодноразово змінювало свою назву, пережило націоналізацію, громадянську та Другу світову війну, розпад СРСР, 1990-ті роки та гідно увійшло у XXI століття. Компанію «Біолік» було востаннє переєстровано в Україні 5 березня 1992 року. Історія підприємства «Біолік» значною мірою відображає розвиток біотехнологічного напрямку у створенні лікарських засобів. Раніше в низці публікацій було викладено історію розвитку підприємства «Біолік» [1-6].

За останні 100 років фахівці приділяли особливу увагу питанням використання біотехнологій для отримання імунобіологічних препаратів [7-11].

**Метою роботи** є вивчення розвитку фармацевтичної біотехнології в Україні на прикладі історії Харківського підприємства «Біолік» за останні 125 років.

**Матеріали та методи.** У роботі було використано аналітичні, порівняльні методи дослідження, а також дані наукової літератури.

**Результати та їх обговорення.** Кінець XIX століття позначився створенням нового напрямку в медицині – медичної мікробіології, що дало сильний поштовх відкриттям у лікуванні інфекційних хвороб. Одне з них – спосіб лікування дифтерії з використанням дифтерійної сироватки, розроблений 1984 року Емілем Берінгом і П'єром Ру, спричинило масовий випуск імунобіологічних препаратів на основі сироваток імунізованих тварин. Створення в країні лабораторії з виробництва протидифтерійної сироватки

було необхідним, і місто Харків гостро потребувало засобів боротьби з дифтерією та іншими інфекційними захворюваннями [2, 3].

За рішенням Харківського медичного товариства (ХМТ), найчисленнішого в Російській імперії, що перебувало на позиціях самоврядування та мало великий вплив на губернське керівництво, було вирішено організувати за містом виробництво сироваток, зокрема протидифтеріної сироватки. Останнє було пов'язане з тим, що випуск протидифтеріної сироватки на площах бактеріологічного інституту в центрі Харкова вже не задовольняв потреби практичної охорони здоров'я. 1898 року Харківське медичне товариство придбало за суму 20 000 рублів дачу «Отрадне» площею 15 десятин землі за 6 км від міста в лісопарковій зоні, зв'язаній з містом шосейною дорогою. Гроші було зібрано як благодійну пожертву від харківських лікарів та громадськості. Так, 1898 року на території України розпочалося будівництво біотехнологічного підприємства з виробництва імунобіологічних препаратів – «Біолік».

Становлення підприємства – це боротьба з епідеміями небезпечних інфекційних захворювань. Це історія розвитку вітчизняного вакцино-сироваткового виробництва. Вдалий вибір території (віддаленість від промислових та житлових об'єктів, чисте повітря) визначило подальшу долю підприємства та можливість розвитку виробництва імунобіотехнологічних препаратів у XXI столітті. Біля витоків вітчизняного виробництва в Харкові стояли знакові вчені-мікробіологи: С. В. Коршун, Г. Я. Острянін, В. І. Недригайлов [12-15].

Історичні етапи виробництва біотехнологічних препаратів на підприємстві «Біолік» можна навести так (у дужках зазначено роки розроблення препарату):

- **Виробництво сироваток:** протидифтеріної (1899-1900 рр.); протискарлатинозна та протидифтеріної (1900-1904 рр.); протипневмококова (1937-1938 рр.); концентровані сироватки проти дифтерії, правця, грипу (1945-1955 рр.); полівалентні проти гангренозні та протиботуліністичні сироватки (1958-1959 рр.); сироватка проти правця концентрована рідка (1997-2000 рр.).

- **Виробництво препаратів для діагностики та профілактики туберкульозу:** неочищений туберкулін (1905 р.), вакцина БЦЖ (1921-1923 рр.); туберкулін очищений (1964-1966 рр.); альттуберкулін (1966 р.); туберкулін для використання у ветеринарії (1995 р.).

- **Виробництво бактеріофагів:** дизентерійний, черевнотифозний, холерний (1922-1932 рр.).

- **Виробництво вакцин:** протихолерна (1905 р.); протидифтеріної (1907 р.); дифтеріної анатоксин (1926-1930 рр.); гангренозні анатоксини (1936-1939 рр.); вакцина для лікування гострого енцефаломієліту та множинного склерозу людини (ГЕМЛ) (1951 р.); очищений дифтеріної анатоксин (1958 р.), кашлюково-дифтеріної вакцина (1958 р.); АКДП-вакцина (1961 р.); дианатоксин (1967-1968 рр.); гонококова вакцина (1972-1974 рр.); вакцини для профілактики дифтерії, правця та кашлюку відповідно до вимог ВООЗ та GMP (1993-1998 рр.); рекомбінантна вакцина для профілактики гепатиту В (спільно з Heber Biotec) (2004-2007 рр.).

- **Виробництво препаратів з крові людини:** гамма-глобулін (1952-1954 рр.), протикашлюковий гамма-глобулін (1958 р.); протикоровий імуноглобулін (1960 р.), гістаглобулін (1975-1976 рр.), імуноглобулін людини нормальний (1985 р.), імуноглобулін для внутрішньовенного застосування (2002 р.).

- **Препарати для профілактики сказу:** антирабічна вакцина (1954-1955 рр.), антирабічний імуноглобулін з крові коня (1956-1958 рр.).

- **Препарати для діагностики сифілісу:** антигени Кана, Вассермана та Закс-Вітебського (1955-1960 рр.), кардіоліпінові антигени для реакції зв'язування комплекменту та мікропреципітації (1975-1978 рр.).

- **Препарати на основі штамів пробіотиків:** біфідобактерій, лактобацил, колібактерій, аерококів («Біфідумбактерин», «Біфікол», «Лактобактерин», «А-Бактерин») (1980-2001 рр.).

- **Препарати цитокінів:** лейкоцитарний інтерферон (1982-1990 рр.); інтерферон на основі рекомбінантної технології (1999-2000 рр.).

- **Препарати на основі штучних мембран – ліпосом:** «Ліпін» (1988-1991 рр.); «Ліподокс»



Рис. Створення та становлення виробництва: зліва – закладка вакцинного корпусу (1898 р.), справа – лабораторія контролю сироваток та вакцин

(1991-1994 pp.); «Ліолів» (1996-1998 pp.); «Ліпофла-  
вон» для кардіології (2004-2006 pp.), «Ліпофла-  
вон» для офтальмології (2004-2007 pp.).

- **Препарати для діагностики інфекційних захворювань:** комплемент сухий, плазма цитратна суха, сироватка нормальна для поживних середовищ, сироватка гемолітична, поживні середовища тощо.

- **Фізіологічно активні ліпіди:** дифосфатидил-гліцерин, фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін, фосфатидилсерин тощо (1987-1994 pp.).

Складність виробництва біотехнологічних препаратів (вакцин, сироваток, пробіотиків тощо) зумовлена високотехнологічним виробництвом, певною нестандартністю біологічної сировини, тривалістю контролю на кожній стадії виробництва та готового препарату, що значною мірою вимагає витрат коштів підприємства. Так, наприклад, технологія отримання однієї серії вакцин групи дифтерія-правець, кашлюк займає від 4 до 6 місяців, а тривалість отримання сироваток, наприклад, протиправцевої, – близько 1 року. Для успішного вирішення питань, пов'язаних зі збільшенням оборотних коштів, підприємство з початку 80-х років розпочало розроблення та освоєння виробництва готових лікарських засобів, зокрема:

- **препаратів на основі ферментів:** Гіалуро-нідаза (1990-1991 pp.); Цитохром С (1991-1992 pp.); Хімопсин (1994-1995 pp.);

- **препаратів на основі пептидів:** Даларгін (гексапептид), Окситоцин, Люліберин ацетат;

- **міорелаксантів:** Дитилін (1993-1995 pp.), Аркурон (1997-2002 pp.);

- **розчинів для інфузій:** Гемодез, Трісоль, Реополіглокін, Амінокапронова кислота, Натрію хлорид (1996-1998 pp.);

- **протипухлинних препаратів:** Мітоксантрон (1998-2001 p.), Доксорубіцину гідрохлорид / Епірубіцину гідрохлорид / Ідарубіцину гідрохлорид (2000-2002 pp.), Доцетаксел (2003-2005 pp.), Тропісетрон (1998 p.);

- **протимікробних препаратів:** Ектерицид, розчин сизоміцину (1995-1996 pp.);

- **гепарину** (1997-1998 pp.);

- **розчинів для ін'єкцій:** Кетаміну гідрохлорид, Трамадол, Тіосульфат натрію, Кальцію хлорид, Ренальган, Диклофенак натрію, Гепарин (1995-2002 pp.).

Істотною особливістю «Біолік» протягом усієї його історії було те, що більшість препаратів, вироблюваних на підприємстві, створено за участю фахівців підприємства. На підприємстві вперше в СРСР було розроблено та впроваджено: вакцину БЦЖ, препарати бактеріофагів, туберкуліни, антирабійний імуноглобулін для профілактики сказу, низку препаратів з крові людини, полівалентні сироватки, анатоксини, вакцини, кардіоліпінові антигени та інші препарати. У роки Другої світової війни, перебуваючи в евакуації, підприємство забезпечувало фронт та тил важливими і необхідними високоякісними препаратами – сироватками, вакцинами і фагами.

Своїєї найвищої точки розвитку «Біолік» досяг у 1995-2005 pp. [16-20], коли асортимент підприємства налічував близько 75 діагностичних, профілактичних та лікувальних препаратів. Після чого настав певний спад виробництва, який, на жаль, продовжується і сьогодні.

У 1994-2007 pp. на підприємстві проводили науково-практичні тематичні конференції з міжнародною участю, присвячені питанням розробки та виробництва препаратів пробіотиків, ліпосомальних препаратів, сироваток, препаратів крові людини та тварин тощо.

Підприємство протягом багатьох років є монопольним виробником у світі таких препаратів, як: розчин енкаду, ектерициду, ліоліву, ліпіну, ліподоксу, двох форм ліпофлаону – для кардіології та офтальмології. В Україні підприємство «Біолік» є ексклюзивним виробником цитохрому С, туберкуліну у стандартному розведенні, деяких вакцин, антирабійного імуноглобуліну, кардіоліпінових антигенів.

Особливо необхідно зазначити низку напрямів, у яких підприємство «Біолік» посідало провідне місце в біотехнологічній промисловості України.

### 1. Виробництво вакцин.

1993 року підприємство стало учасником «Програми з імунопрофілактики населення України, 1993-1998 pp.». Підприємству було доручено розробити технології отримання компонентів вакцин проти дифтерії, правця та кашлюку. Раніше, до 1983 року, підприємство випускало весь спектр компонентів вакцин: дифтерійний та правцевий концентровані анатоксини та кашлюкову суспензію. Однак ці технології, розроблені у 60-70-ті pp., вже не могли забезпечити відповідність вимогам ВООЗ до цих продуктів. Для виконання вимог ВООЗ необхідно було впровадити сучасні методи селекції та культивування бактерій, методи білкової хімії: очищення, детоксикації та концентрації анатоксинів, що дозволили підвищити їхню біологічну активність практично вдвічі.

Розроблення методу виділення та очищення дифтерійного анатоксину було розпочато 1994 року, правцевого анатоксину – 1995 року. Використовуючи сучасні методи мікробіології та білкової хімії, вже до 1996-1997 pp. поставлене завдання виконали. Співробітники підприємства розробили та впровадили у виробництво технологічні методи отримання очищених концентрованих дифтерійного та правцевого анатоксинів, кашлюкової суспензії. У цьому брали активну участь: Л. А. Фірсова, А. Д. Макогон, Г. С. Чайка, З. Г. Пугач, Г. М. Сарасва, Е. К. Дерюшева.

1996 року запроваджено виробництво АДм-анатоксину; 1997 – АДПм-анатоксину; 1998 року – АДП-анатоксину та АДКП-вакцини. Підприємство «Біолік» у 1993-1998 роках повністю виконало «Програму з імунопрофілактики населення України», розробило нормативно-технічні документи на всі види продукції (О. С. Шилова, В. Г. Штанько). Було освоєно методи контролю цих вакцин (Г. Л. Орлова, О. М. Грінченко), якість яких повністю відповідала вимогам ВООЗ.

Варто зауважити, що суттєву допомогу підприємству надавав Комітет імунобіологічних препаратів МОЗ України в особі голови комітету проф., д.мед.н. О. П. Сельникової та д.мед.н. І. Б. Сорокулової. Не можна не зазначити, що бюджетне фінансування, передбачене програмою, не було реалізовано, у зв'язку з чим організацію виробництва та освоєння препаратів проведено повністю за рахунок коштів підприємства. Крім того, 1999 року вперше після розробки та освоєння вакцин держава розмістила замовлення на зазначені препарати.

Складність полягала ще й у фінансовому становищі підприємства: потужності виробництва «Біолік» створили, а ринки збуту були обмежені. Тож, якщо 1990 року підприємство здійснювало експорт до Росії до 40 % продукції, то в першому кварталі 1999 року – близько 1 %. Обсяг виробництва 1998 р. становив 11,2 млн гривень (близько 3 млн дол. США); а 1999 року збільшення виробництва на 16 % – 13 млн гривень (3,25 млн дол. США). З 2000-2001 рр. підприємство повністю забезпечило систему охорони здоров'я України зареєстрованими національними вакцинами проти дифтерії, правця та кашлюку, випустивши понад 10 млн доз. Отже, «Біолік» було єдиним фармацевтичним підприємством України, яке повністю виконало «Програму з імунопрофілактики населення України, 1993-1998 рр.».

На підприємстві усвідомлювали, що випуск адсорбованих вакцин потребує реконструкції виробництва та створення зональності. Тому було створено спеціалізовані ділянки, що відповідають основним вимогам GMP: отримання компонентів вакцин, об'єднання компонентів та їх сорбція, розлив препарату та контроль. Крім ділянок виробництва вакцин, було створено спеціалізовані ділянки з розливу, герметизації та ліофілізації препаратів, а також проведено зонування приміщень: класи D, C, B та A. Створено необхідну інфраструктуру супроводу зазначених класифікованих приміщень. Сьогодні можна говорити про те, що ці ділянки були одними з перших, створених в Україні виробництв, які відповідають міжнародним вимогам GMP. Безперечно, оцінюючи створені у 90-х роках ділянки сьогодні, ми розуміємо, що брак досвіду та коштів не дозволили нам створити повноцінну систему GMP. Але навіть те, що було виконано, дозволило звести до мінімуму ризики під час виробництва препаратів. Крім того, ці ділянки в Україні було запроваджено вперше (Ю. П. Теміров, Ю. Ф. Кушнарченко). Необхідно також зауважити, що підприємство «Біолік» спільно з кубинською фірмою «Heber Biotec» розпочало випуск ще однієї вакцини календаря щеплень – рекомбінантної вакцини для профілактики гепатиту В.

## 2. Ліпосомальні лікарські засоби.

Відповідно до завдання МОЗ СРСР у 1976 році підприємству «Біолік» було доручено розробити склад та технології отримання високоспецифічних та чутливих антигенів для серодіагностики сифілісу. З огляду на структуру відомих на той час ліпідних антигенів (антигени А. Вассермана та ін.) було розпочато

вивчення імунохімічних властивостей окремих фізіологічно активних ліпідних компонентів. Ці роботи стали початком створення на підприємстві самостійного напрямку – випуску лікарських та діагностичних препаратів на основі ліпідів. Для промислового випуску цих препаратів було створено технологічну та матеріальну базу для отримання високоочищених ліпідних структур. З 1977 до 1997 рр. підприємство «Біолік» було єдиним підприємством, що виробляло різноманітні класи ліпідних сполук: фосфатидилінозити, фосфатидилхолін, фосфатидилгліцерин, дифосфатидилгліцерин, сфінгомієлін, фосфатидилсерин, різні види гангліозидів тощо [21]. Це дозволило створити сировинну базу для розвитку в країні ліпосомальних технологій.

Було запропоновано та впроваджено у виробництво антигени для серодіагностики сифілісу, що їх широко використовують дотепер. У роботі над створенням антигенів для діагностики сифілісу брали участь: Г. А. Сенніков, І. І. Гольбець, Г. Л. Орлова, В. І. Швець та ін. Вивчення структури цих антигенів довело, що препарати є багатошаровими ліпосомами і порушення цієї структури призводить до втрати імунохімічної активності антигена [22].

Надалі на підприємстві (1989-2007 рр.) вперше розроблено низку препаратів – систем доставляння ліків (Drug Delivery System): Ліпін, Ліподокс, Ліолів та дві форми Ліпофлакону (для кардіології та офтальмології). Створення ліпосомальних препаратів було можливе лише за участю провідних фахівців Інституту фармакології та токсикології АМН України: О. В. Стефанова, Г. С. Григор'євої, Н. Ф. Коначович та ін. [23-25], а також спеціалістів підприємства «Біолік»: Ю. П. Темірова, Г. С. Чайки, І. Г. Сеннікової, А. С. Дудніченко, В. І. Швеця та ін. Сьогодні у світі розробка та дослідження ліпосомальних лікарських препаратів активно розвиваються, створено десятки ліцензованих ліпосомальних лікарських препаратів різної спрямованості, зокрема вакцини для профілактики COVID-19 [26].

Підсумовуючи, варто зазначити, що починаючи від робіт А. Вассермана 1906 р. й до 2022 рр. пройдено тривалий шлях використання ліпосом – від створення А. Вассерманом ліпосомальних антигенів для діагностики сифілісу до створення ліпосомальних вакцин проти COVID-19. Ліпосомальні наночастинки, як Drug Delivery System, посіли заслужене місце у фармацевтичних дослідженнях та практичній медицині.

На думку клініцистів, Україна є однією з небагатьох країн, які активно впроваджують нанобіотехнології у фармації. Цей напрям розвивається в нашій країні вже понад 30 років. Це дозволило Україні вийти на світовий рівень у питаннях розробки та промислового виробництва ліпосомальних препаратів різної спрямованості. Так, «Біолік» і сьогодні входить до лідерів виробників ліпосомальних препаратів. Сьогодні «Біолік» – єдине в Україні підприємство, яке має необхідну інфраструктуру для виробництва ліпосомальних лікарських засобів [27-29].

Ліпосомальні препарати в Україні використовують понад 30 років [30]. У проектуванні виробництва ліпосомальних препаратів враховували вимоги GMP [31, 32]. У 2002-2006 рр. на підприємстві було введено оригінальні ліпосомальні препарати, що містять цитостатичні інгредієнти: фторурацил, доцетаксел тощо. Деякі з них пройшли доклінічні та клінічні випробування у профільних лабораторіях та клінічних установах. На жаль, після 2007 року ці продукти не було доведено до повноцінних клінічних досліджень.

### 3. Створення препаратів пробіотиків.

Досвід спеціалістів мікробіологів і технологів, що накопичився на підприємстві, дозволив розпочати виробництво пробіотичних препаратів. У 1980-1982 рр. розроблено технології отримання комплексного препарату на основі *B. Bifidum* та *E. coli* (Біфікол). Запропоновано умови для вирощування двох культур як окремо, так і в змішаній формі. Надалі на підприємстві розпочалися роботи зі створення Біфідумбактерину (1984-1986 рр.) та Лактобактерину (1989-1991 рр.).

Необхідно особливо зазначити роботу над препаратом, що містить культуру *Aerococcus viridans 167* (А-Бактерин, 1998-2001 рр.). Препарат було введено у виробництво на підприємстві «Біолік» разом із Дніпропетровською медичною академією (Г. Н. Кременчуцький, В. В. Бицький). Цей пробіотичний штам має широкий спектр дії проти грам-позитивних і грамнегативних патогенних мікроорганізмів [33]. Для всіх пробіотичних препаратів було розроблено режими культивування, стандартизації та ліофілізації, визначено окремі кріопротектори. Досвід, набутий на підприємстві «Біолік», дозволив у подальшому проводити дослідження з розробки оригінальних комплексних препаратів пробіотиків [34-36].

### 4. Інші лікарські засоби.

Ми зупинимось тільки на тих препаратах, які виробляли на підприємстві з отриманням як фармакологічно активного інгредієнта, так і готової форми. Препарати отримали як фахівці підприємства (Гіалуронідаза – І. Г. Сеннікова та ін., Цитохром С – Н. М. Іванова та ін.); так і автори-розробники: Енкад (1986-1988 р., М. Є. Шабанова, Б. Б. Фукс, А. А. Чернишева) [37], Ектерицид (1975-1985 рр., І. Л. Дикий, М. О. Левіна, О. Ф. Адров), Ербісол (1998 р., О. М. Ніколаєнко), Біоглобін (1999 р., Г. Г. Шитов), низка розчинів для ін'єкцій (доцетаксел, доксорубіцину, епірубіцину, ідарубіцину гідрохлориди, мітоксантрон – 2000-2006 рр. за участю Сінбіас-Фарма).

Вкрай важливими були традиції, які визначали ставлення до питань якості випусканої продукції. Традиції багато в чому впливали на стосунки в колективі – взаєморозуміння, спільні інтереси, розвиток виробництва [38-40].

З 1978 до 1998 рр. номенклатура препаратів, випусканих на підприємстві, збільшилася більше ніж у 3 рази. Кількість препаратів розширилася з 36 у 1988 році до 68 у 1998 році. 2007 року кількість зареєстрованих продуктів становила 75. Фахівці підприємства брали активну участь у роботі українських

та міжнародних конференцій та симпозіумів. Лише за 1978-2007 рр. співробітники підприємства опублікували понад 250 наукових праць.

Співробітники підприємства провадили як наукову, так і педагогічну діяльність. 1985 року спеціалістів підприємства у складі колективу вчених було нагороджено Державною премією СРСР у галузі науки [41]. За період 1985-2007 рр. співробітників підприємства неодноразово нагороджували орденами та медалями, почесними грамотами та відзнаками: Міністерства охорони здоров'я України, Обласної державної адміністрації, Виконкому Харківської місцевої ради, зокрема Дипломом національного рейтингу працівників фармацевтичної галузі «Панацея» (2001), «Трудова Слава» міжнародного академічного рейтингу «Золота фортуна» [42, 43].

Ще починаючи з 50-х років продукцію підприємства експортували до Болгарії, Чехословаччини, Польщі, Румунії, Німеччини, Югославії, Англії, Франції, Бельгії, Швейцарії, Іспанії, Італії, Туреччини та ін. країн, а також у всі республіки СРСР та СНД. Серед експортованих препаратів – вакцина ГЕМЛ, туберкулін у стандартному розведенні, антирабійний імуноглобулін, Енкад, Ектерицид, кардіоліпінові антигени, антитоксичні сироватки тощо.

Керівництво підприємства ставило собі завдання розробляти оригінальні препарати або впроваджувати такі генеричні препарати, які не могли освоїти інші підприємства. Так, якщо у 2001 році випуск оригінальних препаратів становив: єдині в СНД – 10,8 %, єдині в Україні – 23,22 %, єдині у світі – 8,35 %, препарати, що їх випускають інші підприємства України – 58,35 %, то вже у 2002: єдині в СНД – 27,8 %, єдині в Україні – 26,42 %, єдині у світі – 14,6 %, ті, які випускають інші підприємства України – 31,18 %, що свідчить про зменшення асортименту генеричних препаратів на підприємстві.

Історія підприємства – це насамперед люди, які дозволили створити унікальне сучасне підприємство (1955-2007 рр.):

- начальники цехів – Ю. Т. Найдєрова, М. Г. Пономаренко, Ф. М. Кац, Р. П. Фінтиктикова, А. З. Рачинська, Є. Г. Гордієнко, М. А. Курилова, Л. А. Бергольцева, З. Н. Ходорова, Т. О. Казарова, О. Ф. Адров, В. В. Прохоров, Г. С. Чайка, Е. К. Дерюшева, Г. М. Сараєва;

- керівники відділів та лабораторій – М. Д. Петренко, І. І. Гольбець, О. С. Шилова, Г. Л. Орлова, О. М. Грінченко, А. А. Чернишова, Н. М. Іванова, Л. А. Фірсова, А. Д. Макогон, Т. Я. Семенова, Т. Т. Гуденко, С. Г. Кандиба, К. М. Еру, Н. М. Кульченко та ін.

Тільки з 1977 до 2007 рр. фахівці підприємства отримали понад 50 авторських свідоцтв і патентів (І. С. Палант). Високий був науковий потенціал підприємства – з 1981 до 2007 рр. захищено 2 докторські дисертації (Г. А. Сенніков, Ю. М. Краснопольський) та 10 кандидатських дисертацій (Г. Л. Орлова, Н. М. Іванова, В. І. Петров, І. Г. Сеннікова, А. М. Пінчук, Є. В. Аронов, Р. Ф. Мензелєєв, І. А. Мезін, О. В. Стадніченко, Ю. В. Соколов).

Зупинимося ще на одному питанні. Після 2007 року працівники, які вже не працювали на підприємстві «Біолік», з цікавістю продовжували роботу з питань виробництва імунобіологічних препаратів крові [34, 44, 45], пробіотиків [33-36], ліпосом [26, 46-63] та інших лікарських засобів. Окрім цього, працівники підприємства після припинення роботи на «Біолік» продовжували наукові дослідження, що призвело до захисту кандидатських та докторських дисертацій (О. Г. Кацай, О. В. Стадніченко, Г. І. Борщевський та ін.).

Безперечний інтерес становить стан підприємства в останні роки. Але пошук інформації серед наукових публікацій не дав результату. Можна орієнтуватися лише на зазначений підприємством випуск препаратів. На жаль, нам не відомі важливі події, що відбулися на підприємстві після 2007 року. Публікації в пресі були нам не цікаві, бо стосувалися переважно «розбірок» між провідними акціонерами. Оцінюючи перелік випущених препаратів, можемо висувати про те, що підприємство навіть дещо скоротило номенклатуру лікарських засобів.

Успіхи та досягнення підприємства за останні роки підтверджено 2020 року – «Біолік» визнано «Лідером галузі – 2020» за результатами бізнес-рейтингу [64]. У повідомленні про це зазначено, що «Біолік» у 2020 році є виробником близько 40 препаратів: дифтерійний та правцевий анатоксини, Ектерицид, Енкад, Ліпін, Ліолів, Ліпофлавіон, Цитохром С, антирабійний імуноглобулін, туберкулін, тропісетрон, тобто препаратів, що їх випускали до 2007 року.

Аналізуючи дані сайту підприємства [65], бачимо, що в переліку присутні 34 одиниці, з них імунобіологічних препаратів – 6, лікарських препаратів – 12, зокрема 2 нових генеричних лікарських засоби 2023 року – «Артима» (глюкозаміну сульфат) і МЛ-кард (мельдоній). Інша продукція представлена дієтичними добавками (4), косметичними засобами (2) та медичними виробами (10). Ці дані свідчать про те, що, попри значний потенціал (площі, обладнання, технологічна документація, персонал), за останні 15 років на підприємстві не було розроблено та впроваджено у виробництво нових імунобіологічних або оригінальних лікарських препаратів.

Вважаємо за можливе обговорити ще одне питання. Сьогодні у багатьох країнах світу розвинуто комерційний процес отримання кінських антисироваток та їх похідних. На жаль, в Україні, яка ще до кінця ХХ століття виробляла ці препарати, на сьогоднішній день випускають лише антирабійний імуноглобулін з крові коня. І це враховуючи те, що на підприємстві «Біолік» є практично вся необхідна інфраструктура для виробництва антитоксинів: від площі для утримання тварин-продуцентів, умов для отримання вірусних та бактеріальних антигенів, їх очищення і до отримання специфічних сироваток.

Можна сподіватися, що зазначений потенціал підприємства дозволить йому успішно відновити виробництво в Україні високотехнологічних препаратів. З ювілеєм, колеги!

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Отчет о деятельности бактериологического института ХМО за 1914 год. Харьков, 1915.
2. К 100-летию предприятия «Биолек». Научные исследования / Гольбец И. И. и др. *Сборник докладов научно-практической конференции «Стандартизация, контроль и производство иммунобиологических и лекарственных препаратов», посвященной 100-летию Харьковского предприятия «Биолек»*. Харьков, 1998. С. 12-35.
3. Основные даты и достижения развития Харьковского предприятия «Биолек». История предприятия. *Сборник докладов научно-практической конференции «Стандартизация, контроль и производство иммунобиологических и лекарственных препаратов», посвященной 100-летию Харьковского предприятия «Биолек»*. Харьков, 1998. С. 3-14.
4. История создания производства бактериальных препаратов. Производство бактериальных препаратов в Советском Союзе за 40 лет. Становление производства бактериальных препаратов в Ленинградском, Московском, Ставропольском, Пермском, Ташкентском, Тбилиском, Уфимском, Харьковском и Дагестанском институте вакцин и сывороток. URL: [http://techpharm.ru/history\\_bac.php](http://techpharm.ru/history_bac.php).
5. Краснопольський Ю. М., Волчик І. В. Харківське підприємство «Біолік» – 115 років на службі здоров'я людей. *Фармаком*. 2013. № 4. С. 11-16.
6. Краснопольський Ю. М., Волчик І. В. Харківське підприємство «Біолік» – 115 років на службі здоров'я людей. *Фармаком*. 2014. № 1. С. 9-18.
7. Руководство по вакцинному и сывороточному делу / под ред. акад. Н. И. Васильевского, В. А. Любарского, Л. М. Хатеневера. Москва : Изд-во биологической и медицинской литературы, 1934. 620 с.
8. Руководство по вакцинному и сывороточному делу / под ред. акад. Бургасова П. Н. Москва : Медицина, 1978. 439 с.
9. Дьяченко С. С. К 100-летию со дня организации Пастеровского прививочного института и бактериологической станции в г. Харькове. *Врачебное дело*. 1989. № 1. С. 118-120.
10. Перспективы и пути развития производства биотехнологических лекарственных препаратов в Украине / Л. С. Стрельников и др. *Анналы Мечниковского института*. 2006. № 4. С. 3-8.
11. Краснопольський Ю. М., Борщевська М. І. Биотехнология иммунобиологических препаратов. Харьков : Изд-во «Фармитэк», 2008. 312 с.
12. Недригайлов В. И. Опыты с введением противодифтерийной сыворотки *per os* и *per rectum* с лечебной целью. *Труды Харьковского медицинского общества*. 1898.
13. Osrtianine. Sur les proprietes bactericides du serum sanguin dans le cours des maladies. *Annales de L'Institut. Pasteur*. 1901. № 15. P. 266-278.
14. Коршун С. В., Недригайлов В. И., Остринин Г. Я. О получении противодифтерийной сыворотки богатой антитоксинами. *Материалы докладов на Пироговском съезде*. Москва, 1902.

15. Недригайлов В. И. Методы прививок в русских Пастеровских институтах. *Труды Харьковского медицинского общества*. 1906.
16. Саковская Л. «Биолек может многое» *Фармація України*. 1994. № 4 (33). С. 1-3.
17. Как оборонка подружилась с фармацией. *Зеркало недели*. 1998. № 20 (189). С. 14.
18. Саковська Л. Столітнє, одне з найсучасніших. Ліки і здоров'я. 1998. № 18 (143). С. 3.
19. «Какой он, «Биолек», сегодня и завтра?». *Ліки і здоров'я*. 2002. № 2-3 (254-255). С. 4.
20. Харьковская фабрика «Биолек» поставяет качественный препарат для диагностики туберкулеза. *Status Quo*. 13.04.2006. URL: [https://www.sq.com.ua/rus/news/no\\_rubric/13.04.2006/harkovskaya\\_fabrika\\_biolk\\_postavlyayet\\_kachestvennyj\\_preparat\\_dlya\\_diagnostiki\\_tuberkuleza\\_](https://www.sq.com.ua/rus/news/no_rubric/13.04.2006/harkovskaya_fabrika_biolk_postavlyayet_kachestvennyj_preparat_dlya_diagnostiki_tuberkuleza_).
21. Краснопольский Ю. М. Создание в Украине технологий получения фармакологически активных ингредиентов, лекарственных и диагностических препаратов на основе липидов. *Вісник Національного технічного університету «ХПИ»*. Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія. 2020. № 1. С. 53-68.
22. Василенко И. А., Чупин В. В., Краснопольский Ю. М. Взаимосвязь структуры и свойств кардиолипидного антигена. *Химико-фармацевтический журнал*. 1981. Т. 15, № 2. С. 14-18.
23. Пат. 5654 України. Спосіб одержання ліпосомального препарату / Стефанов О. В., Теміров Ю. П., Краснопольський Ю. М. № 93101191; заявл. 14.01.1993; опубл. 28.12.1994., Бюл. № 7-І.
24. Краснопольский Ю. М. У истоков нового направления фармакологии-липософармакологии / О. В. Стефанов. *Людина, яка виправдала поклоння*. Киев : ВД «Авіцена», 2010. С. 82-84.
25. Краснопольський Ю. М., Швець В. І., Волчик І. В. Ліпосомальні наночастинки як носії лікарських препаратів. *Фармацевтичний Кур'єр*. 2012. № 6. С. 42-46.
26. Krasnopolsky Yu., Pyulpenko D. Licensed liposomal vaccines and adjuvants in the antigen delivery system. *BioTechnologia*. 2022. Vol. 103 (4). P. 409-423. DOI: 10.5114/bta.2022.120709.
27. Третьякова О. С., Заднипрянский И. И. Биотехнология в практике кардиолога. Часть II. Реалии и перспективы. *Журнал «Здоров'я дитини»*. 2009. № 4 (19). С. 12-16.
28. Швець В. І., Краснопольський Ю. М. Липосомы в фармации. Продукты нанотехнологии. *Провизор*. 2008. № 3. С. 18-24.
29. Швець В. І., Краснопольський Ю. М. Липосомы в фармации. Продукты нанотехнологии. *Провизор*. 2008. № 6. С. 34-37.
30. Наномедицина в Украине: 25 лет применения липосомальных лекарственных препаратов / А. С. Григорьева и др. *Фармаком*. 2016. № 1. С. 41-46.
31. From Liposomes of the 1970s to 21<sup>st</sup> Century Nanobiotechnology / V. I. Shvets et al. *Nanotechnologies in Russia*. 2008. Vol. 3, № 11-12. P. 643-655.
32. Краснопольский Ю. М., Степанов А. Е., Швець В. И. Технологические аспекты получения ЛС препаратов в условиях GMP. *Биофармацевтический журнал*. 2009. Т. 1, № 3. С. 18-29.
33. Вплив рідкого пробіотика «А-Бактерин» на мікробіоту кишечника осіб, хворих на туберкульоз легень / С. А. Риженко та ін. *Медичні перспективи*. 2009. Т. 14, № 1. С. 65-68.
34. Краснопольский Ю. М. Пробиотики в составе биологических диетических добавок. *БАД-эксперт*. 2009. № 1. С. 18-22.
35. Хижняк О. С. Краснопольский Ю. М. Биотехнологічні аспекти створення препаратів на основі пробіотиків. *Вісник НТУ «ХПИ»*. 2012. № 44 (950). С. 72-78.
36. Хижняк О. С. Краснопольский Ю. М. Биотехнологічні аспекти отримання комплексного препарату, який містить різні штами пробіотичних культур. *Вісник НТУ «ХПИ»*. 2013. № 4 (978). С. 113-120.
37. Patent №5064758 USA. Method of preparing a mixture of ribonucleotides / Fux B. B. et al. № 462921. Appl. 20.12.1988. Publ. 12.11.1991. 4 p.
38. Лозинський С. У авангарді змагання. *Вечірній Харків*. 1985. № 291 (5126).
39. Из лаборатории в цеха. *Вечерний Харьков*. 1986. № 325 (5400).
40. «Биолек». Вековые традиции качества и динамическое развитие. *Аптека*. 2004. № 461 (40).
41. Харьків'яни-лауреати Державних премій СРСР 1985 року в галузі науки і техніки. *Вечірній Харків*. 1985. № 263 (5098).
42. «Трудова Слава» міжнародного академічного рейтингу «Золота Фортуна». 1993-2007, 15 лет Золотой Фортуне. *Провизор*. 2007. № 18.
43. Краснопольський Ю. М. Матеріали рейтингу «Золота Фортуна». 2006.
44. Краснопольский Ю. М., Прохоров В. В., Волчик И. В. К вопросу стандартизации и контроля иммуноглобулинов для внутривенного введения, полученных из плазмы крови человека. *Провизор*. 2008. № 10. С. 24-28.
45. Волчик И. В., Тихоненко Т. М., Краснопольский Ю. М., Тихоненко Н. И. Актуальные вопросы контроля качества плазмы крови человека для фракционирования в Украине. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014. № 2 (6). С. 85-90.
46. Краснопольский Ю. М., Степанов А. Е., Швець В. И. Липидная технологическая платформа для создания новых лекарственных форм и транспорта фармацевтических субстанций. *Биофармацевтический журнал*. 2011. Т. 3, № 2. С. 10-18.
47. Використання ліпосомальних форм хіміопрепаратів у хворих на резистентний до доксорубіцину рак молочної залоз / В. М. Півнюк та ін. *Онкологія*. 2007. Т. 9 (2). С. 120-124.
48. Shakhmaiev A. E., Gorbach T. V., Bobritskaya L. A., Krasnopolsky Yu. M. Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q<sub>10</sub>. *The Pharma Innovation Journal*. 2015. Vol. 4 (9). P. 22-26.
49. Борщевский Г. И., Товмасян Е. К., Краснопольский Ю. М., Гризодуб А. И. Стандартизация липосомальных лекарственных средств. *Фармаком*. 2013. № 2. С. 5-11.
50. Krasnopolsky Y. M., Dudnichenko A. S. Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*. 2017. Vol. 39, № 2. P. 121-123.

51. Исследования антиаритмической активности липосомальной формы цитохрома C. / Д. М. Пилипенко и др. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. № 3 (7). С. 54-57.
52. Katsai O. G., Ruban O. A., Krasnopolskyi Y. M. Preparation and *in vivo* evaluation of cytochrome-C-containing liposomes. *Die Pharmazie*. 2017. Vol. 72 (12). P. 736-740.
53. Stadnichenko O. V., Krasnopolsky Yu. M., Yarnykh T. G. Study of the composition of cryoprotector and technological regime in Liophilization of Liposomes with oxaliplatinum. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2017. Vol. 10 (6). P. 21-25.
54. Стадниченко О. В., Краснополяський Ю. М., Ярних Т. Г. Особливості трансферу технології і масштабування при промисловому освоєнні виробництва ліпосомальних цитостатиків. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевтії*. 2018. Т. 2 (54). С. 23-28.
55. Katsai O., Ruban O. Krasnopolskyi Y. "Quality-by-Design" approach to the development of a dosage form the liposomal delivery system of cytochrome C. *Pharmakeftiki*. 2018. Vol. 30 (1). P. 76-87.
56. A study of oxidative stress markers when using the liposomal antioxidant complex. / D. M. Pylypenko et al. *Pharmakeftiki*. 2019. Vol. 31 (1). P. 40-47.
57. Григор'єва Г. С., Краснополяський Ю. М. Ліпосоми *per se* фармакотерапевтичний статус. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 14, № 4. С. 264-271. DOI: 10.33250/14.04.264.
58. Krasnopolsky Yu. M., Pylypenko D. M. «Quality By Design» in liposomal drugs creation. *Biotechnologia Acta*. 2020. Vol. 13, № 6. P. 5-12. DOI: 10.15407/biotech13.06.005.
59. Pylypenko D., Gorbach T. Krasnopolsky Yu. Study of antioxidant activity of liposomal forms of quercetin and curcumin ischemic heart disease. *BioTechnologia*. 2020. Vol. 101, № 4. P. 273-282. DOI: 10.5114/bta.2020.100420/
60. Краснополяський Ю. М., Пилипенко Д. М., Григор'єва Г. С. Наномедицина у протипухлинній терапії. *Вісник НТУ «ХПІ» Серія: Хімія, хімічна технологія та екологія*. 2022. № 1 (7). С. 3-13. DOI: 10.20998/2079-0821.2022.01
61. Краснополяський Ю. М., Пилипенко Д. М. Фармацевтична біотехнологія: сьогодення та майбутнє. Харків : Друкарня Мадрид, 2022. 151 с.
62. Krasnopolsky Y., Pylypenko D. Encapsulation of eucalyptus leaves phytoproducts into liposomal nanoparticles and study of their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus in vivo*. *Journal of Microbiology Biotechnology and Food Science*. 2023. Vol. 12 (5). e9445. DOI: 10.55251/jmbfs 9445.
63. Краснополяський Ю. М., Пилипенко Д. М. Створення систем доставки антигенів та ліків на основі штучних і природних ліпідних наночастинок: ліпосоми та екзосоми : монографія. Харків : Друкарня Мадрид, 2023. 179 с.
64. АТ «Біолік» отримало незалежну Бізнес-нагороду «Лідер в галузі 2020». 01.11.2020. URL: <https://biolik.com.ua/>.
65. Продукція БІОЛІК ФАРМА. URL: <https://biolik.com.ua/shop/>.

## REFERENCES

1. Report on the activities of the Bacteriological Institute of the KhMU for 1914. (1915). Kharkiv.
2. Golbets, I. I. (1998). To the 100th anniversary of the Biolik enterprise. Scientific research. *Collection of reports of the scientific and practical conference "Standardization, control and production of immunobiological and medicinal products", dedicated to the 100th anniversary of the Kharkov enterprise "Biolik"». Kharkiv.*
3. Key dates and achievements of the development of the Kharkov enterprise "Biolik". (1998). History of the enterprise. *Collection of reports of the scientific and practical conference "Standardization, control and production of immunobiological and medicinal products", dedicated to the 100th anniversary of the Kharkov enterprise "Biolik"». Kharkiv.*
4. History of the creation of the production of bacterial preparations. Production of bacterial preparations in the Soviet Union over 40 years. Establishment of the production of bacterial preparations in the Leningrad, Moscow, Stavropol, Perm, Tashkent, Tbilisi, Ufa, Kharkov and Dagestan Institutes of Vaccines and Serums. Available at: [http://techpharm.ru/history\\_bac.php](http://techpharm.ru/history_bac.php)
5. Krasnopolskyi, Yu. M., Volchuk, I. V. (2013). Kharkiv enterprise «Biolik» – 115 years of serving people's health. *Pharmacom*, 4. 11-16.
6. Krasnopolskyi, Yu. M., Volchuk, I. V. (2013). Kharkiv enterprise "Biolik" – 115 years of serving people's health. *Pharmacom*, 1. 18.
7. Vasilyevsky, N. I., Lyubarsky, V. A., Khatenever, L. M. (ed). (1934). Guide to vaccine and serum production. Moscow.
8. Burgasov, P. N. (ed). (1978). Guide to vaccine and serum production. Moscow.
9. Dyachenko, S.S. (1989). To the 100th anniversary of the organization of the Pasteur Vaccination Institute and Bacteriological Station in Kharkov. *Medical practice*, 1. 118-120.
10. Strelnikov, L. S., Strilets, O. P., Shcherbak, E. V., Chikitkina, V. V., Dolgova, T. A. (2006). Prospects and ways of developing the production of biotechnological medicines in Ukraine. *Annals of the Mechnikov Institute*, 4. 3-8.
11. Krasnopolsky, Yu. M., Borshchevskaya, M. I. (2008). Biotechnology of immunobiological preparations. Kharkiv.
12. Nedrigailov, V. I. (1898). Experiments with the administration of anti-diphtheria serum *per os* and *per rectum* for therapeutic purposes. *Proceedings of the Kharkov Medical Society*.
13. Ostrianine, G. (1901). Sur les proprietes bactericides du serum sanguin dans le cours des maladies. *Annales de L'Institut. Pasteur*, 15. 266-278.
14. Korshun, S. V., Nedrigailov, V. I., Ostryanin, G. Ya. (1902). On obtaining anti-diphtheria serum rich in antitoxins. *Materials of reports at the Pirogov Congress*.
15. Nedrigailov, V. I. (1906). Methods of vaccinations in Russian Pasteur Institutes. *Proceedings of the Kharkov Medical Society*.
16. Sakovskaya, L. (1994). "Biolik can do a lot". *Pharmacy of Ukraine*, 4 (33). 1-3 .
17. How the defense industry became friends with the pharmacy. (1998). *Mirror of the week*, 20 (189). 14.
18. Sakovska, L. (1998). Centennial, one of the most modern. *Medicines and health*, 18 (143). 3.
19. "What is it like, "Biolik", today and tomorrow?" 92002). *Medicines and health*, 2-3 (254-255). 4.

20. Kharkov factory "Biolek" supplies high-quality drug for the diagnosis of tuberculosis. *Status Quo*. Available at: [https://www.sq.com.ua/rus/news/no\\_rubric/13.04.2006/harkovskaya\\_fabrika\\_biolek\\_postavlyayet\\_kachestvennyj\\_preparat\\_dlya\\_diagnostiki\\_tuberkuleza\\_](https://www.sq.com.ua/rus/news/no_rubric/13.04.2006/harkovskaya_fabrika_biolek_postavlyayet_kachestvennyj_preparat_dlya_diagnostiki_tuberkuleza_).
21. Krasnopolsky, Yu. M. (2020). Creation in Ukraine of technologies for obtaining pharmacologically active ingredients, medicinal and diagnostic preparations based on lipids. *Bulletin of the National Technical University "KhPI". Series: Chemistry, chemical technology and ecology*, 1, 53- 68.
22. Vasilenko, I. A., Chupin, V. V., Krasnopolsky, Yu. M. (1981). Relationship between the structure and properties of cardiophilin antigen. *Chemical-Pharmaceutical Journal*, 15 (2). 14-18.
23. Patent 5654 Ukraine. Method of obtaining a liposomal drug. No. 93101191; appl. 01.14.1993; publ. 12.28.1994, Bull. 7-I.
24. Krasnopolsky, Yu. M. (2010). At the origins of a new direction in pharmacology – liposomepharmacology. *O. V. Stefanov. Men who fulfill its purpose*. Kyiv.
25. Krasnopolskyi, Yu. M., Shvets, V. I., Volchik, I. V. (2012). Liposomal nanoparticles as carriers of medicinal preparations. *Pharmaceutical Courier*, 6, 42-46.
26. Krasnopolsky, Yu., Pylypenko, D. (2022). Licensed liposomal vaccines and adjuvants in the antigen delivery system. *BioTechnologia*, 103(4). 409-423. doi: 10.5114/bta.2022.120709
27. Tretyakova, O. S., Zadnipyriansky, I. I. (2009). Biotechnology in the practice of a cardiologist. Part II. Realities and prospects. *Child health*, 4(19). 12-16.
28. Shvets, V. I., Krasnopolsky, Yu. M. (2008). Liposomes in pharmacy. Nanotechnology products. *Pharmacist*, 3, 18-24.
29. Shvets, V. I., Krasnopolsky, Yu. M. (2008). Liposomes in pharmacy. Nanotechnology products. *Pharmacist*, 6, 34-37.
30. Grigorieva, A. S., Katsai, A. G., Konakhovich, N. F., Prokhorov, V. V., Stadnichenko, A. V., Krasnopolsky, Yu. M., Shvets, V. I. (2016). Nanomedicine in Ukraine: 25 years of use of liposomal drugs. *Farmakom*, 1, 41-46.
31. Shvets, V. I., Kaplun, A. P., Krasnopol'skii, Yu. M., Stepanov, A. E., Chekhonin, V. P. (2008). From Liposomes of the 1970s to 21<sup>st</sup> Century Nanobiotechnology. *Nanotechnologies in Russia*, 3 (11-12). 643-655.
32. Krasnopolsky, Yu. M., Stepanov, A. E., Shvets, V. I. (2009). Technological aspects of obtaining drugs under GMP conditions. *Biopharmaceutical Journal*, 1 (3), 18-29.
33. Ryzhenko, S. A., Kremenchutskyi, H. M., Kryzhanovskiy, D. G., Kozhushko, M. Yu., Dyklenko, T. V., Gamota, I. O. et al. (2009). Effect of liquid probiotic "A-Bacterin" on intestinal microbiota of persons with pulmonary tuberculosis. *Medical perspectives*, 14 (1). 65-68.
34. Krasnopolsky, Yu. M. (2009). Probiotics as part of biological dietary supplements. *BAA-expert*, 1, 18-22.
35. Khizhnyak, O. S., Krasnopolskyi, Yu. M. (2012). Biotechnological aspects of creation of preparations based on probiotics. *Bulletin of NTU "KhPI"*, 44 (950). 72-78.
36. Khizhnyak, O. S., Krasnopolskyi, Yu. M. (2013). Biotechnological aspects of obtaining a complex preparation containing different strains of probiotic cultures. *Bulletin of NTU "KhPI"*, 4 (978). 113-120.
37. Patent №5064758 USA. Method of preparing a mixture of ribonucleotides. № 462921. Appl. 20.12.1988. Publ. 12.11.1991. 4 p.
38. Lozynskiy, S. (1985). Competition in the avant-garde. *Kharkiv evening*. 291(5126).
39. From the laboratory to the workshops. *Kharkiv evening*. (1986). 325 (5400).
40. "Biolek". Centuries-old traditions of quality and dynamic development. *Pharmacy*. (2004). 461(40).
41. Laureates of the 1985 State Prizes of the USSR in the field of science and technology from Kharkiv. *Kharkiv evening*. (1985). 263 (5098).
42. "Labor Glory" of the "Golden Fortune" international academic rating. 1993-2007, 15 years of Golden Fortune. *Pharmacist*. (2007). 18.
43. Krasnopolskyi, Yu. M. (2006). Materials of the "Golden Fortune" rating.
44. Krasnopolsky, Yu. M., Prokhorov, V. V., Volchik, I. V. (2008). On the issue of standardization and control of immunoglobulins for intravenous administration obtained from human blood plasma. *Pharmacist*, 10, 24-28.
45. Volchik, I. V., Tikhonenko, T. M., Krasnopolsky, Yu. M., Tikhonenko, N. I. (2014). Current issues of quality control of human blood plasma for fractionation in Ukraine. *Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine*, 2 (6). 85-90.
46. Krasnopolsky, Yu. M., Stepanov, A. E., Shvets, V. I. (2011). Lipid technological platform for the creation of new dosage forms and transport of pharmaceutical substances. *Biopharmaceutical Journal*. 3(2). 10-18.
47. Pivnuk, V. M., Tymovska, Yu. O., Ponomareva, O. V., Kulyk, G. I., Olyinichenko, G. P., Anikusko, M. F., Krasnopolsky, Yu. M., Chekhun, V. F. (2007). Applying of liposomal form of doxorubicin in patients with doxorubicin-resistant breast cancer. *Oncology*, 9 (2), 120-124.
48. Shakhmaiev, A. E., Gorbach, T. V., Bobritskaya, L. A., Krasnopolsky, Yu. M. (2015). Preparation and cardioprotective effect analysis of liposomal coenzyme Q<sub>10</sub>. *The Pharma Innovation Journal*, 4(9). 22-26.
49. Borshchevsky, G. I., Tovmasyan, E. K., Krasnopolsky, Yu. M., Grizodub, A. I. (2013). Standardization of liposomal drugs. *Farmakom*, 2, 5-11.
50. Krasnopolsky, Y. M., Dudnichenko, A. S. (2017). Experimental study of liposomal docetaxel incorporation and stability. *Experimental Oncology*, 39 (2). 121-123.
51. Pilipenko, D. M., Katsai, A. G., Prokhorov, V. V., Konakhovich, N. F., Grigorieva, A. S., Krasnopolsky, Yu. M. (2017). Studies of the antiarrhythmic activity of the liposomal form of cytochrome C. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3(7). 54-57.
52. Katsai, O. G., Ruban, O. A., Krasnopolskyi, Y. M. (2017). Preparation and *in vivo* evaluation of cytochrome-C-containing liposomes. *Die Pharmazie*, 72(12). 736-740.
53. Stadnichenko, O. V., Krasnopolsky, Yu. M., Yarnykh, T. G. (2017). Study of the composition of cryoprotector and technological regime in Liophilization of Liposomes with oxaliplatinum. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 10 (6). 21-25.
54. Stadnichenko, A. V., Krasnopolsky, Y. M., Yarnykh, T. G. (2018). Transfer technology features and settlement in industrial automotive of liposomal cytostatic production. *Management, economics and quality assurance in pharmacy*, 2 (54). 23-28.

55. Katsai, O., Ruban, O. Krasnopol'skyi, Y. (2018). "Quality-by-Design" approach to the development of a dosage form the liposomal delivery system of cytochrome C. *Pharmakeftiki*, 30 (1). 76-87.
56. Pylypenko, D. M., Gorbach, T. V., Katsai, O. G., Grigoryeva, A. S., Krasnopol'sky, Yu. M. (2019). A study of oxidative stress markers when using the liposomal antioxidant complex. *Pharmakeftiki*, 31 (1). 40-47.
57. Grigoryeva, G. S., Krasnopol'sky, Yu. M. (2020). Liposomes per se: pharmacotherapeutical status. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (4). 264-271. doi: 10.33250/14.04.264.
58. Krasnopol'sky, Yu. M., Pylypenko, D. M. (2020). «Quality By Design» in liposomal drugs creation. *Biotechnologia Acta*. 13 (6). 5-12. doi: 10.15407/biotech13.06.005.
59. Pylypenko, D., Gorbach, T. Krasnopol'sky, (2020). Yu. Study of antioxidant activity of liposomal forms of quercetin and curcumin ischemic heart disease. *BioTechnologia*, 101 (4). 273-282. doi: 10.5114/bta.2020.100420.
60. Krasnopol'sky, Yu., Pylypenko, D., Grigoryeva, G. (2022). Nanomedicine in anticancer therapy. *Bulletin of the National Technical University «KhPI»*. Series: Chemistry, Chemical Technology and Ecology, 1 (7). 3-13. doi: 10.20998/2079-0821.2022.01.
61. Krasnopol'sky, Yu. M., Pylypenko, D. M. (2022). Pharmaceutical biotechnology: present and future. Kharkiv.
62. Krasnopol'sky, Y., Pylypenko, D. (2023). Encapsulation of eucalyptus leaves phytoproducts into liposomal nanoparticles and study of their antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* in vivo. *Journal of Microbiology Biotechnology and Food Science*, 12 (5). e9445. doi: 10.55251/jmbfs 9445.
63. Krasnopol'sky, Yu. M., Pylypenko, D. M. (2023). Creation of antigen and drug delivery systems based on artificial and natural lipid nanoparticles: liposomes and exosomes : monograph. Kharkiv.
64. JSC Biolik received the independent Business Award "Leader in the Industry 2020". Available at: <https://biolik.com.ua>.
65. Shop Biolik Pharma. Available at: <https://biolik.com.ua/shop/>.

---

*Відомості про автора:*

Краснопольський Ю. М., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри біотехнології, біофізики та аналітичної хімії, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут». E-mail: [yuriykrasnopol'sky@gmail.com](mailto:yuriykrasnopol'sky@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>

*Information about authors:*

Krasnopol'sky Yu. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Biotechnology, Biophysics and Analytical Chemistry, National Technical University "Kharkov Polytechnic Institute". E-mail: [yuriykrasnopol'sky@gmail.com](mailto:yuriykrasnopol'sky@gmail.com).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3469-5827>

Надійшла до редакції 29.11.2023 р.

М. І. Федоровська<sup>1</sup>, А. В. Сініченко<sup>2</sup>, Н. П. Половко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Волинський національний університет імені лесеї України, Україна

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>3</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Порівняльний аналіз виготовлення водних витяжок із лікарської рослинної сировини відповідно до вимог нормативно-правових актів України і Європейського Союзу

У світовій фармацевтичній практиці існують суттєві розбіжності, що стосуються вимог до технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з лікарської рослинної сировини (ЛРС).

**Мета роботи** – провести порівняльний аналіз вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Польщі щодо виготовлення водних витяжок з ЛРС.

**Матеріали та методи.** Нормативні документи порівнювали, використовуючи системний і структурно-логічний аналіз. Об'єктом дослідження були: нормативно-правові акти, які регламентують виготовлення ліків в Україні, Європейська фармакопея (ЄФ) XI вид., European Medicines Agency (EMA), Фармакопея Польщі (ФП) VI і IX вид., підручник «Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji» та ін.

**Результати та їх обговорення.** У результаті проведеного аналізу було виявлено низку відмінних ознак у технології водних витяжок із ЛРС відповідно до вимог України, ЄС і Польщі. Згідно з вимогами ЄФ і Європейського агентства ліків водні витяжки з ЛРС, так звані рослинні чаї, готують методами мацерації, настоювання і відварювання. Мацерати готують зі слизовмісної ЛРС методом холодного настоювання за кімнатної температури протягом 30 хв. Настої зазвичай готують з нижніх частин рослини, ЛРС заливають гарячою водою з початковою температурою 90-100 °С і настоюють шляхом поступового охолодження витяжки за кімнатної температури протягом 5-15 хв. Відвари зазвичай готують з коренів, кореневищ і кори шляхом відварювання ЛРС на киплячій водній бані 15-30 хв, сировину початково заливають екстрагентом кімнатної температури, а після відварювання витяжку зразу ж проціджують. Особливості технології водних витяжок з ЛРС в Польщі полягають у такому: співвідношення ЛРС до екстрагента з неслизодійними біологічно активними речовинами становить 1:10, зі слизовмісною ЛРС – 1:20; з ЛРС з кардіоглікозидами і алкалоїдами – 1:100; водні витяжки готують за масою, із цим не враховують коефіцієнти водопоглинання чи витратний коефіцієнт; для підкислення до витяжок з алкалоїдовмісної сировини додають 0,5 г кислоти цитратної на 100 г екстрагента; зі слизовмісної сировини готують мацерати тільки методом холодного настоювання (наприклад, мацерат насіння льону); настої готують тільки з ЛРС, що вміщують кардіоглікозиди (конвалії трава, адонісу трава), де сировину заливають окропом, настоюють на водній бані 15 хв і охолоджують за кімнатної температури 15 хв; з інших видів ЛРС завжди готують відвари, де сировину заливають екстрагентом кімнатної температури, нагрівають і відварюють на киплячій водній бані 30 хв, проціджують без охолодження.

**Висновки.** Проведено порівняльний аналіз технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з ЛРС відповідно до вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Республіки Польща. Виявлено певні відмінності, зокрема у способах прописування рецептів, особливостях проведення розрахунків, у співвідношенні ЛРС до екстрагента, температурних режимах, часі екстрагування, створенні рН середовища, поняттях процесів мацерації, настоювання і відварювання. Виявлено, що проти вітчизняних правил, технологічний процес у ЄС і Польщі є оптимізованим щодо затрат часу, енергії, а в деяких випадках і сировини. Отримані результати мають практичне значення, бо постають основою для подальших наукових досліджень з обґрунтування впливу технологічних чинників на кількісний вміст основних груп БАР у виготовлених водних витяжках.

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина; відвари; настої; мацерати; аптечна технологія ліків; технологічні параметри; фармакопейні статті; аналіз

M. I. Fedorovska<sup>1</sup>, A. V. Sinichenko<sup>2</sup>, N. P. Polovko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Lesya Ukrainka Volyn National University, Ukraine

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>3</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### A comparative analysis of compounding aqueous extracts from the medicinal plant raw material in accordance with the requirements of the regulatory legal acts of Ukraine and the European Union

In the world pharmaceutical practice, there are significant differences regarding the requirements for the technological parameters of aqueous extracts from the medicinal plant raw material.

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the requirements of regulatory documents of Ukraine, the European Union and Poland regarding the compounding of water extracts from the medicinal plant raw material.

**Materials and methods.** A comparative analysis was carried out using the systemic and structural-logical analysis. The study object was normative legal acts regulating the manufacture of medicines in Ukraine, European Pharmacopoeia (EP) XI ed., European Medicines Agency (EMA), Pharmacopoeia of Poland (PP) VI and IX ed., the textbook "Farmacja stosowana, Technologia formacji leku; podręcznik dla studentów farmacji", etc.

**Results and discussion.** As a result of the analysis, a number of distinctive features in the technology of water extracts from the medicinal plant raw material were identified compared to the requirements of the EU and Poland. According to the requirements of the EP and EMA, aqueous extracts from the medicinal plant raw material, the so-called herbal teas, are prepared by the methods of maceration, infusion and decoction. Macerates are prepared from the mucilaginous medicinal plant raw material using the method of cold infusion at room temperature for 30 min. Infusions are usually prepared from delicate parts of the plant, while the medicinal plant raw material is poured with hot water with an initial temperature of 90-100 °C and infused by gradually cooling the extract at room temperature for 5-15 min. Decoctions are usually prepared from roots, rhizomes and bark by boiling the medicinal plant raw material in a boiling water bath for 15-30 min, while the raw material is initially poured with an extractant at room temperature, and after boiling, the extract is immediately filtered. The peculiarities of the technology of water extracts from the medicinal plant raw material in Poland are as follows: the ratio of the medicinal plant raw material to the extractant with weak biologically active substances is 1:10, with mucus-containing medicinal plant raw material – 1:20; for the medicinal plant raw material with cardiac glycosides and alkaloids – 1:100; water extracts are prepared by mass, and water absorption coefficients or consumption coefficients are not taken into account; for acidification, 0.5 g of citric acid per 100 g of the extractant is added to extracts from the alkaloid-containing raw material; macerates are prepared from the mucilage-containing raw material only by the cold infusion method (for example, flax seed macerate); infusions are prepared only from the medicinal plant raw material containing cardiac glycosides (lily-of-the-valley herb, *Adonis vernalis* herb), the raw material is poured with boiling water, infused in a water bath for 15 min and cooled at room temperature for 15 min; decoctions are always prepared from other types of the medicinal plant raw material, in which the raw material is poured with an extractant at room temperature, heated and boiled in a boiling water bath for 30 min, filtered without cooling.

**Conclusions.** A comparative analysis of the technological parameters of compounding water extracts from the medicinal plant raw material in accordance with the requirements of regulatory documents of Ukraine, the European Union and the Republic of Poland has been carried out. A number of differences have been determined, particularly in the methods of drug prescribing, features of calculations, in the ratio of the medicinal plant raw material to the extractant, temperature conditions, extraction time, pH medium, the concepts of the maceration processes, infusion and decoction. It has been found that, compared to domestic regulations, the technological process in the EU and Poland is optimized in terms of time, energy and in some cases, the raw material cost. The results obtained are of practical importance since they are the basis for further scientific research to substantiate the influence of technological factors on the quantitative content of the main groups of biological active substances in the water extracts prepared.

**Keywords:** medicinal plant raw material; decoctions; infusions; macerates; pharmaceutical compounding; technological parameters; pharmacopoeial articles; analysis

**Вступ.** Водні витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС), такі як відвари і настої, є одними з найдавніших лікарських форм (ЛФ), що мають тисячолітню історію застосування в різних куточках світу [1]. Тривалий час, до інтенсивного розвитку промислового виробництва ліків у ХХ столітті, водні витяжки широко виготовляли в умовах виробничих аптек. Проте в сучасних умовах різко скоротилась кількість екстемпорально виготовлених водних витяжок через трудомісткий виробничий процес, який вимагає затрат часу, енергії і людської праці. З іншого боку, у світовій фармацевтичній практиці існують суттєві розбіжності щодо вимог до технологічних параметрів, які впливають на якість водної витяжки, а саме: ступеня подрібнення ЛРС, співвідношення ЛРС до екстрагента, стандартності ЛРС і її гістологічної будови, виду біологічно активних речовин (БАР) у ЛРС, часу і температури екстрагування на водяній бані і за кімнатних умов, рН середовища тощо [2].

У нормативних документах, а також у світових наукових джерелах є розбіжності щодо визначення водних витяжок з ЛРС. Так, у Японській фармакопеї зазначено, що настої і відвари – це рідкі ліки, отримані переважно методом мацерації ЛРС у воді. У країнах колишнього Радянського Союзу, зокрема й в Україні, використовують визначення ДФ XI видання:

«Настої і відвари – це рідкі ЛФ, що є водними витяжками з ЛРС, а також водними розчинами сухих чи рідких екстрактів-концентратів» [2-4]. У Європейській фармакопеї у монографії «Рослинні чаї (Plantae ad ptisanam)» наведено таке визначення: «Рослинні чаї складаються виключно з одного або кількох рослинних лікарських засобів, призначених для приготування пероральних водних препаратів шляхом відварювання, настоювання або мацерації» [5].

У науковій літературі описано різні технологічні підходи до виготовлення як настоїв, так і відварів. Для відварів відрізняється час екстрагування на водяній бані; в окремих випадках використовують подальше витримання за кімнатної температури, а в інших – цю процедуру оминають. Для виготовлення настоїв часто ЛРС заливають окропом і залишають настоюватись за кімнатної температури, оминаючи екстрагування на водяній бані. Також є різні підходи до співвідношення ЛРС і екстрагента, а також ступеня подрібнення ЛРС [6-10].

Згідно з даними публікації [1] для виготовлення відварів у більшості випадків параметри відварювання вибирають або рандомно, або традиційним методом. Як приклад традиційного методу, корені і кореневища відварюють протягом 30 хв, а траву / листя і квітки відварюють 20 і 15 хв відповідно; за

публікацією [11], «настої готують шляхом додавання 200 мл киплячої дистильованої води до зразка ЛРС (1 г) і залишають настоюватись за кімнатної температури протягом 5 хв, а потім фільтрують за зниженого тиску; відварювання проводять шляхом додавання 200 мл дистильованої води до зразка ЛРС (1 г), нагрівають і кип'ятять протягом 5 хв, після цього суміші залишають настоюватись протягом 5 хв і потім фільтрують за зниженого тиску». Стандартна процедура, згадана в Ayurveda для приготування відвару, вимагає, щоб рослинний матеріал кип'ятили, поки початковий об'єм не зменшиться до однієї четвертої; використовують альтернативні методи, такі як холодне настоювання чи нагрівання за нижчої температури (наприклад, 60 °C) [12]. Настій і відвар виготовляють, використовуючи той же принцип, що і для мацерації – в обох випадках ЛРС замочують у кип'яченій чи холодній воді відповідно. Однак період екстрагування для настою коротший, а для відвару зразок кип'ятять у визначеному об'ємі води (наприклад, 1:4, 1:8 або 1:16) протягом визначеного часу до кінцевого об'єму 1:4 [13].

Переваги прискореного методу приготування водної витяжки із суміші ЛРС проти традиційних було обґрунтовано шляхом визначення кількісного вмісту основних груп БАР. Традиційний метод отримання відвару полягав у використанні грубо порізаної ЛРС, яку поміщали у хімічну склянку, заливали холодною водою, щільно закривали фольгою, тоді нагрівали і відварювали на киплячій водяній бані впродовж 30 хв з подальшим проціджуванням (без настоювання за кімнатної температури). Інноваційний метод полягав у використанні подрібненої до порошкового стану ЛРС, яку поміщали в попередньо нагрітий побутовий чайник (tea server за типом «французького пресу», який дозволяє якісно відцідчувати тонко подрібнену ЛРС), заливали кип'яченою водою (температура вище 90 °C); із цим враховували різні умови перемішування і час настоювання за кімнатної температури. Було підтверджено, що приготування рослинного чаю (настою) інноваційним методом дозволяє за 4 хв настоювання досягнути однакового чи більшого в 1/3-1/4 раза (за інтенсивного перемішування) вмісту контрольних БАР, якщо порівнювати з традиційним відваром [14].

Згідно з Японською фармакопеею приготування водних витяжок повністю відрізняється від інших описаних методів: «... Подрібнюють сировину, як зазначено нижче, і використовують відповідні кількості ЛРС для отримання настою або відвару: листя, квіти та цілі рослини – грубе нарізання; деревина, стебла, кора, коріння та кореневища – помірно тонке нарізання; насіння і плоди – дрібне нарізання. Приготування настою: зазвичай 50 г ЛРС замочують 50 мл води приблизно на 15 хвилин, тоді заливають 900 мл гарячої води і нагрівають 5 хвилин за кількаретового помішування. Після охолодження фільтрують через тканину. Приготування відвару: зазвичай одноденну дозу ЛРС нагрівають з 400-600 мл води до втрати приблизно половини цієї кількості води,

витрачаючи більше ніж 30 хвилин, і фільтрують через тканину в теплому стані» [15]. Тож співвідношення ЛРС/екстрагент становить: для настоїв – 50 г ЛРС до 950 мл води (1:19); для відварів – масу ЛРС не зазначено, а наведено добову дозу; початковий об'єм екстрагента становить 400-600 мл, кількість якого після процесу відварювання має зменшитись удвічі шляхом випаровування.

Описаний вище матеріал доводить, що в різних країнах застосовують свої специфічні технологічні підходи до виготовлення водних витяжок з ЛРС, які, ймовірно, враховують давній традиційний досвід аптечної технології. Переваги того чи іншого методу можна чітко обґрунтувати тільки порівнявши, як впливає конкретна технологія (необхідно враховувати кількість ЛРС, затрати енергії і часу) на вміст основних вилучених БАР.

В Україні правила приготування водних витяжок, описані в чинній нормативній документації (Стандарті МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5 : 2015 та в Наказі МОЗ України № 197 від 7.09.93 р.) залишилися тими, які були у Фармакопеех Радянського Союзу [4, 16, 17]. Процес приготування настоїв і відварів із ЛРС є тривалим; для прискорення технології можна використовувати екстракти-концентрати, проте на сьогодні їх асортимент є обмежений. Тому актуальним є вивчення вимог нормативних документів країн Європейського Союзу до виготовлення водних витяжок з ЛРС, а також ознайомлення із досвідом аптечного виготовлення цих ЛФ у Республіці Польща.

**Мета дослідження** – провести порівняльний аналіз вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Польщі щодо виготовлення водних витяжок з ЛРС.

**Матеріали та методи.** Визначеної мети досягали, використовуючи системний і структурно-логічний аналіз. Об'єктом дослідження були: нормативно-правові акти, які регламентують виготовлення ліків в Україні, Європейська фармакопея (ЄФ) XI вид., European Medicines Agency (EMA), Фармакопея Польщі (ФП) VI і IX вид., підручник «Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji» та ін. [5, 18-21].

**Результати та їх обговорення.** Вимоги до виготовлення водних витяжок у ЄФ описано в монографії «Трав'яні чаї (Plantae ad ptisanam)», а також матеріалах EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [5, 18]. Трав'яні чаї складаються з однієї або кількох видів ЛРС, призначених для приготування водних витяжок (оральних, оромукозних, на шкірних чи для інших шляхів введення), що їх готують методами настоювання, відварювання або мацерації. Препарат готують безпосередньо перед використанням. Трав'яні чаї зазвичай відпускають у розфасованій формі або в пакетиках (Ph. Eur.). Рослина сировина, використовувана для трав'яних чаїв, може бути заздалегідь оброблена (наприклад, грубо чи тонко подрібнена тощо) [5, 18].

Зазвичай настоювання застосовують для листя, квіток, суцвіть та інших нижніх частин рослини (наприклад, плодів, насіння), тоді як відварювання або мацерація підходять для коренів, кореневищ і кори [18].

Настої (*infusa*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом заливання киплячою водою цілої або подрібненої до відповідного розміру ЛРС з подальшим настоюванням протягом певного періоду часу, зазвичай від 5 до 15 хвилин, якщо не зазначено інше. Відповідну технологічну операцію називають «настоюванням» («*infusion*»). Використання окропу є важливим для зниження мікробного біонавантаження рослинного засобу. Це визнано Європейською фармакопеею у визначенні різних рекомендацій щодо мікробіологічної якості лікарських засобів, які містять рослинні субстанції та/або рослинні препарати [18].

Відвари (*decocta*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом заливання холодною водою подрібненої ЛРС з подальшим нагріванням до кипіння і кип'ятіння протягом певного періоду часу залежно від типу і розміру ЛРС, зазвичай протягом 15-30 хвилин, якщо не зазначено інший час. Відповідну операцію називають «відварюванням» («*decoction*»). Відварювання, як правило, не застосовують до ЛРС, що містить леткі БАР [18].

Мацерати (*macerata*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом замочування подрібненої ЛРС у воді кімнатної температури протягом визначеного періоду часу, як правило, протягом 30 хвилин, якщо не зазначено інший час. Таку операцію називають «намочуванням» («*maceration*»). Коли мацерацію виконують з м'яким нагріванням за температури, вищої за кімнатну, але не до кипіння, процес називають «проварюванням» («*digestion*») [18].

Характеристику методів екстрагування для отримання водних витяжок з ЛРС наведено в табл. 1.

У ДФУ 2.0 на сьогодні відсутні вимоги до виготовлення водних витяжок з ЛРС, проте правила технології затверджено в Настанові 42-4.5 : 2015 і Наказі МОЗ № 197 [16, 17]. У Республіці Польща правила

приготування цих ЛФ описано у Фармакопії Польщі VI і IX видання [19, 20]. Особливості процесу екстрагування ЛРС для отримання водних витяжок згідно з вимогами нормативних документів України [16, 17], Польщі [21, 22], ЄС [5] наведено в табл. 2-4.

У європейських нормативних документах не зазначено конкретного співвідношення ЛРС до екстрагента. Порівняльну характеристику щодо врахування співвідношення ЛРС до екстрагента в нормативних документах України і Польщі наведено в табл. 5.

Досліджувані матеріали свідчать, що відповідно до вимог нормативних документів у Польщі для виготовлення водних витяжок взагалі не використовують такі співвідношення сировина/екстрагент, як 1:30 та 1:400. Окрім того, для одержання витяжок з ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР, користуються співвідношенням 1:100, тоді як в Україні – 1:400.

Виписування рецептів мікстур з водними витяжками у Польщі має також низку особливостей, що полягають у такому:

- водні витяжки виписують за масою, а не за об'ємом;
- рідини, такі як настойки, рідкі екстракти, еліксири, ароматні води, сиропи, нашатирно-анісові краплі, водні розчини виписують за масою;
- виписуючи водні витяжки з ЛРС, спочатку зазначають назву рослини, тоді сировини, а вкінці – назву ЛФ (настій, відвар, мацерат) [21, 22].

Rp. *Primulae rad. decocti* 3,0/ 100,0  
*Ammonii anisati spir.* 2,5  
*Codeini phosphatis* 0,1  
*Sir. simplicis* ad 120,0

Mf mixt.

D.S. 4 x dziennie łyżkę

Rp. *Salviae fol. decocti* 200,0  
*Gallae tinct.* 15,0

Mf mixt.

M.D.S. Do płukania jamy ustnej

Таблиця 1

Методи екстрагування в технології водних витяжок з ЛРС згідно з вимогами ЄФ і Європейського агентства ліків [5, 18]

Метод екстрагування/ водна витяжка	Вид ЛРС	Початкова температура екстрагента	Особливості екстрагування/ робоча температура	Час робочого екстрагування
Настоювання/ настій	Листя, квітки, суцвіття, плоди, насіння	90-100 °C	Настоювання шляхом поступового охолодження витяжки за кімнатної температури	5-15 хв
Відварювання/ відвар*	Корені, кореневища, кора	Кімнатна	Відварювання на киплячій водяній бані	15-30 хв
Намочування, чи мацерація / мацерат	Корені, кореневища	Кімнатна	Настоювання за кімнатної температури	30 хв
Проварювання / мацерат	Не зазначено	Кімнатна	Нагрівання на водяній бані за 40-50 °C	Не зазначено

Примітка: \* – відварювання, як правило, не застосовують до ЛРС, що містять леткі БАР.

Таблиця 2

## Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в Україні

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари	Настої	Слизи*
Види ЛРС		Кора, корені, кореневища; рідше листя**	Трава, листя, квітки, плоди, насіння	Корені (алтеї корені), насіння
Вид БАР		Алкалоїди, сапоніни, таніни, антраглікозиди та ін.	Ефірні олії, серцеві глікозиди та ін.	Слизи
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	Кімнатна	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані***	30 хв	15 хв	–
	за кімнатної температури****	10 хв	45 хв	30 хв

Примітки: \* – слизи льону насіння, айви насіння готують за специфічною технологією;

\*\* – мучниці листя, брусниці листя, бадану листя, сени листя;

\*\*\* – тривалість настоювання витяжок на водяній бані об'ємом 1000-3000 мл збільшується на 10 хв і відповідно становить: для настоїв – 25 хв, відварів – 40 хв;

\*\*\*\* – відвари з ЛРС, яка містить таніни й антраглікозиди, проціджують негайно після виготовлення; відвари з листя сени проціджують після повного охолодження.

Таблиця 3

## Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в Польщі

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари	Настої (напари)	Мацерати
Вид БАР		Алкалоїди, сапоніни, таніни та ін.	Серцеві глікозиди (конвалії трава, горицвіту трава)	Слизи (алтеї корені, льону насіння)
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	90-100 °C	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані*	30 хв	15 хв	–
	за кімнатної температури	–	15 хв	30 хв

Примітки: \* – якщо в інфундирці кількість екстрагента становить 100-200 г, то тривалість процесу від заливання водою до кінця настоювання становить 45 хв без контролю температури, а якщо маса води в інфундирці менше 100 г і більше 200 г, – необхідно контролювати температуру і після досягнення 90 °C фіксувати 30 хв.

Таблиця 4

## Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в ЄС

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари*	Настої (напари)	Мацерати
Вид ЛРС		Корені, кореневища, кора та ін.	Листя, квітки, суцвіття, плоди, насіння	Корені, кореневища
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	90-100 °C	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані	15-30 хв	–	–
	за кімнатної температури	–	5-15 хв	30 хв

Примітка: \* – відвари можна готувати із всіх видів сировини, крім тих, що вміщують ефірні олії і слизи.

## Порівняльна характеристика співвідношення ЛРС і екстрагента

Країна	Співвідношення ЛРС і екстрагента / Вид ЛРС залежно від складу БАР				
	1:10	1:20	1:30	1:100	1:400
Україна	Усі види рослин, крім ЛРС із сильнодіючими БАР і винятків	Алтеї корінь	Валеріани кореневища з коренями; горицвіту трава; конвалії трава; споришу трава; китяток сенегі корені; синюхи кореневища з коренями; мильнянки кореневища з коренями; луківки надморської бульби; льону насіння; маткові ріжки	–	ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР – алкалоїди і кардіоглікозиди (термопису трава; беладонни листя; наперстянки листя та ін.)
Польща	Усі види рослин, крім ЛРС із сильнодіючими БАР і слизами	ЛРС, що вміщує слизи (алтеї корінь, льону насіння)	–	ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР – алкалоїди і кардіоглікозиди*	–

Примітка: \* – через високу токсичність настої з наперстянки пурпурової чи наперстянки шерстистої не готують.

Під час виготовлення водних витяжок не враховують коефіцієнт водопоглинання, а після екстрагування ЛРС промивають додатково кількістю води, доводячи витяжку до необхідної маси [21, 22].

Відмінності є і в приготуванні витяжок з ЛРС, що вміщують алкалоїди. Технологія спрощена, бо ЛРС підкислюють кислотою цитратною. Приклад: *Iresacanthae desocoti* 100,0. Сировину (1,0 г) заливають в інфундирці розрахованою кількістю води (100 г), до якої додають кислоту цитратну в кількості 0,5 г на 100,0 г води. Після відварювання гарячу витяжку нейтралізують 10 % розчином аміаку в кількості 25 крапель на кожні 100,0 г використаної води. Нейтралізація відвару спрямована на підвищення його стабільності й уникнення несумісності [23].

У вітчизняній же практиці ЛРС підкислюють 0,83 % розчином кислоти хлоридної розведеної, кількість якого має бути еквівалентною за масою вмісту

алкалоїдів і чистого HCl. Проведення відповідних розрахунків вимагає часу і необхідних знань.

Специфічний підхід до аптечного виготовлення слизів в Україні наведено в табл. 6 [16, 17]. У Польщі водні витяжки з ЛРС, що вміщують слизи (алтеї корені, льону насіння), характеризуються певними відмінностями: витяжки називають мацератами; співвідношення ЛРС/екстрагент становить 1:20, витяжки готують тільки методом холодної мацерації протягом 30 хв.

Порівняльну характеристику приготування водних витяжок з алтеї коренів в Україні і Польщі наведено в табл. 7.

Проведений аналіз свідчить, що важливим аспектом в екстемпоральній технології водних витяжок у Польщі є оптимізація технологічного процесу, а саме:

- уніфікований підхід до співвідношення маси ЛРС і екстрагента;

Таблиця 6

## Особливості екстемпорального виготовлення водних витяжок зі слизовмісної ЛРС відповідно до вітчизняних технологічних правил

Найменування ЛРС, що містить слизи	Місце локалізації слизу в ЛРС	Особливості технології	Співвідношення ЛРС до екстрагента
Алтеї корінь	Всередині клітини	Настояють за кімнатної температури 30 хв	1:20
Льону насіння	У поверхневому шарі насіння	Збовтують з гарячою водою 15 хв	1:30
Айви насіння	В епідермісі	Струшують з холодною водою 5 хв	1:50
Подорожника насіння	У поверхневому шарі насіння	Збовтують з гарячою водою 15 хв	1:10
Салепу бульби	Всередині клітини	Додають етанол, холодну та кип'ячену воду, збовтують до охолодження	1:100

Таблиця 7

## Відмінності приготування водної витяжки з алтеї коренів в Україні і Польщі

Україна	Польща
Назва ЛФ	
Настій /слиз кореня алтеї	Кореня алтеї мацерат
Зразок рецепта	
Rp: Inf. rad. Althaeae 100 ml Sirupi simplices ad 150 ml	Rp: Althaeae rad. mac. 100,0 Sirupi simplices ad 150,0
Розрахунки	
Для розрахунку маси ЛРС і об'єму води враховують витратний коефіцієнт, який для співвідношення 1:20 (5 % ЛРС) становить 1,3: $m(\text{ЛРС}) = 5 \cdot 1,3 = 6,5 \text{ г}$ $V(\text{води}) = 100 \cdot 1,3 = 130 \text{ мл}$	Витратний коефіцієнт не враховують, воду дозують за масою: $m(\text{ЛРС}) = 5,0 \text{ г}$ $m(\text{води}) = 100,0 \text{ г}$
Особливості технології	
Для запобігання потраплянню у витяжку крохмалю: • для розрахунку маси інгредієнтів враховують витратний коефіцієнт, а отже, використовують більшу кількість ЛРС і води, для забезпечення відповідного вмісту БАР і об'єму витяжки; • після процесу мацерації ЛРС не відтискають; • після холодного настоювання ЛРС повторно промивають водою, доводячи до необхідного об'єму 100 мл	Для запобігання потраплянню у витяжку крохмалю використовують ЛРС з відповідним ступенем подрібнення і попередньо промиту водою: • ЛРС має проходити через сито діаметром 3,15 мм; • попередньо ЛРС промивають водою, помістивши її у лійку на марлевій серветці; • після холодного настоювання протягом 30 хв мацерат проціджують у контейнер для відпуску, ЛРС повторно промивають водою, злегка відтискають (за потреби на вагах доводять витяжку до маси 100,0 г)
Переваги методу	
Скорочений технологічний цикл – відсутня стадія додаткового подрібнення і просіювання ЛРС; відсутня стадія попереднього промивання ЛРС	Не потрібно проводити додаткові розрахунки з використанням витратного коефіцієнта; не потрібно збільшувати кількість вихідних інгредієнтів, а отже, і вартість ЛЗ

- спрощення розрахунків: відсутній коефіцієнт водопоглинання, витратний коефіцієнт, використання кислоти цитратної для підкислення витяжок із ЛРС з алкалоїдами;
- для більшості ЛРС, за винятком сировини із вмістом слизу і кардіоглікозидів, готують відвари;
- уніфікована технологія мацератів із сировини, що вміщує слизи;
- настої (так звані «напари») готують тільки із сировини, що вміщує кардіоглікозиди;
- скорочений час екстрагування – максимум до 45 хв, зокрема враховують час, необхідний для нагрівання водяної бані.

Аналізуючи підхід ЄС, можемо назвати позитивними аспектами те, що тут чітко розмежовано технологічні процеси під час виготовлення водних витяжок з ЛРС, а саме:

- мацерація (maceration) – екстрагування за кімнатної температури впродовж 30 хв;
- настоювання (infusion) – заливання ЛРС окропом і настоювання за кімнатної температури впродовж 5-15 хв;
- відварювання (decotion) – екстрагування ЛРС на киплячій водяній бані 15-30 хв;
- проварювання (digestion) – екстрагування ЛРС на водяній бані за температури 40-50 °C впродовж часу, зазначеного для конкретного випадку.

Технологічний процес водних витяжок є оптимізованим і вимагає менших затрат часу, енергії і кількості застосованих технологічних операцій, якщо порівнювати з вимогами вітчизняних нормативних документів.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Проведено порівняльний аналіз технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з ЛРС згідно з вимогами нормативних документів України, Європейського Союзу і Республіки Польща. Виявлено певні відмінності, зокрема у способах прописування рецептів, особливостях проведення розрахунків, у співвідношенні ЛРС та екстрагенту, температурних режимах, часі екстрагування, створенні рН середовища, поняттях процесів мацерації, настоювання і відварювання. Виявлено, що проти вітчизняних правил технологічний процес у ЄС і Польщі є оптимізованим щодо затрат часу, енергії, а в деяких випадках і сировини. Отримані результати мають практичне значення, бо постають основою для подальших наукових досліджень з обґрунтування впливу технологічних чинників на кількісний вміст основних груп БАР у виготовлених водних витяжках. Тільки на підставі науково обґрунтованих результатів можна пропонувати зміни до чинних нормативних документів і теоретичних матеріалів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Dekebo A. Plant Extracts. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.79069.
2. Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. Vol. 4. P. 87-93. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.001971.
3. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів вищ. навч. закл. 5-е вид. Вінниця : Нова книга, 2019. 536 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. Москва : Медицина, 1989. 400 с.
5. Council of Europe. European Pharmacopoeia XI. Strasbourg : Council of Europe. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.
6. Han S., Zhang H., Wang Y. Investigation of Chinese Herbal Decoctions with Enzymatic Hydrolysis and Sequential Fermentation as Potential Nutrient Supplements. *Applied Sciences*. 2023. Vol. 13. P. 2154-2170. DOI: 10.3390/app13042154.
7. Tomou E. M., Peppas E., Trichopoulou A. Consumption of herbal infusions/decoctions and tea in Greece: a Planeterranean perspective on the results of Hydria survey. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21. P. 899 DOI: 10.1186/s12967-023-04781-5.
8. Bitwell C., Indra S. S., Lukec C., Kakoma M. K. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*. 2023. Vol. 19. e01585 DOI: 10.1016/j.sciaf.2023.e01585.
9. Abubakar A. R., Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2020. Vol. 12. P. 1-10. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS\_175\_19.
10. Zayapor M. N., Syahida M. Herbal infusion – processing techniques, bioactivity, quality, and safety. *Food Research*. 2023. Vol. 6 (Suppl. 2). P. 134-154. DOI: 10.26656/fr.2017.6(S2).019.
11. Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of cultivated thyme: Antioxidant and antibacterial activities, and phenolic characterisation / N. Martins et al. *Food Chemistry*. 2015. Vol. 167. P. 131-137. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.06.094.
12. Daswani P. G., Ghadge A. A., Brijesh S., Birdi T. J. Preparation of Decoction of Medicinal Plants: A Self-Help Measure? *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011. Vol. 17 (12). P. 1099-1100. DOI: 10.1089/acm.2011.0217.
13. Azwanida N. N. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2015. Vol. 4 (3). P. 196-202. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196.
14. Quick and easy preparation method for decoction of Kampo formula inspired by the method of boiling powdered crude drugs in the Song period of China / T. Fueki et al. *Traditional & Kampo Medicine*. 2015. Vol. 2 (2). P. 67-73. DOI: 10.1002/tkm2.1023.
15. The Japanese Pharmacopoeia. XVII ed. (2016). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
16. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 / за ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с.
17. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем : наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197. *Відомості Верховної Ради України*. 1993.
18. Committee on Herbal Medicinal Products- HMPC. EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1. Glossary On Herbal Teas. 2010. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas_en.pdf).
19. Farmakopea Polska VI. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2002. 1176 s.
20. Farmakopea Polska IX. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2011. 3738 s.
21. Sznitowska M. Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa, 2017. 730 s.
22. Jachowicz R. Receptura apteczna – podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa, 2021. 640 s.
23. Zhang X. F., Yang J. L., Chen J. Y. P. Optimization of a Decoction Process for an Herbal Formula Using a Response Surface Methodology. Shi. *Journal of AOAC International*. 2017. Vol. 100 (6). P. 1776-1784. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0022.

## REFERENCES

1. Dekebo, A. (2019). Plant Extracts. doi: 10.5772/intechopen.79069.
2. Melnyk, H., Yarnykh, T., Buryak, M. (2021). Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies. *EUREKA: Health Sciences*, 4, 87-93. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001971.
3. Tikhonov, O., Yarnykh, T. (2019). Chemist's technology of drugs: The manual for students of higher schools. V vydannia. Vinnytsia.
4. Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR (1989). Vip. 2. Obshchie metodi analiza. Lkarstvennoe rastitelnoe sire. MZ SSSR. 11-e izd., dop. Moscow.
5. Council of Europe. European Pharmacopoeia XI. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.
6. Han, S., Zhang, H., Wang, Y. (2023). Investigation of Chinese Herbal Decoctions with Enzymatic Hydrolysis and Sequential Fermentation as Potential Nutrient Supplements. *Applied Sciences*, 13, 2154-2170. doi: 10.3390/app13042154.
7. Tomou, E. M., Peppas, E., Trichopoulou, A. (2023). Consumption of herbal infusions/decoctions and tea in Greece: a Planeterranean perspective on the results of Hydria survey. *Journal of Translational Medicine*, 21, 899. doi: 10.1186/s12967-023-04781-5.
8. Bitwell, C., Indra, S. S., Lukec, C., Kakoma, M. K. (2023). A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 19, e01585. doi: 10.1016/j.sciaf.2023.e01585.
9. Abubakar, A. R., Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12, 1-10. doi: 10.4103/jpbs.JPBS\_175\_19.
10. Zayapor, M N, Syahida, M. (2023). Herbal infusion – processing techniques, bioactivity, quality, and safety. *Food Research*, 6 (2), 134-154. doi: 10.26656/fr.2017.6(S2).019.

11. Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Silva, S., Henriques, M., Ferreira, I. (2015). Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of cultivated thyme: Antioxidant and antibacterial activities, and phenolic characterisation. *Food Chemistry*, 167, 131-137. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.06.094.
12. Daswani, P. G., Ghadge, A. A., Brijesh, S., Birdi, T. J. (2011). Preparation of Decoction of Medicinal Plants: A Self-Help Measure? *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17 (12), 1099-1100. doi: 10.1089/acm.2011.0217.
13. Azwanida, N. N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4 (3), 196-202. doi:10.4172/2167-0412.1000196.
14. Fueki, T., Makino, T., Matsuoka, T., Beppu, M., Sunaga, T., Tanaka, K. et al. (2015). Quick and easy preparation method for decoction of Kampo formula inspired by the method of boiling powdered crude drugs in the Song period of China. *Traditional & Kampo Medicine*, 2 (2), 67-73. DOI: 10.1002/tkm2.1023.
15. The Japanese Pharmacopeia. XVII ed. (2016). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
16. Standart MOZ Ukrainy. (2015). Vymogy do vygotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek. ST-N MOZU 42-4.5:2015 / Za red. prof. O. I. Tykhonova i prof. T. G. Yarnykh. Kyiv.
17. Pro zatverdzhennia Instruksii po prygotuvanni v aptekakh likarskykh form z ridkym dyspersiinym seredovyschem: nakaz MOZ Ukrainy vid 07.09.93 № 197 / Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.1993.
18. Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC. EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1. Glossary On Herbal Teas. 2010. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas_en.pdf).
19. Farmakopea Polska. (2002). VI. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa.
20. Farmakopea Polska. (2011). IX. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa.
21. Sznitowska, M. (2017). Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa.
22. Jachowicz, R. (2021). Receptura apteczna – podręcznik dla studentów farmacji. PZWL. Warszawa.
23. Zhang, X. F., Yang, J. L., Chen, J., Shi, Y. P. (2017). Optimization of a Decoction Process for an Herbal Formula Using a Response Surface Methodology. *Journal of AOAC International*, 100 (6), 1776-1784. doi: 10.5740/jaoacint.17-0022.

---

*Відомості про авторів:*

Федоровська М. І., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармації та фармакології, Волинський національний університет імені Лесі Українки. E-mail: [fedorovska.mariana@vnu.edu.ua](mailto:fedorovska.mariana@vnu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-6042>

Сініченко А. В., кандидат фармацевтичних наук, асистентка кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [annasinichenko@ukr.net](mailto:annasinichenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-1801>

Половко Н. П., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [polovko.np@gmail.com](mailto:polovko.np@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-1739>

*Information about authors:*

Fedorovska M. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, the head of the Department of Pharmacy and Pharmacology, Lesya Ukrainka Volyn National University. E-mail: [fedorovska.mariana@vnu.edu.ua](mailto:fedorovska.mariana@vnu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-6042>

Sinichenko A. V. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [annasinichenko@ukr.net](mailto:annasinichenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-1801>

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [polovko.np@gmail.com](mailto:polovko.np@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-1739>

*Надійшла до редакції 08.01.2024 р.*

Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжная, А. В. Соловйова, О. Г. Александрова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження з розробки складу жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

### 1. Обґрунтування діючої речовини

Останнім часом настає нове розуміння концепції пробіотиків – використання замість живих клітин мікроорганізмів їхніх метаболітів. Вони здатні як пригнічувати розвиток патогенних бактерій, так і ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори. Можливо, метабіотики виявляться більш ефективними, ніж традиційні живі пробіотики. Ураховуючи перспективність пробіотичних ліків нового покоління та швидке зростання зацікавленості суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, пропонуємо створення жувальних пастилок із вмістом екзометаболітів лактобактерій, фармакологічна дія яких спрямована на профілактику та лікування дисбалансу мікрофлори ротової порожнини.

**Мета роботи** – теоретично-експериментально обґрунтувати вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій як діючої речовини лікарського засобу з пробіотичними властивостями у формі жувальних пастилок.

**Матеріали та методи.** Як об'єкт досліджень використовували екзометаболітний комплекс штаму *Lactobacillus plantarum* UCM–2693. Визначення кислотності, вмісту кислоти молочної, оптичної густини мікробної суспензії, кількісний облік лактобактерій виконували відповідно до загальноприйнятих методів, зазначених у ДФУ.

**Результати та їх обговорення.** Виявлено бактеріотропну дію екзометаболітного комплексу *L. plantarum* UCM–2693 на лактобактерії пробіотичного препарату «Лактобактерин-Біофарма» за культивування на середовищі з екзометаболітами проти контрольних зразків. Цей прийом стимулює кислотоутворення, проліферацію пробіотичних мікроорганізмів, змінює характеристики фаз їхнього зростання – скорочує лаг-фазу, пришвидшує експоненційну фазу, що може прискорити настання терапевтичного ефекту, та є доказом доцільності використання цієї діючої речовини в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями.

**Висновки.** Обґрунтовано вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій (ЕМК) як діючої речовини нового лікарського препарату групи метабіотиків у формі жувальних пастилок. Отримано ЕМК лактобактерій та досліджено його бактеріотропну дію.

**Ключові слова:** екзометаболітний комплекс; жувальні пастилки; лактобактерії; біомаса; кислотність

N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, A. V. Soloviova, O.G. Aleksandrova  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The study on the development of the composition of chewable lozenges with probiotic properties. 1. Substantiation of the active substance

In recent times, a new understanding of the concept of probiotics has emerged – the use of their metabolites instead of living cells of microorganisms. They can both inhibit the development of pathogenic bacteria and effectively stimulate the reproduction of indigenous microflora. It is possible that metabiotics will be more effective than traditional live probiotics. Taking into account the prospects of new-generation probiotic drugs and the rapid growth of interest of pharmaceutical market entities in such a new dosage form as lozenges, we have proposed to create chewable lozenges containing *Lactobacillus* exometabolites, which pharmacological action is aimed at preventing and treating an imbalance of the oral cavity microflora.

**Aim.** To theoretically and experimentally substantiate the choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a medicinal product with probiotic properties in the form of chewable lozenges.

**Materials and methods.** The exometabolite complex of the *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 strain was used as the study object. Acidity, the lactic acid content, the optical density of a microbial suspension, as well as the quantitative count of lactobacilli were determined in accordance with the generally accepted methods specified in the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

**Results and discussion.** The bacteriotropic effect of the exometabolite complex of *L. plantarum* UCM-2693 was detected on lactobacilli of the probiotic drug "Lactobacterin-Biopharma" when cultured on a medium with exometabolites compared to the control sample. This technique has a stimulating effect on the acid formation, proliferation of probiotic microorganisms, changes the characteristics of their growth phases, namely reduces the lag phase, accelerates the exponential phase, which can accelerate the onset of the therapeutic effect, and is the proof of the feasibility of using this active substance in the composition of chewable lozenges with probiotic properties.

**Conclusions.** The choice of the exometabolite complex of lactobacilli as the active substance of a new drug from the group of metabiotics in the form of chewable lozenges has been substantiated. The exometabolite complex of lactobacilli has been obtained, and its bacteriotropic effect has been studied.

**Keywords:** exometabolite complex; chewable lozenges; lactobacilli; biomass; acidity

**Вступ.** Унаслідок незбалансованого харчування, дефіциту вітамінів та мікроелементів, вживання антибіотиків, забруднення довкілля відбувається руйнування природних мікробіоценозів людини. Тому важливим є створення препаратів, що відновлюють мікроекологічний баланс [1].

На думку фахівців, настає нове розуміння концепції пробіотиків або її природний розвиток. Пробиотики, які містять метаболіти бактерій, називають «метабіотики» або «постбіотики». Вони здатні, з одного боку, пригнічувати розвиток патогенних бактерій, а з іншого боку – ефективно стимулювати розмноження індигенної мікрофлори. І, можливо, метабіотики виявляться більш ефективними, ніж традиційно використовувані живі пробіотики.

До переваг метабіотиків, крім більшого терапевтичного потенціалу, відносять високу біодоступність, відсутність конфлікту з власною мікробіотою, відсутність латентного періоду, безпеку, вищі споживчі властивості та терміни придатності [2, 3].

Однією з перспективних лікарських форм, які набувають популярності на фармацевтичному ринку в Україні та закордоном, є пастилки «жувального типу» [4-6]. Але асортимент пастилок вітчизняного виробництва, якщо порівнювати з імпортованими, є доволі вузький [7]. Крім того, більшість пастилок позиціоновано як добавки дієтичні.

Такий стан зумовлює перспективність розробки нових ЛЗ у формі пастилок, які поповнять цей сегмент ринку вітчизняними ліками, дадуть змогу урізноманітнити відомі лінійки ЛЗ за рахунок нової лікарської форми, створити ліки з новими сучасними та ефективними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ). Пастилки, особливо жувальні, є привабливою ЛФ для окремих шарів споживачів, насамперед для молодого покоління, тому що мають споживчі характеристики, відмінні від традиційних «несмачних» ліків.

Окрім таких споживчих характеристик, як приємність і легкість застосування, а також комплайєнс пацієнтів, ця ЛФ має певні суттєві переваги, наприклад, помірну складність технологічного процесу, можливість додавати АФІ більшості видів хімічних та біологічних молекул, суміщати АФІ, які несумісні в інших ЛФ, маскувати їхні неприємні смакові властивості, пролонгувати вивільнення та тривалість фармакологічної дії, можливість отримати не тільки системний ефект, а й місцевий, що буває утруднено, особливо для слизової ротової порожнини, тощо [4-6].

З огляду на перспективність та актуальність створення пробіотичних ЛЗ нового покоління – метабіотиків, та дедалі більшу зацікавленість суб'єктів фармацевтичного ринку до такої нової лікарської форми, як пастилки, пропонуємо створення пастилок жувальних із вмістом екзометаболітного комплексу (ЕМК) лактобактерій, фармакологічна дія якого передбачувано спрямована на профілактику та лікування захворювань ротової порожнини, спричинених дисбалансом пробіотичної мікрофлори.

**Мета роботи** – теоретично-експериментально обґрунтувати вибір екзометаболітного комплексу лактобактерій як діючої речовини ЛЗ з пробіотичними властивостями у формі жувальних пастилок для надання місцевої дії в ротовій порожнині.

**Матеріали та методи.** Як об'єкти дослідження використовували культуральну рідину з екзометаболітами, отриману після культивування виробничого штаму *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 глибинним рідкофазним способом. Розділення культуральної рідини та біомаси здійснювали на лабораторній центрифугі ОПН-8 зі швидкістю 5000 об./хв протягом 5 хв. Фільтрували супернатант через комплект мембран «Мілліпор» з рейтингом пор 0,8 мкм (попередня фільтрація) та 0,2 мкм (стерилізувальна фільтрація). Визначали рН потенціометрично [8] на рН-метрі марки «рН-305».

Вміст кислоти молочної визначали титриметричним методом та потенціометрично [8]. Кількісний облік лактобактерій здійснювали методом послідовних розведень з висівом в живильне середовище глибинним чашковим методом [9], динаміку мікробного зростання за оптичною густиною досліджували спектрофотометричним методом на спектрофотометрі ULAB 101 за довжини хвилі 600 нм [8].

**Результати та їх обговорення.** Для отримання екзометаболітного комплексу штаму *Lactobacillus plantarum* UCM-2693 вирощували на живильному середовищі МРС-1 за температури 37 °С протягом 72 годин. Після закінчення інкубації розділяли культуральну рідину та біомасу. Супернатант (культуральну рідину з екзометаболітами) декантували з осаду та в асептичних умовах фільтрували в стерильні флакони. Із цим рН отриманого екзометаболітного комплексу  $4,55 \pm 0,02$ .

Для підтвердження доцільності використання в складі жувальних пастилок з пробіотичними властивостями як діючої речовини ЕМК лактобактерій досліджували його бактеріотропну дію. Для цього культивували в присутності отриманого ЕМК лактобактерії, які є основою пробіотичного ЛЗ – препарату «Лактобактерин-Біофарма, порошок д/ор. та місц. заст. по 5 доз у флак. №10». Препарат містить живі штами лактобактерій *Lactobacillus fermentum* або *Lactobacillus plantarum*. Одна доза містить не менше  $2 \times 10^9$  КУО лактобактерій.

Для виявлення бактеріотропної дії екзометаболітів досліджували активність кислотоутворення та накопичення біомаси лактобактерій за їх культивування на середовищі з додаванням ЕМК.

Метою було дослідити вплив ЕМК штаму *L. plantarum* UCM-2693 на розвиток інших штамів лактобактерій.

Суспензію культури лактобактерій отримували шляхом регідратації препарату «Лактобактерин-Біофарма» у співвідношенні 1 доза на 5 мл 0,9 % стерильного розчину натрію хлориду.

Для визначення впливу метаболічної композиції на зростання клітин 10 мл отриманого ЕМК і такий

же об'єм суспензії лактобактерій вносили в 80 мл 0,5 % стерильного розчину глюкози і витримували в термостаті за температури  $37 \pm 1$  °C протягом 68 год. У контрольні пробірки вносили 80 мл 0,5 % розчину глюкози, 10 мл розчину 0,9 % натрію хлориду, 10 мл культури лактобактерій.

Під час усього циклу вирощування через певні проміжки часу відбирали зразки для визначення концентрації бактерій, оптичної густини суспензії та кислотності.

Оптичну густину суспензії культури визначає ефект світлорозсіювання. Світлорозсіювання своєю чергою прямо пропорційне концентрації клітин у середовищі. Оптична щільність, вимірювана за 600 нм, відображає концентрацію клітин лактобактерій у середовищі. Результати досліджень наведено в табл. 1 та 2.

Графіки, наведені на рис. 1-3, наочно відображують отримані результати щодо зміни кількості біомаси та кислотності середовища протягом культивування.

Таблиця 1

Динаміка збільшення кількості лактобактерій

Тривалість культивування, год	Контрольний зразок			Зразок з 10 % ЕМК		
	Кількість КУО/мл	Ig	Оптична густина	Кількість КУО/мл	Ig	Оптична густина
0 (вихідні дані)	$4,4 \times 10^8$	8,64	$0,210 \pm 0,005$	$4,4 \times 10^8$	8,64	$0,210 \pm 0,005$
8	$5,3 \times 10^8$	8,72	$0,252 \pm 0,008$	$6,7 \times 10^8$	8,83	$0,274 \pm 0,012$
20	$8,7 \times 10^8$	8,94	$0,329 \pm 0,015$	$1,5 \times 10^9$	9,18	$0,438 \pm 0,006$
28	$1,1 \times 10^9$	9,04	$0,382 \pm 0,005$	$4,4 \times 10^9$	9,64	$0,498 \pm 0,014$
40	$1,5 \times 10^9$	9,18	$0,431 \pm 0,005$	$5,1 \times 10^9$	9,71	$0,721 \pm 0,002$
48	$2,3 \times 10^9$	9,36	$0,533 \pm 0,012$	$6,2 \times 10^9$	9,79	$0,933 \pm 0,005$
60	$2,6 \times 10^9$	9,42	$0,533 \pm 0,005$	$6,3 \times 10^9$	9,80	$0,935 \pm 0,005$
68	$2,4 \times 10^9$	9,38	$0,536 \pm 0,005$	$6,3 \times 10^9$	9,80	$0,937 \pm 0,005$

Примітка. n=3.

Таблиця 2

Динаміка зміни кислотності середовища культивування

Тривалість культивування, год	Кислотність активна (рН), титрована (°Т)			
	Контрольний зразок		Зразок з 10 % ЕМК	
	рН	°Т	рН	°Т
1	2	3	4	5
0	$5,54 \pm 0,02$	38	$5,42 \pm 0,01$	35
8	$5,41 \pm 0,05$	55	$5,29 \pm 0,05$	66
20	$4,65 \pm 0,03$	69	$4,05 \pm 0,03$	127
28	$4,51 \pm 0,02$	136	$3,60 \pm 0,02$	176
40	$4,45 \pm 0,02$	187	$3,49 \pm 0,02$	231
48	$4,44 \pm 0,03$	245	$3,48 \pm 0,01$	267
60	$4,41 \pm 0,03$	245	$3,47 \pm 0,01$	268
68	$4,41 \pm 0,02$	244	$3,47 \pm 0,01$	267

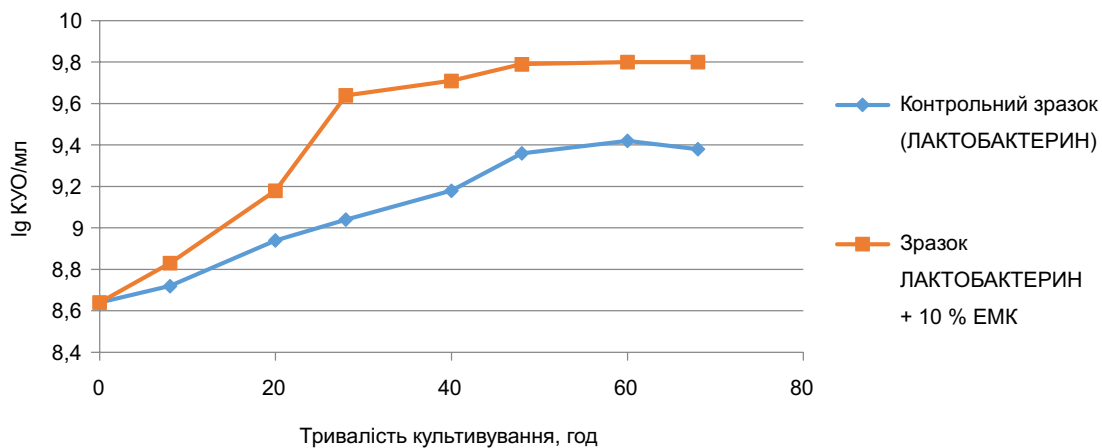


Рис. 1. Динаміка збільшення біомаси лактобактерій залежно від тривалості культивування

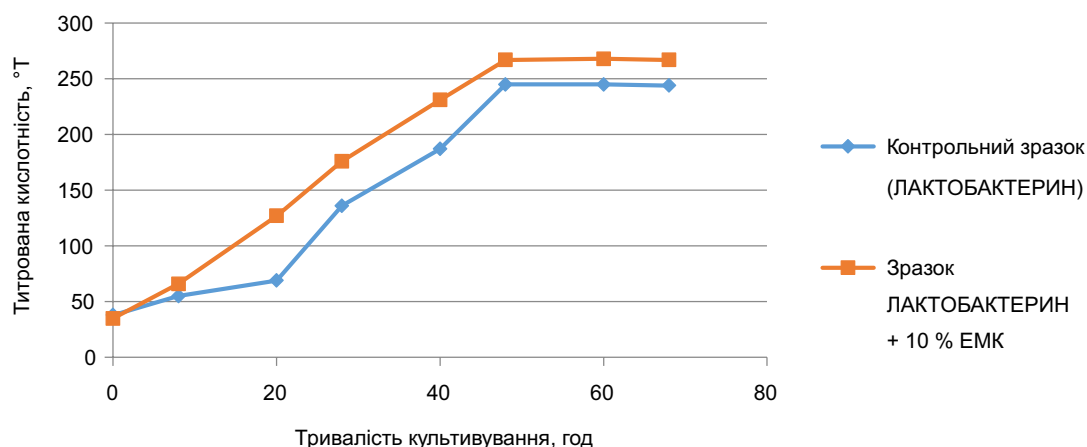


Рис. 2. Динаміка змін титрованої кислотності суспензії лактобактерій залежно від тривалості культивування

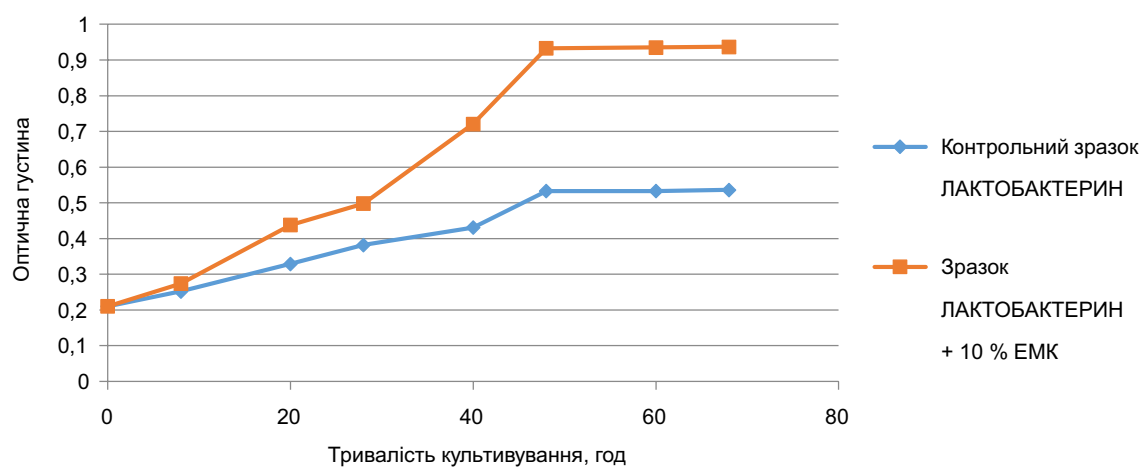


Рис. 3. Динаміка зміни оптичної густини в середовищі культивування

Аналіз даних щодо збільшення біомаси культури лактобактерій під час культивування в середовищі з додаванням 10 % ЕМК та в середовищі без додавання екзометаболітів (контрольні зразки) виявив таке:

- додавання ЕМК до середовища культивування надає стимулювальний вплив, кількість життєздатних клітин після 24 годин культивування ставала більшою, ніж у вихідній суспензії, та значно вищою, ніж у контрольній;
- порівняння кривих зростання культури на рис. 1 засвідчило, що внесення комплексу метаболітів скорочує лаг-фазу, ділянка лог-фази стає крутішою, раніше настає стаціонарна фаза, що може прискорити настання терапевтичного ефекту через швидке накопичення біомаси;
- аналіз кривих на рис. 2 підтверджує зроблені висновки. Наявне активізування кислотоутворення, що свідчить про більш високу специфічну активність лактобактерій у присутності ЕМК.

Аналіз результатів досліджень бактеріотропної дії ЕМК однозначно виявив наявність стимулювального ефекту на зростання лактобактерій. Отримані експериментальні результати є доказом доцільності розробки запропонованого ЛЗ: у присутності ЕМК молочнокислі бактерії активніше розмножуються, що можна використовувати для відновлення їх природної кількості в організмі, порушеної через певні

причини. Тому ЕМК можна використовувати як основні діючі речовини профілактичних та лікувальних ЛЗ та добавок дієтичних.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** На підставі опрацювання даних наукових джерел обґрунтовано актуальність розробки нового лікарського препарату у формі жувальних пастилок, який належить до перспективної групи метабіотиків і містить ЕМК лактобактерій.

Отримано ЕМК лактобактерій та досліджено його бактеріотропну дію. Результати експериментальних робіт є доказом доцільності проведених досліджень та підґрунтям для їх продовження за кількома напрямками: визначення оптимальних параметрів отримання нативних метаболітичних комплексів пробіотичних бактерій, способів їх очищення (центрифугування, ультрафільтрація, виснажлива фільтрація, діаліз та їх комбінації), дослідження антагоністичних властивостей екзометаболітичних сумішей різних штамів пробіотичних бактерій.

Окрім основного компонента культуральної рідини лактобактерій – молочної кислоти, на частку якої припадає 70 % від загальної кількості метаболітів, у ній присутні солі фосфорної кислоти (14 %), а також амінокислоти, карбонові кислоти, жирні кислоти, багатоатомні спирти, цукри та полісахариди, які в сумі складають до 16 % від загальної кількості метаболітів [10]. Отже, важливим напрямом досліджень

є вивчення якісного та кількісного складу екзометаболітних сумішей залежно від штаму-продуцента, умов та параметрів культивування.

Розробка технології отримання та стандартизація ЕМК лактобактерій – необхідні етапи створення препаратів з додаванням біологічно активних речовин,

продукованих клітинами лактобактерій та інших пробіотичних мікроорганізмів, які є складовою нормальної мікрофлори, для забезпечення стану нормобіозу в різних біотопах організму господаря, а отже, і його повноцінної життєдіяльності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics / H. Yang et al. *Annals of Palliative Medicine*. 2021. Vol. 10, № 2. DOI: 10.21037/apm-20-1365.
2. Singh A., Vishwakarma V., Singhal B. Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities – Metabiotics: probiotics effector molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*. 2018. № 9. P. 147-189. DOI:10.4236/abb.2018.94012.
3. Shaikh A. M., Sreeja V. Metabiotics and their health benefits. *Intl J Food Ferment*. 2017. № 6 (1). P. 11-23. DOI:10.5958/2321-712X.2017.00002.3.
4. Pothu Renuka, Yamsani Madhusudan. Lozenges formulation and evaluation: a review. *JAPR*. 2014. Vol. 5, Iss. 5. P. 290-298.
5. Sandesh Sul. Medicated lozenges as an easy to use dosage forms. *WJPR*. 2018. Vol. 7, № 16. P. 305-322.
6. Виробництво желеєвих цукерок: можливості для нутрицевтичних і фармацевтичних препаратів. *Фармацевтична галузь*. 2023, № 3 (96) червень. URL: <https://promoboz.com/ru/journal/2023/3-96-2023/vyrobnytstvo-zhelejnyh-tsukerok-mozhlyvosti-dlyanutrytsevychnyh-i-farmatsevychnyh-preparativ/>.
7. Комpendіум. Лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
8. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. 1128 с.
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доп. 5. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2021. 424 с.
10. Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry / Y. Wang et al. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*. 2021. № 9. P. 612285. DOI: 10.3389/fbioe.2021.612285.

### REFERENCES

1. Yang, H., Liu, Y., Cai, R., Li, Y., Gu, B. (2021). A narrative review of relationship between gut microbiota and neuropsychiatric disorders: mechanisms and clinical application of probiotics and prebiotics. *Annals of Palliative Medicine*, 10, 2. doi: 10.21037/apm-20-1365.
2. Singh, A., Vishwakarma, V., Singhal, B. (2018). Metabiotics: the functional metabolic signatures of probiotics: current state-of-art and future research priorities – Metabiotics: probiotics effector molecules. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 9, 147-189. doi: 10.4236/abb.2018.94012.
3. Shaikh, A. M., Sreeja, V. (2017). Metabiotics and their health benefits. *Intl J Food Ferment*, 6 (1), 11-23. doi: 10.5958/2321-712X.2017.00002.3.
4. Pothu Renuka, Yamsani Madhusudan (2014). Lozenges formulation and evaluation: a review. *Lozenges formulation and evaluation: a review. JAPR*, 5, 5, 290-298.
5. Sandesh Sul (2018). Medicated lozenges as an easy to use dosage forms. *WJPR*, 7, 16, 305-322.
6. Vyrobnystvo zheleinykh tsukerok: mozhlyvosti dlia nutrytsevychnykh i farmatsevychnykh preparativ (2023). *Farmatsevychna haluz*, 3 (96), cherven. Available at: <https://promoboz.com/ru/journal/2023/3-96-2023/vyrobnytstvo-zhelejnyh-tsukerok-mozhlyvosti-dlyanutrytsevychnyh-i-farmatsevychnyh-preparativ/>.
7. Kompendium. Likarski preparaty: Spetsializovane medychne internet-vydannia. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/>.
8. Derzhavna farmakopeja Ukrainy : v 3 t. T. 1. (2015). / DP «Ukrainskyj naukovyj farmakopejnyj centr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv.
9. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2021). / DP «Ukrainskyj naukovyj farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopov. 5. Kharkiv.
10. Wang, Y., Wu, J., Lv, M., Shao, Z., Hungwe, M., Wang, J. et al. (2021). Metabolism Characteristics of Lactic Acid Bacteria and the Expanding Applications in Food Industry. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 612285. doi: 10.3389/fbioe.2021.612285.

*Відомості про авторів:*

Двінських Н. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [begunova1203@gmail.com](mailto:begunova1203@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

Хохленкова Н. В., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [hohnatal@gmail.com](mailto:hohnatal@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>

Калюжная О. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [kalyuzhnaya.o.s@gmail.com](mailto:kalyuzhnaya.o.s@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Соловійова А. В., доктор філософії, асистентка кафедри біотехнології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [soloviova.alina@gmail.com](mailto:soloviova.alina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Александрова О. Г., здобувачка вищої освіти, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [begunova1203@gmail.com](mailto:begunova1203@gmail.com)

*Information about authors:*

Dvinskykh N. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher, associate professor of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [begunova1203@gmail.com](mailto:begunova1203@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3811-9317>

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

Kaliuzhnaia O. S., 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](mailto:kalyuzhnaya.o.s@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Soloviova A. V., Ph.D., teaching assistant of the Department of Biotechnology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [soloviova.alina@gmail.com](mailto:soloviova.alina@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Aleksandrova O.G., applicant of higher education, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [begunova1203@gmail.com](mailto:begunova1203@gmail.com)

*Надійшла до редакції 31.01.2024 р.*

Al Sayasneh Mohammad, O. A. Ruban, I. V. Kovalevska, Y. S. Maslii, N. A. Herbina

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

## The study of the physicochemical properties of rectal cream samples with the carrot extract and rutin

The modern arsenal of drugs aimed at eliminating pathological processes of the anorectal zone, as a rule, consists of suppositories and soft drugs. When using suppositories, hemorrhoidal nodes may be injured, uneven distribution of the drug along the walls of the anal canal may be observed. In addition, with external and combined hemorrhoids, there is a need to apply the drug not only to the walls of the anal canal, but also to the perianal skin. Therefore, preference is given to the use of soft drugs since the process of their introduction is as easy as possible. Today, the pharmaceutical market of Ukraine has a wide range of products for the treatment of diseases of the anorectal zone, but the constant increase in the number of patients indicates that this problem has not been solved. Therefore, the study on the creation of a new rectal soft medicine that will have a complex effect on pathological processes and expand the range of domestic drugs for use in proctology is relevant.

**Aim.** To substantiate the type of base for a soft rectal medicine by studying the organoleptic and physicochemical properties of the experimental samples.

**Materials and methods.** The study objects were samples of a soft dosage form of various compositions and the reference drug "Procto-Glivenol Cream" (VAMPHARMA S.R.L., Italy). Samples on different carrier bases were examined by their organoleptic and textural properties; their colloidal and thermal stability, viscosity and pH were studied.

**Results and discussion.** It has been found that the use of a sample on a gel base with Aristoflex does not ensure the presence of an optimal adhesive layer between the mucous membrane of the anorectal zone and the dispersion medium of the drug. The proxanol-188 sample does not have satisfactory thermal and colloidal stability indicators. The use of an emulsion base provides the necessary ability to spread over the surface, adhesion and cohesion.

**Conclusions.** Therefore, for further research, it is advisable to use a sample of the rectal cream, which is an emulsion system.

**Keywords:** *thick carrot extract; rutin; technology; excipients; proctological diseases*

Аль Саяснех Мохаммад, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіна  
Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

### Дослідження фізико-хімічних властивостей зразків крему ректального з екстрактом моркви посівної та рутином

Сучасний арсенал лікарських препаратів, спрямованих на усунення патологічних процесів аноректальної зони, як правило, складається із супозиторіїв та м'яких лікарських засобів. За використання супозиторіїв може відбуватися травмування гемороїдальних вузлів, нерівномірний розподіл препарату по стінках анального каналу. До того ж, за зовнішнього і комбінованого геморою виникає необхідність нанесення лікарського засобу не тільки на стінки анального каналу, але й на перианальну шкіру. Тому віддають перевагу застосуванню м'яких лікарських засобів, адже процес їх введення максимально полегшений. На сьогодні на фармацевтичному ринку України наявний широкий спектр засобів для лікування захворювань аноректальної зони, але постійне зростання кількості хворих свідчить про невирішеність цієї проблеми. Тому актуальними є дослідження зі створення нового ректального м'якого лікарського засобу, що матиме комплексний вплив на патологічні процеси та розширить спектр вітчизняних препаратів для застосування у проктології.

**Метою роботи** було обґрунтування типу основи м'якого ректального лікарського засобу шляхом дослідження органолептичних та фізико-хімічних властивостей дослідних зразків.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження стали зразки м'якої лікарської форми різного складу та препарат порівняння «Прокто-глівенол крем» (ВАМФАРМА С.Р.Л., Італія). Досліджено зразки на різних основах-носіях за органолептичними, текстурними властивостями, вивчено їхню колоїдну та термічну стабільність, в'язкість та рН.

**Результати та їх обговорення.** З'ясовано, що використання зразка на гелевій основі з аристофлексом не забезпечує наявності оптимального адгезійного шару між слизовою оболонкою аноректальної зони та дисперсійним середовищем лікарського препарату. Зразок на основі проксанолу-188 не має задовільних показників термічної та колоїдної стабільності. Використання емульсійної основи забезпечує необхідну здатність до розподілу поверхню, адгезію та коагезію.

**Висновок.** Отже, для подальших досліджень доцільно використовувати зразок крему ректального, що становить собою емульсійну систему.

**Ключові слова:** *екстракт моркви посівної густий; рутин; технологія; допоміжні речовини; проктологічні захворювання*

**Introduction.** The development of new highly effective drugs for the treatment of proctological diseases remains an important problem of modern medicine due to the prevalence of these diseases and the limitation of domestic drugs that would have high bioavailability, act on the affected target tissues of the rectum, providing a complex effect on the pathological process [1]. In addition, based on the studies of the domestic pharmaceutical market conducted, it has been found that, despite the constant development of the proctological drug market, its structure remains to be import-dependent [2]. An important place is occupied by rectal ointments containing natural active pharmaceutical ingredients with a wide spectrum of biological activity [3].

Medicinal tactics intended for the treatment of proctological diseases consist in the use of the systemic therapy together with the surgical and local treatment. The local therapy involves the use of drugs in various dosage forms containing analgesic, antiseptic, anti-inflammatory, hemostatic and capillary-stabilizing active pharmaceutical ingredients (API). An important place is occupied by rectal ointments containing natural active pharmaceutical ingredients with a wide spectrum of biological activity [3].

The extract of carrot and rutin were chosen as active pharmaceutical ingredients in the composition of the drug under development. The pharmacological studies have demonstrated a moderate anti-inflammatory, anti-exudative, membrane-protective and antioxidant activity of the carrot extract. It has been found that it has moderate antimicrobial properties and inhibits the growth of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans* [4]. Rutin reduces the permeability and fragility of capillaries, strengthens the cell wall, reduces the aggregation of platelets, has the anti-inflammatory effect (including inhibition of the hyaluronidase activity), antioxidant properties, participates in redox processes. In addition, rutin is characterized by such effects as a decrease in the exudation of the liquid part of the blood plasma and the diapedesis of blood cells through the vascular wall. Rutin leads to a decrease in swelling, pain syndromes and trophic disorders [5].

It is also important to rationally choose excipients in the composition of the drug, which will ensure the achievement of the necessary biopharmaceutical indicators and the possibility of creating an optimal adhesive layer between the mucous membrane of the anorectal zone and the dispersion medium of the drug used [6].

The use of bases with hydrophobic excipients is a widespread modern technological practice, but along with the positive aspects, hydrophobic bases have a significant drawback in the form of an unsatisfactory release of APIs with diphilic properties [7].

Therefore, the aim of the work was to substantiate the type of base for a soft rectal medicine by studying the organoleptic and physicochemical properties of the experimental samples.

**Materials and methods.** The study objects were samples of a soft dosage form of various compositions (Table 1) and the reference drug "Procto-Glivenol Cream"

(VAMPHARMA S.R.L., Italy) containing tribenoside and lidocaine hydrochloride as APIs (sample No. 4). Samples were prepared in laboratory conditions according to the traditional technology [8]. A thick extract of carrot root (FECR) was obtained at the Department of Chemistry of Natural Compounds of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine under the supervision of professor Kislychenko V. S. and professor Zhuravel I. O. [9]. The amount of rutin and FECR in the dosage form was proven by the previous pharmacological studies [10].

Samples prepared on different carrier bases were assessed by their organoleptic and textural properties; their colloidal and thermal stability, viscosity and pH were studied. The textural properties were studied by the method of direct extrusion (imitation of the force required to extrude the sample by the consumer) and the method of reverse extrusion characterizing the product viscosity. The research was carried out on a TA.XT Plus texture analyzer (Stable Micro Systems Ltd., Surrey, Great Britain). Reverse extrusion tests were performed using an A/BE equipment. Approximately 50 ml of the sample was placed in a standard 100 ml sample container, avoiding the appearance of air and ensuring the formation of a smooth surface. The disk (40 mm diameter), which was placed above the surface of the sample at the beginning of the test, was compressed, resulting in the extrusion of the product upwards between the walls of the container and the edges of the disk. The following study parameters were selected: movement speed – 2 mm/s, distance (insertion depth) – 10 mm [11].

Parameters, such as strength (maximum compressive force), consistency (cohesive and adhesive ability), were determined from the resulting force-time graph. During the movement of the piston with the disk down direction, the positive part of the reverse extrusion graph is created: the maximum compression force required for deformation shows the strength of the sample, and the area of the graph above zero shows its cohesion. The higher the value, the more viscous the consistency

Table 1

The sample composition of a soft medicine (%)

The name of the substance	Sample number		
	No.1	No.2	No.3
FECR	5.0	5.0	5.0
Rutin	2.0	2.0	2.0
Aristoflex	1.5		–
Nipagin	0.0015	0.0015	0.0015
Nipazole	0.005	0.005	0.005
Glycerin	–	10.0	–
Cytostearyl alcohol	–	8.3	–
Stearic acid		4.0	
Liquid paraffin	–	6.0	–
Vegetable		15.0	
Proxanol 188	–		17.0
Purified water	till 100	till 100	till 100

of the sample. After the disk returns to its original position, its upward movement creates the negative part of the graph: the area below zero gives an idea of the adhesion and resistance of the sample when it is removed from the disk (minimum pulling force). The higher the value, the more energy is needed to break the contact of the sample with the surface of the disc and, accordingly, the better the adhesive ability of the samples [12, 13].

The colloidal stability was determined by centrifugation for 5 min at 5000 rpm and 10000 rpm. The thermostability was determined under the conditions of a thermostat at a temperature of  $40.0 \pm 1$  °C for 7 days and by freezing the weight of the sample in a test tube to  $-20.0 \pm 1$  °C and the subsequent gradual thawing at room temperature [14, 15]. The pH of the model samples was measured by the potentiometric method in 10 % aqueous extraction from the samples on an Ezodo PL-700PV pH meter (Poland). The rheological studies were carried out on a V2R 3000 viscometer (Spain) in the range of shifting rates of  $300 \text{ s}^{-1}$ ,  $700 \text{ s}^{-1}$ ,  $1000 \text{ s}^{-1}$  at temperatures of  $20 \pm 1$  °C and  $37 \pm 1$  °C [16].

**Results and discussion.** According to the data presented in Table 2, it can be concluded that all samples were homogeneous, without signs of stratification, samples No. 1-3 had a specific sweet vegetable smell, sample No. 4 had a characteristic smell of AFI (Table 2).

The value of the hydrogen indicator of sample No. 1 was close to neutral, the pH of the other samples was within the physiological pH value of the anorectal zone (7.3-7.8).

The study of colloidal stability showed that at 5000 rpm all samples were stable. When the speed increased to

10000 rpm, delamination was observed in sample No.3. While determining the thermal stability, the samples showed no signs of delamination when frozen. When heated, sample No.3 lost the signs of a homogeneous structure.

Further, textural characteristics were determined (Fig.). As it can be seen from Figure, samples No. 2-4 had high strength indicators, unlike sample No.1 (153.62 g). Samples No. 2 and 3 showed almost the same values of strength and cohesiveness. Sample No. 1 had a small area under the curve for the first negative peak – 26.08 g.sec, indicating a small degree of its adhesiveness and a possible loss of thixotropic properties during the technological processing and use. The high values of the viscosity index for samples No.2 and 4 (29.98 g.sec and 26.58 g.sec, respectively) allow us to conclude about their better fluidity at room and physiological temperatures in the anorectal zone. Samples No.2 and 3 had elasticity values (the first significant peak at the first compression) approaching the reference sample. The strength of these samples bonding increased with increasing adhesion.

Therefore, samples No.2-4 are able to stick to the mucous membrane, which can prolong the time of staying of the drug at the site of application.

When developing a rectal medicinal product, the cohesiveness of its components should be taken into account. The degree of a soft medicine spreading is inversely proportional to its cohesion. Cohesive forces reduce the fluidity of the system and, thus, the ability to spread over the affected surface. Thus, according to the results of the extrusion test, sample No.1 containing

Table 2

The results of determination of organoleptic and physicochemical parameters

Sample No.	Appearance	pH	Stability	
			thermal, +40 °C/ -20 °C	colloidal
1	A homogeneous transparent mass of a yellow color	$6.42 \pm 0.23$	+/+	+
2	A homogeneous yellow-white mass	$7.33 \pm 0.56$	+/+	+
3	A homogeneous mass of a yellow color	$7.65 \pm 0.48$	-/+	-
4	A homogeneous white mass	$7.62 \pm 0.64$	+/+	+

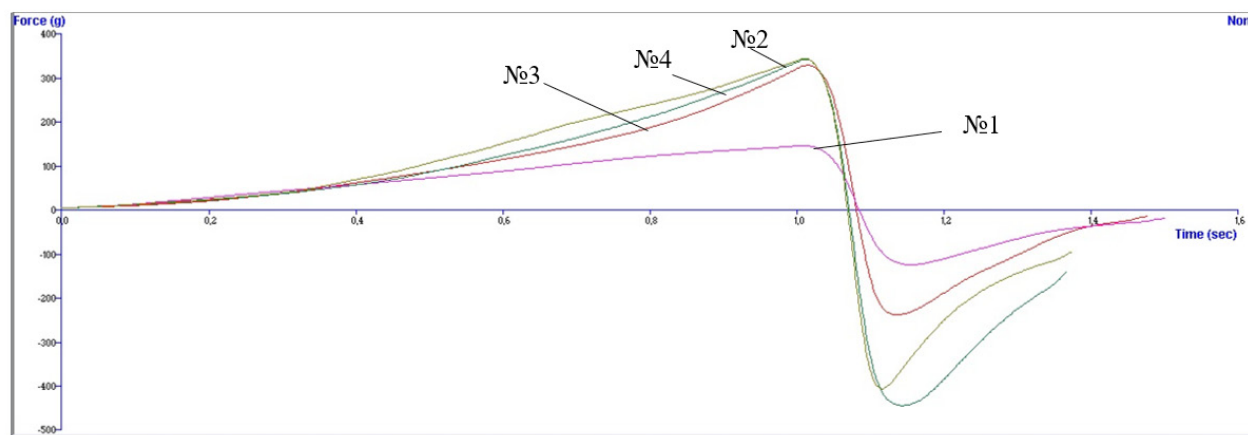


Fig. The extrusion test results

Table 3

## Viscosity parameters of the samples

Sample No.	Shifting rate					
	300 s <sup>-1</sup>		700 s <sup>-1</sup>		1100 s <sup>-1</sup>	
	Viscosity, (mPa·s), 25 °C	Viscosity, (mPa·s), 37 °C	Viscosity, (mPa·s)	Viscosity, (mPa·s), 37 °C	Viscosity, (mPa·s), 25 °C	Viscosity, (mPa·s), 37 °C
1	1622 ± 13	1423 ± 14	1096 ± 56	984 ± 25	877 ± 19	644 ± 29
2	2071 ± 89	1853 ± 32	1364 ± 88	1236 ± 25	798 ± 26	782 ± 5
3	1907 ± 43	754 ± 13	1257 ± 26	528 ± 42	741 ± 21	471 ± 8
4	2749 ± 63	2272 ± 51	1295 ± 137	1148 ± 10	914 ± 44	858 ± 13

Aristoflex as a gelling agent has reduced cohesive properties, while the emulsion-based sample No.2 shows satisfactory spreading, adhesion, cohesion and elasticity indicators, which are as close as possible to the reference drug.

The next stage was the viscosity determination of the test samples. As you know, viscosity is not a constant value and depends on such factors as temperature and the shifting rate. Therefore, the study was conducted at temperatures corresponding to the surface of the rectal zone and room temperature with a range of shifting rates from 300 s<sup>-1</sup> to 1100 s<sup>-1</sup>. The values of viscosity and shifting rate determined are presented in Table 3.

As it can be seen from Table, the temperature and the shifting rate significantly affect the viscosity of the samples. At a shifting rate of 300 s<sup>-1</sup> and 700 s<sup>-1</sup> at 37 °C for samples No. 1 and 4, the viscosity is reduced by almost half. The indicator of samples No.2 and 3 decreases by 30 % - 35 %, approximately 1.45 times under the same conditions. At a shifting rate of 1100 s<sup>-1</sup> with an increase in temperature, the viscosity in sample No.1 decreases by approximately 1.5 times, and for No.2, No.3, and No.4, it changes to indicators that will ensure a satisfactory ability to be distributed and retained on the affected surface.

#### Conclusions and prospects for further research.

According to the organoleptic tests results, it has been determined that all samples are a homogeneous mass

with their characteristic color and smell. Using the potentiometric method it has been found that the pH of samples No.2 and 3 corresponds to the physiological pH value of the anorectal zone (7.3-7.8).

The results of determination of colloidal and thermal stability allow us to conclude that sample No.1, 2 and 4 have no signs of delamination after exposure to mechanical forces and temperature.

Based on the determination of textural properties, it has been found that the use of a sample on a gel base with Aristoflex does not ensure the presence of an optimal adhesive layer between the mucous membrane of the anorectal zone and the dispersion medium of the drug used. The emulsion-based sample shows satisfactory textural parameters, which are as close as possible to the reference drug.

The viscosity study of rectal drug samples in the range of shifting rates of 300 s<sup>-1</sup>, 700 s<sup>-1</sup>, 1000 s<sup>-1</sup> at temperatures of 20 ± 1 °C and 37 ± 1 °C has shown that the parameters of sample No.2 are close to the reference drug; it will provide a satisfactory ability to be distributed and retained on the affected surface.

For further research on the development of the composition and technology of a soft medicine for the treatment of proctological diseases, it is proposed to use an emulsion-based sample.

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

#### REFERENCES

1. Борко С. А., Ковалевська І. В., Рубан О. А. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України щодо перспектив створення нової лікарської форми. *Вісник економічної науки України*. 2019. № 2 (37). С. 137-142. DOI:10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142.
2. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. 2022. Vol. 8, № 4. P. 46-58. DOI: 10.24959/sphej.22.274.
3. Henderson P. K., Cash B. D. Common anorectal conditions: evaluation and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014. Vol. 16 (10). P. 408. DOI: 10.1007/s11894-014-0408-y.
4. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O., Hutsol V. V. The study of *Daucus carota* subsp. *sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9 (6). P. 307-312.
5. Gęgotek A., Bielawska K., Biernacki M., Dobrzyńska I., Skrzydlewska E. Time-dependent effect of rutin on skin fibroblasts membrane disruption following UV radiation. *Redox Biol*. 2017. Vol. 12. P. 733-744. DOI: 10.1016/j.redox.2017.04.014.
6. Havlickova B., Weyandt G. H. Therapeutic management of anal eczema: an evidence-based review. *Int J Clin Pract*. 2014. Vol. 68 (11). P. 1388-1399. DOI: 10.1111/ijcp.12457.
7. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*. 2021. Vol. 26 (19). P. 5905. DOI: 10.3390/molecules26195905.
8. Ruban O., Al Sayasneh M., Kovalevska I., Grudko V., Lytkin D., Dunaievskaya O. Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2023. Vol. 242, P. 20-28. DOI: 10.15587/2519-4852.2023.277562.

9. Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О. Підбір оптимальних умов при розробці технології отримання 50 % етанольного екстракту плодів моркви посівної з використанням методу математичного планування. *Фітотерапія. Часопис*. 2018. № 4. С. 67-71.
10. Рубан О. А., Аль Саясneh Мохаммад, Литкін Д. В., Ковалевська І. В. Вивчення текстурних та фармакологічних властивостей нового ректального лікарського засобу. *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4, № 1. С. 174-181. DOI: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-174.
11. Gao J., Wang Y., Dong Z., Zhou W. Structural and mechanical characteristics of bread and their impact on oral processing: a review. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2018. Vol. 53 (4). P. 858-872. DOI: 10.1111/ijfs.13671.
12. Peleg M. The instrumental texture profile analysis revisited. *J. Texture Stud.* 2019. Vol. 50. P. 362-368. DOI: 10.1111/jtxs.12392.
13. Rosenthal A. J. Texture profile analysis – how important are the parameters? *J. Texture Stud.* 2010. Vol. 41 (5). P. 672-684. DOI: 10.1111/j.1745-4603.2010.00248.x.
14. Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment / B. K. Poudel et al. *Chem. Pharm. Bull.* 2012. Vol. 60, № 11. P. 1409-1418. DOI: 10.1248/cpb.c12-00502.
15. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з розробки складу самоемулгувальних композицій з симвастатином. *Вісник фармації*. 2023. № 1 (105). С. 32-37.
16. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Т. 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. 723 с.

## REFERENCES

1. Borko, E. A., Kovalevska, I. V., Ruban, O. A. (2019). Marketynhovi doslidzhennia farmatsevychnoho rynku Ukrainy shchodo perspektiv stvorennia novoi likarskoi formy. *Visnyk ekonomichnoi nauky Ukrainy*, 2 (37), 137-142. doi: 10.37405/1729-7206.2019.2(37).137-142.
2. Al Sayasneh Mohammad, Ruban, O. A., Kovalevska, I. V., Ievtushenko, O. M. (2022). Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*, 8, 4, 46-58. doi: 10.24959/sphhcj.22.274.
3. Henderson, P. K., Cash, B. D. (2014). Common anorectal conditions: evaluation and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*, 16 (10), 408. doi: 10.1007/s11894-014-0408-y.
4. Kyslychenko, O. A., Protska, V. V., Zhuravel, I. O., Hutsol, V. V. (2018). The study of *Daucus carota* subsp. *sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 9 (6), 307-312.
5. Gęgotek, A., Bielawska, K., Biernacki, M., Dobrzyńska, I., Skrzydlewska, E. (2017). Time-dependent effect of rutin on skin fibroblasts membrane disruption following UV radiation. *Redox Biol*, 12, 733-744. doi: 10.1016/j.redox.2017.04.014.
6. Havlickova, B., Weyand, G. H. (2014). Therapeutic management of anal eczema: an evidence-based review. *Int J Clin Pract*, 68 (11), 1388-1399. doi: 10.1111/ijcp.12457.
7. Adep, S., Ramakrishna, S. (2021). Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules*, 26 (19), 5905. doi: 10.3390/molecules26195905.
8. Ruban, O., Al Sayasneh, M., Kovalevska, I., Grudko, V., Lytkin, D., Dunaievska, O. (2023). Study of the influence of ingredients on biopharmaceutical factors and pharmacological activity of a medicinal product with carrot extract and rutin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 20-28. doi: 10.15587/2519-4852.2023.277562.
9. Kyslychenko, O. A., Protska, V. V., Zhuravel, I. O. (2018). Pidbir optymalnykh umov pry rozrobtsi tekhnolohii otrymannia 50 % etanolnoho ekstraktu plodiv morkvy posivnoi z vykorystanniam metodu matematychnoho planuvannia. *Fitoterapiia. Chasopys*, 4, 67-71.
10. Ruban, O. A., Al Sayasneh, M., Lytkin, D. V., Kovalevska, I. V. (2023). The study of texture and pharmacological properties of a new rectal medicine. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4 (1), 174-181. doi: 10.46847/ujmm.2023.1(4)-174.
11. Gao, J., Wang, Y., Dong, Z., Zhou, W. (2018). Structural and mechanical characteristics of bread and their impact on oral processing: a review. *Int. J. Food Sci. Technol.* 53 (4), 858-872. doi: 10.1111/ijfs.13671.
12. Peleg, M. (2019). The instrumental texture profile analysis revisited. *J. Texture Stud.* 50, 362-368. doi: 10.1111/jtxs.12392.
13. Rosenthal, A. J. (2010). Texture profile analysis – how important are the parameters? *J. Texture Stud.* 41 (5), 672-684. doi: 10.1111/j.1745-4603.2010.00248.x.
14. Poudel, B. K., Marasini, N., Tran, T. H., Choi, H.-G., Yong, C. S., Kim, J. O. (2012). Formulation, characterization and optimization of valsartan self-microemulsifying drug delivery system using statistical design of experiment. *Chem. Pharm. Bull*, 60, 11, 1409-1418. doi: 10.1248/cpb.c12-00502.
15. Bodnar L. A., Polovko N. P. (2023). Doslidzhennia z rozrobky skladu samoemulhuvalnykh kompozytsii z symvastatynom. *News of Pharmacy*, 1 (105), 32-37.
16. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». (2014). Державна фармакопея України. (Vols. 1-3; Vol. 2). (2nd ed.) Kharkiv.

*Information about authors:*

Al Sayasneh Mohammad, postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Z571491@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7964-8058>

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

Kovalevska I. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Masliy Y. S., 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>

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

*Відомості про авторів:*

Аль Саясneh Мохаммад, аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Z571491@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7964-8058>

Рубан О. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ruban\_elen@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Ковалевська І. В., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Маслій Ю. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент 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>

Гербіна Н. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: nagerbina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9826-7552>

*Надійшла до редакції 16.01.2024 р.*

О. О. Шмалько<sup>1</sup>, Л. А. Боднар<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили  
Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Обґрунтування складу та технології отримання у лабораторних умовах мікроемульсії для застосування в педіатрії

**Метою роботи** були дослідження з обґрунтування складу та параметрів технологічного процесу отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були експериментальні зразки емульсії з такими компонентами: ефірна олія фенхелю звичайного плодів (активний фармацевтичний інгредієнт), акацієва, ксантанова та гуарова камеді, соєвий лецитин, ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, ПЕГ-100 стеарат, гліцерину моностеарат, полісорбат-80 (емульгатори) та вода очищена. Використовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, реологічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Реологічні параметри визначали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest-2» (Німеччина), рН – потенціометрично на рН-метрі рН-150 МИ (Хімотест Україна+), термостабільність – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експериментальних зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Toupsam UCMOS. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

**Результати та їх обговорення.** Експериментально обґрунтовано склад та технологію отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки для використання у педіатрії. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування і оформлення препарату до випуску. Виготовляють препарат в асептичних умовах. Проведено стандартизацію отриманого препарату: опис, термо- та колоїдна стабільність, показник рН, в'язкість, однорідність маси доз, витягуваних із багатодозових контейнерів, маса вмісту контейнера, методом ТШХ доведено наявність анетолу та терпеноїдів.

**Висновки.** На сучасному рівні розвитку фармацевтичної галузі удосконалення забезпечення споживачів якісними ліками реалізують, зокрема, вибором оптимальної лікарської форми, складом допоміжних речовин, раціональною технологією та використанням сучасного устаткування.

**Ключові слова:** мікроемульсія; ефірна олія фенхелю звичайного плодів; склад; раціональна технологія; кишкова колька; педіатрія

О. О. Shmalko<sup>1</sup>, L. A. Bodnar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The substantiation of the composition and technology of obtaining a microemulsion in laboratory conditions for pediatric use

**Aim.** To substantiate the composition and parameters of the technological process of obtaining a microemulsion with the essential oil of common fennel fruit for pediatric use.

**Materials and methods.** The study objects were experimental samples of an emulsion with fennel essential oil (active pharmaceutical ingredient), acacia, xanthan and guar gums, soy lecithin, PEG-40 hydrogenated castor oil, PEG-100 stearate, glycerin monostearate, polysorbate-80 (emulsifiers) and purified water. Information-search, information-analytical, organoleptic, physicochemical, rheological and pharmacotechnological research methods were used. The rheological parameters were determined on a "Reotest-2" rotary viscometer (Germany) with coaxial cylinders, pH was measured potentiometrically on a pH-150 MI pH-meter (Khimtest Ukraine+), thermal stability was determined in a SP50 drying cabinet. The microscopic studies of experimental emulsion samples were carried out using a Granum microscope with a Toupsam UCMOS video camera. The statistical processing of the data obtained was performed using Microsoft Excel 2007 spreadsheets.

**Results and discussion.** The composition and technology of obtaining a microemulsion with the essential oil of fennel fruit in the conditions of a pharmacy for pediatric use were experimentally substantiated. The technological process consisted of the following stages: preparatory work, weighing of ingredients, mixing of ingredients, packaging, and registration of the drug for dispensing. The drug was manufactured in aseptic conditions. Standardization of the drug obtained was carried out: description, thermal and colloidal stability, pH value, viscosity, uniformity of the mass of doses extracted from multi-dose containers, mass of the contents of the container. The presence of anethole and terpenoids was proven by TLC method.

**Conclusions.** At the current level of development of the pharmaceutical industry, the improvement of providing consumers with high-quality medicines is implemented by choosing the optimal dosage form, the composition of excipients, rational technology, and the use of modern equipment.

**Keywords:** microemulsion; essential oil of common fennel fruit; composition; rational technology; intestinal colic; pediatrics

**Вступ.** Патологія органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) посідає одне з провідних місць у структурі захворюваності дітей раннього віку, серед яких кишкові кольки, регургітація, функціональний закреп є найбільш поширеними. Вони погіршують стан здоров'я та якість життя дитини, досить часто мають довготривалі негативні наслідки, зокрема формування хронічної органічної патології ШКТ, нервової системи, порушень психоемоційного статусу. У значній частині дітей, особливо немовлят перших місяців життя, клінічним проявом патології ШКТ є метеоризм – патологічний стан, що характеризується накопиченням газів у ШКТ внаслідок підвищеного газоутворення та / або недостатнього їх виділення. Клінічними проявами метеоризму є здуття та бурчання живота, збільшення його в об'ємі, дискомфорт, посилена флатуленція, абдомінальний біль тощо [1-3]. Численні дослідження вітчизняних і зарубіжних учених довели, що кишкові кольки мають тривалі негативні наслідки. Насамперед це стосується порушення тривалості сну дитини (зменшення загальної тривалості сну протягом доби та часті пробудження дитини) і негативного впливу на стан нервової системи дитини (під час обстеження неврологом у дітей частіше виявляють синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, вегетативні дисфункції) [4]. У дітей, які мали тривалі та інтенсивні кольки в ранньому віці, порушення сну зберігаються і в більш старшому віці. Так, наприклад, у віці 3 років серед дітей, які мали малюкові кольки, порушення сну (труднощі із засинанням, часті пробудження тощо) бувають в 3 рази частіше, ніж у групі контролю, а негативні варіанти поведінки, агресія, порушення харчової поведінки – у 6 разів частіше, ніж у групі контролю [2-5].

Лікування спастичних станів у педіатрії має 2 напрями: фізіотерапія та фармакотерапія. За результатами досліджень, проведених низкою авторів [4, 6, 7], остеопатія та мануальна терапія не змогли скоротити тривалість плачу та збільшити тривалість сну в немовлят із дитячими кольками, якщо порівнювати з відсутністю додаткового втручання. Патогенез спастичних станів, зокрема і метеоризму, характеризується багатофакторним механізмом, у якому беруть участь аліментарні, дигестивні, дисбіотичні, динамічні, психогенні чинники, хоча на практиці найчастіше фіксують їх поєднання [2, 4, 8]. З метою лікування метеоризму та кишкових кольок у новонароджених та дітей раннього віку традиційно широко використовують фітотерапію (трав'яні чаї на основі ромашки, фенхелю, кропу, м'яти перцевої тощо). Найбільш ефективними серед лікарських рослин вважають кріп та фенхель, які володіють вітрогінною, спазмолітичною, заспокійливою дією на ШКТ, покращують процеси травлення, чинять м'який послаблювальний ефект. Експериментальними дослідженнями на мишах та щурах засвідчено, що внутрішньошлункове введення екстракту фенхелю чинило виражену спазмолітичну дію (його активність становила 26 % від активності папаверину), вірогідно

зменшувало відчуття болю та пірексію за результатами тесту (hot plate), стимулювало знижену моторику шлунка. Також в експерименті на мишах виявлено седативний ефект ефірної олії фенхелю (збільшення тривалості сну та зменшення рухової активності) [9, 10].

*In vitro* доведено, що компоненти фенхелю та кропу мають антибактеріальні властивості щодо *Staphylococcus aureus*, патогенних *E. coli*, *Lentinus lepideus*, *Lenzites trabea*, *Polyporus versicolor*, *Ps. aeruginosa*, пригнічують *in vitro* зростання *H. pylori*, чинять антагоністичну дію щодо широкого спектра грибової флори (*C. albicans*, *As. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *Cladosporium herbarum* тощо). Це обґрунтовує доцільність застосування цих лікарських рослин у дітей у період формування мікробіоценозу кишечника (період новонародженості та перші 2-3 місяці життя) [9].

Проте застосування фіточаїв має свої недоліки: неможливість точного дозування, необхідність регулярного приготування, недостатня чистота лікарської рослинної сировини (ЛРС), що підвищує ризик інфікування, виникнення алергічних або інших негативних реакцій організму дитини. Тому перевагу, особливо для застосування дітьми раннього віку, віддають медикаментозним засобам на основі ЛРС, що мають гарантовану концентрацію біологічно активних речовин (БАР) та високий рівень контролю якості. Одним із таких препаратів є кропова вода [11]. Вона має тривалу історію застосування, використовують її для виведення газів і нормалізації роботи кишечника. Кропову воду призначають у перші місяці життя новонародженим у разі кишкових кольок, які виявляються сильним газоутворенням, що призводить до больових відчуттів. Однак гетерогенність системи (ефірна олія фенхелю звичайного плодів та вода очищена) призводить до нерівномірного розподілу діючої речовини у воді очищеній, тобто унеможлиблює точне дозування препарату [12].

Особливе місце посідає екстемпоральне виготовлення ліків в аптеках, яке персоніфікує лікувальний процес, охоплюючи різні категорії хворих [13]. Екстемпоральне виготовлення ліків може дозволити виключити з необхідного для конкретного хворого лікарського засобу у зручній для застосування лікарській формі допоміжну речовину, що може зашкодити здоров'ю особи, або ж виготовити ліки за фармакопейним прописом зовсім без додавання новітніх хімічних речовин, у такий спосіб зробивши їх безпечними завдяки зменшенню терміну придатності. Також можливим є добір натуральних емульгаторів, стабілізаторів і коригентів смаку, що покращують органолептичні властивості твердих і рідких лікарських форм для внутрішнього вживання, не надаючи їм надмірних алергізувальних властивостей [14].

Розвиваючи концепцію «персональних ліків», можна ефективно впливати на фармакокінетичні та фармакодинамічні аспекти використання ліків, зокрема суттєво покращуючи точність дозування. Індивідуалізація фармакотерапії особливо необхідна новонародженим, немовлятам і дітям, бо для них терапевтичні дози часто є близькими до токсичних [13, 14].

Виготовлення лікарських препаратів із високою біодоступністю та мінімальними побічними ефектами базується на біофармацевтичних дослідженнях, що охоплюють, крім іншого, такі фармацевтичні чинники, як фізико-хімічні властивості і тип активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), технологію виробництва, вид лікарської форми (ЛФ) [12, 13]. Зручна для пацієнта лікарська форма покращує якість життя пацієнта, спонукає його до дотримання режиму дозування, прописаного лікарем, та значно підвищує комплаєнс. Індивідуалізація кількісного і якісного складу та виду лікарської форми – шлях до розвитку концепції «персональних ліків» [14].

У сучасній лікувальній практиці емульсійні ЛФ мають широке застосування завдяки низці переваг перед іншими, а саме: зручність вживання (зокрема дітьми, які не можуть ковтати таблетки чи капсули), відносна стабільність та певна пролонгована дія проти інших рідких ЛФ, можливість поєднувати незмішувані рідини, маскувати неприємний смак, що важливо для розробки препаратів для орального і назального застосування, регулювати біодоступність АФІ за рахунок способу їх уведення, зміни вмісту емульгаторів, можливість усунення подразливої дії на шкіру чи слизові тощо [12, 15].

Отже, розроблення складу та технології мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів екстемпорального виготовлення від кишкової кольки для застосування в педіатрії є актуальним для фармації та медицини.

З огляду на це **метою роботи** стали дослідження з обґрунтування складу та параметрів технологічного процесу отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для застосування в педіатрії.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були експериментальні зразки емульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів (активний фармацевтичний інгредієнт), олією персиковою, акацієвою, ксантановою та гуаровою камедями, соєвим лецитином, ПЕГ-40 гідрогенізованою рициновою олією, ПЕГ-100 стеаратом, гліцерину моностеаратом, полісорбатом-80 (емульгатори) та водою очищеною стерильною.

Використовували інформаційно-пошукові, інформаційно-аналітичні, органолептичні, фізико-хімічні, реологічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Реологічні параметри визначали на ротаційному віскозиметрі з коаксіальними циліндрами «Reotest-2» (Німеччина), рН – потенціометрично на рН-метрі рН-150 МИ (Хімтест Україна+), колоїдну стабільність – з використанням клінічної центрифуги DM0412, термостабільність – у шафі сушильній СП50, мікроскопічні дослідження експериментальних зразків емульсії проводили за допомогою мікроскопа Granum з відеокамерою Tourcam CMOS. Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2007.

**Результати та їх обговорення.** АФІ емульсії є ефірна олія фенхелю звичайного плодів, яка містить

такі БАР, як анетол, лімонен, фенхон, пінени, ліналоол, метилхавікол, феландрен, міристицин, завдяки яким володіє бактеріостатичним, бактерицидним, проти-запальним, жовчогінним, сечогінним, вітрогінним ефектами, потенціює роботу ШКТ, покращує обмін речовин, стимулює лімфогемодинаміку [10, 16, 17]. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» визначає склад кропової води з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для дітей у кількості 0,05 г на 1000 мл води очищеної стерильної [11]. Саме у такій концентрації ми використовували ефірну олію фенхелю звичайного плодів для отримання експериментальних зразків мікроемульсії.

Для розроблення оптимального складу емульсії, зокрема її основи, було виготовлено експериментальні зразки. Під час вибору емульгаторів для фармацевтичних емульсій рекомендовано враховувати величину рН, механізм їх стабілізації, токсичність, хімічну сумісність з іншими інгредієнтами. Підвищення стабільності емульсії реалізується переважно за допомогою використання комплексу поверхнево-активних речовин (ПАР). З огляду на те, що ми розробляємо емульсію для внутрішнього застосування, та ще й в педіатрії, необхідно було використовувати емульгатори, які не мають неприємного смаку (це обмежує застосування більшості синтетичних ПАР) [18].

Ми виготовляли експериментальні зразки емульсій першого роду. З метою вибору оптимальної концентрації емульгаторів використовували їх у концентрації від 1 % (акацієва та гуарова камеді) до 10 % – соєвий лецитин. Кількісний вміст допоміжних речовин обґрунтовано оглядом наукових друкованих праць інших авторів та здійсненням власних експериментальних досліджень [18] (табл. 1). Виготовляли зразки із застосуванням лабораторного гомогенізатора, використовуючи інгредієнти у такій послідовності: емульгатор змішували з олійною фазою, додавали частинами воду, емульгували.

Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій наведено в табл. 2.

За результатами табл. 2 в подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії №№ 1, 2, 3, 5.

Результати термо- та колоїдної стабільності [19] експериментальних зразків емульсії наведено в табл. 3.

Отже, враховуючи результати досліджень термо- та колоїдної стабільності, у подальшій роботі використовували експериментальні зразки емульсії під № 1, 3, 5, які дослідили під мікроскопом за збільшення  $\times 10$  (рис. 1-3).

Як видно з рис. 1-3, мікросвітлини отриманих емульсій свідчать про те, що у зразка № 5 краплі олійної фази найбільш рівномірно розподілені і є значно дрібнішими, тобто його структура найбільш гомогенна. За розмірами крапель зразок № 5 належить до мікроемульсій. З огляду на вищезазначене в подальшій роботі ми використовували саме цей зразок.

Таблиця 1

## Склад експериментальних зразків емульсії

Інгредієнт	Склад, №							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Ефірна олія фенхелю звичайного плодів, г	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Олія персикова, г	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	10,0	40,0
Акацієва камедь, г		5,0						
Гуарова камедь, г	1,0							
Ксантанова камедь, г			1,0					
ПЕГ-40 гідрогенізована рицинова олія, г						4,0		
ПЕГ-100 стеарат, г				6,0				
Соєвий лецитин, г					10,0			
Полісорбат-80, г							2,0	
Гліцерину моностеарат, г								5,0
Вода очищена, мл	89,0	85,0	89,0	84,0	80,0	86,0	88,0	55,0

Таблиця 2

## Органолептичні властивості експериментальних зразків емульсій

№ з/п	Склад, г	Спостереження
1	Олія персикова 5,0 Гуарова камедь 0,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
2	Олія персикова 5,0 Акацієва камедь 2,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий з сірим відтінком
3	Олія персикова 5,0 Ксантанова камедь 0,5 Вода очищена до 50,0	Консистенція густа, смак нейтральний, колір білий
4	Олія персикова 5,0 ПЕГ-100 стеарат 3,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак нейтральний, колір білий. Але щоб емульсія була належної якості, емульгатор потрібно додавати до гарячої олії, а потім гарячу воду (для ЛЗ з ефірною олією така технологія не підходить)
5	Олія персикова 5,0 Соєвий лецитин 5,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, смак приємний, з легким характерним присмаком лецитину, колір кремовий
6	Олія персикова 5,0 ПЕГ-40 ГРО 2,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія не смачна, у подальших дослідженнях не використовували
7	Олія персикова 5,0 Полісорбат-80 1,0 Вода очищена до 50,0	Консистенція рідка, колір білий, але емульсія не смачна, у подальших дослідженнях не використовували
8	Олія персикова 20,0 Гліцерину моностеарат 2,5 Вода очищена до 50,0	Зразок дуже густий, навіть за використання великої кількості олії. Емульгатор утворює емульсію другого роду

Таблиця 3

## Результати досліджень термо- та колоїдної стабільності експериментальних зразків емульсії

Показник	№ зразка			
	1	2	3	5
Термостабільність	Стабільний	Нестабільний	Стабільний	Стабільний
Колоїдна стабільність	Стабільний	Стабільний	Стабільний	Стабільний

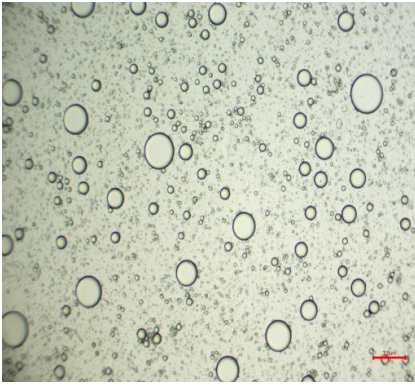


Рис. 1. Мікросвітлина зразка № 1

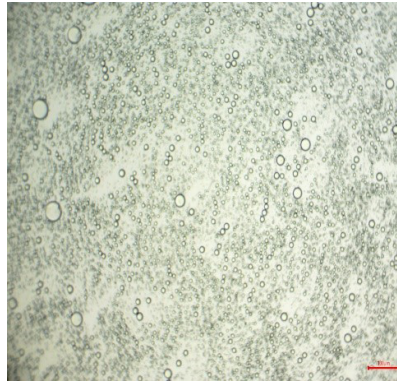


Рис. 2. Мікросвітлина зразка № 2

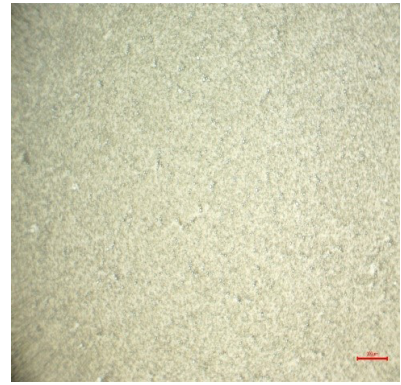


Рис. 3. Мікросвітлина зразка № 5

Підвищення стабільності емульсій, окрім експериментального вибору комплексу ПАР, досягають також завдяки добору певних температурних режимів і порядку змішування інгредієнтів, а також використанню сучасного устаткування. Наразі вітчизняні аптеки з екстемпоральним виготовленням ліків оснащені засобами механізації, що дозволяє підвищити продуктивність праці та отримувати препарати високої якості.

За опрацьованою рецептурою розроблено технологію виготовлення мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки. Технологічний процес складається з таких стадій: підготовчі роботи, відважування інгредієнтів, змішування інгредієнтів, фасування і оформлення препарату до відпуску. Контроль препарату під час відпуску. Виготовлення препарату проводять в асептичних умовах.

**Підготовчі роботи.** Протирають робочий стіл і ваги дезінфікуювальними рідинами (хлораміном, 3 % розчином перексиду водню чи спирто-ефірною сумішшю 1 : 1).

**Відважування інгредієнтів.** На лабораторних електронних вагах (Axis, модель VTU 210) (за кімнатної температури) зважують ефірну олію фенхелю звичайного плодів, олію персикову, соєвий лецитин та воду очищену.

**Змішування інгредієнтів.** Відважену персикову олію поміщають до контейнера гомогенізатора, додають соєвий лецитин та перемішують 1-2 хв до однорідності; додають воду очищену і продовжують процес гомогенізації протягом 15 хв за швидкості обертів 2000 об./хв.

**Фасування мікроемульсії в контейнер для відпуску.** Після отримання позитивних результатів мікроемульсію переливають у контейнер для відпуску з темного скла з кришкою, що загвинчується.

**Оформлення мікроемульсії до відпуску.** На етикетці зазначають назву препарату українською мовою, масу, дату виготовлення, термін придатності, умови зберігання і спосіб застосування.

Контроль якості мікроемульсії під час відпуску проводять за органолептичними (зовнішній вигляд, колір, запах, однорідність), фізико-хімічними і технологічними показниками: опис, стабільність, рН,

кількісне визначення ефірної олії. Оформлення і пакування відповідають наказу.

Технологічну схему отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки наведено на рис. 4.

Контроль якості досліджуваних модельних зразків проводили відповідно до рекомендацій і методик, наведених у ДФУ (2 вид., том 1, стаття «Рідкі лікарські засоби для орального застосування», с. 1118), через 24 год після повного структурування системи. Результати проведених досліджень обробляли статистично на підставі трьох паралельних визначень [17].

**Отис.** Під час експерименту проводили контроль зовнішнього вигляду, органолептичних властивостей експериментального зразка (колір, запах та консистенція). Визначали, розглядаючи краплю розчину, яку нанесли на предметне скло. Досліджувані зразки перевіряли візуально на наявність або ознаки фізичної нестабільності (агрегативної і седиментаційної), наявність осаду.

Мікроемульсія кремового кольору, однорідної консистенції, з ледь відчутним характерним запахом лецитину.

**Визначали рН** розчину потенціометричним методом (ДФУ 2.0, 2.2.3) [17], рН мікроемульсії становить  $6,5 \pm 0,1$  ( $P = 0,95$ ).

**Термостабільність** мікроемульсії визначали за допомогою спостережень схильності емульсії до розділення фаз під впливом температури. Мікроемульсія є термостабільною [19].

**Колоїдна стабільність.** Мікроемульсія є стабільною в результаті проведення досліджень на колоїдну стабільність [19].

**Визначали в'язкість** мікроемульсії за ДФУ (2.0, 2.2.8) [17]. В'язкість мікроемульсії становить 30-40 mPas за швидкості 200 об./хв за температури 21,1-21,4 °C.

**Однорідність маси доз, витягуваних із багатодозових контейнерів** (ДФУ 2.0, 2.9.27) [17]. Рідкі лікарські засоби для орального застосування в багатодозових контейнерах мають витримувати випробування на однорідність маси доз, що їх витягають із багатодозових контейнерів.

Зважували окремо 20 довільно відібраних доз і розраховували середню масу. Жодна індивідуальна маса доз не відхилялася від середньої маси більше як на 10 %.

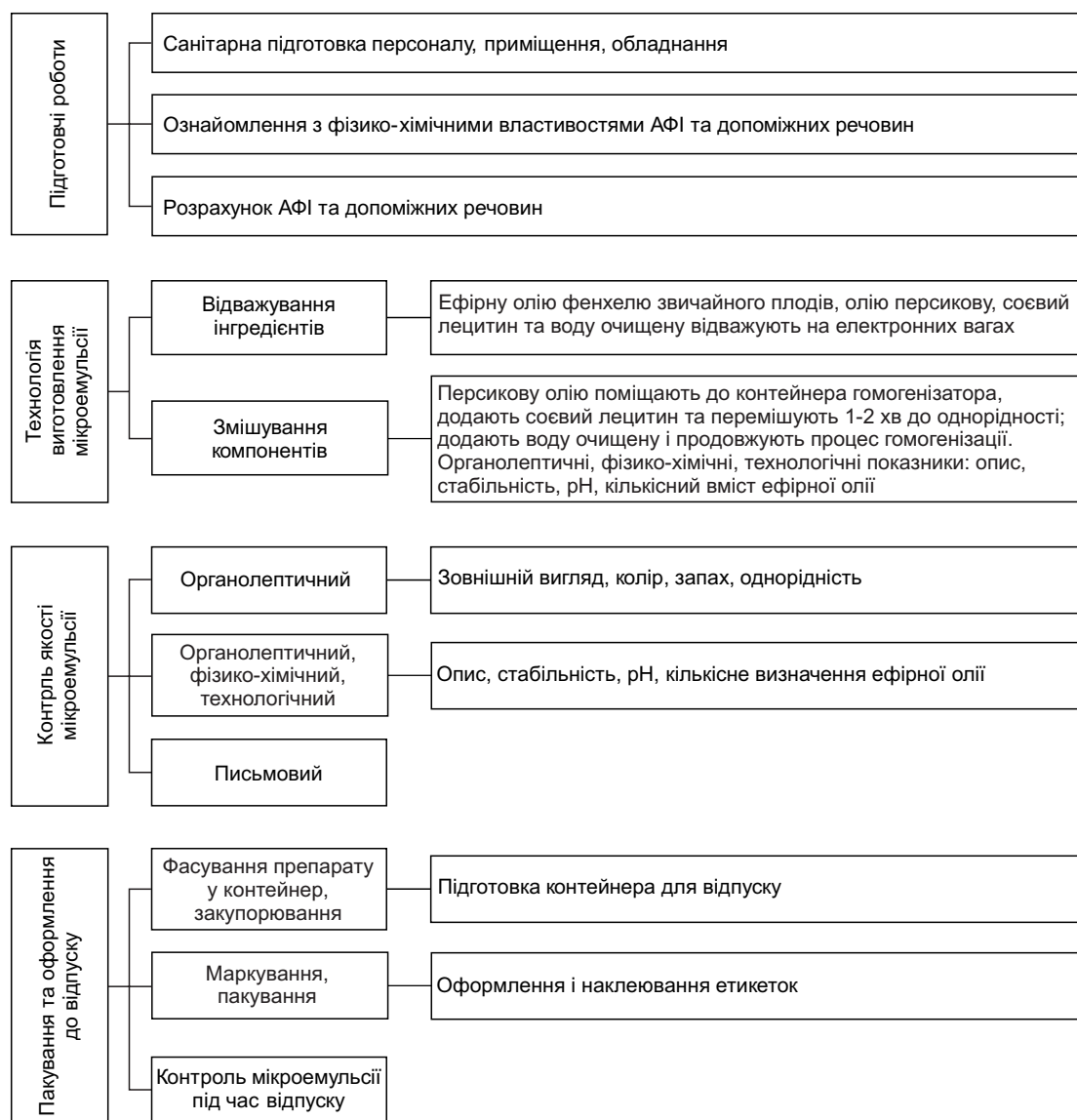


Рис. 4. Технологічна схема виготовлення мікроемulsії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів в умовах аптеки

Визначали масу вмісту у пакуванні за методикою ДФУ [17]. Маса вмісту мікроемulsії має бути від 97,0 до 103,0 г.

Визначали герметичність контейнера за методикою ДФУ [17].

Кількісне визначення вмісту ефірної олії в експериментальному зразку мікроемulsії проводили методом прямого алкаліметричного титрування 0,01 моль/л розчином натрію гідроксиду в присутності індикаторів метиленового синього та фенолфталеїну [11].

Кількісний вміст ефірної олії має бути не менше 0,004 % [11].

Мікробіологічну чистоту мікроемulsії визначали за методикою ДФУ (ДФУ 2.0 п. 2.6.12. 2.6.13). У препараті допущено загальне число аеробних мікроорганізмів не більше  $10^2$  КУО/г, загальне число дріжджових та плісневих грибів – не більше 10 КУО/г. Недопущеною є наявність *S. aureus* та *Ps. aeruginosa* в 1,0 г препарату [17].

Для вивчення якісного складу розробленої мікроемulsії використовували методику ТШХ [17] (рис. 5).

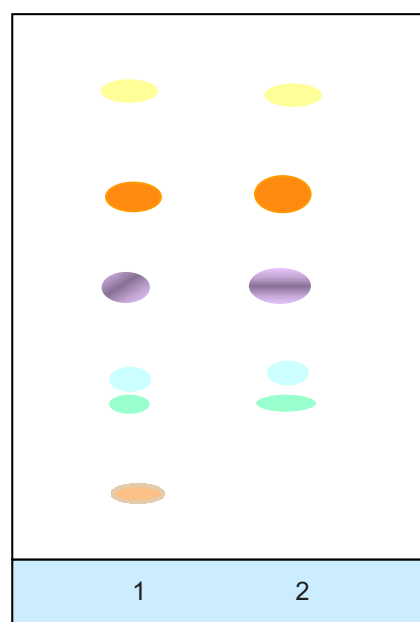


Рис. 5. Схема хроматограми експериментального зразка мікроемulsії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів: 1 – зразок № 5 та 2 – ефірна олія фенхелю

Як видно з рис. 5, у центральній частині пласти-ни в усіх зразках проявилися зони фіолетового кольору – анетол, трохи вище – червоно-коричневого кольору – терпеноїди. На схемі хроматограми можна побачити й інші плями. Тобто можемо констатувати, що методом ТШХ доведено наявність у модельних зразках розробленої емульсії анетолу і терпеноїдів.

Отже, у результаті проведених експериментальних досліджень було розроблено препарат у формі мікроемульсії з необхідними технологічними властивостями (ефірна олія фенхелю звичайного плодів 0,005, олія персикова 10,0, соєвий лецитин 10,0, вода очищена до 100,0).

За результатами досліджень розроблено техно-логічну інструкцію на виготовлення мікроемульсії з

ефірною олією фенхелю звичайного плодів для за-стосування в педіатрії в умовах аптеки.

**Висновки та перспективи подальших дослі-джень.** Наведено експериментальне обґрунтування складу та технології отримання мікроемульсії з ефірною олією фенхелю звичайного плодів для викори-стання в педіатрії. Проведено стандартизацію отри-маного препарату: опис, термо- та колоїдна стабіль-ність, показник рН, однорідність маси доз, витягу-ваних із багатодозових контейнерів, маса вмісту кон-тейнера, методом ТШХ доведено наявність анетолу та терпеноїдів. Подальша робота полягатиме в про-веденні фармакологічних досліджень розробленої мікроемульсії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Shmalko O. O., Pestun I. V., Vyshnevskaya L. I. Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.* 2020. Vol. 13, № 11. P. 5431-5437. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8.
2. Белоусова О. Метеоризм у дітей і підлітків (функціональне гастроінтестинальне расстройство или симптом органической патологии). *3 турботою про дитину.* 2018. № 3. С. 6-10.
3. Харчова непереносимість у патогенезі функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей раннього віку: під-ходи до діагностики та лікування / О. Г. Шадрін та ін. *Перинатологія і педіатрія.* 2016. № 1 (65). С. 104-111.
4. Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О., Голод А. С. Сучасний стан і перспективи лікування кишкової коліки у немовлят. *Запо-рожський медичний журнал.* 2012. № 4. С. 101-103. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh\\_2012\\_4\\_32](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2012_4_32).
5. Степанов Ю. М., Сімонова О. В. Характеристика ендоскопічної картини товстої кишки у хворих на неспецифічний виразковий коліт залежно від гендерних і вікових особливостей. *Медичні перспективи.* 2018. Т. 23, № 2 (1) С. 118.
6. Systematic review and meta-analysis showed that complementary and alternative medicines were not effective for infantile colic / S. Cabanillas-Barea et al. *Acta Paediatr.* 2023. Vol. 112, № 7. P. 1378-1388. DOI: 10.1111/apa.16807.
7. Сучасні підходи до корекції метеоризму в дітей раннього віку / О. Г. Шадрін та ін. *Здоров'я ребенка.* 2018. Т. 13, № 2. С. 38-45.
8. Шойржонович Махаматов Уміджон, Абдулхамідовна Хабібулласва Мохічехра. Метеоризм у дітей і підлітків і його профілактика. *Європейський журнал інновацій у неформальній освіті.* 2022. № 2.1. С. 83-85.
9. WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2010. 455 p.
10. Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (foeniculum vulgare) / S. Noreen et al. *International Journal of Food Properties.* 2023. Vol. 26, № 1. P. 915-927.
11. Настанова «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015. Київ: МОЗ України, 2015. 109 с.
12. Fylypiuk O., Shmalko O., Vyshnevskaya L. Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *PharmacologyOnline.* 2021. Vol. 3. P. 1256-1264. <http://pharmacologyonline.silae.it>.
13. Cleary E., Jackson M. J., Ledley F. Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010-2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series.* 2020. № 133. P. 33.
14. Кривов'яз О. В., Голод А. С. «Персональні ліки» як раціональний шлях відродження екстемпоральної рецептури в Україні. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2011. Вип. 24, № 2. С. 81-83. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/arfimntp\\_2011\\_24\\_2\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/arfimntp_2011_24_2_25).
15. Кривов'яз О. В., Голод А. С. Обґрунтування складу і раціональної технології дитячих емульсій. *Фармацевтичний журнал.* 2011. № 3. С. 38-42. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_3\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_3_9).
16. Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (Foeniculum vulgare Mill.) seeds from Egypt and China / Ahmed A. F. et al. *Food Science and Human Wellness.* 2019. Vol. 8, № 1. P. 67-72. DOI: 10.1016/j.fshw.2019.03.004.
17. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
18. Боднар Л. А., Половко Н. П. Дослідження з розробки складу самоемульгуювальних композицій з симвастатином. *Вісник фармації.* 2023. № 1 (105). С. 32-37. DOI: 10.24959/nphj.23.104.
19. ДСТУ 4765:2007 «Креми косметичні. Загальні технічні умови». Київ : Держспоживстандарт України, 2008. 12 с.

### REFERENCES

1. Shmalko, O. O., Pestun, I. V., Vyshnevskaya, L. I. (2020). Marketing substantiation of Introduction of a new Herbal medicine for the Treatment of Inflammatory bowel diseases into the Pharmaceutical market of Ukraine. *Research J. Pharm. and Tech.*, 13, 11, 5431-5437. doi: 10.5958/0974-360X.2020.00948.8.
2. Belousova, O. (2018). Meteorizm u detey u podrostkov (funktsyonal'noe hast-royntestynal'noe rasstroystvo yly symptom orhanycheskoy patolohyy). *Z turbotoyu pro dytynu*, 3, 6-10.

3. Shadrin, O. H., Marushko, T. L., Radushynska, T. Yu., Marushko, R. V., Fysun, V. M., Kovalchuk, A. A. ta in. (2016). Kharchova neperenosymist' u patohenezi funktsional'nykh zakhvoryuvan' shlu-nkovo-kyshkovoho traktu v ditey rann'oho viku: pidkhody do di-ahnostyky ta likuvannya. *Perynatolohyya y pedyatryyya*, 1 (65), 104-111.
4. Kryvov'yaz, O. V., Tomashevs'ka, Yu. O., Holod, A. S. (2012). Suchasnyy stan i perspektyvy likuvannya kyshkovoyi koliky u nemov-lyat. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*, 4, 101-103. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh\\_2012\\_4\\_32](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2012_4_32).
5. Stepanov, Yu. M., Simonova, O. V. (2018). Kharakterystyka endoskopichnoyi kartyny tovstoyi kyshky u khvorykh na nespetsyfichnyy vyrazkovyy kolit zalezno vid henderykh i vikovykh osoblyvostey. *Medychni perspektyvy*, 23, 2 (1), 118.
6. Cabanillas-Barea, S., Jiménez-Del-Barrio, S., Carrasco-Uribarren, A., Ortega-Martínez, A., Pérez-Guillén, S., Ceballos-Laita L. 2023. Systematic review and meta-analysis showed that complementary and alterna-tive medicines were not effective for infantile colic. *Acta Paediatr*, 112 (7), 1378-1388. doi: 10.1111/apa.16807.
7. Shadrin, O. H., Marushko, T. L., Radushynska, T. Yu., Marushko, R. V., Fysun, V. M. (2018). Suchasni pidkhody do korektsiyi meteo-ryzmu v ditey rann'oho viku. *Zdorov'e rebenka*, 13, 2, 38-45.
8. Shoyrzhonovych Makhamatov Umidzhon, Abdulkhamidovna Khabibullayeva Mokhi-checkhra. (2022). Meteoryzm u ditey i pidlitkiv i yoho profilaktyka. *Yevropeys'kyy zhurnal innovatsiy u neformal'niy osviti*, 2.1, 83-85.
9. WHO Monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS) (2010). / WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 455.
10. Noreen, S., Tufail, T., Badar, H., Godswill Awuchi, C. (2023). Pharmacological, nutraceutical, functional and therapeutic properties of fennel (foeniculum vulgare). *International Journal of Food Properties*, 26, 1, 915-927.
11. Nastanova «Vymohy do vyhotovlennya nesteryl'nykh likars'kykh zasobiv v umovakh aptek» ST-N MOZU 42-4.5:2015. Kyiv.
12. Fylypiuk, O., Shmalko, O., Vyshnevska, L. (2021). Aqua foeniculi: different approaches to the compounded technology. *Pharmacolo-gyOnline*, 3, 1256-1264. <http://pharmacologyonline.silae.it>.
13. Cleary, E., Jackson, M. J., Ledley, F. (2020). Government as the First Investor in Biopharmaceutical Innovation: Evidence From New Drug Approvals 2010–2019. *Institute for New Economic Thinking Working Paper Series*, 133, 33.
14. Kryvov'yaz, O. V., Holod, A. S. (2011). «Personal'ni liky» yak ratsional'nyy shlyakh vidrozdzhennya ekstemporal'noyi retseptury v Ukraini. *Aktual'ni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky*, 24, 2, 81-83. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimtpt\\_2011\\_24\\_2\\_25](http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimtpt_2011_24_2_25).
15. Kryvov'yaz, O. V., Holod, A. S. (2011). Obhruntuvannya skladu i ratsional'noyi tekhnolo-hiyi dytyachykh emul'siy. *Farmatsevtichnyy zhurnal*, 3, 38-42. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2011\\_3\\_9](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2011_3_9).
16. Ahmed, A. F., Mengjin Shi, Liu, C., Kang, W. (2019). Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (Foeniculum vulgare Mill.) seeds from Egypt and China. *Food Science and Human Wellnes*, 8, 1, 67-72. doi: 10.1016/j.fshw.2019.03.004.
17. Derzhavna farmakopeya Ukrainy (2015). / DP «Ukrayins'kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars'kykh zasobiv». 2 vyd. Kharkiv.
18. Bodnar, L. A., Polovko, N. P. (2023). Doslidzhennya z rozrobky skladu samoemul'-huval'nykh kompozytsiy z symvastatynom. *Visnyk Farmatsiyi*, 1 (105), 32-37. doi: 10.24959/nphj.23.104.
19. DSTU 4765:2007 «Kremy kosmetychni. Zahal'ni tekhnichni umovy». (2008). Kyiv.

---

*Відомості про авторів:*

Шмалько О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, фармакології, медичної, біоорганічної та біологічної хімії, Медичний інститут ЧНУ імені Петра Могили. E-mail: [shmalko.a@gmail.com](mailto:shmalko.a@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5777-0896>  
Боднар Л. А., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони України. E-mail: [bodnar\\_la@ukr.net](mailto:bodnar_la@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

*Information about authors:*

Shmalko O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute of BSNU named after Petro Mohyla. E-mail: [shmalko.a@gmail.com](mailto:shmalko.a@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5777-0896>

Bodnar L. A., postgraduate student of the Department of Pharmacy Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [bodnar\\_la@ukr.net](mailto:bodnar_la@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

*Надійшла до редакції 16.01.2024 р.*

Н. І. Дубель, Л. М. Грицик, А. Р. Грицик

Івано-Франківський національний медичний університет  
Міністерства охорони здоров'я України

## Обґрунтування композиції фітозбору для лікування запальних захворювань пародонту

Останнім часом зростає інтерес до використання фітопрепаратів для місцевого лікування запальних захворювань пародонту. Це можна пояснити значно вищою ефективністю комплексу біологічно активних речовин багатокомпонентних рослинних засобів, якщо порівнювати з дією однієї лікарської рослини. З огляду на зазначене однією зі зручних лікарських форм для лікування запальних захворювань пародонту є збори з лікарських рослин у вигляді водних витяжок для полоскань. Отже, пошук компонентів рослинного збору для застосування в терапевтичній стоматології є актуальним завданням фармації.

**Метою роботи** був інформаційний пошук лікарської рослинної сировини для обґрунтування композиції фітозбору для лікування запальних захворювань пародонту.

**Матеріали та методи.** Джерелами інформації були Державний реєстр лікарських засобів, фітотерапевтичні довідники та енциклопедії, прописи зборів народної медицини, які використовують у лікуванні запальних захворювань пародонту. У роботі використано методи інформаційного пошуку, узагальнення та системного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Проаналізовано лікарські засоби традиційної та народної медицини, які використовують для лікування запальних захворювань пародонту. За результатами проведених досліджень з'ясовано, що на фармацевтичному ринку України фітозасоби для лікування запальних захворювань пародонту вітчизняного виробництва переважають над закордонними. В інструкціях до аналізованих фітозасобів зазначено, що препарати виявляють різні види фармакологічної активності, найпоширенішими серед яких є проти-запальна, антисептична, болетамівна, в'язуча. Виявлено, що в стоматологічній практиці найчастіше застосовують фітозасоби у формі гелів та зборів. Більшість фітозасобів є однокомпонентні. Проведений аналіз засвідчив, що до складу фітозасобів для лікування запальних захворювань пародонту входять 20 видів лікарських рослин, що належать до 14 родин, провідними серед яких є представники родин *Asteraceae* та *Lamiaceae*. У результаті аналізу прописів рослинних зборів народної медицини з'ясовано, що до їхнього складу входять 15 видів рослин, що належать до 10 родин, переважними серед яких також є види родин *Asteraceae* та *Lamiaceae*. У прописах народної медицини найбільшу кількість становлять однокомпонентні засоби з квіток, листя чи трави рослин, з яких рекомендовано готувати настої. З метою вивчення повторюваності рослинної сировини у фітозасобах традиційної та народної медицини її було систематизовано за блоками. Для створення збору для лікування запальних захворювань пародонту на основі блоків обрано рослинну сировину, яка найбільш часто повторюється в засобах традиційної та народної медицини. Отже, для створення рослинного лікарського збору було відібрано ромашки квітки, дуба кору, шавлії листя, деревію траву та звіробою траву.

**Висновки.** У статті окреслено підходи до пошуку перспективної лікарської рослинної сировини для створення нового багатокомпонентного препарату стоматологічної спрямованості, зокрема систематизовано дані про компоненти традиційних лікарських засобів та прописів зборів народної медицини з визначенням найчастіше використовуваних лікарських рослин, їхніх частин, сталих поєднань для теоретичного обґрунтування можливих рослинних інгредієнтів лікарського збору.

**Ключові слова:** запальні захворювання пародонту; лікарська рослинна сировина; збори; багатокомпонентні рослинні засоби

N. I. Dubel, L. M. Grytsyk, A. R. Grytsyk  
Ivano-Frankivsk National Medical University Ministry of Health of Ukraine

### The substantiation of the composition of the phytospecies for the treatment of inflammatory periodontal diseases

Recently, there has been a growing interest in the use of herbal medicines for the local treatment of inflammatory periodontal diseases. This can be explained by the significantly higher efficiency of a complex of biologically active substances of multicomponent herbal medicinal products compared to the action of one medicinal plant. Therefore, one of the most convenient dosage forms in the treatment of inflammatory periodontal diseases is phytospecies from medicinal plants in the form of aqueous extracts for rinsing. Thus, the search for components of the herbal medicinal product that can be used in therapeutic dentistry is an urgent task for pharmacy.

**Aim.** To perform an informational search for medicinal plant raw material to substantiate the composition of the phytospecies in the treatment of inflammatory periodontal diseases.

**Materials and methods.** The sources of information were the State Register of Medicines, phytotherapeutic directories and encyclopedias, folk medicine formulas of phytospecies used in the treatment of inflammatory periodontal diseases. The methods of information search, generalization and system analysis were used in the work.

**Results and discussion.** We analyzed medicinal products of traditional and folk medicine, which were used to treat inflammatory periodontal diseases. According to the results of the studies conducted, it was found that at the

pharmaceutical market of Ukraine herbal medicinal products of domestic production for the treatment of inflammatory periodontal diseases prevailed over foreign ones. In patient information leaflets for the herbal medicines analyzed, it was noted that the drugs exhibited various types of pharmacological activity; anti-inflammatory, antiseptic, pain-relieving, and astringent effects were the most common. It was found that herbal medicinal products in the form of gels and phytospecies were most often used in dental practice. Most products were single-component. The analysis showed that 20 species of medicinal plants belonging to 14 families were included in the composition of herbal medicinal products for the treatment of inflammatory periodontal diseases; among them the representatives of the *Asteraceae* and *Lamiaceae* families were the leading ones. When analyzing the formulas of folk medicine phytospecies, it was determined that they included 15 species of plants belonging to 10 families, the predominant among them were also species of the *Asteraceae* and *Lamiaceae* families. In formulas of traditional medicine, the largest number was one-component products from flowers, leaves or herb of plants, from which the preparation of infusions was recommended. In order to study the repeatability of the plant raw material in herbal medicinal products of traditional and folk medicine, we systematized them by blocks. To create the phytospecies for the treatment of inflammatory periodontal diseases based on blocks, we selected the plant raw material most often repeated in the products of traditional and folk medicine. Thus, chamomile flowers, oak bark, sage leaves, yarrow herb and St. John's wort herb were selected to create the phytospecies.

**Conclusions.** The article outlines approaches to the search for the promising medicinal plant raw material to create a new multicomponent dental medicine, namely the data on the components of traditional medicines and the formulas of folk medicine phytospecies with the definition of the most commonly used medicinal plants, their parts, stable combinations have been systematized for the theoretical substantiation of the possible herbal ingredients of the phytospecies.

**Keywords:** *inflammatory periodontal diseases; medicinal plant raw material; phytospecies; multicomponent herbal medicinal products*

**Вступ.** Захворювання пародонту є однією з найбільш поширених і складних стоматологічних проблем серед населення будь-якого віку. Зміни в тканинах пародонту можуть бути як запального характеру (гінгівіт, пародонтит), так і відбуватися без запальних явищ (пародонтоз) [1-3].

Метою медикаментозного лікування запальних захворювань пародонту (ЗЗП) є насамперед ліквідація запального процесу, який починається в яснах і ділянці зубоясенного з'єднання, потім поширюється вглибину на всі тканини пародонту [1-4, 6, 8]. Сучасна фармакологія пропонує широкий арсенал ліків, які впливають на різні патофізіологічні ланки запальної реакції і знижують інтенсивність запалення або припиняють його [5, 6, 8].

Основними способами застосування лікарських речовин у разі ЗЗП є: зрошення (полоскання, інгаляції, аерозольні зрошення, промивання під тиском зі шприца, ротові ванночки); аплікації на ясна; інстиляції (введення) в пародонтальні кишені; лікувальні пов'язки; ін'єкції внутрішньом'язеві, підшкірні, у ясенний сосочок по перехідній складці; фізіотерапевтичні методи введення (електрофорез, фонофорез, магнітофорез); *per os* [1-4, 6, 8].

Вітчизняні вчені досліджували захворюваність населення України на ЗЗП та сучасні підходи до їх лікування [1, 2, 4, 5, 7, 8].

Упродовж останніх років у літературі можна простежити дедалі більший інтерес до використання фітопрепаратів для місцевого лікування ЗЗП. Адже вони здатні забезпечити комплексний підхід у лікуванні різних патологій пародонту [1-8].

Чимало науковців аналізували сучасний стан забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження; окреслювали нагальні проблеми використання фітопрепаратів у терапевтичній стоматології; досліджували методологічні підходи до обґрунтування

рослинних інгредієнтів у розробці складу нового збору для стоматології [9-13].

Через те що ефективність комплексу біологічно активних речовин (БАР) багатокomпонентних рослинних засобів значно вища проти однієї лікарської рослини, то для лікування запальних захворювань пародонту доцільно використовувати збори з лікарських рослин у вигляді водних витяжок для полоскань [2, 4, 5, 8, 9].

Отже, пошук компонентів рослинного збору для застосування у терапевтичній стоматології є актуальним завданням фармації.

**Метою** роботи був інформаційний пошук лікарської рослинної сировини (ЛРС) для обґрунтування композиції фітозбору для лікування запальних захворювань пародонту.

**Матеріали та методи.** Джерелами інформації були Державний реєстр лікарських засобів, фітотерапевтичні довідники та енциклопедії, прописи зборів народної медицини, які використовують у лікуванні запальних захворювань пародонту [3, 4, 7, 14-17].

У роботі використано методи інформаційного пошуку, узагальнення та системного аналізу.

**Результати та їх обговорення** На етапі розробки складу нового фітозасобу проведено поглиблений аналіз лікарських фітопрепаратів місцевої дії групи А01А «Засоби для застосування в стоматології» у лікуванні ЗЗП для визначення частоти використання вихідних рослин та ЛРС, комплекси БАР з якої є складовими компонентами препаратів вітчизняного виробництва. Отримані результати дозволили визначити перспективну ЛРС для розробки нових лікарських засобів (ЛЗ) для терапевтичної стоматології.

За результатами проведених досліджень з'ясовано, що 66,7 % фітозасобів для лікування ЗЗП випускає вітчизняна фармацевтична промисловість, а 33,3 % – закордонна (рис. 1). Серед зареєстрованих закордонних

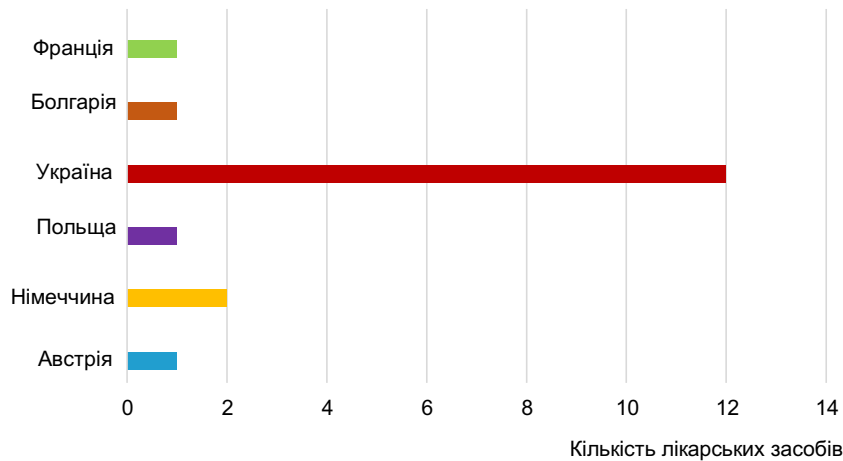


Рис. 1. Вітчизняні та закордонні препарати для місцевого застосування в стоматології на фармацевтичному ринку України

ЛЗ найбільша частка виробництва припадає на підприємства Німеччини (11,1 %), решту ЛЗ виготовляють в Австрії, Польщі, Болгарії та Франції (по 5,6 %).

З 18 фітозасобів, які застосовують в офіциальній медицині для лікування ЗЗП, 14 вміщують лише рослинні компоненти (77,8 %), а 4 засоби є комбіновані (22,2 %) (рис. 2).

Асортимент лікарських форм, у яких випущено досліджувані фітозасоби, наведено на рис. 3.

З діаграми (рис. 3) видно, що найпоширенішими лікарськими формами в стоматологічній практиці є гелі та збори (по 22 %). Настойки та розчини – у 16,7 % випадків; краплі – у 11,1 %; спреї та еліксири – у 5,6 %. У результаті аналізу визначено, що гелі, збори, розчини та краплі застосовують як самостійні ЛЗ, а настойки, еліксири та екстракти переважно є активними фармацевтичними інгредієнтами у складі готових ЛЗ.

На рис. 4. наведено розподіл фітозасобів за видами фармакологічної дії.

Як видно з рис. 4, у 72,2 % випадків у інструкціях до аналізованих фітозасобів зазначено, що препарат виявляє протизапальну дію; у 44,4 % – антисептичну; у 33,3 % – болетамівну; у 27,8 % – протимікробну; у 22,2% – місцевоанестезувальну; у 17,9 % – протівірусну та протиалергічну; у 16,7 % – гемостатичну; у 11,1 % – фунгіцидну дію.

На рис. 5 наведено діаграму частоти використання рослинних засобів залежно від кількості компонентів у складі.

У результаті аналізу та узагальнення інформації (рис. 5) можна висувати, що більшість фітозасобів, які застосовують у лікуванні ЗЗП, є однокомпонентні (38,9 %); досить часто бувають також трикомпонентні (33,3 %); 11,1 % фітозасобів є двокомпонентні; п'яти-, семи- та восьмикомпонентні фітозасоби трапляються поодинокі (по 5,6 % кожен).

Частоту застосування лікарських рослин з окремих родин, які використовують у виготовленні ЛЗ для лікування ЗЗП, наведено на рис. 6.

Проведений аналіз засвідчив, що до складу фітозасобів для лікування ЗЗП входять 20 видів лікарських рослин, що належать до 14 родин (рис. 6).

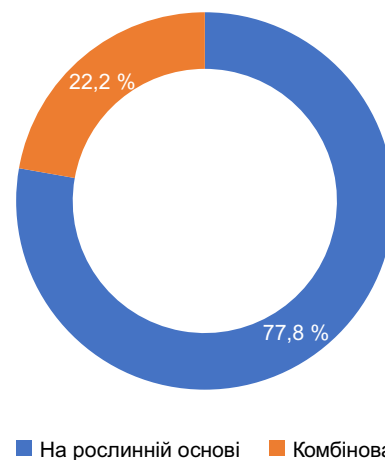


Рис. 2. Розподіл фітозасобів за складом

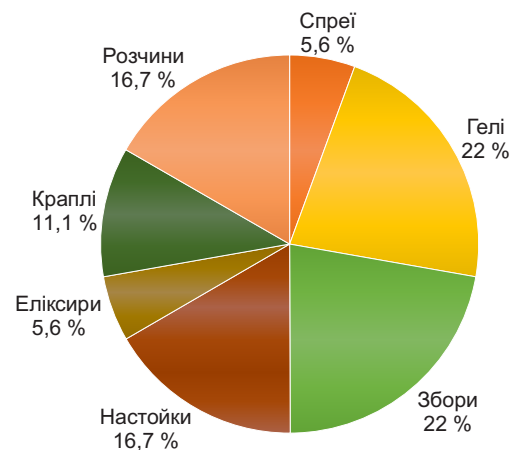


Рис. 3. Асортимент лікарських форм, у яких випущено досліджувані фітозасоби

Провідне місце належить представникам родин Айстрові (*Asteraceae*) – 5 (25 %) та Глухокропівові (Губоцвіті) (*Lamiaceae (Labiatae)*) – 3 (15 %). Решта 12 видів рослин рівномірно розподілені по 5 % кожен і належать до 12 родин: Розові (*Rosaceae*), Букові (*Fagaceae*), Миртові (*Myrtaceae*), Клузієві (*Clusiaceae*), Жимолостеві (*Caprifoliaceae*), Гвоздичні (*Caryophyllaceae*), Імбирні (*Zingiberaceae*), Мальвові (*Malvaceae*), Аїрові (*Acoraceae*), Кропівові (*Urticaceae*), Бобові (*Fabaceae*), Макові (*Papaveraceae*).

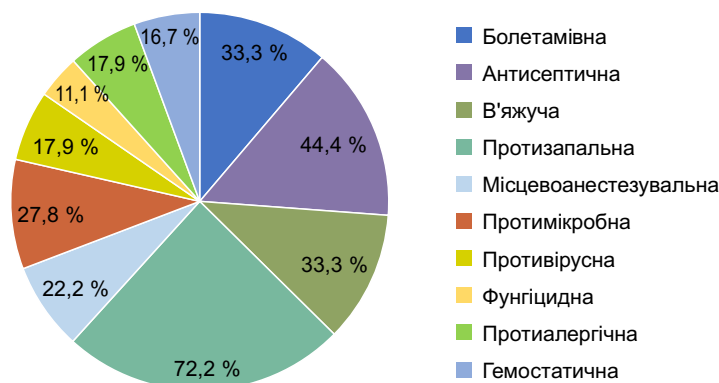


Рис. 4. Розподіл фітозасобів за видами фармакологічної дії

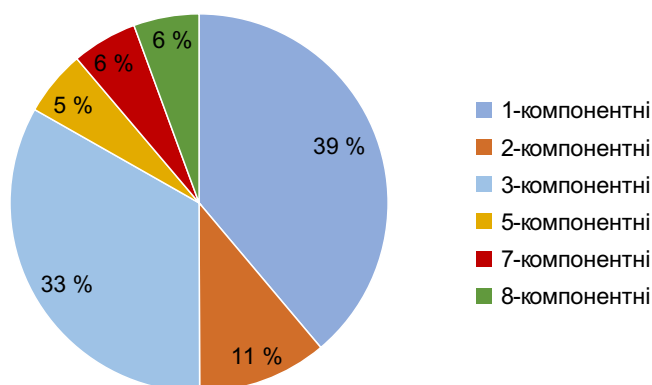


Рис. 5. Частота використання рослинних фітозасобів залежно від кількості компонентів у складі

Перелік рослин, які найчастіше застосовують у лікуванні ЗЗП, наведено на рис. 7.

Як свідчать результати діаграми (рис. 7), до складу 18 фітозасобів, які застосовують у лікуванні ЗЗП, входить сировина 20 рослин. Провідну позицію займають ромашки квіти, які є у 8 фітозасобах (44,4 %). У 4 фітозасобах є шавлії листя та м'яти листя (по 22,2 %), у 3 – календули квіти (16,7 %). 2 фітозасоби вміщували у своєму складі евкالیпту листя, дуба кору, деревію траву та айру кореневища (по 11,1 %).

Поодинокі є у фітозасобах така ЛРС, як шипшини плоди, чистотілу трава, софори плоди, полину трава, кропиви листя, імбиру корінь, звіробою трава, гвоздики насіння, валеріани кореневище з коренями, арніки квіти, алтеї корінь (по 5,6 %).

У народній медицині для лікування ЗЗП також використовують рослинні засоби, прописи яких викладено в енциклопедіях та фітотерапевтичних довідниках [4, 5, 9, 14-17].

Опрацювавши літературні джерела, для подальшого вивчення і систематизації із загальної кількості відібрали прописи 15 зборів, найчастіше застосовуваних. Ці лікарські рослинні збори (ЛРЗ) було проаналізовано за кількістю компонентів; видами та родинами ЛР, морфологічними групами ЛРС; найбільш частими поєднаннями ЛР.

Дані аналізу зборів народної медицини для лікування ЗЗП за кількістю інгредієнтів у складі наведено на рис. 8.

У результаті проведеного аналізу (рис. 8) з'ясовано, що широке застосування знаходять як окремі види

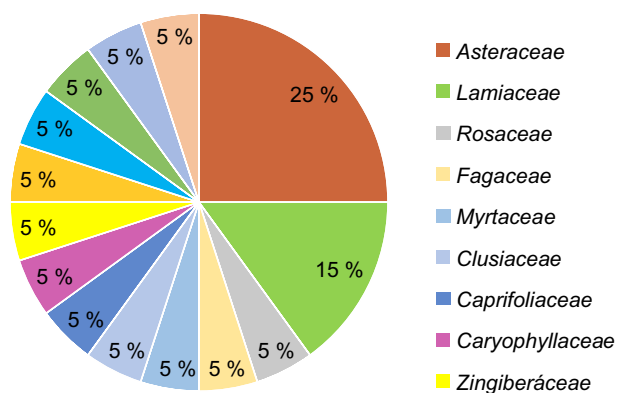


Рис. 6. Розподіл лікарських рослин у складі фітозасобів для лікування ЗЗП за родинами

ЛРС, так і їх різні поєднання. У рецептах народної медицини найбільшу кількість становлять одноконпонентні засоби (46,7 %), також часто бувають трикомпонентні (33,3 %). У 13,3 % прописів є двоконпонентні збори і у 6,7 % – чотирикомпонентні.

Перелік рослин, найчастіше використовуваних у складі зборів для лікування ЗЗП, наведено на рис. 9.

Отже, проаналізувавши рецепти народної медицини, які застосовують для лікування ЗЗП (рис. 9), виявили, що за частотою внесення до складу ЛРЗ домінують дуба кора, перстачу кореневища, ромашки та календули квітки (20 %). Також часто використовують у рецептах шавлії листя і звіробою траву (13,3 %). Рідше застосовують лопуха кореневища, чистотілу траву, евкالیпту листя, горіха листя, деревію траву,

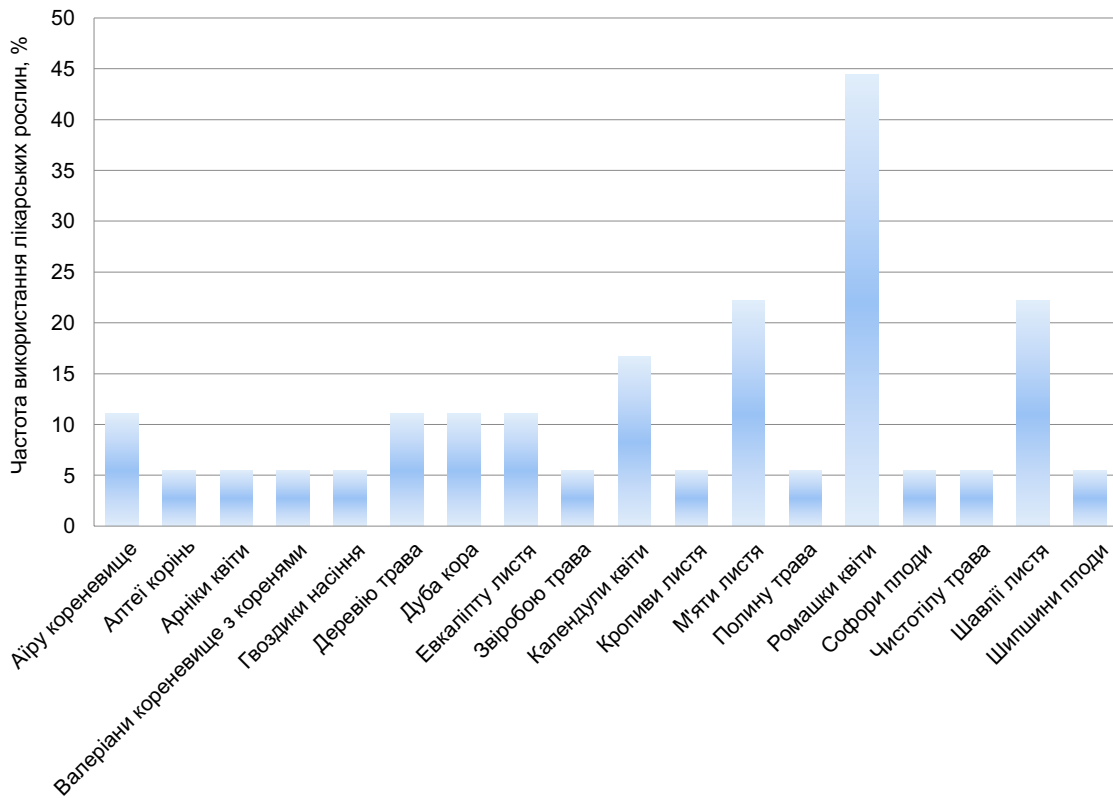


Рис. 7. Частота використання лікарських рослин у фітозасобах

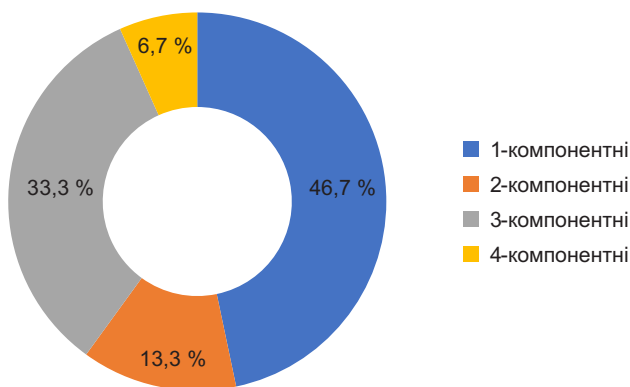


Рис. 8. Кількість компонентів у лікарських рослинних зборах народної медицини



Рис. 9. Рослини, які найчастіше використовують у рецептах народної медицини

сосни голки, материнки траву, м'яти листя та липи квітки (6,7 %).

Визначено, що до складу ЛРЗ для лікування ЗЗП входять 15 видів лікарських рослин, що належать до 10 родин (рис. 10). Найчастіше є рослини 2 родин: Айстрові (*Asteraceae*) – 4 (26,7 %) та Глухокропиво-ві (Губоцвіті) (*Lamiaceae* (*Labiatae*)) – 3 (20 %). Решта 8 видів рослин по 6,7 % кожен належать до 8 родин: Розові (*Rosaceae*), Букові (*Fagaceae*), Миртові (*Myrtaceae*), Клузієві (*Clusiaceae*), Бобові (*Fabaceae*), Макові (*Papaveraceae*), Горіхові (*Juglandaceae*) та Соснові (*Pinaceae*).

Було досліджено частоту застосування різних морфологічних груп ЛРС у ЛРЗ (рис. 11).

У результаті проведеного аналізу (рис. 11) з'ясовано, що у ЛРЗ для лікування ЗЗП найчастіше використовують квітки (60 % випадків), досить часто листя

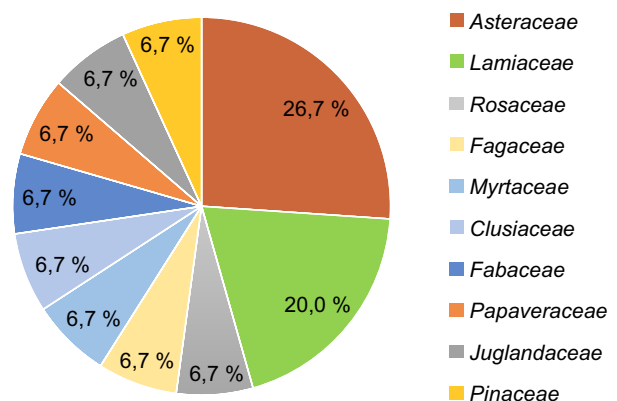


Рис. 10. Розподіл лікарських рослин у ЛРЗ за родинами

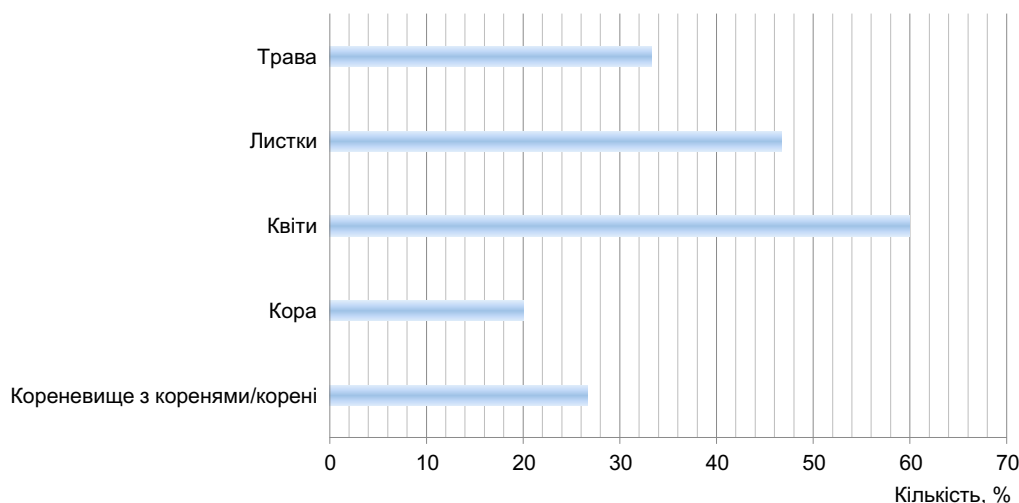


Рис. 11. Розподіл ЛРС у лікарських рослинних зборах за морфологічними групами

і траву (46,7 % і 33,3 % випадків відповідно), кореневища з коренями або корені (26,7 % зборів), кору (20 %).

Розподіл лікарських форм у лікарських рослинних зборах наведено на рис. 12.

За розподілом лікарських форм (рис. 12) визначено, що частіше у народній медицині рекомендовано готувати із запропонованих рослин настої (66,7 %), ніж відвари (33,3 %). Це зумовлено тим, що настої готують здебільшого з квіток, листків і трави, які переважають серед морфологічних груп у досліджуваних ЛРС, а відвари – з кори, коренів та кореневищ з коренями, яких у прописах менше.

Про найбільш часті поєднання ЛР судити важко, бо більшість ЛРС є однокомпонентні. А серед багатоконпонентних найбільш часто бувають поєднання ромашка + календула.

Проаналізувавши дані літературного та інформаційного пошуку щодо лікарських рослин, які застосовують у складі фітозасобів традиційної медицини, та лікарських рослин, які входять до складу ЛРС народної медицини, виокремили спільні риси, притаманні обом досліджуваним категоріям:

- більшість фітозасобів та ЛРС є однокомпонентні;
- найчастіше у фітозасобах традиційної і народної медицини використовують ромашки квітки і календули квітки;
- більшість рослин, які використовують у фітозасобах, належать до родин Айстрові (*Asteraceae*) та Глухокропівові (Губоцвіті) (*Lamiaceae (Labiatae)*).

З метою вивчення повторюваності ЛРС у фітозасобах традиційної та народної медицини систематизовано її за блоками. До блоку А увійшли рослини, які найчастіше використовують у ЛЗ традиційної медицини чи ЛРС народної медицини (понад 40 %). Блок В вміщував рослини, які використовують дещо рідше (понад 15 %). У блоці С – рослини, частота використання яких менша, ніж у блоці В, але складає понад 10 %. Блок D вміщував рослини, використовувани у фітозасобах чи ЛРС поодинокі.

Рослини, які входять до складу фітозасобів традиційної медицини і є використовуваними для лікування

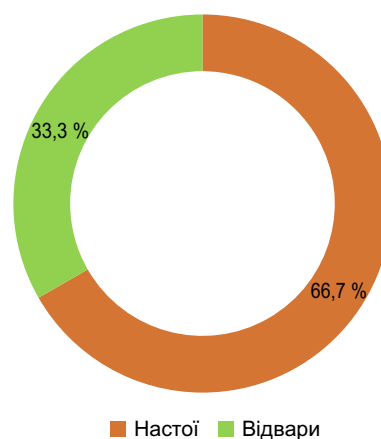


Рис. 12. Розподіл лікарських форм у лікарських рослинних зборах

ЗЗП, розподілили на 4 блоки залежно від частоти застосування (рис. 13).

До блоку А увійшла лікарська рослина з найвищим відсотком використання (44,4 %), до блоку В – рослини, які застосовують у 16,7 % – 22,2 % випадках, до блоку С – рослини, використовувани в 11,1 % випадках, і до блоку D – рослини, які вживають поодинокі (5,6 %).

З огляду на особливості прописів ЛРС народної медицини запропоновано такі критерії розподілу ЛРС за блоками: блок А – рослини, частота використання яких становить 20 % і більше, блок В – понад 10 %, блок С – рослини, які застосовують поодинокі.

Усі рослини з рецептів народної медицини, використовувани для лікування ЗЗП, було розподілено на 3 блоки (рис. 14).

До блоку А увійшли лікарські рослини, частота використання яких становить 20 %, до блоку В – 13,3 %, до блоку С – 6,7 %.

Відповідно до правил та принципів європейської фітотерапії, найбільш раціональними є 4-6-компонентні збори. Тому, керуючись положенням та відомим складом БАР кожної ЛРС, для створення збору для лікування ЗЗП обрали повторювану сировину, яку

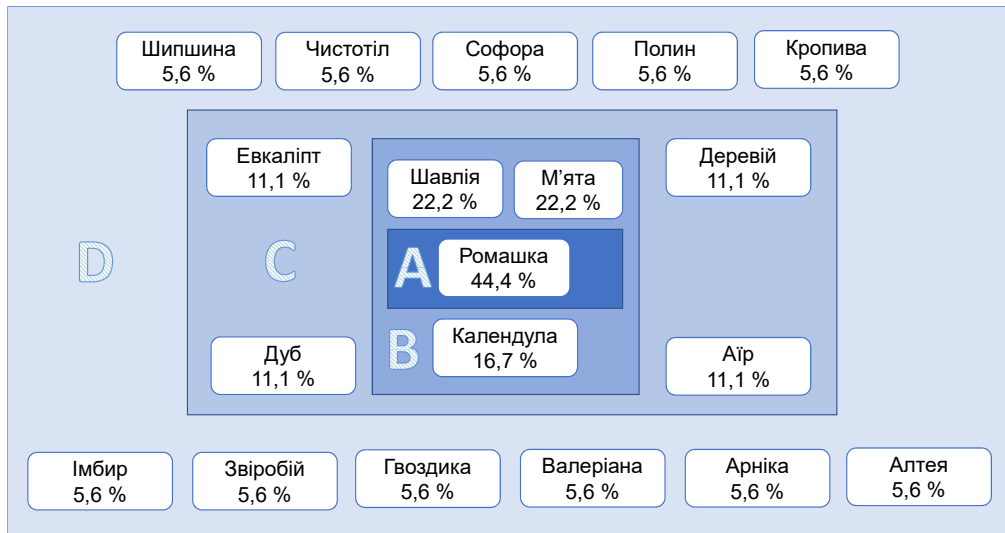


Рис. 13. Повторюваність лікарської рослинної сировини у прописах аналізованих готових фітозасобів

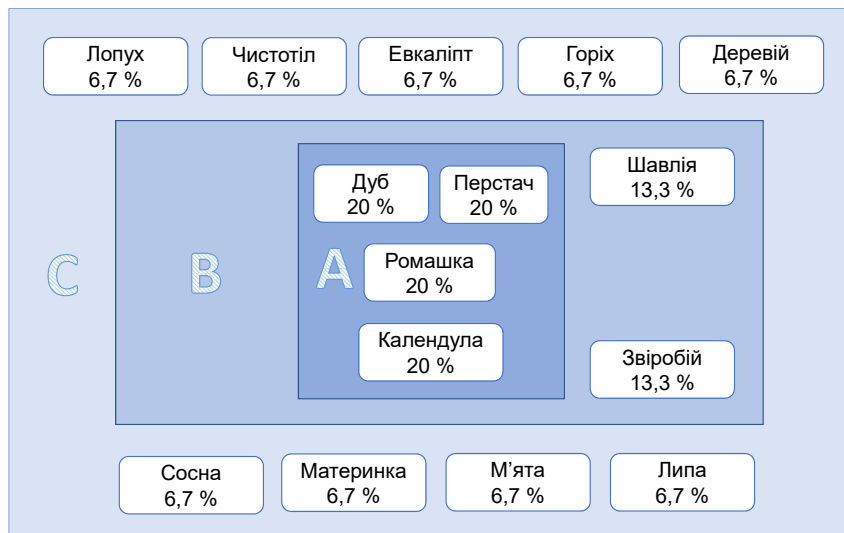


Рис. 14. Повторюваність лікарської рослинної сировини у прописах аналізованих зборів народної медицини

застосовують як у традиційній, так і в народній медицині.

Отже, для створення ЛРЗ відібрано ромашки квітки (з блоку А обох категорій), дуба кору (входить до блоку А у народній медицині та до блоку С у традиційній медицині), шавлії листя (входить до блоку В обох категорій), деревію траву (входить до блоку С обох категорій) та звіробою траву (входить до блоку В у народній медицині та до блоку D у традиційній).

Спираючись на літературні дані [2-5, 9, 15-17], рекомендуємо всі компоненти збору брати в рівних кількостях.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Проведено поглиблений аналіз фітопрепаратів традиційної медицини для місцевого лікування ЗЗП та визначено частоту використання лікарських рослин і комплексів БАР з них, які є складовими компонентами препаратів вітчизняного виробництва.

Проаналізовано ЛРЗ народної медицини за кількістю компонентів; видами та родинами ЛР, що використовують для ЛРЗ; морфологічними групами ЛРС; найбільш частими поєднаннями ЛР.

На основі узагальнення отриманих даних запропоновано багатокомпонентний рослинний збір, який можна використовувати для лікування ЗЗП. Компонентами збору обрано: ромашки квітки, шавлії листя, деревію траву, звіробою траву, дуба кору.

БАР запропонованих компонентів рослинного фітозбору сприятимуть усуненню місцевого запального процесу, проявлятимуть антисептичні, кровозупинні і болетамівні властивості, а також чинитимуть протимікробну дію на патогенну мікрофлору.

Запропоновані підходи до пошуку рослинних складових лікарського збору в майбутньому можуть бути використані для розробки багатокомпонентних фітозасобів.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Двудіт І. П. Актуальність застосування фітопрепаратів як лікувально-профілактичних засобів у пародонтологічних хворих. *Клінічна стоматологія*. 2016. № 2. С. 8-13.
2. Богату С., Рожковський Я., Приступа Б., Шнайдер С. Місце фітотерапії в комплексному лікуванні запальних захворювань пародонту. *Вісник стоматології*. 2022. № 120 (3). С. 9-19. DOI: 10.35220/2078-8916-2022-45-3.3.
3. Kinane D. F., Stathopoulou P. G., Papapanou P. N. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Nat Rev Dis Primers*. 2017. Vol. 22, № 3. P. 17038. DOI: 10.1111/jog.13782.
4. Бойцанюк С. І., Залізник М. С., Залізник О. І. Фармакотерапія захворювань пародонта (огляд літератури). *Клінічна стоматологія*. 2011. № 1-2. С. 5-10.
5. Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В. Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 4. С. 71-74.
6. What is the future of Periodontal Medicine? / R. G. Fischer et al. *Braz Oral Res*. 2021. Vol. 24, № 35. P. e102. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0102.
7. Захворюваність населення України запальними захворюваннями пародонта, прогнозування та профілактика патологій в сучасних умовах / В. О. Зюзін та ін. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021. Т. 6, № 2 (30). С. 125-132.
8. Спосіб поетапного лікування катарального гінгівіту фітотерапією за Лозюк: пат. 121291 Україна. № а 2019 01577; заявл. 18.02.2019; опубл. 27.04.2020, Бюл. № 8.
9. Сучасна фітотерапія : навч. посіб. / С. В. Гарна та ін. Харків : Друкарня Мадрид, 2016. 580 с.
10. Грицик А. Р., Сас І. А., Підгайна С. І. Інформаційний пошук перспективних лікарських рослин, що проявляють седативну активність. PLANTA+. Наука, практика та освіта : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., 19 лют. 2021 р. Київ, 2021. С. 216-220.
11. Шульга Л. І. Методологічні підходи до вибору складових рослинного збору. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика*. 2015. Кн. 24, вип. 5. С. 262-266.
12. Дослідження зі створення складу фітозбору для стоматології / Т. С. Безценна та ін. *Фармаком*. 2012. № 1-2. С. 78-82.
13. Пимінов О. Ф., Безценна Т. С., Шульга Л. І. Розробка складу стоматологічного збору «Дента-Фіт». *Фармацевтичний часопис*. 2013. № 4 (29). С. 101-104.
14. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
15. Велика енциклопедія народної медицини / уклад. І. Алексєєв, А. Діброва. Донецьк : ТОВ Глорія Трейд, 2011. 704 с.
16. Нестерук Ю. Рослинний світ Українських Карпат: Чорногора. Екологічні мандрівки. Львів : БаК, 2003. 520 с.
17. Шпуляр С. Б. Лікарські рослини Івано-Франківщини. Івано-Франківськ, 2010. 128 с.

## REFERENCES

1. Dvulit, I. P. (2016). Aktual'nist' zastosuvannya fitopreparativ yak likuval'no-profilaktychnykh zasobiv u parodontolohichnykh khvorykh. *Klinichna stomatolohiya*, 2, 8-13.
2. Bohatu, S., Rozhkovs'kyu, Y., Prystupa, B., Shnayder, S. (2022). Mistse fitoterapiyi v kompleksnomu likuvanni zapal'nykh zakhvoryuvan' parodontu. *Visnyk stomatolohiyi*, 120 (3), 9-19. doi:10.35220/2078-8916-2022-45-3.3.
3. Kinane, D. F., Stathopoulou, P. G., Papapanou, P. N. (2017). Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes. *Nat Rev Dis Primers*, 22, 3. 17038. doi: 10.1111/jog.13782.
4. Boytsanyuk, C. I., Zaliznyak, M. S., Zaliznyak, O. I. (2011). Farmakoterapiya zakhvoryuvan' parodonta (ohdyad literatury). *Klinichna stomatolohiya*, 1-2. 5-10.
5. Shman'ko, V. V., Kotyk, M. I., Mykytiv, M. V. (2015). Suchasni pidkhody do likuvannya khvorob parodonta i slyzovoyi obolonky porozhnyny rota. *Visnyk naukovykh doslidzhen'*, 4, 71-74.
6. Fischer, R. G., Gomes Filho, I. S., Cruz, S. S. D., Oliveira, V. B., Lira-Junior, R., Scannapieco, F. A. et al. (2021). What is the future of Periodontal Medicine? *Braz Oral Res*, 24, 35, e102. doi: 10.1590/1807-3107bor-2021.vol35.0102.
7. Zyuzin, V. O., Chernov, V. S., Chernov, S. V., Zyuzin, D. V., Muntyan, L. Y. A. (2021). Zakhvoryuvanist' naseleennya Ukrayiny zapal'nymy zakhvoryuvannamy parodonta, prohnozuvannya ta profilaktyka patolohiy v suchasnykh umovakh. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*, 6, 2 (30), 125-132.
8. Sposib poetapnoho likuvannya kataral'noho hinhivitu fitoterapiyeyu za Lozyuk: pat. 121291 Ukrayina. № а 2019 01577; zayavl. 18.02.2019; opubl. 27.04.2020, Byul. № 8.
9. Harna, S. V., Vladymyrova, I. M., Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Kotov, A. H., Prokopenko, T. S. ta in. (2016). *Suchasna fitoterapiya: navch. posib*. Kharkiv.
10. Hrytsyk, A. R., Sas, I. A., Pidhayna, S. I. (2021). Informatsiynny poshuk perspektyvnykh likars'kykh roslyn, shcho proyavlyayut' sedativnuu aktyvnist'. *PLANTA+. Nauka, praktyka ta osvita : materialy mizhnar. nauk.-prakt. konf.*, 19 lyutoho 2021 r. Kyiv.
11. Shul'ha, L. I. (2015). Metodolohichni pidkhody do vyboru skladovykh roslynnoho zboru. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitynykh NMAPO imeni P. L. Shupyka*, 24 (5), 262-266.
12. Beztseina, T. S., Shul'ha, L. I., Zhuravel, I. O., Piminov, O. F. (2012). Doslidzhennya zi stvorennya skladu fitozboru dlya stomatolohiyi. *Farmakom*, 1-2, 18, 78-82.
13. Piminov, O. F., Beztseina, T. S., Shul'ha, L. I. (2013). Rozrobka skladu stomatolohichnoho zboru «Denta-Fit». *Farmatsevtichnyy chasopys*, 4 (29), 101-104.
14. Derzhavnyy reyestr likars'kykh zasobiv Ukrayiny. Available on: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.

15. Velyka entsyklopediya narodnoyi medytsyny (2011). / uklad. I. Alyeksyeyev, A. Dibrova. Donets'k : TOV Hloriya Treyd.
16. Nesteruk, Y. U. (2003). Roslynnny svit Ukrayins'kykh Karpat: Chornohora. Ekolohichni mandrivky. L'viv : BaK.
17. Shpulyar, S. B. (2010). Likars'ki roslyny Ivano-Frankivshchyny. Ivano-Frankivs'k.

---

*Інформація про авторів:*

Дубель Н. І., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: dubelnatalia20@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2525-5152>

Грицик Л. М., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: grycyk\_l@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-1462>

Грицик А. Р., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: grycyk@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-887X>

*Information about authors:*

Dubel N. I., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: dubelnatalia20@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2525-5152>

Grytsyk L. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: grycyk\_l@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0338-1462>

Grytsyk A. R., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: grycyk@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7335-887X>

*Надійшла до редакції 16.01.2024 р.*

S. B. Kholov<sup>1</sup>, S. M. Musozoda<sup>1</sup>, D. V. Lytkin<sup>2</sup>, U. P. Yuldasheva<sup>3</sup>, H. P. Kukhtenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

<sup>2</sup>National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>3</sup>AvicennaTajik State Medical University, Dushanbe, Tajikistan

## The study of the diuretic activity and pharmacotechnological properties of a dry extract of *Salvia sclarea* L. growing in Tajikistan

**Aim.** To study the pharmacological activity of a dry extract of clary sage (DECS) growing in Tajikistan and its pharmacotechnological properties as basic stages in the development of the composition and technology of hard gelatin capsules with its content.

**Materials and methods.** For the studies, we used DECS standardized by the content of the total amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids. The quantitative content of the total amount of flavonoids was not less than 13.0 % calculated with reference to apigenin, and the quantitative content of the total amount of hydroxycinnamic acids was not less than 1.2 % calculated with reference to rosmarinic acid. The pharmacotechnological properties of DECS were studied according to methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPHU).

**Results and discussion.** During screening, all doses of DECS studied showed a moderate diuretic activity. Thus, when using DECS in the dose of 100 mg/kg, the relative volume of the urine excreted by rats for 5 hours increased by 1.9 times, in the dose of 200 mg/kg – by 2.0 times, in the dose of 300 mg/kg – by 1.8 times compared to the same indicator in the negative control group ( $p < 0.05$ ). When studying the complex of pharmacotechnological properties, it was found that DECS was a finely dispersed amorphous powder with particles of isodiametric form. DECS had an average bulk weight of  $0.515 \pm 0.002$  g/mL, and the fluidity assessment showed that DECS had a very poor flowability, which value in the vibration mode of the device was  $2.8 \pm 0.1$  g/s. According to the study of the fractional composition, DECS had a clearly expressed fine fraction with a particle size of less than 0.25-0.09 mm 84.68 %.

**Conclusions.** Taking into account the results of the study of the diuretic activity and scientific literature data on the spectrum of the pharmacological activity of *Salvia sclarea* L, it is rational to consider DECS as a potential combined agent for enhancing the diuretic effect or in diseases of the urinary system accompanied by edema and inflammatory processes. The study of the pharmacotechnological indicators of DECS allows predicting the need to use certain groups of excipients to develop the composition and technology of capsules with its content, namely antifriction substances to improve fluidity and disintegrants to improve capsule disintegration, as well as substances that contribute to the compaction of bulk mass and moisture-regulating agents.

**Keywords:** clary sage (*Salvia sclarea* L.); dry extract; diuretic activity; pharmacotechnological properties; technology of solid dosage forms, hard gelatin capsules

С. Б. Холов<sup>1</sup>, С. М. Мусозода<sup>1</sup>, Д. В. Литкін<sup>2</sup>, У. П. Юлдашева<sup>3</sup>, Г. П. Кухтенко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Таджицький національний університет, м. Душанбе, Таджикистан

<sup>2</sup>Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>3</sup>Таджицький державний медичний університет імені Абу Алі ібн Сіні, м. Душанбе, Таджикистан

### Вивчення діуретичної активності та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту *Salvia sclarea* L., вирощуваної в Таджикистані

**Метою дослідження** було вивчити фармакологічну активність сухого екстракту шавлії мускатної (СЕШМ), вирощуваної в Таджикистані, та його фармакотехнологічні властивості як базові етапи розробки складу та технології твердих желатинових капсул з його вмістом.

**Матеріали та методи.** Для дослідження використовували СЕШМ, стандартизований за вмістом суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот. Кількісний вміст суми флавоноїдів становив 13,0 % у перерахунку на апігенін, а кількісний вміст суми гідроксикоричних кислот – 1,2 % у перерахунку на розмаринову кислоту. Фармакотехнологічні властивості СЕШМ вивчали згідно з методиками ДФУ.

**Результати та їх обговорення.** Під час проведення скринінгу всі досліджувані дози СЕШМ виявили помірну діуретичну активність. Так, за використання СЕШМ у дозі 100 мг/кг відносний об'єм виділеної сечі щурів за 5 годин збільшувався у 1,9 раза, у дозі 200 мг/кг – у 2,0 раза, у дозі 300 мг/кг – у 1,8 раза, якщо порівнювати з аналогічним показником у групі негативного контролю ( $p < 0,05$ ). Вивчаючи комплекс фармакотехнологічних властивостей, визначили, що СЕШМ є дрібнодисперсний аморфний порошок з частинками ізодіаметричної форми. СЕШМ має середню насипну масу  $0,515 \pm 0,002$  г/мл, дуже погану плинність, значення якої в режимі вібрації приладу становить  $2,8 \pm 0,1$  г/с. За даними вивчення фракційного складу, СЕШМ має чітко виражену дрібнодисперсну фракцію з розміром частинок менше 0,25-0,09 мм 84,68 %.

**Висновки.** З огляду на отримані результати вивчення діуретичної активності та даних наукової літератури щодо спектра фармакологічної активності *Salvia sclarea* L. раціонально розглядати СЕШМ як потенційний комбінований засіб для посилення діуретичної дії в разі захворювань сечовидільної системи, що супроводжуються

набряками та запальними процесами. Вивчення фармакотехнологічних показників СЕШМ дозволяє прогнозувати необхідність використання деяких груп допоміжних речовин для розробки складу та технології капсул з його вмістом, а саме: антифрикційних речовин для покращення плинності, розпушувальних речовин для покращення розпаду капсул, а також речовин, що сприяють ущільненню насипної маси, та вологорегулювальних речовин.

**Ключові слова:** *Salvia sclarea* L.; шавлія мускатна; сухий екстракт; діуретична активність; фармакотехнологічні властивості; технологія твердих лікарських форм; тверді желатинові капсули

**Introduction.** The genus *Salvia* L. is rich in species and accounts for about 700 species. Representatives of this genus are found both in wild and cultivated form [1-3]. Among the cultivated plants, *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. are used in medical practice, medicines containing them have anti-inflammatory, antibacterial, wound-healing, antioxidant, and analgesic effects. A wide range of pharmacological activity of *Salvia* L. representatives is due to a complex of biologically active substances, including triterpenoids, flavonoids, hydroxycinnamic acids, tannins [4-17]. Of great practical importance for the healthcare system is the use of the resources of the wild flora of the Republic of Tajikistan and, at the same time, sufficiently studied representatives for the development of medicinal products. From this point of view, in our opinion, the use of *Salvia sclarea* L. is promising. Expansion of the spectrum of the therapeutic use of *Salvia sclarea* L. plant and the development of a capsule dosage form containing a dry extract of clary sage is very relevant [18].

The Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Tajik National University is developing hard gelatin capsules containing a dry extract of clary sage.

In the development of drugs in the form of hard gelatin capsules, including from the medicinal plant raw material, the study of the pharmacotechnological properties of the active substance and the substantiation of the encapsulation technology are of great importance. This is due to the fact that the pharmacokinetic characteristics of a medicinal product depend not only on its chemical compounds and the specific activity, but also on the physicochemical properties of the active substances, the composition and properties of excipients and the technology.

Therefore, the **aim** of the work was to study the pharmacological diuretic activity and pharmacotechnological properties of a dry extract of clary sage growing in Tajikistan.

**Materials and methods.** For the studies, we used DECS obtained at the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the Tajik National University and standardized by the content of the total amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids. The quantitative content of the total amount of flavonoids was not less than 13.0 % calculated with reference to apigenin, and the quantitative content of the total amount of hydroxycinnamic acids was not less than 1.2 % calculated with reference to rosmarinic acid. DECS was obtained by extraction with 70 % ethanol.

The pharmacotechnological properties of DECS were studied according to such methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) as 2.9.12. Sieve analysis,

2.9.16. Fluidity, 2.9.34. Bulk density and tapped density, 2.9.36. Powder fluidity, 2.9.37. Optical microscopy, 2.2.32. Loss on drying [19].

The study of the diuretic activity of DECS was carried out at the premises of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy. The research was performed on white outbred female rats weighing  $200 \pm 20$  g. The animals were kept in a separate room with controlled microclimate parameters [20]. The animals were on a balanced diet (granulated feed TU.U15.7-2123600159-001:2007) with free access to food and water (except for those stages of the study where this was due to the method). Animal care was performed following standard operations of the laboratory, all stages of the study were carried out according to the Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the EU Council dated September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes [22].

Before the start of the experiment, the animals underwent acclimatization for 14 days. During the acclimatization period, each animal was daily examined (the behavior and general physiological state were assessed), the animals were observed to identify possible cases of morbidity or mortality. Before studying the diuretic activity, each rat was placed for 3 hours in a metabolic cage for acclimatization [20, 22].

Each stage of the study was reproduced according to the following design: 24 animals were divided equally into 4 experimental groups:

- negative control (NC);
- animals taking DECS in the dose of 100 mg/kg;
- animals taking DECS in the dose of 200 mg/kg;
- animals taking DECS in the dose of 300 mg/kg.

Before conducting experimental tests, the animals were given a suspension of the test substance in purified water daily on an empty stomach for 5 days. The C group animals received an adequate amount of the solvent. On day 5, permissive tests were performed on each animal cluster relative to the last administration.

The screening of the diuretic activity was performed with a rehydration load [23, 24]. Rats were deprived of free access to water overnight, after which they were intragastrically injected with saline in a volume of 25 mL/kg. Immediately after rehydration, the animal's bladder was emptied by pelvic pressure with tail pulling. In 45 minutes, test samples of DECS were administered in appropriate doses dissolved in purified water, so as to introduce an additional 6 mL/kg of liquid. After that, the animal was immediately placed in a metabolic cage. The volume of the excreted urine was collected and measured 5 hours after the administration of the test samples [23-25].

The results obtained were processed by descriptive statistics tools with an assessment of the normality of the distribution expressed as an arithmetic mean (M) and standard error of the mean (SEM). The experimental groups were compared using parametric analysis methods (ANOVA, Tukey HSD test). The significance of the differences was determined by the level of significance  $P < 0.05$ . The statistical processing was carried out using the MS Excel 2007 and IBM SPSS Statistics 22 basic software package [26].

**Results and discussion.** Under the conditions of screening for the diuretic activity, all DECS doses tested showed moderate diuretic activity. Thus, when using DECS in the dose of 100 mg/kg, the relative volume of urine excreted by rats for 5 hours increased by 1.9 times, in the dose of 200 mg/kg – by 2.0 times, in the dose of 300 mg/kg – by 1.8 times compared to the same indicator in the negative control group ( $p < 0.05$ ). It should be noted that there was no statistically significant difference in the diuretic activity of different doses of DECS, and no dose-dependent effect was observed. Taking into account the moderate severity of the effect, it is likely that the absence of a linear relationship was associated either with the achievement of a pharmacological plateau effect at the threshold of the dose of 100 mg/kg, or with the need to double the doses by higher orders of magnitude to register the dose-response relationship.

Taking into account the results of the study of the diuretic activity and scientific literature data on the spectrum of the pharmacological activity of *Salvia sclarea* L, given above, it is rational to consider DECS as a potential combined agent for use in nephrology.

To develop the composition and technology of hard gelatin capsules containing DECS, the studies of the pharmacotechnological properties of this substance were conducted. They are of key importance in the technology of solid dosage forms, and their value affects the choice of the necessary excipients.

The choice of the optimal production technology for capsules largely depends on the shape, surface nature, and linear dimensions of the active pharmaceutical

Table 1

A relative volume of the urine excreted in rats in 5 hours against the DECS background,  $n = 6$ , (M  $\pm$  SEM)

Experimental Group	Diuresis, mL/100 g
Negative Control	0.57 $\pm$ 0.05
DECS, 100 mg/kg	1.07 $\pm$ 0.07*
DECS, 200 mg/kg	1.14 $\pm$ 0.09*
DECS, 300 mg/kg	1.02 $\pm$ 0.07*

Note: \* – differences are significant in relation to the negative control ( $p < 0.05$ ).

substance. The physical and mechanical properties of powdered materials, including dry extracts, are due to their crystallographic structure, and, in turn, determine some technological characteristics, such as bulk density and compaction ability.

The shape and size of DECS particles was studied using a Lumam-P1 microscope. The results show that DECS is a fine amorphous powder with isodiametric particles and their fragments. The surface of the particles is slightly rough. Linear dimensions are from 5 to 50  $\mu\text{m}$  (Fig. 1).

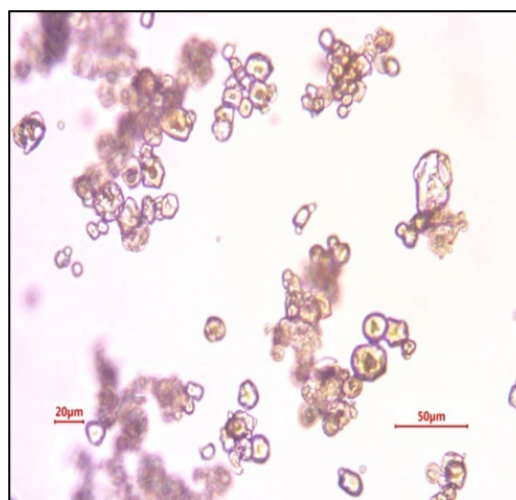
Based on the results of the crystallographic studies, some technological properties of DECS can be predicted. Thus, the insignificant particle size and its amorphous structure indicate the ability to form a bulk powder having a large bulk volume. And the roughness of the surface in combination with the dense stacking of particles contributes to the probability of their adhesion and, as a result, to a decrease in fluidity.

Dry extracts are usually hygroscopic, which is a critical parameter in the manufacturing process of capsules. Based on this, the hygroscopic properties of DECS at different relative humidity were studied [27].

Hygroscopicity was assessed by the method of determining the loss on drying after keeping the DECS weighing cup in a desiccator with a relative humidity of 100 %, 75 %, and 40 % at a temperature of  $22 \pm 2$   $^{\circ}\text{C}$ .



The DECS description



The DECS micrograph

Fig. 1. DECS photos

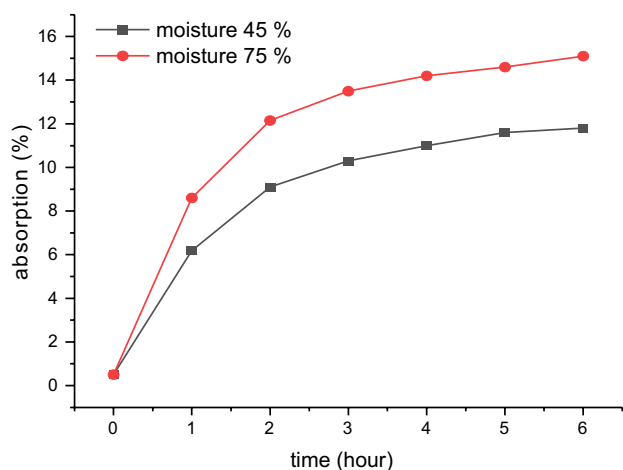


Fig. 2. The DECS moisture absorption with the relative humidity of 75 % and 40 %

The relative humidity of the air was created by water and saturated solutions of sodium chloride and sodium bicarbonate, respectively. Humidity was monitored by an Assman psychrometer, and the moisture content was determined by a Sartorius MA-150 express moisture analyzer. Initially, before the start of the experiment, DECS was kept in an oven for 24 hours at 45 °C. The results are presented in Fig. 2.

It was found that the most intensive moisture absorption was observed during the first hour of the experiment, reaching 6.18 % and 8.6 % with the air humidity of 40 % and 75 %, respectively. During the second hour, a fairly high moisture absorption was also observed, which gradually stabilized over the next 5 hours of the experiment, reaching 11.8 % and 15.1 %.

In the process of keeping DECS substance at 100 % humidity, 2 hours after the start of the experiment, the weight of the sample doubled, and in 8 hours the extract dissolved.

Significant hygroscopic properties of DECS substance indicate the risk of keeping wet mass formation during storage and make it possible to predict the choice of production conditions, as well as some excipients, namely hygroscopicity stabilizers.

The bulk weight, fluidity, compaction rate, and compaction factor of DECS most fully reflect its behavior when filling capsules and determine the possibility of using a direct encapsulation technology. Fluidity, bulk volume and tapped density of DECS were determined according to the SPhU on a GTB, "ERWEKA" vibration device for taking characteristics of bulk materials, and a SVM, "ERWEKA" device for vibration compaction of powders. The results are given in Tab. 2.

The bulk density quantitatively characterizes the ability of the powder to fill a unit volume (capsule body) and depends on the specific weight, dispersion, shape, and nature of the powder particles. Based on the data obtained, presented in Table 2, DECS had an average bulk density of  $0.515 \pm 0.002$  g/mL. The quantitative assessment of fluidity showed that DECS had a very poor flowability, which value in the vibration mode of the device was  $2.8 \pm 0.1$  g/s [27]. The angle of repose is an indirect characteristic of fluidity and was 52°.

An equally important technological parameter affecting the quality of capsules is the fractional composition of DECS. The fractional composition of DECS was determined by the sieve analysis using a standard set of sieves following the SPhU requirements [19].

Table 2

#### Pharmacotechnological properties of DECS

Indicators	Units of measurement	Value
Description		A dry fine powder, brownish-green in color, with a characteristic odor and bitter taste
Flowability ( $d = 25$ mm) – in vibration mode – no vibration	g/s	$2.8 \pm 0.1$ none
Bulk density	$m/V_0$	$0.515 \pm 0.002$
Tapped density	$m/V_{10}$	$0.629 \pm 0.003$
Tapped density	$m/V_{500}$	$0.708 \pm 0.002$
Tapped density	$m/V_{1250}$	$0.755 \pm 0.003$
Carr coefficient	%	31.79
Hausner ratio		1.47
Angle of repose	degree	$52 \pm 0.2$
Fractional composition		
Particles greater than 7 mm		–
Particles 0.5 to 7 mm		$0.9 \pm 0.1$
Particles 0.355 to 0.5 mm		$0.6 \pm 0.1$
Particles 0.25 to 0.355 mm		$1.8 \pm 0.1$
Particles 0.18 to 0.25 mm		$31.53 \pm 0.05$
Particles 0.09 to 0.18 mm		$53.15 \pm 0.05$
Particles less than 0.09 mm		$12.01 \pm 0.04$
Particle Shape		Isodiametric amorphous particles and their aggregates
Moisture content	%	$5.94 \pm 0.05$

Based on the data obtained, which are presented in Table 2, it can be seen that the fraction of  $-0.19+0.09$  mm is 53.15 %, the fraction of  $-0.25+0.19$  mm is 31.53 %, and the fraction of  $-0.09$  mm is 12.01 %.

According to the fractional composition, DECS has a clearly expressed fine fraction with a particle size of less than  $0.25-0.09$  mm 84.68 %. Such a fractional composition of the substance once again confirms the sufficiently low fluidity of the powder, which in practice can lead to uneven filling of the capsule. The positive point is that the main fraction is about 80 %, which will ensure the uniformity of the extract distribution in the capsule mass.

#### Conclusions and prospects for further research.

The pharmacological studies indicate the presence of a moderate diuretic activity of DECS in the doses under

study, which allows it to be considered as a potential medicinal product for use in nephrology or other pathological conditions accompanied by swelling of the body. The study of the pharmacotechnological indicators of DECS allows predicting the need to use certain groups of excipients to develop the composition and technology of capsules with its content, namely antifriction substances to improve flowability and disintegrants to improve capsule disintegration, as well as substances that contribute to the compaction of bulk mass and moisture-regulating agents. The balanced use of excipients of these groups will significantly improve the pharmacotechnological properties of DECS and allow for the application of a direct encapsulation technology.

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

### REFERENCES

1. Гудзь Н. І., Шанайда М. І., Дармограй Р. Є. Шавлія лікарська (*Salvia officinalis* L.): перспективи використання сировини як джерела рослинних препаратів антиоксидантної та антимікробної дії. *Вісник фармації*. 2020. № 2 (100). С. 11-19.
2. Ніженковська І. В., Цуркан О. О., Седько К. В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (Огляд літератури). *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 2. С. 58-61.
3. The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine / O. Koshovyi et al. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. 2020. Vol. 8 (03). P. 29-36.
4. Порівняльне фармакогностичне та фармакологічне дослідження листя *Salvia verticillata* та *Salvia officinalis* для встановлення перспективи створення нового лікарського засобу / М. М. Мига та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. Т. 13, № 1 (32). С. 61-71.
5. Дослідження антиексудативної активності екстрактів з листя *Salvia officinalis* / Ю. В. Верховодова та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 4. С. 54-60.
6. Anti-inflammatory and Antioxidant Agents from *Salvia* Genus (Lamiaceae): An Assessment of the Current State of Knowledge / M. Bonesi et al. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 16 (2). P. 70-86. DOI: 10.2174/1871523016666170502121419.
7. Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats / M. Kostić et al. *Journal of Ethnopharmacology*. 2017. Vol. 199. P. 52–59. DOI: 10.1016/j.jep.2017.01.020.
8. Antioxidant Phenolic Compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. / I. Jasicka-Misiak et al. *Ecological Chemistry and Engineering S*. 2018. Vol. 25 (1). P. 133–142. DOI: 10.1515/eces-2018-0009.
9. Comparative Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase and Anti- $\alpha$ -Glucosidase Activities of Mediterranean *Salvia* Species / M. Mervić et al. *Plants*. 2022. Vol. 11 (5). P. 625. DOI: 10.3390/plants11050625.
10. Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays / S. Dudonne et al. *J. Agric. Food Chem.* 2009. Vol. 57. P. 1768-1774. DOI: 10.1021/jf803011r.
11. Constituents from *Salvia* Species and Their Biological Activities / Y.-B. Wu et al. *Chemical Reviews*. 2012. Vol. 112 (11). P. 5967-6026. DOI: 10.1021/cr200058f.
12. Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran / O. Firuzi et al. *Iran. J. Pharm. Res.* 2013. Vol. 12, № 4. P. 801-810.
13. Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol–water mixtures / N. Durling et al. *Food Chemistry*. 2007. Vol. 101, № 4. P. 1417-1424. DOI: 10.1016/j.foodchem.2006.03.050.
14. In vitro antimicrobial study of new modifications of *salvia officinalis* extracts / Y. V. Verkhovodova et al. *Annals of Mechnikov Institute*. 2019. № 1. P. 31-35. DOI: 10.5281/zenodo.2639493.
15. Дослідження ізопреноїдного складу та антимікробної активності густого екстракту листя шавлії лікарської / О. М. Кошовий та ін. *Клінічна фармація*. 2011. Т. 15, № 1. С. 26-29.
16. Доля В. С., Тржецинский С. Д., Мозуль В. И., Третьяк Н. И. Особенности химического состава видов рода *Salvia* L. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 3 (13). С. 83-85.
17. Состав для лечения воспалительных заболеваний ЛОР органов : пат TJ 1063 Республика Таджикистан. № 1901381 ; заявл. 30.12.19 ; опубл. 17.02.20.
18. Анатомическое строение ассимиляционного аппарата шалфея мускатного (*Salvia sclarea* L.), произрастающего в Таджикистане / С. М. Мусозода и др. *Наука и инновация*. 2019. № 4. С. 134-140.
19. Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
20. Кожем'якин Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдинова Г. А. Научно-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ : Авіцена, 2002. 156 с.
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010. Vol. L 276. P. 33-79.

22. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. член-кор. АМН України О. В. Стефанова. Київ : Авіцена, 2001. 528 с.
23. In Vivo Diuretic Activity of Hydromethanolic Extract and Solvent Fractions of the Root Bark of *Clerodendrum myricoides* Hochst. (Lamiaceae) / G. G. Welu et al. *Evidence-based complementary and alternative medicine*. 2020. Vol. 2020. DOI: 10.1155/2020/1718708.
24. Meharie B. G., Tunta T. A. Evaluation of Diuretic Activity and Phytochemical Contents of Aqueous Extract of the Shoot Apex of *Podocarpus falcatus*. *Journal of experimental pharmacology*. 2020. Vol. 12. P. 629-641. DOI: 10.2147/JEP.S287277.
25. Ayele M., Makonnen E., Ayele A. G., Tolcha Y. Evaluation of the Diuretic Activity of the Aqueous and 80 % Methanol Extracts of *Ficus sur* Forssk (Moraceae) Leaves in Saline-loaded Rats. *Journal of experimental pharmacology*, 2020. Vol. 12. P. 619-627. DOI: 10.2147/JEP.S283571.
26. Indrayan A., Malhotra K. R. Medical biostatistics. 4<sup>th</sup> ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.
27. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студентів вищ. фармацев. навч. закл. / авт.-уклад.: І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.

## REFERENCES

1. Hudz, N. I., Shanaida, M. I., Darmohrai, R. Ye. (2020). Shavlіia likarska (*Salvia officinalis* L.): perspektyvy vykorystannia syrovyny yak dzherela roslynnykh preparativ antyoksydantnoi ta antimikrobnoi dii. *Vistnyk farmatsii*, 2, (100), 11-19.
2. Nizhenkovska, I. V., Tsurkan, O. O., Sedko, K. V. (2014). Shavlіia likarska – suchasni aspekty zastosuvannia (Ohliad literatury). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 58-61.
3. Koshovyi, O. M., Raal, A., Kovaleva, A. M., Myha, M. M., Ilina, T. V., Borodina, N. V. et al. (2020). The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8, (03), 29-36.
4. Myha, M. M., Koshovyi, O. M., Hamulia, O. V., Verkhovodova, Yu. V., Kireiev, I. V., Komisarenko A. M. (2020). Porivnialne farmakohnostychnne ta farmakolohichne doslidzhennia lystia *Salvia verticillata* ta *Salvia officinalis* dlia vstanovlennia perspektyvy stvorennia novoho likarskoho zasobu. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 13, 1, 61-71.
5. Verkhovodova, Yu. V., Kireiev, I. V., Koshovyi, O. M., Myha, M. M. (2019). Doslidzhennia antyeksudatyvnoi aktyvnosti ekstraktiv z lystia *Salvia officinalis*. *Medychna ta klinichna khimiia*, 21, 4, 54-60.
6. Bones, M., Loizzo, M. R., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Aiello, F., Tundis, R. (2017). Anti-inflammatory and Antioxidant Agents from *Salvia* Genus (Lamiaceae): An Assessment of the Current State of Knowledge. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 16, (2), 70-86. doi: 10.2174/1871523016666170502121419.
7. Kostić, M., Kitić, D., Petrović, M. B., Jevtović-Stoimenov, T., Jović, M., Petrović, A. et al. (2017). Anti-inflammatory effect of the *Salvia sclarea* L. ethanolic extract on lipopolysaccharide-induced periodontitis in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 199, 52-59. doi: 10.1016/j.jep.2017.01.020.
8. Jasicka-Misiak, I., Poliwoda, A., Petecka, M., Buslovych, O., Shlyapnikov, V. A., Wiczorek, P. P. (2018). Antioxidant Phenolic Compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. *Ecological Chemistry and Engineering S.*, 25, (1), 133-142. doi: 10.1515/eces-2018-0009.
9. Mervić, M., Bival Štefan, M., Kindl, M., Blažeković, B., Marijan, M., Vladimir-Knežević, S. (2022). Comparative Antioxidant, Anti-Acetylcholinesterase and Anti- $\alpha$ -Glucosidase Activities of Mediterranean *Salvia* Species. *Plants*, 11 (5), 625. doi: 10.3390/plants11050625.
10. Dudonne Xavier Vitrac, S., Philippe Coutière, Marion Woillez, Jean-Michel Mérillon (2009). Comparative study of antioxidant properties and total phenolic content of 30 plant extracts of industrial interest using DPPH, ABTS, FRAP, SOD, and ORAC assays. *J. Agric. Food Chem.*, 57, 1768-1774. doi: 10.1021/jf803011r.
11. Wu Zhi-Yu Ni, Y.-B., Qing-Wen Shi, Mei Dong, Hiromasa Kiyota, Yu-Cheng Gu, Bin Cong (2012). Constituents from *Salvia* Species and Their Biological Activities. *Chemical Reviews*, 112 (11), 5967-6026. doi: 10.1021/cr200058f
12. Firuzi, O., Miri, R., Asadollahi, M., Eslami, S., Reza Jassbi, A. (2013). Cytotoxic, antioxidant and antimicrobial activities and phenolic contents of eleven *Salvia* species from Iran. *Iran. J. Pharm. Res.*, 12, 4, 801-810.
13. Durling, N. E., Catchpole O. J., Grey, J. B., Webby, R. F., Mitchell, K. A., Foo, L. Y. et al. (2007). Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (*Salvia officinalis*) using ethanol-water mixtures. *Food Chemistry*, 101 (4), 1417-1424. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.03.050.
14. Verkhovodovoda, Y. V., Kireyev, I. V., Koshovyi, O. M., Osolodchenko, T. P. (2019). In vitro antimicrobial study of new modifications of *salvia officinalis* extracts. *Annals of Mechnikov Institute*, 1, 31-35. doi: 10.5281/zenodo.2639493.
15. Koshovyi, O. M., Perederii, Ye. O., Osolodchenko, T. P., Kovalova, A. M. Komisarenko, A. M. (2011). Doslidzhennia izoprenoidnoho skladu ta antimikrobnoi aktyvnosti hustoho ekstraktu lystia shavlіi likarskoi. *Klinichna farmatsiia*, 15, 1, 26-29.
16. Dolia, V. S., Trzhetsynskiy, S. D., Mozul, V. Y., Tretiak N. Y. (2013). Osobennosti khymicheskoho sostava vydov roda *Salvia* L. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 3 (13), 83-85.
17. Sostav dlia lecheniya vospalytelnykh zabolevaniy LOR orhanov : pat TJ 1063 Respublyka Tadzhykystan. № 1901381 ; zaiavl. 30.12.19 ; opubl. 17.02.20.
18. Musozoda, S. M., Rakhmonov, A. U., Makhudov, K. S., Shpychak, O. S., Musoev, R. S., Kholova, Sh. S. et al. (2019). Anatomicheskoe stroenye assymylyatsionnoho apparata shalfeia muskatnoho (*Salvia sclareae* L.), proyrazstaiushcheho v Tadzhykystane. *Nauka y ynnovatsiia*, 4, 134-140.
19. Derzhavna farmakopeia Ukrainy : v 3 t. T. 1. (2015) / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv.
20. Kozhem'iakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdynova, H. A. (2002). Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. Kyiv.
21. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Union*, L 276, 33-79.
22. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv : metod. rek. (2001). / za red. chlen-kor. AMN Ukrainy O. V. Stefanova. Kyiv.

23. Welu, G. G., Yimer, E. M., Hailu, H. G., Bhoumik, D., Lema, M. M. (2020). In Vivo Diuretic Activity of Hydromethanolic Extract and Solvent Fractions of the Root Bark of *Clerodendrum myricoides* Hochst. (Lamiaceae). *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2020. doi: 10.1155/2020/1718708.
24. Meharie, B. G., Tunta, T. A. (2020). Evaluation of Diuretic Activity and Phytochemical Contents of Aqueous Extract of the Shoot Apex of *Podocarpus falcatus*. *Journal of experimental pharmacology*, 12, 629-641. doi: 10.2147/JEP.S287277.
25. Ayele, M., Makonnen, E., Ayele, A. G., Tolcha, Y. (2020). Evaluation of the Diuretic Activity of the Aqueous and 80 % Methanol Extracts of *Ficus sur* Forssk (Moraceae) Leaves in Saline-loaded Rats. *Journal of experimental pharmacology*, 12, 619-627. doi: 10.2147/JEP.S283571.
26. Indrayan, A., Malhotra, K. R. (2018). *Medical biostatistics*. 4th ed. Boca Raton.
27. Допоміжні реhovynи в технolohії ліків: вплив на технolohічні, спozhyvчі, еконoмічні кхарактеристыкы і терапевтычну ефектыvnіст : навч. посіб. дліа студентів вышсh. фарматс. навч. закл. (2010). / авт.-уклад.: І. М. Pertsev та ін. ; за ред. І. М. Pertseva. Kharkiv.

---

*Information about the authors:*

Kholov S. B., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, Tajik National University.

E-mail: s\_kholov\_96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6021-2391>

Musozoda S. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, Tajik National University. E-mail: musoev\_safol@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3933-0498>

Yuldasheva U. P., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacology, Tajik State Medical University named after Abu Ali ibn Sina. E-mail: umeda.yuldasheva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4273-9914>

Lytkin D. V., Candidate of Biology (Ph.D.), Deputy Director of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: d.v.lytkin@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Kukhtenko H. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Cosmetology and Aromatology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: galinakukh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>

*Відомості про авторів:*

Холов С. Б., аспірант кафедри фармацевтичної технології та фармакології, Таджицький національний університет.

E-mail: s\_kholov\_96@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6021-2391>

Мусозода С. М., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри фармацевтичної технології та фармакології,

Таджицький національний університет. E-mail: musoev\_safol@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-3933-0498>

Юлдашева У. П., кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології, Таджицький державний медичний університет імені Абу Алі ібн Сіні. E-mail: umeda.yuldasheva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4273-9914>

Литкін Д. В., кандидат біологічних наук, заступник директора Навчально-наукового інституту прикладної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: d.v.lytkin@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Кухтенко Г. П., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: galinakukh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>

*Надійшла до редакції 18.01.2024 р.*

К. Є. Кисельова, Н. Ю. Бевз, О. О. Михайленко, М. І. Яромій, Л. І. Вишневська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Обґрунтування вибору екстрагента для отримання вилучень наземної частини леспедеці двоколірної

**Мета** – обґрунтувати вибір екстрагента для отримання вилучень наземної частини леспедеці двоколірної.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження була подрібнена надземна частина леспедеці двоколірної. Екстрагували водою очищеною, 40 та 70 % водно-спиртовим розчином методом мацерації із застосуванням приладу для УЗ-екстракції. Аналітичні дослідження виконували відповідними реакціями ідентифікації, методом тонкошарової хроматографії на хроматографічних пластинках Silica gel 60 фірми Merk, спектрофотометричні випробування здійснювали на спектрофотометрі Evolution 60s з використанням реактивів, що відповідають вимогам ДФУ.

**Результати та їх обговорення.** Хімічними реакціями ідентифіковано наявність у водному та спиртових вилученнях леспедеці двоколірної речовин флавоноїдної будови, фенолів, дубильних речовин та вуглеводнів. Методом ТШХ ідентифіковано таніни, схожі за будовою на пірогалол, полісахариди, схожі за структурою на фруктозу, флавоноїди, більшість з яких схожі на рутин, та гідроксикоричні кислоти, більшість з яких схожа на хлорогенову кислоту. Спектрофотометричним методом визначено, що екстрагування 40 % і 70 % водно-спиртовим розчином сприяє більш повному вилученню флавоноїдів, схожих за будовою на рутин, а 40 % етанолом – речовин поліфенольної будови в перерахунку на галову кислоту.

**Висновки.** На підставі результатів дослідження у водному та спиртових вилученнях леспедеці двоколірної ідентифіковано дубильні речовини, речовини флавоноїдної будови, феноли та вуглеводні. Експериментально підтверджено більш повне вилучення речовин поліфенольної будови 40 %, а флавоноїдів – 40 та 70 % етанолом. Експериментально з'ясовано, що за співвідношення 1:7,5 вилучення містять більше БАС, однак їх повніше вилучення відбувається у співвідношенні 1:10. Дослідження довели перспективи використання ультразвукового приладу для екстракції ЛРС, бо це дає можливість значно посилювати вилучення БАС, якщо порівнювати з методом мацерації.

**Ключові слова:** леспедеця двоколірна; екстракція; спектрофотометрія; поліфенольні сполуки; флавоноїди

K. E. Kyselova, N. Yu. Bevz, O. O. Mykhailenko, M. I. Yaromiy, L. I. Vyshnevskaya  
National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The substantiation of the choice of an extractant for obtaining extractions of the overground part of *Lespedeza bicolor*

**Aim.** To substantiate the choice of an extractant when obtaining extractions of the overground part of *Lespedeza bicolor*.

**Materials and methods.** The study object was the crushed overground part of *Lespedeza bicolor*. Extraction was carried out with purified water, 40 % and 70 % water-alcohol solution by the method of fine maceration and using a device for ultrasound extraction. Analytical studies were performed by the appropriate identification reactions, by the method of thin-layer chromatography on Silica gel 60 chromatographic plates of the Merk company; spectrophotometric tests were carried out on an Evolution 60s spectrophotometer using reagents meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Results and discussion.** Chemical reactions identified the presence of flavonoid substances, phenols, tannins, and hydrocarbons in aqueous and alcoholic extracts of *Lespedeza bicolor*. Tannins identified by thin-layer chromatography were structurally similar to pyrogallol, polysaccharides were structurally similar to fructose, most flavonoids were similar to rutin, and most hydroxycinnamic acids were similar to chlorogenic acid. By the spectrophotometric method it was found that extraction with 40 % and 70 % water-alcohol solution contributed to a more complete extraction of flavonoids similar in structure to rutin, and 40 % ethanol gave substances of the polyphenolic structure calculated with reference to gallic acid.

**Conclusions.** Based on the research results, tannins, flavonoid substances, phenols and hydrocarbons have been identified in aqueous and alcoholic extractions of *Lespedeza bicolor*. A more complete extraction of polyphenols with 40 % ethanol, and flavonoids with 40 and 70 % ethanol has been experimentally confirmed. It has been experimentally found that in a ratio of 1:7.5, extractions contain more BAS, but their more complete extraction occurs in a ratio of 1:10. The studies have shown the prospects of using an ultrasonic device for the medicinal raw plant material extraction as it makes it possible to intensify the extraction of BAS compared to the maceration method.

**Keywords:** *Lespedeza bicolor*; extraction; spectrophotometry; polyphenols; flavonoids

**Вступ.** Леспедеця двоколірна (*Lespedeza bicolor*) – найбільш вивчений вид із 58 видів леспедеці, що володіє різноманітним хімічним складом, а отже, виявляє широкий спектр фармакологічної активності. Окрім леспедеці двоколірної, досліджено такі види, як *Lespedeza homoloba* і *Lespedeza cuneata* та деякі інші [1].

Леспедеця – багате джерело різних фітохімічних компонентів, таких як флавоноїди, фенольні сполуки, фенілпропаноїди, стероїди, лігнани та фенілділактони [1].

Як сировину для отримання екстрактів та дослідження фармакологічної активності використовують усю наземну частину, кору стебла, кору кореня, квіти, з яких отримують етанольні та метанольні вилучення.

Аналіз літературних даних засвідчив зацікавленість науковців у дослідженні хімічного складу та фармакологічної активності леспедеці двоколірної. З'ясовано, що леспедеця двоколірна володіє протипухлинною, антиоксидантною і протимікробною активністю, що зумовлено наявністю флавоноїдів і речовин поліфенольної будови [2-5].

З літератури відомо, що лігнани *L. cuneata* виявляють гепатопротекторну і противиразкову активність у разі виразкового коліту, а флавоноїди – гепатопротекторний і NO-інгібувальні ефекти [1].

Поліфенольні сполуки, виділені з кори леспедеці двоколірної, вибірково інгібують в пробірці рак простати людини, стійкий до ліків. Рослину часто використовують у народній медицині для виведення токсинів, поповнення запасів енергії та регулювання різних симптомів діабету, що спонукало дослідників з'ясувати, що *L. bicolor* відновлює метаболічну дисфункцію та глютокотоксичність за діабетичної нефропатії, зменшуючи окислювальний стрес, запалення та пошкодження нирок [6, 7]. У роботі [7] наведено результати дослідження противірусної активності пренільованих поліфенольних сполук із кори стебла та квітів *L. bicolor* проти інфекції HSV-1 та QSAR-аналізу щодо їхньої віруліцидної активності.

Фармакологічні дослідження свідчать, що метанольний екстракт *L. bicolor* володіє протизапальною, антиоксидантною активністю та виявляє інгібіторну дію на тирозиназу і його можна використовувати для лікування постзапальної пігментації шляхом інгібування патогенного процесу, пов'язаного з гіперпігментацією [8].

Через те що *L. bicolor* містить суму біологічно активних сполук, які різняться за хімічною будовою та можуть діяти як синергічно, так і антагоністично, потрібна додаткова робота для визначення потенційних складових витяжок, отриманих з використанням різних екстрагентів.

**Мета роботи** – обґрунтувати вибір екстрагента для отримання вилучень наземної частини леспедеці двоколірної.

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження була повітряно-суха подрібнена надземна частина, що складається з суміші бутонів, квітів, листя і стебл

леспедеці двоколірної (*Lespedeza bicolor* Turcz., родина Бобові), заготовлена в колекції «Лікарські рослини» ботанічного саду ЛНУ ім. Івана Франка (Львів, Україна) у I декаді серпня 2022 року, у фенофазу масового цвітіння. Зразки, ідентифіковані ст.н.сп. М. І. Скібіцькою, було збережено в гербарії (LW) Львівського національного університету імені Івана Франка (LW0056630), Україна. Сировину сушили за температури навколишнього середовища 20-24 °C і використовували для хімічного та технологічного аналізу.

Для екстрагування біологічно активних сполук з леспедеці двоколірної використовували такі екстрагенти: 40 % спирт етиловий, 70 % спирт етиловий та вода очищена. На цьому етапі дослідження екстрагували лікарську рослину сировину методом мацерації і УЗ-екстракції з використанням лабораторного ультразвукового приладу Ultrasonic Cleaner (потужність ультразвукового випромінювання 120 Вт і частота 40 кГц), у який поміщали ємність з сировиною та відповідним екстрагентом.

За використання як екстрагента 40 % етанолу екстрагували методом мацерації у співвідношенні 1:7,5 (зразок 1) і 1:10 (зразок 2) та із застосуванням приладу для УЗ-екстракції у співвідношенні 1:7,5 (зразок 3). За використання як екстрагента 70 % етанолу екстрагували як методом мацерації у співвідношенні 1:7,5 (зразок 4) і 1:10 (зразок 5), так і УЗ-екстракцією у співвідношенні 1:7,5 (зразок 6). Водне вилучення отримували шляхом настоювання сировини на водяній бані за співвідношення 1:10 з урахуванням коефіцієнта водопоглинання протягом 15 хв з подальшим настоюванням за охолодження протягом 45 хв (зразок 7).

Аналітичні дослідження проводили методом тонкошарової хроматографії на хроматографічних пластинках Silica gel 60 фірми Merck, спектрофотометричні випробування здійснювали на спектрофотометрі Evolution 60s з використанням реактивів, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України [9].

За зовнішнім виглядом досліджувані зразки – рідини жовтувато-коричневого, коричневого, зеленувато-коричнюватого забарвлення з характерним специфічним запахом.

**Реакції ідентифікації.** Перед проведенням реакцій отримані зразки розводили, для чого 5,0 мл зразка поміщали у мірну колбу на 25,0 мл і доводили до мітки підходящим розчинником.

#### **Реакції на флавоноїди**

**Ціанідинова проба в модифікації за Бріантом:** до 1 мл отриманого розчину вилучення (екстракту) додають 2-3 краплі кислоти хлоридної концентрованої та металічний магній, у результаті утворюється забарвлений в рожевий колір розчин.

**Реакція з 2 % спиртовим розчином алюмінію хлориду:** до 1 мл отриманого розчину додають 1 мл 2 % спиртового розчину алюмінію хлориду; утворюється яскраве зеленувато-жовте забарвлення.

**Реакція з 10 % спиртовим розчином лузгу:** до 1 мл отриманого розчину екстракту додають 10 % спиртовий

розчин калію гідроксиду; утворюється розчин жовтого кольору.

**Реакція з мінеральними кислотами:** до 1 мл отриманого розчину екстракту додають розчин сульфатної кислоти (1:4); утворюється розчин малинового забарвлення.

#### Реакції на феноли і дубильні речовини

До 1 мл отриманого розчину екстракту додають 2 мл 2 % розчину  $\text{FeCl}_3$ , утворюється синьо-зелене забарвлення.

#### Реакції на вуглеводи

Рівний об'єм реагентів мідно-тартратний 1 і мідно-тартратний 2 змішують разом і до 2 мл цього розчину додають 1 мл розчину вилучення і обережно кип'яють. Цегляно-червоний осад з'являється в нижній частині пробірки, що свідчить про присутність відновлювальних цукрів.

#### Методика визначення дубильних речовин (танінів) методом тонкошарової хроматографії (ТШХ)

**Випробовуваний розчин.** 0,1 мл екстракту доводять до 5,0 мл етанолу 40 % або 70 % (залежно від використовуюваного розчинника).

**Розчин порівняння.** 2,5 мг пірогалолу *P*, 2,5 мг фруктози *P* розчиняють у 2,5 мл метанолу *P*.

**Пластика:** ТШХ-платинка із шаром силікагелю *P*.

**Рухома фаза:** вода *P* – мурашина кислота безводна *P* – етилацетат *P* (5:10:85).

**Об'єм проби:** на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину (на відстані 1,5 см від краю), 5 мкл розчину порівняння, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 10 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі, до зникнення запаху розчинника (сушать у витяжній шафі).

**Виявлення:** обробляють анісового альдегіду розчином *P*, нагрівають за температури 100-105 °С протягом 5 хв до проявлення плям. Переглядають за денного світла.

#### Методика визначення сполук поліфенольної будови методом ТШХ

**Випробовуваний розчин.** 0,1 мл спиртової витяжки леспедеці двоколірної вміщують у мірну колбу місткістю 5,0 мл і доводять до об'єму 40 % або 70 % спиртом (залежно від використовуюваного екстрагента).

**Розчин порівняння.** 1 мг рутину, 5 мг кверцетину, 5 мг хлорогенової кислоти і 5 мг кавової кислоти розчиняють у 10 мл метанолу.

**Пластика:** ТШХ-платинка із шаром силікагелю *P*.

**Рухома фаза:** бутанол *P* – оцтова кислота безводна *P* – вода *P* (4:1:2).

**Об'єм проби:** на лінію старту хроматографічної пластинки наносять 10 мкл випробовуваного розчину, 5 мкл розчину порівняння, смугами.

**Відстань, що має пройти рухома фаза:** 12 см від лінії старту.

**Висушування:** на повітрі, до зникнення запаху розчинника 30 хвилин.

**Виявлення:** обробляють 5 % розчином алюмінію хлориду в метанолі, висушують у потоці теплого

повітря і переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 365 нм.

#### Методика кількісного визначення поліфенольних сполук

**Випробовуваний розчин.** 0,1 мл відповідного зразка вміщують у мірну колбу місткістю 25,0 мл, доводять об'єм етиловим спиртом відповідної концентрації або водою до мітки та перемішують.

**Розчин порівняння.** 0,0398 г кислоти галової вміщують у мірну колбу місткістю 25,0 мл, розчиняють у 10 мл 70 % спирту етилового та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 1,0 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 100,0 мл, доводять тим же розчинником до мітки та перемішують.

**Компенсаційний розчин.** Спирт етиловий відповідної концентрації або вода.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 278 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст суми поліфенольних сполук (*X*, %) у перерахунку на кислоту галову обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 25,0 \cdot 1 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot 25,0 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot V}$$

де *A* – оптична густина випробовуваного розчину;

*A*<sub>0</sub> – оптична густина розчину стандартного зразка галової кислоти;

*m*<sub>0</sub> – маса наважки стандартного зразка галової кислоти, г;

*V* – об'єм препарату, взятий для аналізу, мл.

#### Методика кількісного визначення танінів

**Випробовуваний розчин.** 0,1 мл відповідного екстракту вміщують у мірну колбу місткістю 20,0 мл, додають 0,1 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу, 2 мл насиченого розчину натрію карбонату, доводять об'єм водою до мітки та перемішують.

**Розчин порівняння.** 0,020 г пірогалолу вміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 25 мл води та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 0,1 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 20,0 мл, додають 0,1 мл реактиву Фоліна-Чокальтеу, 2 мл насиченого розчину натрію карбонату, доводять об'єм водою до мітки та перемішують.

**Компенсаційний розчин.** Вода.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину та розчину порівняння на спектрофотометрі за довжини хвилі 710 нм у кюветі з товщиною шару 10 мм.

Вміст суми поліфенольних сполук (*X*, %) у перерахунку на пірогалол обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 20,0 \cdot 0,1 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot 20,0 \cdot 50,0} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 2}{A_0 \cdot V}$$

де *A* – оптична густина випробовуваного розчину;

*A*<sub>0</sub> – оптична густина розчину стандартного зразка пірогалолу;

*m*<sub>0</sub> – маса наважки пірогалолу, г;

*V* – об'єм екстракту, взятий для аналізу, мл.

### Методика визначення кількісного вмісту флавоноїдів у дослідних зразках

**Випробовуваний розчин.** 0,1 мл відповідного екстракту вміщують у мірну колбу місткістю 5,0 мл, додають 1,0 мл розчину 20 г/л алюмінію хлориду в метанолі, доводять об'єм 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної у метанолі до мітки та перемішують.

**Розчин порівняння.** 0,020 г рутину вміщують у мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють у 25 мл метанолу та доводять розчин тим же розчинником до мітки. 1,0 мл отриманого розчину вміщують у мірну колбу місткістю 25,0 мл, додають 1,0 мл розчину 20 г/л алюмінію хлориду в метанолі, об'єм 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної в метанолі до мітки та перемішують.

**Компенсаційний розчин.** 0,1 мл відповідного екстракту доводять розчином 5 % (об/об) кислоти оцтової льодяної в метанолі до об'єму 5,0 мл.

Оптичну густину випробовуваного розчину вимірюють через 30 хвилин після приготування за довжини хвилі 407 нм щодо компенсаційного розчину.

Вміст суми флавоноїдів ( $X$ , %) у перерахунку на рутин обчислюють за формулою:

$$X = \frac{A \cdot m_0 \cdot 5,0 \cdot 1,0 \cdot 100}{A_0 \cdot V \cdot 50,0 \cdot 25,0} = \frac{A \cdot m_0}{A_0 \cdot V \cdot 2,5}$$

де  $A$  – оптична густина випробовуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину стандартного зразка рутину;

$m_0$  – маса наважки рутину, г;

$V$  – об'єм екстракту, взятий для аналізу, мл.

**Результати та їх обговорення.** Для попереднього визначення складу вилучень проводили реакції ідентифікації на біологічно активні речовини леспедеці двоколірної – флавоноїди, феноли і дубильні речовини. Реакції проводили за методиками, описаними в літературі [10]. Хімічні реакції ідентифікації свідчать про наявність у досліджуваних водному та спиртових вилученнях речовин флавоноїдної будови, фенолів, дубильних речовин та вуглеводнів.

Для ідентифікації танінів і речовин полісахаридної будови методом тонкошарової хроматографії

досліджувані зразки розчиняли в спирті етиловому підходящої концентрації або водою, наносили на тонкошарові пластинки, вміщували в рухому фазу вода – мурашина кислота – етилацетат (5:10:85). Маркерами обрано фруктозу і пірогалол. Коли фронт розчинників пройшов 10 см, хроматограми сушили на повітрі, обробляли розчином анісового альдегіду, нагрівали за температури 100-105 °С 15 хвилин і переглядали за денного світла.

Послідовність зон на хроматограмах випробуваних розчинів та розчину порівняння наведено на рис. 1.

Отримані результати свідчать про наявність у всіх досліджуваних екстрактах танінів і речовин полісахаридної будови (рис. 1). На хроматограмі випробовуваного розчину можуть виявлятися й інші зони.

Визначення сполук поліфенольної будови (флавоноїдів і гідроксикоричних кислот) проводили методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників бутанол – кислота оцтова льодяна – вода (4:1:2) з використанням для проявлення 5 % розчину алюмінію хлориду в метанолі. Хроматограми переглядали в УФ-світлі до і після проявлення реактивом.

На хроматограмі випробовуваного розчину наведено послідовність зон, окрім того виявлялися й інші зони (рис. 2).

На хроматограмах досліджуваних екстрактів у всіх зразках проявляються такі зони: блакитна зона на рівні зони кавової кислоти, жовта флуоресцентна зона на рівні зони кверцетину, жовтаво-зеленкувата флуоресцентна зона на рівні зони розташування рутину та блакитна флуоресцентна зона на рівні зони розташування хлорогенової кислоти. У всіх досліджуваних зразках проявляються додаткові зони вище і нижче рівня зон розчину порівняння (рис. 2).

Отримані результати методом ТШХ свідчать про наявність у всіх досліджуваних зразках флавоноїдів, речовин поліфенольної будови і дубильних речовин.

Для визначення кількості біологічно активних сполук, що переходить у воду та спирт різної концентрації, вивчали характер абсорбційних спектрів у ділянці довжини хвиль від 220 нм до 450 нм (рис. 3).

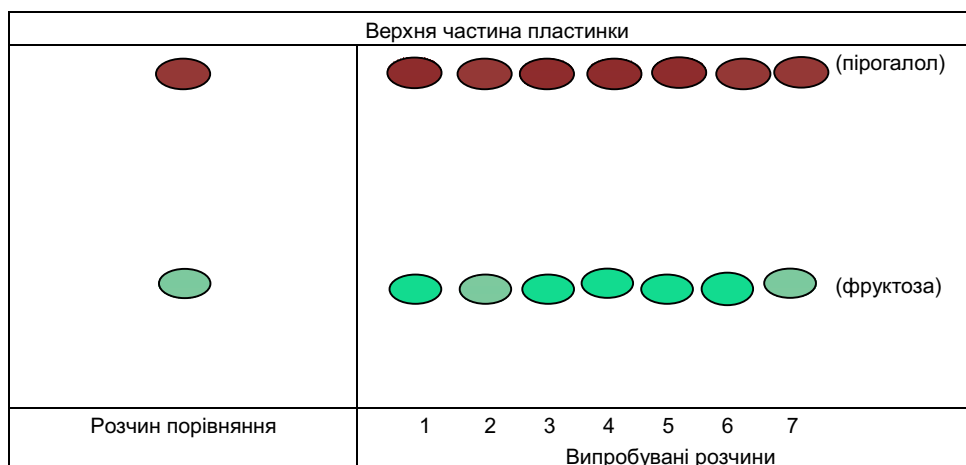


Рис. 1. Схема хроматограми, отримана за ідентифікації танінів і речовин полісахаридної будови в дослідних зразках екстрактів леспедеці

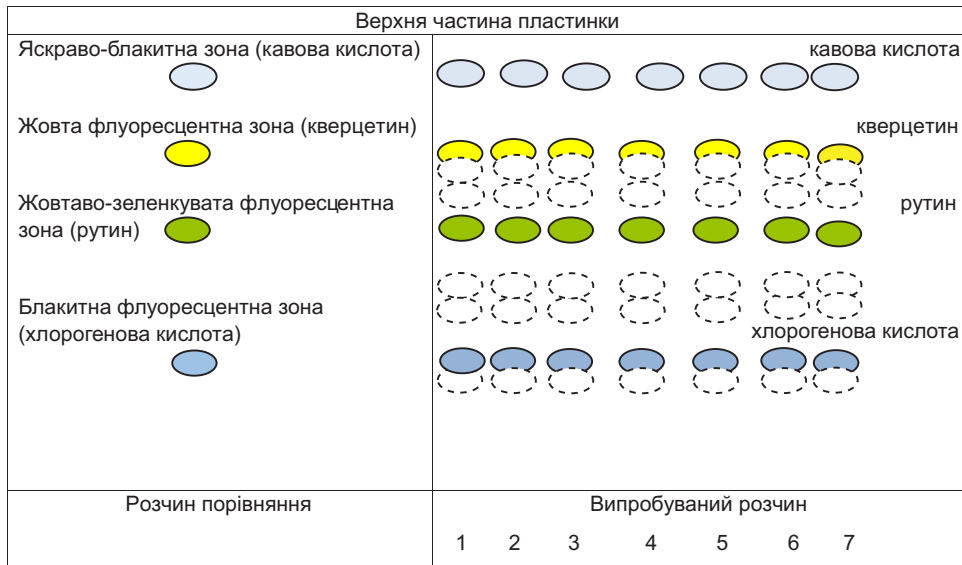


Рис. 2. Схема хроматограми, отримана за ідентифікації речовин флавоноїдної природи у дослідних зразках екстрактів леспедеці

Наявність максимумів поглинання за довжини хвилі 274 нм, що збігаються з максимумом поглинання спиртового розчину галової кислоти (278 нм), може свідчити про наявність у досліджуваних зразках речовин поліфенольної структури. Максимуми поглинання в ділянці від 321 нм до 327 нм можуть свідчити про наявність гідроксикоричних кислот. Тому доцільно було вміст біологічно активних речовин в екстрактах залежно від розчинника визначати в перерахунку на поліфенольні сполуки і використовувати як стандарт спиртовий розчин галової кислоти, УФ-спектр 0,0016 % спиртового розчину якого наведено на рис. 4.

Результати кількісного визначення вмісту поліфенольних сполук в екстрактах у перерахунку на галову кислоту наведено в табл.

Отже, найбільша кількість речовин поліфенольної будови в перерахунку на галову кислоту екстрагується 40 % етиловим спиртом у співвідношенні 1:7,5 як методом мацерації (зразок 1), так із застосуванням приладу для УЗ-екстракції (зразок 3).

Загальний вміст танінів визначали за допомогою реакції взаємодії з реактивом Фоліна-Чокальтеу (фосфорно-молібденово-вольфрамовий реактив). Реакцію проводили в присутності насиченого розчину натрію карбонату за довжини хвилі 710 нм, що

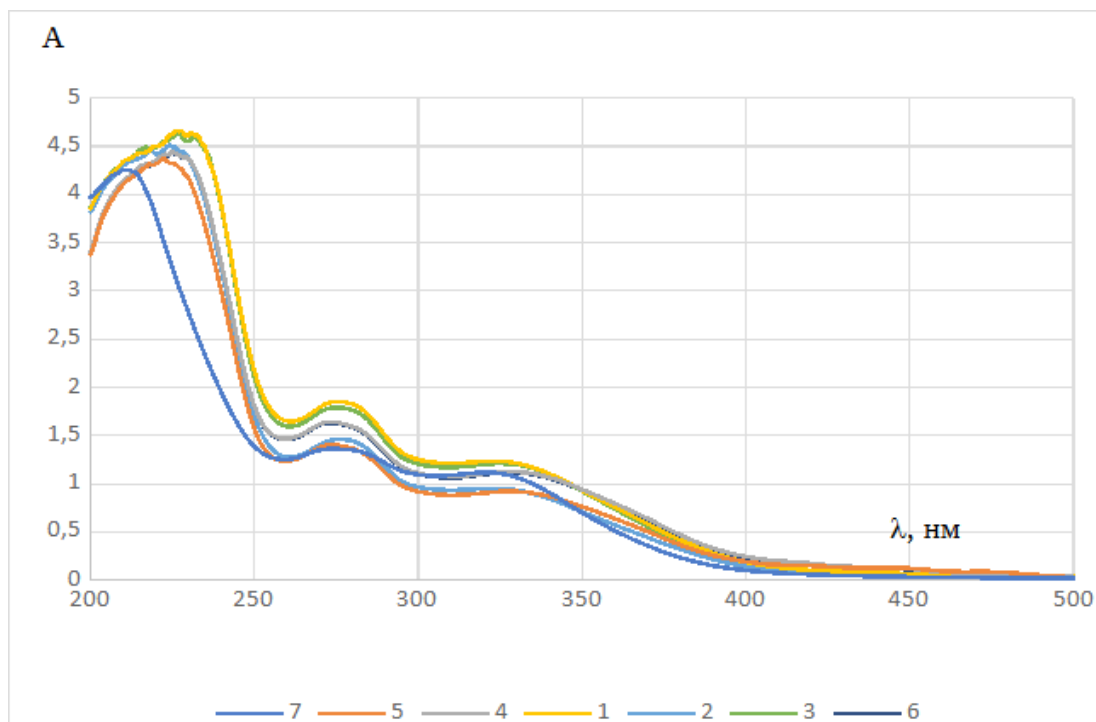


Рис. 3. Абсорбційні спектри розчинів екстрактів у відповідних розчинниках

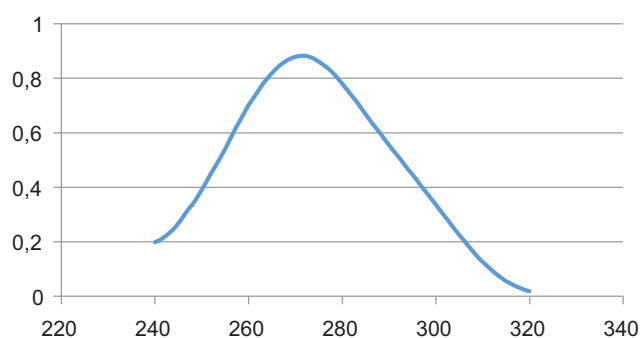


Рис. 4. УФ-спектр 0,0016 % спиртового розчину галлової кислоти

відповідає максимуму поглинання 0,002 % розчину пірогалолу в цих умовах (рис. 5).

Результати кількісного визначення вмісту таніну в дослідних зразках наведено в табл.

Отже, за застосування як екстрагента 40 % спирту і води (зразки 1, 2, 3 і 7) екстрагується приблизно однакова кількість танінів.

#### Визначення кількісного вмісту флавоноїдів у дослідних зразках

До поліфенольних сполук відносять флавоноїди. У результаті проведених досліджень визначено, що абсорбційні спектри поглинання отриманих забарвлених розчинів леспедеці двоколірної після взаємодії з розчином алюмінію(III) хлоридом в оцтовому середовищі характеризуються наявністю

максимумів поглинання за довжини хвилі 402 нм (екстракти 2, 6 і 7), 405 нм (зразок 2, 4 і 5), 406 нм (екстракт 1), що перебувають у межах положення максимуму рутину в цих умовах 407 нм (рис. 4).

Результати кількісного визначення вмісту флавоноїдів в екстрактах наведено в табл. Отже, за застосування як екстрагента 40 % і 70 % водно-спиртового розчину (зразки 3, 4, 5 і 6) в екстракти переходить найбільша кількість флавоноїдів, схожих за будовою на рутин.

Кількісний вміст біологічно активних сполук у вилученнях, отриманих унаслідок екстрагування різними екстрагентами за різних співвідношень, отриманих методом мацерації і з використанням приладу для УЗ-екстракції, наведено в табл.

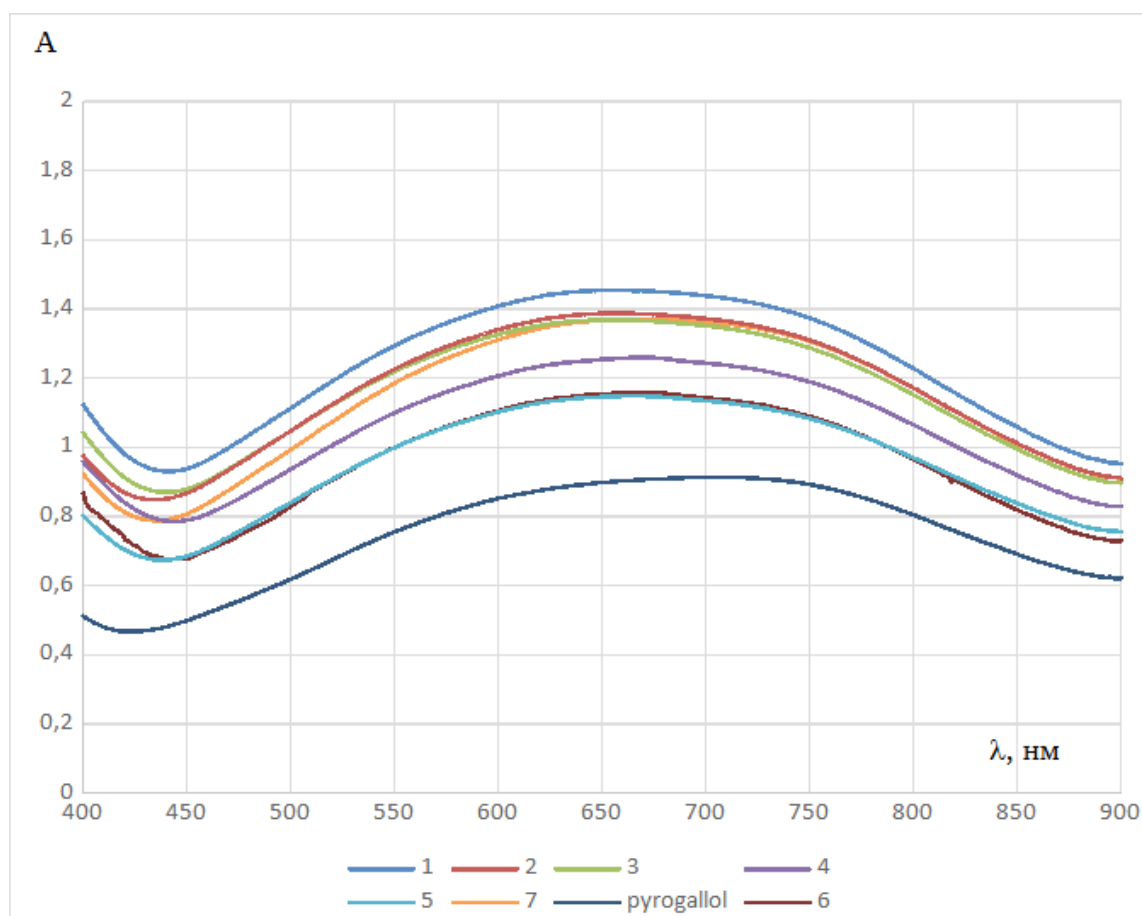


Рис. 5. Абсорбційні спектри розчинів екстрактів і 0,0002 % розчину пірогалолу після реакції з реактивом Фоліна-Чокальтеу

Результати визначення кількісного вмісту біологічно активних сполук в об'єктах дослідження

Зразки/ Біологічно активні сполуки	1	2	3	4	5	6	7
Кількість поліфенольних сполук, %	0,830± 0,018	0,656± 0,016	0,804± 0,018	0,737± 0,015	0,648± 0,018	0,630± 0,018	0,612± 0,016
Кількість танінів, %	0,065± 0,014	0,062± 0,016	0,061± 0,015	0,056± 0,016	0,053± 0,015	0,051± 0,017	0,062± 0,016
Кількість флавоноїдів, %	0,063± 0,011	0,063± 0,012	0,125± 0,012	0,155± 0,013	0,152± 0,014	0,123± 0,012	0,041± 0,013

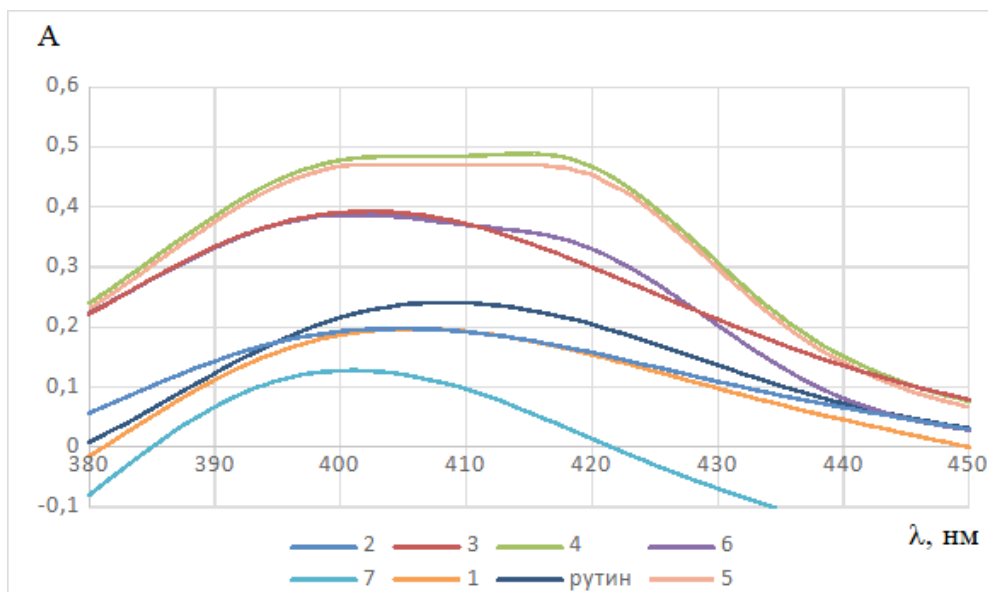


Рис. 6. Абсорбційні спектри розчинів дослідних зразків після реакції з розчином алюмінію хлориду в оцтовокислотному середовищі

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Досліджено якісний склад та кількісний вміст водних та спиртових вилучень з наземної частини леспедеці двоколірної.

Хімічними реакціями ідентифіковано наявність у водному та спиртових вилученнях леспедеці двоколірної речовин флавоноїдної будови, фенолів, дубильних речовин та вуглеводнів.

Методом ТШХ виявлено наявність у вилученнях танінів, схожих за будовою на пірагалол, полісахаридів, схожих за структурою на фруктозу, флавоноїдів, більшість з яких схожа на рутин, та гідроксикоричних кислот, більшість з яких схожа на хлорогенову кислоту.

Спектрофотометричним методом у видній ділянці визначено, що найбільша кількість речовин поліфенольної будови в перерахунку на галову кислоту екстрагується 40 % етиловим спиртом у співвідношенні 1:7,5 методом мацерації, а також із

застосуванням приладу для УЗ-екстракції (0,830 і 0,804 % відповідно).

Спектрофотометричним методом визначено, що за застосування як екстрагента 40 % і 70 % водно-спиртового розчину (зразки 3, 4, 5 і 6) в екстракти переходить найбільша кількість флавоноїдів, схожих за будовою на рутин.

Експериментально з'ясовано, що за співвідношення 1:7,5 вилучення містять більше БАС, однак їх повніше вилучення відбувається у співвідношенні 1:10. Дослідження довели перспективи використання ультразвукового приладу для екстракції ЛРС, бо це дає можливість інтенсифікувати вилучення БАС, якщо порівнювати з методом мацерації.

Наступним етапом дослідження буде поглиблене вивчення хімічного складу отриманих вилучень з використанням методу ВЕРХ і подальше опрацювання умов екстрагування лікарської сировини.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Deng F., Chang J., Zhang J. S. New flavonoids and other constituents from *Lespedeza cuneata*. *J Asian Nat Prod Res.* 2007. Vol. 9. P. 655-658. DOI: 10.1080/10286020600979894.
- Sami U. Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med.* 2017. Vol. 37, № 4. P. 444-451.
- Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (I) / T. Miyase et al. *Phytochemistry.* 1999. Vol. 52, № 2. P. 303-310. DOI: 10.1016/s0031-9422(99)00195-8.

- Miyase T., Sano M., Yoshino K., Nonaka K. Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (II). *Phytochemistry*. 1999. Vol. 52, № 2. P. 311-319. DOI: 10.1016/s0031-9422(99)00194-6.
- Potent inhibition of bacterial neurami-nidase activity by pterocarpan isolated from the roots of *Lespedeza bicolor* / H. S. Woo et al. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011. Vol. 21, № 20. P. 6100-6103.
- Kim Y., Lee H., Kim S. Y., Lim Y. Effects of *Lespedeza Bicolor* Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants*. 2019. Vol. 8. P. 599. DOI: 10.3390/antiox8120599.
- Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy / Moon Ho Do et al. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. P.1138. DOI:10.3390/jcm8081138.
- Lee S. J., Hossaine M. D., Park S. C. A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of *Lespedeza bicolor* extract and its fractions. *Saudi J Biol Sci*. 2016. Vol. 23, № 1. P. 9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016.
- Державна фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
- Yadav R. N. S., Agarwala M. Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*. 2011. Vol. 2, № 12. P. 10-14.

## REFERENCES

- Deng, F., Chang, J., Zhang, J. S. (2007). New flavonoids and other constituents from *Lespedeza cuneata*. *J Asian Nat Prod Res*, 9, 655-658. doi: 10.1080/10286020600979894.
- Sami, U. (2017) Methanolic extract from *Lespedeza bicolor*: potential candidates for natural antioxidant and anticancer agent. *J Tradit Chin Med*, 37 (4), 444-451.
- Miyase, T., Sano, M., Nakai, H., Muraoka, M., Nakazawa, M., Suzuki, M. et al. (1999) Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (I). *Phytochemistry*, 52 (2), 303-310. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00195-8.
- Miyase, T., Sano, M., Yoshino, K., Nonaka, K. (1999) Antioxidants from *Lespedeza homoloba* (II). *Phytochemistry*, 52 (2), 311-319. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00194-6.
- Woo, H. S., Kim, D. W., Curtis, L. M., Lee, B. W., Lee, J. H., Kim, J. Y. et al. (2011) Potent inhibition of bacterial neurami-nidase activity by pterocarpan isolated from the roots of *Lespedeza bicolor*. *Bioorg Med Chem Lett*, 21 (20), 6100-6103.
- Kim, Y., Lee, H., Kim, S. Y., Lim, Y. (2019) Effects of *Lespedeza Bicolor* Extract on Regulation of AMPK Associated Hepatic Lipid Metabolism in Type 2 Diabetic Mice. *Antioxidants*, 8, 599. doi: 10.3390/antiox8120599.
- Do, M. H., Lee J. H., Cho, K., Kang, M. C., Subedi, L., Parveen, A. et al. (2019) Therapeutic Potential of *Lespedeza bicolor* to Prevent Methylglyoxal-Induced Glucotoxicity in Familial Diabetic Nephropathy. *J. Clin. Med.* 8, 1138. doi:10.3390/jcm8081138.
- Lee, S. J., Hossaine, M. D., Park, S. C. (2016) A potential anti-inflammation activity and depigmentation effect of *Lespedeza bicolor* extract and its fractions. *Saudi J Biol Sci*. 23 (1), 9-14. doi: 10.1016/j.sjbs.2015.01.016.
- Державна фармакопея України : в 3 т. (2015). / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків.
- Yadav, R. N. S. (2011.) Phytochemical analysis of some medicinal plants. *Journal of Phytology*, 2 (12), 10-14.

### Відомості про авторів:

Кисельова К. Є., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: katekiseliova1999@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Яромий М. В., аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

Бевз Н. Ю., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Вишнеvsька Л. І., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: liliavyshnevskaja@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Михайленко О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: mykhailenko.farm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>

### Information about authors:

Kiseliova K.Ye., postgraduate student of the Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: katekiseliova1999@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>.

Yaromiy M.V., postgraduate student of the Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>

Bevz N. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Vyshnevskaja L. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: liliavyshnevskaja@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

Mykhailenko O.O, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: mykhailenko.farm@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>

Надійшла до редакції 19.10.2023 р.

А. О. Ярошенко<sup>1</sup>, О. С. Шпичак<sup>1</sup>, О. А. Рубан<sup>2</sup>, Г. Д. Сліпченко<sup>2</sup>, Є. А. Безрукавий<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації

Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Обґрунтування вибору допоміжних речовин у складі таблеток «Вібурнікор» та технологія їх виробництва

**Мета роботи** – обґрунтувати вибір допоміжних речовин для одержання таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є розроблений на основі калини звичайної плодів (*Viburnum opulus L.*) екстракт рідкий та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини. У роботі використали органолептичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження. Статистичну обробку отриманих даних виконували за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США). Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Було досліджено фармакотехнологічні властивості 8 тест-зразків мас для таблетування з КЗПЕР, визначено їхні показники щодо розпадання, плинності та пресованості і на їх основі обґрунтовано раціональний склад таблеток під умовною назвою «Вібурнікор». Розроблено проекти технологічного регламенту з огляду на технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”» (м. Харків). Результати експериментальних досліджень використали для розробки блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі рослинної субстанції КЗПЕР та апаратурної схеми, апробованих у промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”» (м. Харків), а також для визначення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу у формі таблеток.

**Висновки.** На основі проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних досліджень щодо обґрунтування вибору допоміжних речовин для таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого, запропоновано раціональний склад та оптимальну технологію виробництва зазначеного фітопрепарату в промислових умовах.

**Ключові слова:** допоміжні речовини; технологія; таблетки; калини звичайної плодів екстракт рідкий; фармакотехнологічні властивості

А. О. Yaroshenko<sup>1</sup>, O. S. Shpychak<sup>1</sup>, O. A. Ruban<sup>2</sup>, H. D. Slipchenko<sup>2</sup>, Ye. A. Bezrukaviy<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### The substantiation for the choice of excipients in the composition of “Viburnicor” tablets and the technology of their production

**Aim.** To substantiate the choice of excipients in order to manufacture tablets with cardioprotective and membrane-stabilizing effects based on the *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE).

**Materials and methods.** The study subject is a liquid extract developed on the basis of *Viburnum opulus L.* and its excipients approved for medical use. Organoleptic, physicochemical and pharmacotechnological research methods were used in the study. Statistical processing of the data obtained was carried out according to generally accepted statistical methods using Excel (MS Office 2019) and Statistica 8.0 (StatSoftInc., USA). The data obtained were analyzed using the methods of variation statistics. The acceptable significance level was  $p < 0.05$ .

**Results and discussion.** According to the results of the tests conducted, the pharmacotechnological properties of 8 test samples of masses for tablets with VOFLE were studied, their indicators for disintegration, fluidity and pressability were determined; based on them, the rational composition of tablets under the conditional name “Viburnicor” was substantiated. Drafts of technological regulations were developed, considering the technological equipment of the production site of the workshop in the conditions of the Pharmaceutical Company “Zdorovyie” LLC (Kharkiv). The results of the experimental studies were used to develop a flowchart of the technological process for manufacturing the cardioprotective and membrane-stabilizing tablets based on the plant substance VOFLE and a hardware scheme tested in industrial conditions at Pharmaceutical Company “Zdorovyie” LLC (Kharkiv), as well as to establish controlled technological parameters for each stage of the technological process of manufacturing the medicine developed in the form of tablets.

**Conclusions.** As a result of the pharmacotechnological and physicochemical studies conducted to substantiate the choice of excipients for cardioprotective and membrane-stabilizing tablets based on the *Viburnum opulus* fruit liquid extract, the rational composition and optimal technology for manufacturing the herbal medicine developed in industrial conditions of domestic drug production have been proposed.

**Keywords:** excipients; technology; tablets; *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE); pharmacotechnological properties

**Вступ.** У сучасних умовах серцево-судинні захворювання є однією з головних причин смертності в Україні та за її межами, що складає близько 67 % від загальної кількості [1-3]. Ризик патологій серцево-судинної системи збільшується з віком, зокрема для чоловіків він становить близько 45 років і старше, а для жінок – 55 років і старше [4].

Згідно із сучасними даними літературних джерел, лікарська рослинна сировина містить багатокомпонентний склад біологічно активних сполук, які забезпечують їй широкий спектр фармакотерапевтичної дії. Загалом у переліку складників, що входять до складу ЛРС, близько 4 тис. природних сполук антиоксидантної дії, які в комплексі з вітамінами, амінокислотами (метіонін, глутамінова кислота, цистеїн) та мінералами (цинк, мідь, марганець, селен, германій) складають низькомолекулярну систему антиоксидантного захисту, що забезпечує превентивну та реабілітаційну дію в разі серцево-судинних патологій, усуваючи із цим їх метаболічні зміни [5, 6].

Однією з перспективних рослинних субстанцій, яку з успіхом можна використовувати у складі фітопрепаратів з метою профілактики та лікування серцево-судинних захворювань, є калини звичайної плодів екстракт рідкий (КЗПЕР), який одержали науковці Національного фармацевтичного університету (м. Харків) шляхом екстракції плодів калини звичайної водо-етанольною сумішшю [7].

**Метою роботи** є обґрунтування вибору допоміжних речовин для одержання таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії, розроблених на основі калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР).

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження є розроблений на основі калини звичайної плодів (*Viburnum opulus L.*) екстракт рідкий [7] та дозволені до медичного застосування допоміжні речовини. У роботі використали органолептичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні (плинність, стійкість до роздавлювання, розпадання) методи дослідження [11]. Статистичну обробку отриманих даних виконували за загальноприйнятими методами статистики із використанням Excel (MS Office 2019) та програми Statistica 8,0 (StatSoftInc., США). Отримані дані аналізували з використанням методів варіаційної статистики. Прийнятний рівень значущості  $p < 0,05$  [8].

**Результати та їх обговорення.** У попередніх дослідженнях було обрано найбільш прийнятний носій для рослинної субстанції КЗПЕР з метою введення її до складу маси для таблетування [9]. Дослідження було спрямовано на вибір оптимальних допоміжних речовин (ДР) для покращення пресованості та плинності експериментальних зразків з КЗПЕР. Критерієм вибору ДР було прийнято наявність поліфункціональних властивостей, а саме, можливість покращення сили зчеплення частинок та зниження їх тертя між собою. З цієї метою було використано такі речовини: Flowlac 100, Tablettose® 80, Cellactose 80 та Prosolv SMCC 90.

З метою обґрунтування найбільш раціонального складу допоміжних речовин у складі розроблених таблеток для проведення фармакотехнологічних випробувань було виготовлено 8 тест-зразків мас для таблетування з КЗПЕР. Склад та фармакотехнологічні властивості таблеток (плинність, стійкість до роздавлювання та розпадання) наведено в табл. 1.

Кількість фітосубстанції КЗПЕР у складі зразків становила 0,400 мл на одну таблетку, що дорівнює 0,038 г у перерахунку на суху речовину [10]. У результаті було отримано таблетки масою 0,34 г та діаметром 9 мм. Вагу таблетки розраховували за сухими речовинами. Також до складу таблетованої ЛФ було введено наповнювачі та як ковзну речовину кальцію стеарат у кількості 1 %. Таблетки отримували методом прямого пресування за тиску пресування 200 МПа.

Дані табл. 1 свідчать, що найбільш прийнятні показники щодо розпадання належать тест-зразкам складів, що містять Cellactose 80 та Prosolv SMCC 90 у поєднанні з Syloid XDP 3050, однак час їх розпадання перебував на верхній межі вимог, що висувають до таблеток, не вкритих оболонкою (згідно з вимогами ДФУ – не більше 15 хв) [11]. Показники плинності та пресованості із цим залишались задовільними, однак у процесі таблетування спостерігали підлипання маси до пуансонів та затирання на боковій поверхні таблеток.

З даних наукових джерел відомо, що силоїди здебільшого використовують як допоміжні речовини, які здатні запобігати прилипанню маси до пуансонів, зменшувати між ними тертя та покращувати плинність [12]. Тому було проведено випробування щодо впливу додаткової кількості Syloid XDP 3050 на процес пресування зразків № 3 та № 4, а також досліджено показники плинності експериментальних таблеток сумішей. З цієї метою до маси для таблетування додатково вводили Syloid XDP 3050 у кількості 1,0–8,0 % та визначали його вплив на зовнішній вигляд таблеток та на плинність досліджуваної маси. Отримані результати наведено на рис. 1.

Результати, зазначені на рис. 1, свідчать про те, що введення додаткової кількості Syloid XDP 3050 значно покращує плинність мас для таблетування. Найбільш прийнятні показники має склад № 3. Уведення Syloid XDP 3050 у кількості 4 % до складу маси для таблетування значно покращувало плинність, однак подальше підвищення його вмісту не призводило до значного підвищення показника плинності, а лише збільшувало масу таблетки. Тому до складу таблеток додатково було введено Syloid XDP 3050 у кількості 0,014 г.

Одержані результати дозволяють висувати про те, що силікагель Syloid XDP 3050 можна двоетапно вводити до складу суміші як глідант. За такого способу введення він значно запобігає прилипанню речовини та покращує органолептичні властивості отриманих таблеток, поверхня яких не має ознак налипання таблеткової маси до пуансонів у процесі

Склад дослідних тест-зразків та їхні фармакотехнологічні характеристики

№ п/п	Склад таблеткових мас, г	Плинність, с	Стійкість до роздавлювання, Н	Розпадання, хв
1	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Tablettose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	29,5±1,8	60±2,2	14,2±0,74
2	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Flowlac 100 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	28,2±1,5	54±1,8	15,4±0,72
3	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Cellactose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	26,5±1,3	70±3,1	13,7±0,74
4	КЗПЕР – 0,0380 Syloid XDP 3050 – 0,2000 Prosolv SMCC 90 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	25,5±1,2	75±3,1	13,9±0,74
5	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Prosolv SMCC 90 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	33,5±3,0	58±2,2	16,5±0,64
6	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Tablettose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	35,2±3,0	55±1,8	15,1±0,62
7	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2000 Flowlac 100 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	36,3±7,0	52±3,1	15,4±0,64
8	КЗПЕР – 0,0380 Syloid® 244 – 0,2100 Cellactose 80 – 0,0986 Кальцію стеарат – 0,0034 – 0,3400	32,5±7,0	65±3,1	16,3±0,74

пресування. Також Syloid XDP 3050 здатний усувати статичний заряд, що також суттєво покращує плинність таблеткової маси.

На наступному етапі, зважаючи на незадовільні показники часу розпадання, вирішили увести до складу тест-зразка розпушувальну речовину – натрій кроскармелозу як високомолекулярну сполуку гідрофільного характеру, здатну до швидкого водопоглинання та набухання зі значним збільшенням об'єму, в присутності добре розчинної речовини Prosolv SMCC 90. Було виготовлено зразки, що містять різні концентрації натрію кроскармелози від 0,5 % до 5,0 %, а саме: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5 та 5,0 %.

З рис. 2 видно, що вже за наявності розпушувача в кількості 2,5 % процес розпадання таблеток значно

покращується, бо час розпадання складає близько 7 хв. За збільшення концентрації натрію кроскармелози до 3,0 % час розпадання маси зменшувався до 6 хв, однак подальше збільшення її кількості не призводило до суттєвого зменшення часу розпадання таблеток, тому вирішили ввести до складу маси для таблетування розпушувач у концентрації 3 %.

Отже, за результатами проведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень було обґрунтовано раціональний склад фармацевтичної композиції у формі таблеток під умовною назвою «Ві-бурнікор», розробленої на основі рослинної субстанції КЗПЕР та дозволених до медичного застосування допоміжних речовин, мг: КЗПЕР – 0,0380; Syloid XDP 3050 – 0,2140; Prosolv SMCC 90 – 0,0840; натрію кроскармелоза – 0,0105; кальцію стеарат – 0,0035.

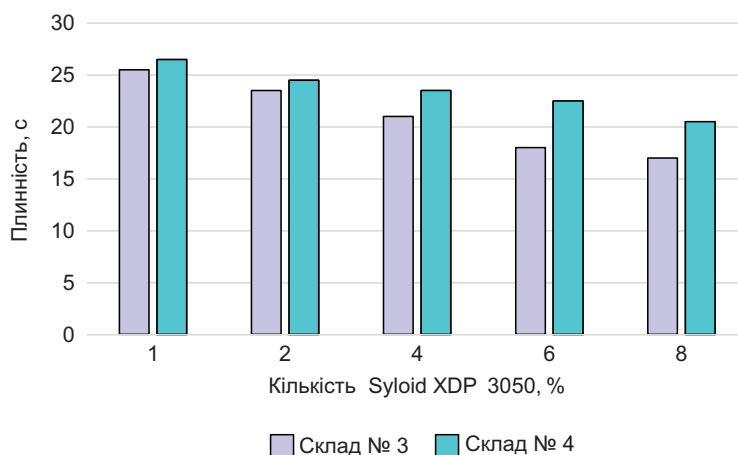


Рис. 1. Залежність плинності від кількості Syloid XDP 3050

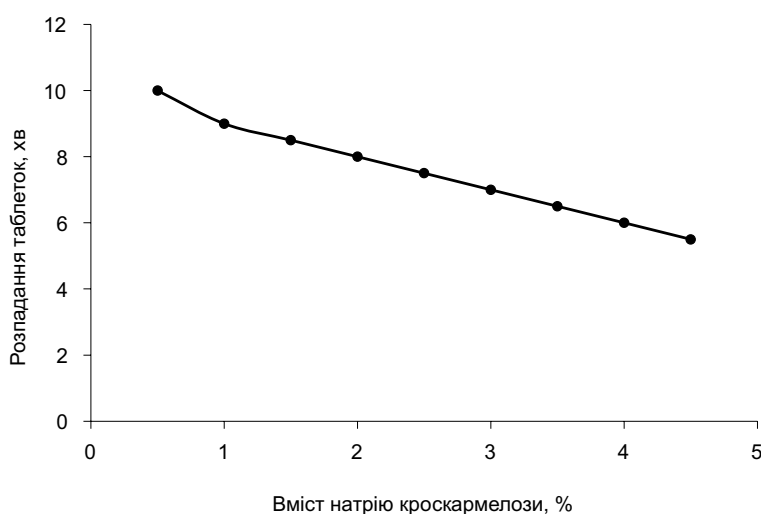


Рис. 2. Залежність розпадання таблеток від кількості натрію кроскармелози

Загальна маса таблетки за такого співвідношення активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин складає 0,35 г.

Вибираючи найбільш оптимальну технологію виробництва таблеток «Вібурнікор», зважали на фізико-хімічні та технологічні властивості АФІ та ДР, їхні кількісні характеристики у складі досліджуваного препарату, стійкість до дії факторів навколишнього середовища тощо. На основі проведених експериментальних досліджень запропоновано оптимальну технологію та порядок введення складників препарату з урахуванням технологічного обладнання.

Технологічний процес виготовлення таблеток передбачає такі стадії: підготовка сировини (просіювання та зважування сировини); отримання порошку з КЗПЕР (змішування); одержання маси для таблетування (просіювання та відважування компонентів, опудрення, додавання Syloid XDP 3050 у кількості 4 %); таблетування та знепилення; фасування та пакування таблеток (фасування таблеток у блістери, пакування блістерів у пачки та ящики).

На основі запропонованої технології розроблено технологічну блок-схему виробництва таблеток «Вібурнікор» у промислових умовах з постадійним описом технологічних стадій їх виробництва (рис. 3).

Апаратну схему технологічного процесу виготовлення таблеток «Вібурнікор», апробовану в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»» (м. Харків), наведено на рис. 4.

Технологічний процес одержання таблеток «Вібурнікор» складається із 7 стадій.

Стадія 1. Підготовка сировини.

Технологічні серії формують відповідно до корисного об'єму змішувача. Майстер розраховує кількість інгредієнтів згідно з робочим прописом та формує необхідну кількість складників у ємності: калини звичайної плодів екстракту рідкого, Syloid XDP 3050, Prosolv SMCC 90, натрію кроскармелози та кальцію стеарату. Після зважування сировину просіюють. Збірники з отриманою просіяною сировиною маркують етикетками із зазначенням отриманої кількості сировини, номера операції та серії, дати, прізвища та ініціалів апаратника і транспортують на стадію 3 «Приготування таблеткової маси».

Стадія 2. Отримання порошку з калини звичайної плодів екстракту рідкого.

Отримання порошку проводять у змішувачі з лопатями, що обертаються. Перед завантаженням сировини у змішувач проводять контрольне зважування просіяної сировини. У ємність змішувача завантажують

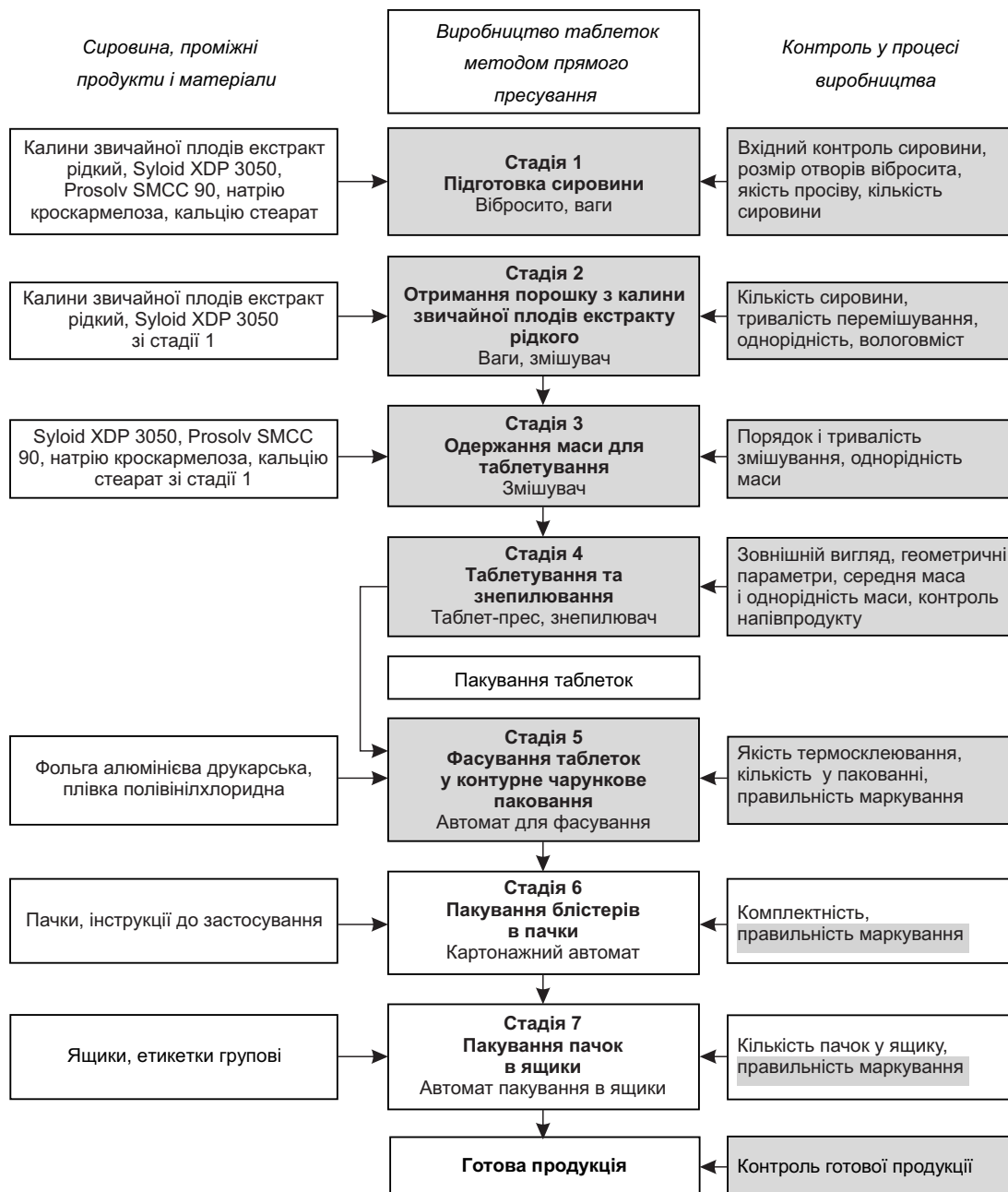


Рис. 3. Технологічна схема виробництва таблеток «Вібурнікор»

Syloid XDP 3050, на який розприскують екстракт рідкий частинами за перемішування протягом  $(30 \pm 3)$  хвилин до отримання однорідної суміші. Далі суміш вивантажують у збірник і передають на стадію 3.

Стадія 3. Одержання маси для таблетування.

У змішувач до отриманого порошку додають попередньо зважені речовини: Prosolv SMCC 90, Syloid XDP 3050, натрію кроскармелозу та кальцію стеарат. Речовини додають покроково, як прописано в нормативній документації. Під час перемішування контролюють швидкість обертання мішалки змішувача та час опудрювання. Після закінчення процесу контролер відділу контролю якості відбирає проби для аналізу. Після отримання позитивних результатів приймач маркують із зазначенням найменування суміші, номери серії, зміни, часу початку та закінчення операції, дати, прізвища та ініціалів і підпису

апаратника, майстра та транспортують на стадію 4 «Таблетування та знепилювання».

Стадія 4. Таблетування та знепилювання.

Одержану масу пресують на роторному таблетковому пресі, який, окрім пресування таблеток, проводить їх знепилювання та визначає середню масу таблетки автоматично. Масу для таблетування завантажують у бункер таблеткового пресу, у який попередньо встановлено прес-інструмент для отримання таблеток діаметром 9 мм. Необхідну масу таблетки задають на пульті керування. Далі проводять таблетування та знепилювання таблеток, які надходять у збірник. Контроль напівпродуктів проводять згідно з технологічною схемою виробництва за відповідними специфікаціями. Знепилені таблетки у збірнику передають на стадію «Фасування таблеток у контурне чарункове пакування».

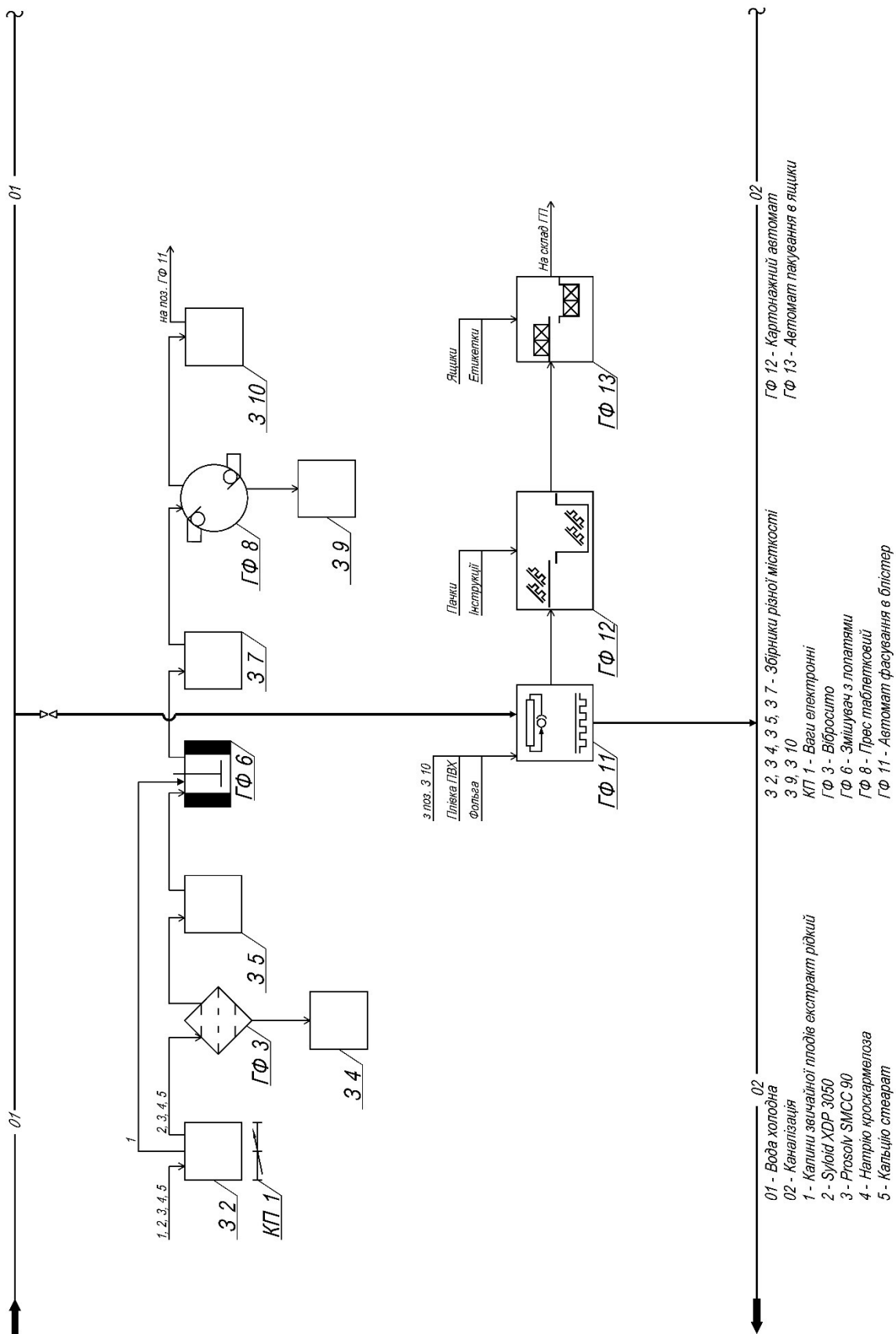


Рис. 4. Апаратурна схема виробництва таблеток «Вібурнікор» у промислових умовах

Стадія 5. Фасування таблеток у контурне чарункове пакування.

Зі збірника вивантажують таблетки у бункер блістерного автомата, встановлюють бобіни фольги алюмінієвої і плівки полівінілхлоридної. Перевіряють правильність маркування на фользі і штампі блістерної машини. Проводять фасування таблеток у контурно-чарункове пакування (блістер) по 20 штук, контролюючи кількість таблеток у блістері, температуру барабану формування комірок та термосклеювання. Отримані блістери за допомогою транспортера передають до картонажного автомата на стадію 6 «Пакування блістерів у пачки».

Стадія 6. Пакування блістерів у пачки.

Блістери з таблетками разом з інструкцією до використання пакують у пачки на картонажному автоматі. Із цим контролюють комплектність пачки та правильність маркування на пачці та інструкції з медичного застосування відповідно до оригінального макета. Пачки з блістерами за допомогою транспортера передають до автомата пакування пачок у ящики.

Стадія 7. Пакування пачок у ящики.

Пакування пачок відбувається автоматично в ящики з гофрокартону, на торцевий бік якого наклеюють групову етикетку.

Проводять контроль комплектності ящика.

Отриману готову продукцію передають на карантинне зберігання. Відділ контролю якості проводить повний аналіз якості отриманих зразків відповідно до вимог розробленої нормативної документації (МКЯ).

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отже, на підставі одержаних та статистично оброблених результатів проведених фармакотехнологічних та фізико-хімічних експериментальних досліджень запропоновано раціональний склад та оптимальну технологію виробництва таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», розроблених на основі рослинної субстанції КЗПЕР методом прямого пресування з додаванням допоміжних речовин, дозволених для медичного застосування: КЗПЕР, Syloid XDP 3050, Prosolv SMCC 90, натрію кроскармелооза, кальцію стеарат. Розроблено проекти технологічного регламенту з огляду на технологічне обладнання виробничої дільниці цеху в умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків).

Результати експериментальних досліджень використали для розробки блок-схеми технологічного процесу виробництва таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії на основі рослинної субстанції КЗПЕР та апаратурної схеми, апробованих в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”» (м. Харків), а також для визначення контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого лікарського засобу у формі таблеток.

Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень щодо каліни звичайної плодів екстракту рідкого та таблеток «Вібурнікор», розроблених на його основі, для створення нових вітчизняних лікарських засобів кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020. Vol. 396, № 10258. P. 1135-1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
- Nascimento B. R., Brant L. C., Moraes D. N., Ribeiro A. L. Global health and cardiovascular disease. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 1743-1749. DOI: 10.1136/heartjnl-2014-306026.
- Townsend N. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, № 42. P. 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
- Немченко А. С., Назаркіна В. М., Куриленко Ю. Є. Оцінка стану фармацевтичної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання за результатами частотного аналізу призначень лікарських засобів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2018. Т. 4, № 3. С. 20-26. DOI: 10.24959/sphhcj.18.120.
- The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases / L. Ciumărnean et al. *Molecules*. 2020. Vol. 25, 4320. DOI: 10.3390/molecules25184320.
- Thomford N., Senthilane D., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242-2251. DOI: 10.2174/092986712800229078.
- Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю : пат. на корисну модель № 150941 Україна. № у 202106958 ; заявл. 06.12.2021 ; опубл. 11.05.2022. Бюл. № 19.
- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. 368 с.
- Ярошенко А. О., Шпичак О. С. Обґрунтування вибору носія для субстанції каліни звичайної плодів екстракту рідкого у складі таблеток «Вібурнікор». *Український журнал військової медицини*. 2023. Т. 4, № 3. С. 123-131. DOI: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-123.
- Ярошенко А. О., Міщенко О. Я., Шпичак О. С. Мембраностабілізуючі властивості каліни звичайної плодів екстракту рідкого та кардіопротекторна дія таблеток на його основі. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 71-78. DOI: 10.24959/nphj.23.118.
- Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Допов. 3. Харків : «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 416 с.
- SYLOID® mesoporous silica: Multifunctional excipients. 2023 W. R. Grace & Co.-Conn. URL: <https://grace.com/products/syloid-silica/>

## REFERENCES

1. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. (2020). *The Lancet*, 396, 10258, 1135-1159. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31404-5.
2. Nascimento, B. R., Brant, L. C., Moraes, D. N., Ribeiro, A. L. (2014). Global health and cardiovascular disease. *Heart*, 100, 1743-1749. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306026.
3. Townsend, N. (2016). Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *European Heart Journal*, 37, 42, 3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334.
4. Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M., Kurylenko, Yu. Ye. (2018). Otsinka stanu farmatsevtichnoi dopomohy khvorym na sertsevo-sudynni zakhvoriuvannya za rezultaty chasotnoho analizu pryznachen likarskykh zasobiv. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 4, 3, 20-26. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.120>.
5. Ciumărmean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ș. C., Răchișan, A. L., Negrean, V. et al. (2020). The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules*, 25, 4320. doi:10.3390/molecules25184320.
6. Thomford, N., Senthebane, D., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A. (2012). Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Current Medicinal Chemistry*, 19 (14), 2242-2251. doi: 10.2174/092986712800229078.
7. Shpychak, O. S., Yaroshenko, A. O., Hvorost, O. P., Skrebtsova, K. S. (2006) Pat. for utility model No. 150941 Ukraine, IPC51.
8. Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., Hureieva, S. M. (2008). Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii.
9. Yaroshenko, A. O., Shpychak, O. S. (2023). Justification of the choice of the carrier for the substance of viburnum opulus fruit liquid extract in the composition of tablets «Viburnikor». *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4 (3), 123-131. doi: 10.46847/ujmm.2023.3(4)-123.
10. Yaroshenko, A. O., Mishchenko, O. Ya., Shpychak, O. S. (2023). Membrane-stabilizing properties of Viburnum opulus fruit liquid extract and cardioprotective effect of tablets based on it. *News of Pharmacy*, 2 (106). P. 71-78. doi: 10.24959/nphj.23.118.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2018) / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Dopov. 3. Kharkiv.
12. SYLOID® mesoporous silica: Multifunctional excipients. 2023 W. R. Grace & Co.-Conn. Available at: <https://grace.com/products/syloid-silica/>.

## Відомості про авторів:

Ярошенко А. О., аспірантка кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [alina.yaroshenko1989@gmail.com](mailto:alina.yaroshenko1989@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Шпичак О. С., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації та економіки, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Рубан О. А., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Сліпченко Г. Д., доктор фармацевтичних наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [galinaslipchenko@ukr.net](mailto:galinaslipchenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Безрукавий Є. А., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [genyab3@gmail.com](mailto:genyab3@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>

## Information about authors:

Yaroshenko A. O., postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [alina.yaroshenko1989@gmail.com](mailto:alina.yaroshenko1989@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4054-6206>

Shpychak O. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy and Economics, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Ruban O. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), 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](mailto:ruban_elen@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Slipchenko G.D., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), associate professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [galinaslipchenko@ukr.net](mailto:galinaslipchenko@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

Bezrukaviy Ye. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), assistant professor of the Department of Technologies of Pharmaceutical preparations, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [genyab3@gmail.com](mailto:genyab3@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-9788>

Надійшла до редакції 06.12.2023 р.

Л. А. Фуклева<sup>1</sup>, О. О. Салій<sup>2</sup>, О. П. Баула<sup>2</sup>, Л. О. Пучкан<sup>1</sup>, О. В. Гречана<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

<sup>2</sup> Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

## Методи математичного планування експерименту та їх використання для розробки складу мазі з ефірною олією чабрецю звичайного для вагінального застосування

Одним із найважливіших фармацевтичних факторів є допоміжні речовини, їхня природа та кількість, що дозволяють підвищити фармакологічну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями і видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини. Варіабельність або варіація кількості допоміжних речовин і використання різних допоміжних речовин з однаковою передбачуваною функціональністю можуть ускладнювати ступінь вивільнення та біодоступність лікарських засобів. Використання математичних методів на стадії планування експерименту забезпечує скорочення загальної кількості дослідів та отримання достовірних результатів.

**Метою роботи** було вивчити найбільш використовувані види математичного планування експерименту та відібрати найприйнятнішу модель для розробки оптимального складу вагінальної мазі з ефірною олією чабрецю звичайного.

**Результати та їх обговорення.** Для розробки оптимального складу мазі було використано 10 основ, які містили різні допоміжні речовини (factor A), та 6 допоміжних речовин як емульгатор (factor B). Концентрація ефірної олії чабрецю складала 5 % у всіх зразках. Критерієм вибору оптимального складу обрано ступінь вивільнення тимолу в дослідженні *in vitro* методом рівноважного діалізу. Вибір допоміжних речовин для розробки м'якої лікарської форми проведено із застосуванням методу апіорного ранжирування, тому що як основи, так і емульгатори були найбільш використовувані у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування.

**Висновки.** Визначено міру впливу кожного фактора та побудовано ряди критеріїв Дункана за кожним із них – за фактором А:  $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$ ; за фактором В:  $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$ . На підставі математичного планування експерименту визначено мазеву основу та емульгатор для розробки складу вагінального гелю з олією чабрецю звичайного.

**Ключові слова:** математичне планування експерименту, біофармацевтичні фактори, двофакторний експеримент, дисперсійний аналіз

L. A. Fukleva<sup>1</sup>, O. O. Saliy<sup>2</sup>, O. P. Baula<sup>2</sup>, L. A. Puchkan<sup>1</sup>, O. V. Hrechana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

<sup>2</sup> Kyiv National University of Technologies and Design

### Methods of mathematical planning of the experiment and their use in the development of the composition of an ointment with the thyme essential oil for vaginal application

One of the most important pharmaceutical factors is excipients, their nature and quantity, which increase the pharmacological activity and safety of APIs by creating dosage forms that are optimal in composition, properties, and type, and/or by changing the chemical modification of the molecule responsible for the pharmacological effect of the active substance. Variability or variation in the number of excipients and the use of different excipients with the same intended functionality can complicate the release rate and bioavailability of drugs. The use of mathematical methods at the stage of the experiment planning reduces the total number of experiments and at the same time provides reliable results.

**Aim.** To study the most used types of mathematical planning of the experiment, and select the most acceptable model for developing the optimal composition of a vaginal ointment with the thyme (*Thymus vulgaris* L.) essential oil.

**Results and discussions.** To develop the optimal composition of the ointment, 10 bases containing various excipients (factor A) and 6 excipients as an emulsifier (factor B) were used. The concentration of the thyme essential oil was 5 % in all samples. The degree of thymol release in the *in vitro* study using the equilibrium dialysis method was chosen as the criterion for choosing the optimal composition. The selection of excipients for the development of a soft dosage form was carried out using the method of the *a priori* ranking since both bases and emulsifiers were selected as the most widely used in the pharmaceutical technology, with known characteristics, safety profile, application experience.

**Conclusions.** The degree of influence of each factor has been determined, and the series of Duncan's test have been constructed for each factor – by factor A:  $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$ , and by factor B:  $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$ . Based on the mathematical planning of the experiment, an ointment base and an emulsifier for developing the composition of a vaginal gel with the thyme oil have been determined.

**Keywords:** mathematical planning of an experiment; biopharmaceutical factors; two-factor experiment; variance analysis

**Вступ.** Необхідність вивчення впливу специфічних біофармацевтичних факторів лікарських засобів (допоміжні речовини, лікарська форма, технологія виготовлення тощо) на їхню ефективність і побічну дію доведено численними експериментальними дослідженнями *in vitro* та подальшими клінічними дослідженнями *in vivo* [1, 2]. Одним із найважливіших фармацевтичних факторів є допоміжні речовини, їхня природа та кількість, що дозволяють підвищити лікувальну активність і безпеку АФІ шляхом створення оптимальних за складом, властивостями і видом лікарських форм та/або шляхом зміни хімічної модифікації молекули, яка відповідає за фармакологічну дію активної речовини [3]. Вибір біофармацевтичних факторів у плануванні технологічних досліджень є важливим завданням фармацевтичної розробки лікарських засобів, труднощі виконання якого полягають у необхідності якомога повніше охопити різні фактори, що впливають на якість і ефективність розроблюваного лікарського засобу [4]. Зазвичай спостерігаємо надмірність вибору допоміжних речовин, що своєю чергою ускладнює проведення експерименту та часто призводить до значних похибок, помилкових висновків, невиправданих витрат часу та ресурсів [5]. Варіабельність або варіація допоміжних речовин і використання різних допоміжних речовин з однаковою передбачуваною функціональністю можуть ще більше ускладнити їхній вплив на біодоступність препаратів [6]. Незавжди ефективним буває і попередній аналіз вивчення джерел літератури, бо тут можлива недооцінка послідовності у вивченні окремих змінних або особливостей їх взаємодії.

На початку двадцятого століття поширилась концепція застосування статистичного аналізу на етапах планування дослідження, а не наприкінці експерименту. Розробку рецептури переважно здійснювали за допомогою досліджень «Один фактор за раз» (One Factor At a Time – OFAT). Серед різних підходів до математичного моделювання саме проектування експериментів (Design of Experiments – DoE) широко використовують для реалізації концепції Quality by Design (QbD) як у дослідницьких, так і в промислових умовах [7]. DoE – це структурований та організований метод для визначення взаємозв'язків між вхідними факторами ( $x_i$  – незалежні змінні), що впливають на одну або декілька вихідних відповідей ( $y$  – залежні змінні), через створення математичних моделей ( $y = f(x_i)$ ) [8].

Для скорочення кількості рішень з вибору біофармацевтичного фактора і прийняття правильного з них необхідно визначити на підставі глибокого аналізу об'єкта моделювання відповідні обмеження та мати надійну вихідну інформацію. Одним з актуальних питань стосовно обробки даних наукових досліджень у фармації, що потребує розв'язання, є ідентифікація математичних моделей систем з двома залежними кількісними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом суміші та фіксується на певному рівні [9]. Для досліджень рекомендовано використовувати математичне планування

експерименту (МПЕ), що становить структурований, організований метод визначення взаємозв'язку між факторами вибору складу і технології та ефективністю лікарського засобу (ступінь вивільнення з лікарської форми, біодоступність), що впливають на якість готової продукції.

**Мета роботи** – вивчити найбільш використовувані види математичного планування експерименту, відібрати найприйнятніший для розробки оптимального складу вагінальної мазі з ефірною олією чебрецю звичайного.

**Матеріали та методи.** Аналіз та вибір дизайну досліджень з використанням математичного планування експерименту для створення лікарських засобів проведено із застосуванням методів інформаційного пошуку та аналізу даних наукової літератури.

Методичний підхід до розв'язання завдань із застосуванням математичної моделі розглянуто на прикладі розробки оптимального складу мазі з ефірною олією чебрецю звичайного для вагінального застосування.

Склад мазевих композицій розробляли із застосуванням зразків активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) ефірної олії чебрецю звичайного, виділеної з повітряно-сухої рослинної сировини – трави чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.). Заготовляли лікарську сировину в південних регіонах України під час масового цвітіння (червень – серпень 2020 р.), відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2.0. Сушили траву в сушильній шафі Termolab СНОЛ 24/350 (Україна) за  $t = 30\text{--}35^\circ\text{C}$  протягом 3 год, сировину розташовували тонким шаром до 3 см. Ефірну олію чебрецю звичайного отримували методом гідродистиляції згідно з методикою ДФУ.

Для розробки оптимального складу мазі було використано допоміжні речовини як мазеві основи (фактор А):  $a_1$  – вазелін,  $a_2$  – олія соняшникова,  $a_3$  – гліцерин : вазелін (6:1),  $a_4$  – МЦ + гліцерин,  $a_5$  – ПЕО<sub>400</sub> : ПЕО<sub>1500</sub>,  $a_6$  – Проксанол-268 + пропіленгліколь,  $a_7$  – вазелін + ланолін,  $a_8$  – вазелін + олія соняшникова,  $a_9$  – твердий жир + вода очищена,  $a_{10}$  – ланолін + вода очищена. На підставі ретельного вивчення емульгаторів було відібрано найбільш використовувані у фармацевтичній технології речовини для розробки вагінальної мазі. Отже, емульгатори (фактор В):  $b_1$  – Твін-80 (5 %),  $b_2$  – Емульгатор Т-2 (5 %),  $b_3$  – без емульгатора (0 %),  $b_4$  – віск емульсійний (3 %),  $b_5$  – віск бджолиний (5 %),  $b_6$  – натрію альгінат (2 %). Концентрація ефірної олії чебрецю складала 5 % у всіх зразках. У всіх досліджуваних мазевих композиціях не було виявлено розшарування за умов підвищеної температури та центрифугування. Склади вагінальних мазевих композицій наведено в табл. 1.

Критерієм вибору оптимального складу обрано ступінь вивільнення діючої речовини (тимолу) в дослідженні *in vitro*. Вивільнення тимолу з вагінальних мазей вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським [10] за температури  $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$  через целюфанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан»

Склад вагінальних мазевих композицій з ефірною олією чебрецю

factor B \ factor A	Основи-носії									
	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	a <sub>4</sub>	a <sub>5</sub>	a <sub>6</sub>	a <sub>7</sub>	a <sub>8</sub>	a <sub>8</sub>	a <sub>10</sub>
b <sub>1</sub>	a <sub>1</sub> b <sub>1</sub>	–	–	–	–	–	–	–	–	–
b <sub>2</sub>	–	a <sub>2</sub> b <sub>2</sub>	a <sub>3</sub> b <sub>2</sub>	–	–	–	–	–	–	–
b <sub>3</sub>	–	–	–	a <sub>4</sub> b <sub>3</sub>	a <sub>5</sub> b <sub>3</sub>	a <sub>6</sub> b <sub>3</sub>	–	–	–	–
b <sub>4</sub>	–	–	–	–	–	–	a <sub>7</sub> b <sub>4</sub>	–	–	–
b <sub>5</sub>	–	–	–	–	–	–	–	a <sub>8</sub> b <sub>5</sub>	a <sub>9</sub> b <sub>5</sub>	–
b <sub>6</sub>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	a <sub>10</sub> b <sub>6</sub>

в станції з дифузійними осередками Франца (виробник PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище з огляду на розчинність тимолу використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Кількість тимолу, вивільненого в діалізне середовище, визначали титриметричним (броматометричним) методом відповідно до вимог ДФУ [11].

Константу швидкості вивільнення тимолу із мазевих композицій розраховували за формулою:

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}, \quad (1)$$

де K – константа вивільнення, хв<sup>-1</sup>;

t – час вивільнення, хв;

C<sub>0</sub> – вивільнена кількість тимолу із мазі, мг;

C<sub>t</sub> – вивільнена кількість тимолу із мазі за проміжок часу t, мг.

Період напіввивільнення тимолу із мазевих композицій розраховували за формулою:

$$T_{50\%} = \frac{0,693}{K}, \quad (2)$$

де T<sub>50%</sub> – період напіввивільнення, хв;

K – константа вивільнення, хв<sup>-1</sup> [171].

Отримані результати обробляють за допомогою інтегрованого пакету обробки статистичних даних Statistica (StatSoft, Inc.) як найбільш популярного серед статистичних програм [12].

**Результати та їх обговорення.** З'ясовано, що використання математичних методів на стадії планування експерименту забезпечує скорочення загальної кількості дослідів та отримання достовірних результатів. Розробка м'яких лікарських засобів вимагає обґрунтованого вибору допоміжних речовин як складових мазевих основ, емульгаторів, розподілу АФІ для отримання препарату з належними споживчими властивостями, стабільною сформованою структурою та гарантованою ефективністю, яку забезпечує ступінь вивільнення діючої речовини. Шляхом аналізу літературних джерел визначено математичні моделі планування експерименту для м'яких лікарських форм.

**Метод апіорного ранжирування,** зокрема метод експертних оцінок (анкетне опитування фахівців та ін.) – застосовують для обґрунтованого вибору біофармацевтичних факторів та фармацевтичних змінних. У цьому методі на підставі анкетних даних

апіорної інформації складають матриці рангів, математичними рівняннями роблять переформовування рангів, міру узгодженості за кожним фактором і аналіз результатів ранжування. Цей метод дозволяє обґрунтовано враховувати досвід, знання та інтуїцію фахівців щодо досліджуваного об'єкта [4]. Апіорний рейтинг «high» (високий) надають рандомізованим контрольованим дослідженням і «low» (низький) – спостережним дослідженням [13].

Обов'язковою в розрахунках цього методу є первинна обробка результатів опитування і переформовування рангів. На підставі математичних формул визначають перетворений ранг, що враховує результати опитування всіх інших фахівців. За допомогою рангового коефіцієнта кореляції Спірмена перевіряють адекватність первинного опитування. Потім за допомогою критерію Мізеса-Смирнової за формулою перевіряють оцінку міри узгодженості фахівців з кожного фактора. Так, переконавшись в узгодженості думок фахівців, будують діаграму рангів і на підставі ранжування висновують про збіг або відсутність такого для деяких факторів [2].

**Метод випадкового балансу** для вибору фармацевтичних факторів застосовують для розробки м'яких лікарських форм, де план експерименту складається з випадково вибраних рядків повного факторного експерименту. План експерименту побудовують або із застосуванням випадкових чисел для визначення послідовності рівнів факторів у стовпцях матриці плану, або шляхом випадкового змішування повних факторних або дробових факторних планів.

Після побудови матриці факторів і їх рівнів будують діаграми розсіювання результатів спостережень за рівнями факторів. Вони дозволяють побудувати математичні моделі процесу [1].

Різниця між середніми значеннями 1-го фактора для верхнього і нижнього рівнів визначає деякою мірою вплив фактора на параметр оптимізації. Різницю середніх значень на діаграмі розсіювання виражають через медіану.

Візуальне виявлення доміinantних факторів за величиною медіани можна замінити методом, що ґрунтується на визначенні числа «точок, що виділяються». Що більші числа «точок, що виділяються» і що більші різниці медіан, то більш значний фактор. Ефективність використання методу випадкового балансу визначається виявленням найбільш суттєвих

Таблиця 2

Порівняльна характеристика основних атрибутів методу випадкового балансу та апіорного ранжирування

Ключові напрями	Метод апіорного ранжирування	Метод випадкового балансу
Збір даних	Анкетні дані	Випадкові дані, числа
Обробка даних	Побудова матриці рангів	Побудова матриці факторів
Спосіб обробки	Математичні рівняння Коефіцієнт кореляції Спірмена Критерій Мізеса-Смирнової	Різниця між середніми значеннями 1-го фактора для верхнього і нижнього рівнів
Візуалізація	Діаграма факторів	Діаграма розсіювання результатів спостережень з медіаною

факторів і залежить від правильного вибору експериментальних рівнів. Часто після реалізації дослідів можна перейти до побудови математичної моделі процесу або наступного етапу досліджень без додаткових дослідів [14].

У табл. 2 наведено порівняльну характеристику основних атрибутів методу випадкового балансу та апіорного ранжирування.

На основі даних табл. 2 вибір допоміжних речовин для розробки м'якої лікарської форми здійснили із застосуванням методу апіорного ранжирування, тому що як основи, так і емульгатори були ті, які найбільш використовують у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування. Також визначено, що для розв'язання багатфакторних завдань фармацевтичної технології як метод апіорного ранжирування, так і метод випадкового балансу є початковими етапами досліджень. Після визначення факторів наступним етапом досліджень є застосування планів дисперсійного аналізу.

**Плани дисперсійного аналізу** (математичні куби, квадрати, паралелепіпеди) дозволяють враховувати досить велику кількість змінних факторів у матриці планування експерименту. Вони дозволяють перевірити значущість лінійних ефектів факторів, виявити наявність або відсутність взаємозв'язків між факторами, порівняти дисперсійні стосунки аналізу з табличними значеннями критерію Фішера [1, 14].

Отже, побудувавши матрицю планування експерименту і на підставі вивчення різних параметрів якості, можемо за мінімальної кількості дослідів, у мінімальні терміни і з високою достовірністю визначити

найоптимальніший склад розроблюваного лікарського засобу. Для розробки оптимального складу м'якої лікарської форми обрали математичне планування експерименту, що становить двофакторний дисперсійний аналіз з повторним числом спостережень. Як об'єкт дослідження використали ефірну олію чебрецю звичайного, мазеві основи (фактор А), емульгатори (фактор В). За результатами кожного випробування кількісного визначення тимоли, який у певний час відбору проб перейшов у середовище розчинення, визначили середні значення ( $n=3$ ) кількісного вмісту для 10 модельних зразків лікарського засобу. Матрицю планування експерименту і результати визначення кількості (%) вивільнення тимоли наведено в табл. 3.

Наступним етапом досліджень було вивчення міри впливу кожного фактора та виявлення взаємозв'язку між факторами шляхом побудування рядів критеріїв Дункана за кожним фактором. Результати математичного розрахунку дисперсійного аналізу, проведеного на підставі отриманих кількісних показників якості кожного складу, наведено в табл. 4.

Як видно з табл. 4, значення  $F_{\text{експ}}$  фактора А (вид основи) вище від  $F_{\text{табл}}$ , отже, фактор А має значний вплив на вивільнення тимоли з мазі. Значення  $F_{\text{експ}}$  фактора В (вид емульгатора) також вище від  $F_{\text{табл}}$ , отже, фактор В теж значно впливає на вивільнення тимоли із мазі. Спостерігаємо і певний вплив факторів один на одного.

Проведені розрахунки дали можливість побудувати ряд переваги критеріїв Дункана:

за фактором А:  $a_3 > a_5 > a_4 > a_6 > a_2 > a_8 > a_7 > a_{10} > a_9 > a_1$ ;

за фактором В:  $b_2 > b_3 > b_5 > b_4 > b_6 > b_1$ .

Таблиця 3

Матриця планування експерименту і результати визначення ( $n = 3$ ) вивільнення тимоли ( $y$  %) з мазевих носіїв вагінальної лікарської форми (інтервал 60 хв)

n	Склад мазевих композицій відповідно до табл. 1									
	$a_1b_1$	$a_2b_2$	$a_3b_2$	$a_4b_3$	$a_5b_3$	$a_6b_3$	$a_7b_4$	$a_8b_5$	$a_9b_5$	$a_{10}b_6$
1	10,7	22,3	28,3	22,0	26,5	22,3	21,1	21,4	13,5	15,4
2	10,0	21,5	28,0	22,5	26,0	22,1	21,1	21,1	13,2	15,5
3	10,2	22,1	28,5	22,8	26,2	21,8	21,3	21,4	13,2	15,2
Середнє значення	10,3	21,9	28,3	22,4	26,2	22,1	21,2	21,3	13,3	15,4

Результати дисперсійного аналізу з вибору оптимального складу мазі з ефірною олією чабрецю звичайного

Джерело мінливості	Сума квадратів (SS)	Число ступенів свободи (F)	Середній квадрат (MS)	F <sub>експ.</sub>	F <sub>табл.</sub> (p = 0,05)
Фактор А	565,31	8	102,31	11,4	3,9
Фактор В	341,72	2	93,45	6,3	3,3
Залишок	253,60	20	18,3		
Загальна сума	1160,63	30			

Отже, бачимо, що склад  $a_3b_2$  має найвищі показники вивільнення тимоли, що дозволяє рекомендувати цей склад основи для вагінальної мазі. Саме основа  $a_3b_2$  забезпечує швидко і повне вивільнення АФІ.

#### Висновки:

1. Визначено математичні моделі планування експерименту з вибору оптимального складу для м'яких лікарських форм, а саме: модель апріорного ранжирування, випадкового балансу й подальшого дисперсійного аналізу.

2. З'ясовано, що для розробки складу м'якої лікарської форми на початковому етапі досліджень найбільш прийнятним методом планування експерименту є метод апріорного ранжирування за умови, що застосовані допоміжні речовини є широко використовувані у фармацевтичній технології, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування. Після визначення оптимальних факторів наступним етапом досліджень є застосування планів дисперсійного аналізу.

3. Ступінь вивільнення діючої речовини тимоли визначено в дослідженнях *in vitro* методом рівноважного діалізу та з'ясовано, що фактор А від основи та фактор В від емульгатора виявляють значний вплив на вивільнення тимоли із мазі. Склад на основі комбінації гліцерин : вазелін (6:1) та Емульгатор Т-2 (5 %) мав найвищі показники вивільнення тимоли (28,3 %), тому його було обрано для вагінальної мазі.

4. Визначена значущість факторів і побудований ряд переваг за критерієм Дункана довели, що ступінь вивільнення тимоли зростає за застосування мазевих основ, що містять такі гідрофільні речовини, як гліцерин, ПЕО<sub>400</sub>, розчин МЦ тощо.

5. Математичне планування експерименту дозволило виявити вплив біофармацевтичних факторів компонентного складу на ступінь вивільнення тимоли (у %) з мазевих носіїв. Науково обґрунтовано та рекомендовано для подальших експериментальних досліджень склад маzewої основи та емульгатор для вагінальної мазі з олією чабрецю звичайного.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармацевції / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. 368 с.
2. Грошовий Т. А., Белей Н. М., Кучеренко Л. І. Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту. *Фармацевтичний часопис*. 2007. № 1. С. 21-29.
3. Пальчевська Т. А., Салій О. О., Баула О. П., Пальчевський К. В., Онишук О. М. Роль допоміжних речовин трометамолу та меглюміну при формуванні біофармацевтичних властивостей лікарських засобів різних фармакотерапевтичних груп. *Фармацевтичний журнал*. 2021. Т. 76, № 4. С. 64-75. DOI: 10.32352/0367-3057.4.21.06.
4. Грошовий Т. А., Демчук М. Б., Белей Н. М., Найда Ю. В., Павлюк Б. В. Дизайн експерименту при проведенні досліджень із створення таблетованих лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2020. № 2. С. 101-110. DOI: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.
5. Пелех І. Р., Білоус С. Б. Сучасні підходи до застосування емульгаторів та консервантів у складі дерматологічних лікарських засобів. *Фармацевтичний часопис*. 2018. № 3. С. 52-57. DOI: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453.
6. Zarnpi P., Flanagan T., Meehan E., Mann J., Fotaki N. Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *AAPS J.* 2020. Vol. 22, № 46. DOI: 10.1208/s12248-019-0406-y.
7. N Politis S., Colombo P., Colombo G., Rekkas D. M. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*. 2017. Vol. 43, № 6. P. 889-901. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291672.
8. Fukuda I., Pinto C., Moreira C., Saviano A., Lourenço F. Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018. Vol. 54. P. e01006. DOI: 10.1590/s2175-9790201800001006.
9. Кутова О. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Ковалевська І. В. Метод ідентифікації математичних моделей у двофакторних фармацевтичних дослідженнях. *Соціальна фармацевція в охороні здоров'я*. 2021. Т. 7, № 3. С. 3-11. DOI: 10.24959/sphhcj.21.227.
10. Krowczynski L., Krasowaka H. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych. *Biul. Inform. Inst. przem. pharm.* 1975. Vol. 23, № 3. S. 284-293.
11. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Харків, 2015. 1126 с.
12. Роїк М. В., Присяжнюк О. І., Денисюк В. О. Огляд програмних засобів статистичного аналізу даних. *Ефективна економіка*. 2017. № 7. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua>.
13. Goldet G., Howick J. Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*. 2013. Vol. 6, № 1. P. 50-54. DOI: 10.1111/jebm.12018.

14. Demchuk M., Chubka M., Hroshovyi T. The the method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of metformin orodispersible tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*. 2019. Vol. 11, № 3. P. 168-175. DOI: 10.22159/ijap.2019v11i3.32792.

## REFERENCES

1. Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., Hureieva, S. M. (2008). Matematychno planuvannya eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. Ternopil.
2. Hroshovyi T. A., Belei N. M., Kucherenko L. I. (2007). Optyimizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh zasobiv za dopomohoiu matematychnoho planuvannya eksperymentu. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1, 21-29.
3. Palchevska, T. A., Saliy, O. O., Baula, O. P., Palchevskyi, K. V., Onishchuk O. M. (2021). The role of excipients of trometamolium and meglumine in the formation of biopharmaceutical properties of medicinal products of various pharmacites. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 76, 4, 64-75. doi: 10.32352/0367-3057.4.21.06.
4. Hroshovyi, T. A., Demchuk, M. B., Beley, N. M., Nayda, Y. V., Pavliuk, B. V. (2020). Dyvain eksperymentu pry provedenni doslidzhen iz stvorennia tabletovanykh likarskykh zasobiv. *Farmatsevychnyi chasopys*, 2, 101-110. doi: 10.11603/2312-0967.2020.2.11204.
5. Pelekh, I. R., Bilous, S. B. (2018). Suchasni pidkhody do zastosuvannia emulhatoriv ta konservantiv u skladi dermatolohichnykh likarskykh zasobiv. *Farmatsevychnyi chasopys*, 3, 52-57. doi: 10.11603/2312-0967.2018.3.9453.
6. Zarnpi, P., Flanagan, T., Meehan, E., Mann, J., Fotaki, N. (2020). Biopharmaceutical Understanding of Excipient Variability on Drug Apparent Solubility Based on Drug Physicochemical Properties. Case Study: Superdisintegrants. *AAPS J.* 22, 46. doi: 10.1208/s12248-019-0406-y.
7. N Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., M Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug development and industrial pharmacy*, 43, 6, 889-901. doi: 10.1080/03639045.2017. 1291672.
8. Fukuda, I., Pinto, C., Moreira, C., Saviano, A., Lourenço, F. (2018). Design of Experiments (DoE) applied to Pharmaceutical and Analytical Quality by Design (QbD). *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54 (spe), e01006. doi: 10.1590/s2175-9790201800001006.
9. Kutova, O., Sahaidak-Nikitiuk, R., Kovalevska, I. (2021). The method for identification of mathematical models in two-factor pharmaceutical research. *Social Pharmacy In Health Care*, 7, 3, 3-11. doi: 10.24959/sphhcj.21.227.
10. Krowczynski, L., Krasowaka H. (1975). Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych. *Biul. Inform. Inst. przem. Pharm*, 23, 3. 284-293.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2015). / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv.
12. Roik, M. V., Prysiazniuk, O. I., Denysiuk, V. O. (2017). Ohliad prohramnykh zasobiv statystychnoho analizu danykh. *Efektivna ekonomika*, 7. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua>.
13. Goldet, G., Howick, J. (2013). Understanding GRADE: an introduction. *Journal of evidence-based medicine*, 6, 1, 50-54. doi: 10.1111/jebm.12018.
14. Demchuk, M., Chubka, M., Hroshovyi, T. (2019). The the method of random balance for studying the influence of excipients' quantities on technological parameters of metformin orodispersible tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11, 3, 168-175. doi: 10.22159/ijap.2019v11i3.32792.

### Відомості про авторів:

Фуклева Л. А., кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. E-mail: [fuklevala@ukr.net](mailto:fuklevala@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

Салій О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: [saliy.oo@knuud.edu.ua](mailto:saliy.oo@knuud.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

Баула О. П., кандидат хімічних наук, доцент кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну. E-mail: [baulapharma@gmail.com](mailto:baulapharma@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>

Пучкан Л. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4338-6268>

Гречана О. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1756-6372>

### Information about authors:

Fukleva L. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior lecturer of the Department of Pharmacy Management, Economics and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. E-mail: [fuklevala@ukr.net](mailto:fuklevala@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>

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

Baula O. P., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design. E-mail: [baulapharma@gmail.com](mailto:baulapharma@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4305-6517>

Puchkan L. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Drug Technology, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. E-mail: [Dom\\_doctor@bigmir.net](mailto:Dom_doctor@bigmir.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4338-6268>

Hrechana O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhya State Medical and Pharmaceutical University. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1756-6372>

Надійшла до редакції 15.12.2023 р.

М. В. Зарічкова, В. М. Толочко, Т. О. Артюх, В. Ю. Адонкіна, Д. Р. Зойдзе

Інститут підвищення кваліфікацій спеціалістів фармації  
Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України

## Дослідження професійної діяльності фахівців фармації в сучасних умовах

**Мета роботи** полягає у дослідженні особливостей професійної діяльності фармацевтів з відпуску лікарських засобів (ЛЗ) та інших товарів аптечного асортименту в сучасних умовах, що характеризуються високим рівнем ризиків та невизначеностей.

**Матеріали та методи** базуються на використанні статистичних, наукових і монографічних матеріалів та результатів особистих досліджень. Застосовано наукові методи аналізу, абстрактно-логічний, порівняння, опитування, соціологічний (анкетування), з використанням Google forms. В опитуванні взяли участь 194 фахівці фармації (ФФ). Обробляли результати з використанням сучасних програмних продуктів Microsoft Excel.

**Результати та їх обговорення.** Визначено загальні вимоги до організації робочого місця фармацевта з відпуску лікарських засобів. Окреслено важливі професійно-ділові якості особистості ФФ (всього 14), серед яких перше місце посідає наявність фармацевтичної освіти, умови успішної професійної діяльності (20 спрямувань), перелік окремих практичних дій, які ФФ здійснюють найчастіше (13 дій). Виявлено необхідні практичні навички, якими мають володіти ФФ в умовах сьогодення (10 навичок). Досліджено особливості відвідувачів аптеки та їхні запити під час спілкування з ФФ. З'ясовано можливі варіанти комунікацій між ними та професійного реагування ФФ з погляду професійної етики і деонтології, поважного ставлення до відвідувачів за будь-яких умов. Визначено особливості спілкування ФФ з іншими спеціалістами охорони здоров'я, зокрема лікарями та колегами в аптеці.

**Висновки.** Результати проведеного опитування дозволили визначити особливості професійної діяльності ФФ в сучасних умовах. Правильне оцінювання та раціональне використання кадрового потенціалу дозволяє позитивно вплинути на економічні показники діяльності аптеки, фармацевтичне забезпечення населення, медичних військових і цивільних установ в умовах сьогодення під впливом кризових явищ.

**Ключові слова:** професійна діяльність; фахівці фармації; відпуск ліків; фармацевтичне забезпечення

M. V. Zarichkova, V. M. Tolochko, T. O. Artiukh, V. Yu. Adonkina, D. R. Zoidze  
Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy  
of the Ministry of Health of Ukraine

### The study of the professional activity of pharmacy specialists in modern conditions

**Aim.** To study the peculiarities of the professional activity of pharmacists in dispensing medicines and other pharmacy products in modern conditions, characterized by a high level of risks and uncertainties.

**Materials and methods.** Materials and methods are based on the use of statistical, scientific and monographic materials and the results of our personal research. Scientific methods of analysis, abstract and logical, comparison, surveys, and sociological (questionnaires) methods using Google forms were applied. A total of 194 pharmacy specialists (PhS) took part in the survey. The results were processed using modern Microsoft Excel software products.

**Results and discussion.** The general requirements for the organization of the pharmacist's workplace for dispensing medicines have been determined. Important professional and business qualities of the personality of PhS (14 in total) have been identified, among which the first place is occupied by the presence of pharmaceutical education, the conditions for successful professional activity (20 directions), a list of individual practical actions that PhS perform most often (13 actions). The necessary practical skills that PhS should possess in today's conditions (10 skills) have been identified. The features of pharmacy visitors and their requests during communication with PhS have been studied. Possible options for communication between them and professional response of PhS from the point of view of professional ethics and deontology, respectful attitude to visitors under any conditions have been clarified. The peculiarities of communication between PhS and other healthcare specialists, including doctors, and colleagues in the pharmacy team have been determined.

**Conclusions.** The results of the survey made it possible to determine the peculiarities of the professional activity of PhS in modern conditions. The correct assessment and rational use of human resources can have a positive impact on the economic performance of the pharmacy, pharmaceutical supply of the population, medical military and civilian institutions in today's conditions under the influence of crisis phenomena.

**Keywords:** professional activity; pharmacy specialists; dispensing of medicines; pharmaceutical support

**Вступ.** Фармація є важливою складовою галузі охорони здоров'я України, що через спеціально організовану аптечну мережу покликана реалізовувати фармацевтичне забезпечення населення та медичних закладів (цивільних та військових) необхідними лікарськими засобами (ЛЗ), медичними виробами (МВ),

сприяти раціональному застосуванню ліків, здійснюючи фармацевтичну опіку під час їх відпуску. Наразі в Україні в умовах кризового стану, спричиненого військовою агресією, на аптечні заклади покладено велику відповідальність. Це викликано зміною умов функціонування під впливом різноманітних

факторів зовнішнього середовища, зокрема, спричинених ускладненою соціально-демографічною ситуацією, проблемами ринку праці, зниженням рівня життя населення та його платоспроможності тощо. Крім того, значний вплив має зростання рівня захворюваності населення, загострення хронічних захворювань та відсутність належних санітарно-епідемічних умов, повна або часткова відсутність в окремих регіонах закладів охорони здоров'я через активні військові події або, навпаки, значне збільшення навантаження через міграцію населення до більш безпечних місць проживання. Тож треба вживати відповідних заходів для збереження належного рівня фармацевтичного забезпечення населення та закладів охорони здоров'я з огляду на дефіцит фахівців фармацевції (ФФ), їх трудову міграцію тощо.

Усе це створює умови для значного зростання рівня навантаження на аптечні заклади, діяльність яких пересічні відвідувачі сприймають як одну з найважливіших у системі охорони здоров'я, а розпочинається вона саме від спілкування з ФФ. Тому актуальним залишається питання професійної компетентності, особистісних та ділових якостей ФФ. У зв'язку з об'єктивними кадровими проблемами, зумовленими військовими діями, до Ліцензійних умов було внесено зміни, наприклад, дозволено працювати в аптечних закладах студентам закладів вищої освіти. Безумовно, на сьогодні маємо цілий перелік документів, що регламентують зазначені питання, зокрема професійний стандарт та кваліфікаційні характеристики, посадові інструкції [1, 2].

У настановах ВООЗ та законодавстві країн ЄС також зазначено важливість функцій та обов'язків ФФ, а саме: забезпечення належної якості фармацевтичної послуги під час відпуску ЛЗ; консультування щодо рецептурних і безрецептурних ЛЗ й інших товарів аптечного асортименту; фармацевтична опіка під час вибору та реалізації ЛЗ природного й синтетичного походження шляхом оцінювання співвідношення ризик/користь, сумісності, із врахуванням їхніх біофармацевтичних, фармакокінетичних, фармакодинамічних та фізико-хімічних і хімічних особливостей, показань/протипоказань до застосування, з огляду на дані про стан здоров'я конкретного хворого; запобігання розповсюдженню неякісних, фальсифікованих та незареєстрованих ЛЗ; забезпечення належного зберігання ЛЗ та інших товарів аптечного асортименту відповідно до їхніх фізико-хімічних властивостей та вимог чинного законодавства у закладах охорони здоров'я; проведення аналізу медико-соціальних показників розвитку окремих верств населення, регіонів та суспільства загалом; взаємодія в професійному середовищі; здійснення безперервного професійного розвитку [3-5].

Зазначене свідчить про доцільність наукового вивчення діяльності ФФ з відпуску ЛЗ у сучасних умовах, коли впливають ризики різного характеру – воєнні, фінансові, природно-екологічні, демографічні тощо. Питання стосовно професійної діяльності ФФ в умовах аптечних закладів, плинності кадрів,

формування професійного мікроклімату фрагментарно досліджували й раніше [6-9]. Але окремо діяльність фармацевтів у сучасних складних соціально-економічних умовах, пов'язаних з військовими діями на території України, досконало не вивчали, що й зумовило мету нашого дослідження.

**Мета роботи** полягає у дослідженні особливостей професійної діяльності фармацевтів з відпуску лікарських засобів та інших товарів аптечного асортименту в сучасних умовах, що характеризуються високим рівнем ризиків та невизначеностей.

**Матеріали та методи.** Використовували інформацію про державне регулювання діяльності закладів охорони здоров'я в умовах воєнного стану та впливу ризиків різного характеру, матеріали наукових публікацій і монографічних видань вітчизняних та закордонних науковців з питань професійної діяльності ФФ, результати особистих досліджень, здійснених протягом 2023 року, у кризових умовах сьогодення. Застосовували такі методи: аналітичний, абстрактно-логічний, порівняння, зіставлення, соціологічні (анкетування), вибіркові спостереження. Обробку результатів здійснювали з використанням програмних продуктів Microsoft office [10, 11].

**Результати та їх обговорення.** У своїх дослідженнях виходили з того, що в умовах сьогодення ФФ з відпуску ЛЗ аптечного закладу дуже часто є першими та єдиними фахівцями системи охорони здоров'я, до кого звертаються відвідувачі щодо проблеми зі здоров'ям, адже їх доступ до лікаря та професійної медичної допомоги буває обмежений або неможливий. Тому під час проведення таких досліджень звертали увагу на перелік необхідних знань та практичних навичок, на які ФФ може спиратись під час виконання своїх обов'язків.

Для проведення онлайн-опитування ФФ було створено анкету. Розподіл респондентів ФФ відповідно до посад в аптечних закладах наведено в табл. 1.

До опитування було залучено 194 особи, серед яких жінок – 182 (93,8 %), чоловіків 12 (6,2 %). Ці ФФ обіймають посади в різних аптечних закладах, які за формою власності є приватними – 174 особи (98,7 %), державними – 14 (7,2 %), комунальними – 6 (3,1 %), а розташовані в містах – 184 (94,8 %), селах – 10 (5,2 %) (табл. 2).

Усі ФФ мають достатній загальний стаж і стаж роботи за спеціальністю (табл. 3).

Анкетування та експертне оцінювання проводили анонімно з використанням Google forms. Узгодженість думок респондентів визначали через сукупний індекс, який розраховували на основі оцінки їхньої компетентності за ранговою шкалою від 1 до 0. Групу ФФ, яких залучили до дослідження, склали ті, у кого цей індекс був не менше 0,5 [10, 11].

З огляду на вагомість професійної діяльності фармацевтів з відпуску ЛЗ аптечного закладу анкетування першочергово дало нам змогу окреслити основні напрями досліджень: загальні вимоги до зовнішнього вигляду ФФ та робочого місця, вимоги до професійної діяльності, з'ясування необхідних компетентностей

Таблиця 1

Розподіл респондентів відповідно до посад в аптечних закладах

Посада	Кількість	
	абс.	%
Керівники: завідувачі / директори аптечних закладів та їх заступники; завідувачі аптечних складів та їх заступники; завідувачі аптечного пункту, завідувачі відділу аптечного закладу	76	39,2
Фармацевти	44	22,7
Асистенти фармацевта	74	38,1
Загалом	194	100

та їх основних складових (практичних навичок і знань, найчастіше застосовуваних), особливостей побудови комунікаційного процесу з відвідувачами, колегами, керівництвом, лікарями.

Дослідження засвідчили, що для роботи за першим столом аптечного закладу ФФ мають дотримуватись загальних вимог, з-поміж яких відповідно до оцінки респондентів можна виокремити важливі (необхідні), бажані та додаткові (рис. 1).

З'ясовано, що до загальних питань професійної діяльності ФФ з відпуску рецептурних і безрецептурних ліків необхідно віднести організацію робочого місця. Респонденти вважають, що важливо враховувати 11 вимог, з-поміж яких 9 вагомих (основних) та 2 бажані (табл. 4).

Разом із тим, такі вимоги загального характеру забезпечують лише умови для успішної діяльності ФФ і не окреслюють вимоги до самої посади. Тому це питання розглянули окремо.

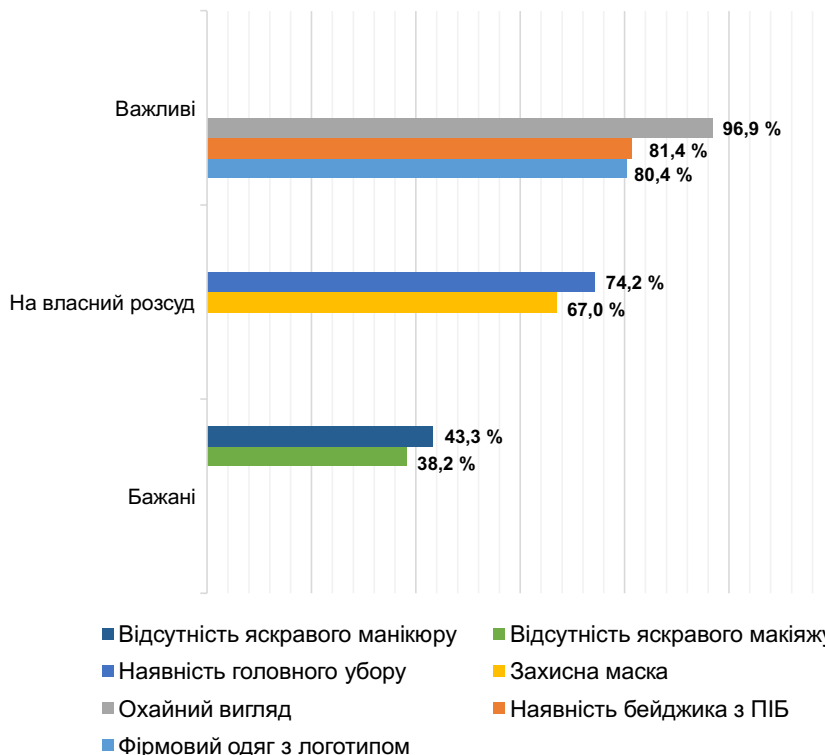


Рис. 1. Загальні вимоги до зовнішнього вигляду ФФ за першим столом аптеки

Таблиця 2

Розподіл респондентів за типом аптечних закладів

№ з/п	Тип аптечного закладу	Кількість	
		абс.	%
1	Аптека мережева	92	47,4
2	Аптека самостійна	80	41,2
3	Аптечний пункт	12	6,2
4	Аптечний склад	10	5,2
Загалом		194	100

Таблиця 3

Розподіл респондентів за загальним та спеціальним стажем роботи

Стаж роботи	Кількість ФФ, що мають стаж			
	загальний		за спеціальністю	
	абс.	%	абс.	%
До 5 років	20	10,3	40	20,6
6-10 років	34	17,5	42	21,6
11-20 років	90	46,4	80	41,3
Понад 20 років	50	25,8	32	16,5
Загалом	194	100	194	100

Так, з'ясували, що в умовах сьогодення до важливих належать 14 вимог, серед яких, за оцінкою респондентів, перше місце посідає наявність диплома, що підтверджує здобуття фармацевтичної освіти – 93,8 %, потім ідуть відповідальність – 91,8 %, чесність – 90,7 %, порядність – 90,7 %, доброзичливість – 87,6 %, орієнтація на відвідувача та клієнтоорієнтованість – 82,5 % (табл. 5).

Таблиця 4

## Загальні вимоги до організації робочого місця ФФ з відпуску ліків

Вимоги	Кількість респондентів, що підтримали	
	абс.	%
<i>Вагомі (основні)</i>		
Наявність комп'ютера з ліцензованим програмним забезпеченням та швидкісним інтернетом	184	94,8
Наявність безпечних умов праці, наявність безпечного укриття, альтернативні джерела живлення / електроенергії (генератори, акумулятори) та освітлення (бездротові ліхтарі тощо), аптечка для надання першої допомоги, дезінфікувальні розчини для обробки рук, захисне скло, кнопка для термінових викликів тощо	178	91,8
Канцелярське приладдя, засоби для оформлення вітрин тощо	176	90,7
Сейф	164	84,5
Довідкова література щодо здійснення фармацевтичної опіки та обігу ЛЗ, "Orange book"	152	78,4
Довідкова література, яка регламентує вимоги до якості ЛЗ та медичних виробів, фармакопея	148	76,3
Інформація про референтні ціни, державні, регіональні та місцеві програми	142	73,2
Зручні ергономічні меблі: столи та шафи з висувними шухлядами, розсувними системами тощо	130	67,0
Інформація про систему внутрішніх і зовнішніх комунікацій, адаптації персоналу на робочому місці	130	67,0
<i>Бажані</i>		
Шафи з поворотними секціями	94	48,5
Регульовані стільці	76	39,2

З табл. 5. видно, що серед вимог до ФФ також є вимоги, які респонденти зазначили як бажані: володіння іноземною мовою – 60,8 %, знання положень чинного законодавства – 53,6 %, вміння надавати першу медичну допомогу – 50,5 %, досвід роботи з відпуску ЛЗ – 49,5 %.

Дослідження засвідчили, що ФФ у своїй професійній діяльності мають спиратись на цілу низку різновекторних знань. За результатами опитування складено рейтинг важливих і необхідних знань (20 угруповань), табл. 6.

Знання за зазначеними групами дозволяють ФФ бути спроможними до певних практичних дій в умовах сьогодення. Серед них ми виокремили найбільш часто затребувані, які згрупували у 2 категорії: важливі (потрібні) і бажані. На думку респондентів, серед практичних дій (умінь) 11 належать до важливих, а 2 – до бажаних (табл. 7).

З'ясовано, що для виконання практичних дій ФФ повинні мати ще й окремі практичні вміння та навички. До такої групи навичок як важливі (необхідні) доцільно віднести 9 і ще одну – як бажану. Зважаючи на думку респондентів, сформували рейтинг, результати якого наведено в табл. 8.

Від професіоналізму, поведінки і комунікаційних навичок фармацевта залежить і якість фармацевтичного обслуговування, і задоволеність відвідувачів, і, зрештою, економічні результати діяльності аптеки. Отже, доцільно було з'ясувати вимоги до ФФ з цього напрямку.

Таблиця 5

## Особистісні вимоги до ФФ

Вимоги	Кількість респондентів, що підтримали	
	абс.	%
<i>Важливі</i>		
Наявність фармацевтичної освіти	182	93,8
Відповідальність	178	91,8
Чесність	176	90,7
Порядність	176	90,7
Доброзичливість	170	87,6
Орієнтація на відвідувача, клієнто-орієнтованість	160	82,5
Бажання підвищувати свій професійний рівень	144	74,2
Стресостійкість	144	74,2
Цифрові компетентності	142	72,2
Ініціативність	134	69,1
Володіння державною мовою	128	66,0
Здатність працювати в команді	128	66,0
<i>Бажані</i>		
Володіння іноземною мовою	118	60,8
Знання положень чинного законодавства	104	53,6
Вміння надавати першу медичну допомогу	98	50,5
Досвід роботи	96	49,5

Таблиця 6

## Перелік знань різного спрямування для успішної професійної діяльності ФФ

Групи знань за напрямками	Рейтинг	Кількість респондентів, що підтримали	
		абс.	%
Асортимент ЛЗ та медичних виробів	1	184	94,8
Порядок прийняття товарів в аптеці	2	178	91,8
Положення нормативно-правових актів про регулювання обігу ЛЗ	3	174	89,7
Вимоги до маркування та якості ЛЗ	4	170	87,6
Порядок транспортування та забезпечення належного зберігання ЛЗ	5	170	87,6
Вимоги санітарно-протиепідемічного режиму в аптечних закладах	6	166	85,7
Умови реімбурсації вартості ЛЗ	7	166	85,7
Правила внутрішнього трудового розпорядку	8	164	84,5
Вимоги норм охорони праці, пожежної безпеки в професійній діяльності	9	160	82,5
Основи професійної етики та деонтології	10	156	80,4
Інформаційно-комунікаційні технології та комп'ютерні системи	11	156	80,4
Правила ділового спілкування	12	154	79,4
Правила утилізації ЛЗ	13	154	79,4
Правила фармакотерапії з урахуванням фармакокінетики та фармакодинаміки	14	144	74,2
Фармацевтичний маркетинг	15	140	72,2
Організація, економіка та управління фармацією	16	118	60,8
Правила та нормативно-правові вимоги до екстемпорального виготовлення ЛЗ	17	112	57,7
Ціноутворення на ЛЗ та МВ	18	98	50,5
Методи фармакопейних методів аналізу	19	96	49,5
Ведення діловодства	20	92	47,4

Таблиця 7

## Перелік окремих практичних дій (умінь) ФФ за першим столом аптечного закладу в умовах сьогодення

Практичні дії (уміння)	Рейтинг	Кількість респондентів, що підтримали	
		абс.	%
<i>Важливі (потрібні)</i>			
Визначати раціональне призначення ЛЗ	1	168	86,6
Використовувати нормативно-правову базу з регулювання обігу ЛЗ і МВ	2	166	85,6
Виявляти проблеми в роботі та вміти їх виправляти	3	158	81,4
Удосконалювати особисті знання та практичні навички	4	158	81,4
Використовувати базові положення фармацевтичного маркетингу	5	154	79,4
Ефективно розподіляти робочий час	6	148	76,3
Планувати особисту роботу відповідно до вимог аптечного закладу	7	148	76,3
Знаходити інформацію про актуальний асортимент ЛЗ і МВ	8	146	75,3
Вести облік руху ЛЗ і МВ	9	144	74,2
Аналізувати особисті результати та колективні досягнення	10	104	53,6
Вести поточне діловодство	11	92	47,4
<i>Бажані</i>			
Таксувати рецепти, зокрема на екстемпоральне виготовлення ЛЗ	12	86	43,3
Вести предметно-кількісний облік окремих груп ЛЗ	13	48	24,7

Таблиця 8

Перелік окремих практичних умінь та навичок, якими мають володіти ФФ в умовах сьогодення

Практичні вміння та навички	Рейтинг	Кількість респондентів, що підтримали	
		абс.	%
<i>Важливі (необхідні)</i>			
Вміння опрацьовувати електронні рецепти	1	188	96,9
Дотримуватись організації та порядку зберігання ЛЗ та медичних виробів	2	182	93,8
Проведення перевірки правильності призначення і дозування ЛЗ	3	176	90,7
Здійснення вхідного контролю якості ЛЗ та МВ	4	170	87,6
Забезпечення дотримання вимог до організації обігу ЛЗ та медичних виробів	5	166	85,6
Проведення перевірки рецептів на правильність виписування	6	162	83,5
Проведення професійного інформування відвідувачів і лікарів	7	148	76,3
Здійснення відпуску ЛЗ та МВ лікувальним закладам різних форм підпорядкування	8	148	76,3
Досвід вивчення попиту і складання дефектури ЛЗ і МВ	9	116	59,8
<i>Бажані</i>			
Вміння екстемпорального виготовлення ЛЗ	10	96	49,5

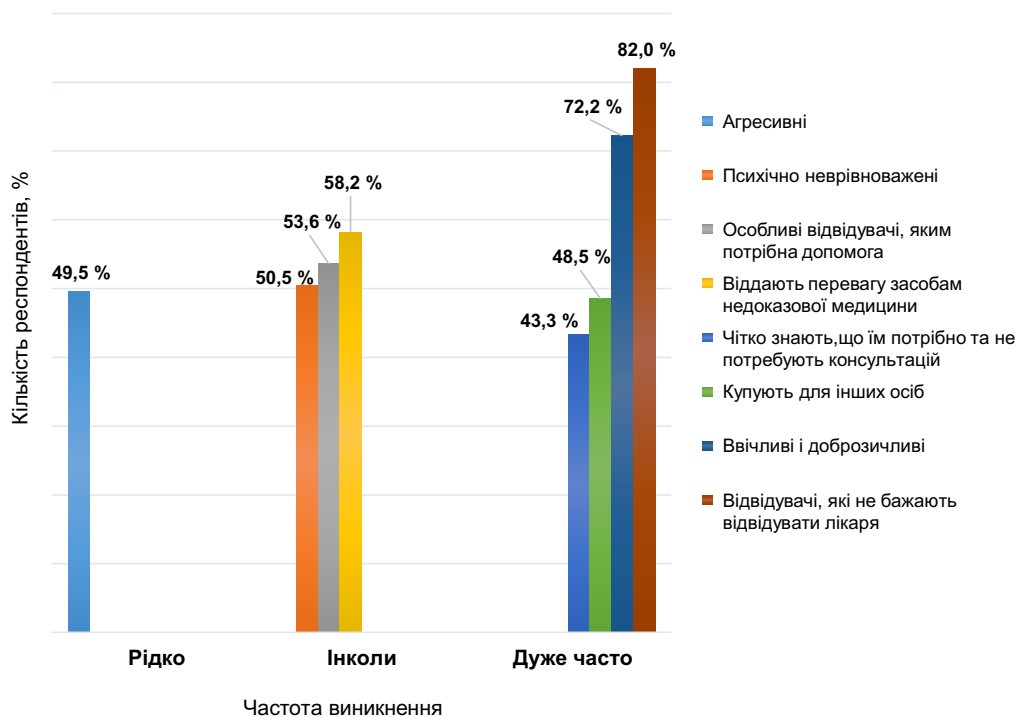


Рис. 2. Загальні відомості про відвідувачів аптечного закладу в умовах сьогодення

Результати опитування щодо відвідувачів аптечного закладу умовно можна згрупувати так (рис. 2).

З'ясовано, що від відвідувачів аптек надходять запити, які різняться за характером та частотою (рис. 3). Тобто ФФ має бути готовим професійно на них реагувати.

В умовах сьогодення ФФ мають також орієнтуватись на можливі ситуації професійного спілкування з відвідувачами (рис. 4).

Сучасні складні умови праці фармацевтів потребують від них дотримання певних умов і правил для належного фармацевтичного обслуговування відвідувачів (на цьому наголошують 80,4 % опитаних

ФФ), зокрема, поважного ставлення до відвідувачів (72,2 %), вимог професійної етики та деонтології (72,2 %).

Під час професійної діяльності у фармацевтів виникають відносини з іншими спеціалістами охорони здоров'я, зокрема з лікарями. Дослідження засвідчили, що ФФ мають бути готовими до спілкування з лікарями з метою обговорення співпраці у проведенні певних заходів зі збереження здоров'я населення (52,6 % респондентів), рідше – з обговорення ефективності та раціонального використання ЛЗ (47,4 %), колегіального партнерства в ухваленні поточних рішень (45,0 %).

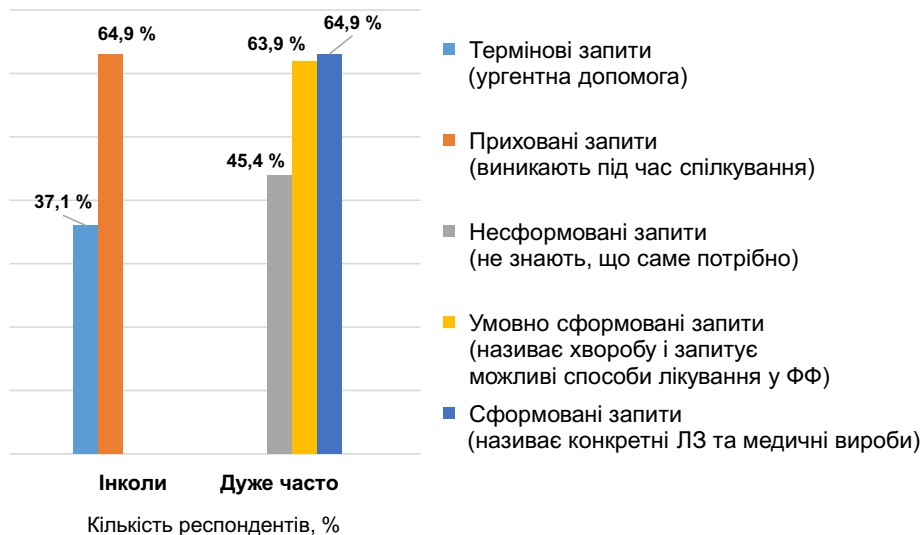


Рис. 3. Види запитів, що надходять від відвідувачів аптечних закладів під час спілкування з ФФ

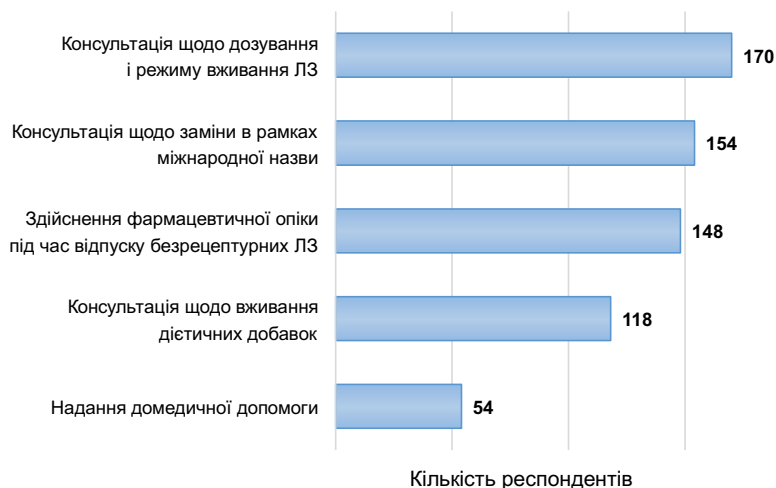


Рис. 4. Найчастіші випадки спілкування ФФ аптечного закладу з відвідувачами

Варто зауважити, що у ФФ як у членів трудового колективу аптеки виникають як виробничі, так і особисті взаємовідносини з колегами. З'ясовано, що такі відносини переважно направлені на створення сприятливого психоемоційного клімату (76,3 % відповідей) в межах вимог професійної етики та деонтології (70,1 %). Рідше – стосуються обговорення питань уникнення можливих помилок (49,5 % випадків).

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** З'ясовано загальні вимоги до діяльності ФФ та організації їхнього робочого місця, визначено важливі вимоги до ФФ як до особи, що обіймає посаду фармацевта, а також перелік знань різного спрямування для успішної професійної діяльності під час дії кризових явищ. Визначено перелік окремих

практичних дій ФФ, які вони найчастіше застосовують (13 дій), та практичних навичок, якими вони можуть володіти в умовах сьогодення (10 навичок).

Досліджено характерні дії відвідувачів аптек та з'ясовано їхні запити, до яких мають бути професійно готові ФФ. Окремо визначено відносини ФФ з лікарями і колегами в трудових колективах аптек.

Отримані результати свідчать про особливості професійної діяльності ФФ з відпуску ЛЗ у сучасних умовах. Доцільне їх подальше вивчення, яке дозволить позитивно вплинути на фармацевтичне забезпечення населення, медичних, військових і цивільних закладів загалом та покращити кадрові рішення щодо підбору кандидатур на посади ФФ.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Попова І. А., Демченко Н. В., Швед А. Б. Тенденції розвитку фармацевтичного ринку України в умовах воєнного стану. *Бізнес Інформ.* 2023. № 4. С. 203-209. URL: <http://jnas.nbuv.gov.ua/article/UJRN-0001404414>.
2. Бабенко М. М., Немченко А. С., Назаркіна В. М., Косяченко К. Л. Сучасна модель державного управління охороною здоров'я в контексті змін фармацевтичного законодавства. *Безперервний професійний розвиток фармацевтичних працівників: сучасний стан, проблеми та перспективи* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 30-річчю заснування ІПКСФ Нац. фармацевт. ун-ту, м. Харків, 1-2 листоп. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 49-54.

3. Філіппова Л. В. Діяльність фармацевтів в країнах ЄС та вимоги до їх підготовки з природничих дисциплін. *Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка. Серія педагогічна*. Вип. 26: Концепція управління процесами формування природничо-наукової компетентності майбутнього педагога фізико-технологічного профілю в STEM-орієнтованому навчальному середовищі. Кам'янець-Подільський : Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, 2020. С. 150-154. DOI: 10.326626/2307-4507.2020-26.150-154.
4. Дмитрик К. Аптеки Європи: вимоги, умови праці та визнання українських дипломів. *Щотижневик «Аптека»*. 2023. № 30/31 7 серпня 2023 р. URL: <http://www.apteka.ua/article/670823>.
5. Аптеки світу – 2023: люди та технології в аптечній справі. *Щотижневик «Аптека»*. 2023. № 28/29 24 липня 2023 р. URL: <http://www.apteka.ua/article/669366>.
6. Zarichkova M., Tolochko V. Аспекти діяльності фармацевтів у сучасних умовах. *International Scientific Conference Modern Science : Processes of Globalization Transformation: Conference Proceedings*, Riga, Latvia, April 21-22, 2023. Riga : Baltija Publishing. P. 19-21.
7. Зарічкова М. В., Толочко В. М., Должнікова О. М., Опрошанська Т. В. До питання кадрової плинності спеціалістів фармації в аптечних закладах. *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи* : матеріали VIII міжнар. наук.-практ. конф. м. Харків, 27 квіт. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 264-266.
8. Зарічкова М. В., Толочко В. М., Должнікова О. М., Опрошанська Т. В. Дослідження професійного середовища спеціалістів фармації на рівні аптечного закладу. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я* : матеріали I наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 156-158.
9. Грицик А. Р., Феденко С. М. Підготовка фармацевтичних кадрів у рамках конференції навчання протягом життя в умовах війни. *Актуальні проблеми якості, менеджменту і економіки у фармації і охороні здоров'я* : матеріали I наук.-практ. internet-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 трав. 2023 р. Харків : НФаУ, 2023. С. 114-116.
10. Петруня Ю. Є., Говоруха В. Б. Прийняття управлінських рішень : навч. посіб. Київ : Центр учбової літератури, 2011. 216 с.
11. Chiang H. E., Goes P., Chiang H., Stohr E. *Business Intelligence and Analytics Education, and Program Development: A Unique Opportunity for the Information Systems Discipline ACM Transaction on management information systems*. 2012. Vol. 3, № 3. P. 12-25. URL: [http://www.informationintelligence.org/Articles/Business\\_Intelligence\\_and\\_Analytics\\_Education\\_ACM\\_Oct\\_2012.pdf](http://www.informationintelligence.org/Articles/Business_Intelligence_and_Analytics_Education_ACM_Oct_2012.pdf).

## REFERENCES

1. Popova, I. A., Demchenko, N. V., Shved, A. B. (2023). Tendentsii rozvytku farmatsevychnoho rynku Ukrainy v umovakh voiennoho stanu. *Biznes Inform*, 4, 203-209. Available at: <http://jnas.nbu.gov.ua/article/UJRN-0001404414>.
2. Babenko, M. M., Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M., Kosiachenko, K. L. (2023). Suchasna model derzhavnogo upravlinnia okhoronoiu zdorovia v konteksti zmin farmatsevychnoho zakonodavstva. *Bezpererivnyi profesiyni rozvytok farmatsevychnykh pratsivnykiv: suchasnyi stan, problemy ta perspektyvy* : materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviachenoi 30-richchiiu zasnuvannia IPKSF natsionalnoho farmatsevychnoho universytetu m. Kharkiv, 1-2 lystop. 2023 r. Kharkiv : NFaU, S. 49-54.
3. Filippova, L. V. (2020). Diialnist farmatsevtiv v krainakh YeS ta vymohy do yikh pidhotovky z pryrodnychkh dystsyplin. *Zbirnyk naukovykh prats Kamianets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiiienka. Seriiia pedahohichna*. Vyp. 26: Kontseptsiia upravlinnia protsesamy formuvannia pryrodnycho-naukovoii kompetentnosti maibutnoho pedahoha fizyko-tekhnohichnoho profiliiu v STEM-oriietovanomu navchalnomu seredovyshchi. Kamianets-Podilskiyi : Kamianets-Podilskiyi natsionalnyi universytet imeni Ivana Ohiiienka. Available at: <http://ir.library.nmu.com/handle/123456789/2821>.
4. Dmytryk, K. (2023). Аптеки Європи: вимоги, умови праці та визнання українських дипломів. *Shchotyzhnevyyk «Аптека»*, 30/31, 7 serpnia 2023 r. Available at: <http://www.apteka.ua/article/670823>.
5. Аптеки світу – 2023: люди та технології в аптечній справі. *Shchotyzhnevyyk «Аптека»*, 28/29, 24 lypnia 2023 r. Available at: <http://www.apteka.ua/article/669366>.
6. Zarichkova, M., Tolochko, V. (2023). Аспекти діяльності фармацевтів у сучасних умовах. *International Scientific Conference Modern Science : Processes of Globalization Transformation: Conference Proceedings*, Riga, Latvia, April 21-22, 2023. Riga : Baltija Publishing. P. 19-21.
7. Zarichkova, M. V., Tolochko, V. M., Dolzhnikova, O. M., Oproshanska, T. V. (2023). Do pytannia kadrovoyi plynnosti spetsialistiv farmatsii v aptechnykh zakladakh. *Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy* : materialy VIII mizhnar. nauk.-prakt. konf. m. Kharkiv, 27 kvitnia 2023 r. Kharkiv : NFaU, 2023. S. 264-266.
8. Zarichkova, M. V., Tolochko, V. M., Dolzhnikova, O. M., Oproshanska, T. V. (2023). Doslidzhennia profesiinoho seredovyshcha spetsialistiv farmatsii na rivni aptechnoho zakladu. *Aktualni problemy yakosti, menezhmentu i ekonomiky u farmatsii i okhoroni zdorovia* : materily I nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 19 travnia 2023 r. Kharkiv : NFaU, 2023. S. 156-158.
9. Hrytsyk, A. R., Fedenko, S. M. (2023). Pidhotovka farmatsevychnykh kadriv u ramkakh konferentsii navchannia protiahom zhyttia v umovakh viiny. *Aktualni problemy yakosti, menezhmentu i ekonomiky u farmatsii i okhoroni zdorovia* : materily I nauk.-prakt. internet-konf. z mizhnar. uchastiu, m. Kharkiv, 19 travnia 2023 r. Kharkiv: NFaU.
10. Petrunia, Yu. Ye., Hovorukha, V. B. (2011). Pryiniattia upravlinskykh rishen: navch. posib. Kyiv : Tsentr uchbovoi literatury.
11. Chiang, H. E., Goes, P., Chiang, H., Stohr, E. (2012). Business Intelligence and Analytics Education, and Program Development: A Unique Opportunity for the Information Systems Discipline *ACM Transaction on management information systems*, 3, 3, 12-25. Available at: [http://www.informationintelligence.org/Articles/Business\\_Intelligence\\_and\\_Analytics\\_Education\\_ACM\\_Oct\\_2012.pdf](http://www.informationintelligence.org/Articles/Business_Intelligence_and_Analytics_Education_ACM_Oct_2012.pdf) (date access: 06.10.2013).

*Відомості про авторів:*

Зарічкова М. В., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри управління та економіки фармації, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: fauzetta@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Толочко В. М., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри управління та економіки фармації, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Uef-ipksf@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8116-4063>

Артюх Т. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та економіки фармації, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: Art\_tanya@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-5114>

Адонкіна В. Ю., кандидат фармацевтичних наук, викладач кафедри управління та економіки фармації, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: vikadonkina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-1131>

Зоїдзе Д. Р., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та економіки фармації, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: 270214@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-937X>

*Information about authors:*

Zarichkova M. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Management and Economics of Pharmacy Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: fauzetta@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

Tolochko V. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Management and Economics of Pharmacy Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Uef-ipksf@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8116-4063>

Artiukh T. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Management and Economics of Pharmacy Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: Art\_tanya@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3565-5114>

Adonkina V. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), lecturer of the Management and Economics of Pharmacy Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: vikadonkina@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5803-1131>

Zoidze D. R., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Management and Economics of Pharmacy Department, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: 270214@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1180-937X>

*Надійшла до редакції 18.12.2023 р.*

I. В. Софронова, С. В. Жадько, Г. С. Бабічева

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

## Оцінка факторів внутрішньофірмової лояльності у фармацевтичних організаціях

**Мета роботи** – визначити фактори, що впливають на рівень лояльності фармацевтів, та оцінити ступінь їх важливості.

**Матеріали та методи.** Опитування (анкетне), методи логічного та графічного аналізу, групування та узагальнення, описової статистики.

**Результати та їх обговорення.** За результатами анкетного опитування фармацевтів, які працюють у фармацевтичних закладах України, оцінено фактори, що впливають на підвищення лояльності співробітників аптек. Всі фактори впливу було розділено на категорії, кожна з яких охоплює три фактори, пов'язані напрямом та змістом. Виявлено, що матеріальне заохочення, стабільність, безпека та умови праці найбільш впливають на лояльність фармацевтів до компанії, де вони працюють. У зазначених категоріях найбільший вплив на лояльність мають висока оплата праці, адекватна, справедлива та прозора система бонусів і премій, зручний графік роботи, стабільність і впевненість у завтрашньому дні та наявність соціального пакету. Середній вплив мають такі категорії, як повага і визнання досягнень, корпоративна культура та можливості розвитку. Респонденти вважають, що категорії факторів, пов'язані з організацією управління, відносини в колективі та зміст роботи меншою мірою впливають на їхній рівень лояльності. Також було розроблено «Піраміду внутрішньофірмової лояльності», яка відображає важливість факторів пробудження та підтримки у працівника відчуття лояльності до своєї компанії. Зазначено її зв'язок з рівнями, сформульованими в ієрархії потреб Маслоу.

**Висновки.** З використанням методу анкетного опитування оцінено фактори, що впливають на створення та підвищення лояльності співробітників фармацевтичних організацій, за ступенем їх важливості. Результати дослідження можуть використовувати керівники фармацевтичних організацій для впровадження заходів з підвищення лояльності персоналу.

**Ключові слова:** лояльність персоналу; фармацевт; аптека; фармацевтичні організації

I. V. Sofronova, S. V. Zhadko, G. S. Babicheva

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

### Assessment of loyalty factors of employees in pharmaceutical organizations

**Aim.** To determine the factors affecting the level of loyalty of pharmacists and assess their importance.

**Materials and methods.** Survey (questionnaire), methods of logical and graphic analysis, grouping and generalization, descriptive statistics were used.

**Results and discussion.** Based on the results of a questionnaire survey of pharmacists working in pharmaceutical institutions of Ukraine, the factors affecting the increase in loyalty of pharmacy employees have been assessed. All factors of influence are divided into categories, each of which includes three factors related to direction and content. It has been found that financial incentives, stability, safety and working conditions have the greatest influence on the loyalty of pharmacists to the company where they work. It has been noted that in these categories, high wages, an adequate, fair and transparent system of bonuses, a convenient work schedule, stability and confidence in the future, and the availability of a social package have the greatest impact on loyalty. Categories, such as respect and recognition of achievements, corporate culture and development opportunities, have an average impact. Respondents believe that the categories of factors related to the organization of management, relationships in the team and the content of work have a lesser influence on their loyalty level. The "Pyramid of the staff loyalty" has also been developed. It reflects the importance of factors for creating and maintaining an employee's sense of loyalty to the company. Its connection with the levels formulated in the Maslow's Hierarchy of needs has been noted.

**Conclusions.** Using the questionnaire survey method, the factors affecting the creation and increase of the employees' loyalty in pharmaceutical organizations have been assessed according to the degree of their importance. The results of the study can be used by managers of pharmaceutical organizations to implement measures to increase the staff loyalty.

**Keywords:** staff loyalty; pharmacist; pharmacy; pharmaceutical organizations

**Вступ.** Сьогодні лояльність персоналу вже не нове поняття, але не можна заперечувати його значущість та важливість для організацій різних сфер діяльності. Лояльність, як правило, спонукає працівників не просто виконувати свою роботу, а виконувати її якісно, продуктивно та творчо. Лояльні співробітники зазвичай більш мотивовані та залучені до своєї роботи, більше приділяють уваги завданням, більш спрямовані

на досягнення цілей компанії та частіше співпрацюють з колегами, можуть підвищити загальну ефективність організації, що своєю чергою може забезпечити компанії конкурентні переваги. Лояльні співробітники зазвичай більше схильні пропонувати інноваційні ідеї та вносити покращення в робочі процеси, бо відчують зобов'язання щодо успіху компанії. Лояльність персоналу сприяє збереженню

досвідчених співробітників і знижує ризик втрати ключових працівників. Водночас компанії, які мають високу лояльність персоналу, зазвичай відомі як привабливі роботодавці, що полегшує наймання нових кваліфікованих, талановитих працівників та покращує загальний імідж [1-3]. Саме тому важливо мати інформацію, які фактори та якою мірою впливають на підвищення лояльності співробітників, що є складовою алгоритмів та програм управління лояльністю персоналу [4-6]. Аналіз джерел наукової літератури засвідчив, що зарубіжні дослідники приділяють багато уваги проблемам дослідження лояльності споживачів та персоналу в різних галузях економіки [7-10], а також у фармацевтичній сфері [11-14]. Аналіз наукових статей вітчизняних учених свідчить, що в багатьох дослідженнях розглянуто підходи та методи підвищення лояльності клієнтів до конкретної аптеки або фармацевтичної компанії. Так, О. П. Півень, І. В. Ткаченко, О. В. Шуванова запропонували та застосували у своїх дослідженнях комплексний метод визначення лояльності клієнтів – SERVQUAL [15]. А. С. Бабічева проаналізувала споживацькі переваги та основні фактори формування лояльності клієнтів [16]. В. М. Толочко, Т. О. Артюх досліджували рівень лояльності фахівців аптечних закладів з використанням модифікованої методології та на основі концепції управління лояльністю клієнтів Фреда Рейхельда з його переорієнтацією до персоналу аптеки [17]. Аналіз останніх публікацій з проблем лояльності у фармацевтичних організаціях дозволяє висувати, що наразі бракує досліджень з питань підвищення рівня лояльності персоналу фармацевтичних організацій.

**Мета дослідження** – визначити фактори, що впливають на рівень лояльності фармацевтів, та оцінити їх важливість задля підвищення лояльності й зниження плинності персоналу фармацевтичних організацій.

**Матеріали та методи.** На основі розробленої анкети проведено опитування фармацевтів щодо оцінювання важливості факторів, які впливають на формування та укріплення лояльності персоналу фармацевтичної організації. Аналізували дані, використовуючи методи логічного і графічного аналізу, групування та узагальнення, описової статистики. Респондентами були 294 фахівці фармації, які працюють в аптеках та аптечних мережах 9 областей країни. Для оцінювання однорідності думок респондентів використовували вибірковий коефіцієнт варіації, який не перевищував 33 %, що свідчить про можливість використання середніх значень оцінок факторів [18].

**Результати та їх обговорення.** У структурі респондентів найбільшу кількість, а саме 89 %, склали провізори та фармацевти. 11 % респондентів працюють на посадах завідувачів відділів та заступників завідувачів аптек.

Фактори, що впливають на лояльність працівників аптечних установ, було розподілено на категорії – по три фактори в кожній (таб.). Респонденти

оцінювали кожний фактор за шкалою від 1 (незначний вплив) до 10 (фактор надзвичайно важливий).

На рис. 1 наведено результати оцінювання важливості основних категорій факторів впливу на формування лояльності співробітників фармацевтичних організацій.

Із запропонованих категорій факторів респонденти найвище оцінили важливість «Системи матеріального заохочення». Середнє значення факторів у цій категорії – 9,4. Більш за все тут цінують високу та стабільну заробітну плату (оцінка фактора майже максимальна – 9,8). Фармацевти переконані, що на їхню лояльність вплинула б зрозуміла та адекватна система нарахування премій і бонусів, середня оцінка цього фактора – 9,5. Це можна пояснити тим, що в більшості аптек приватної форми власності роботодавці використовують такі системи для заохочення співробітників до збільшення обсягів реалізації в аптеці, але не завжди ці системи є прозорі для фармацевтів. Прозорість систем нарахування премій і бонусів надає співробітникам чіткого розуміння того, як їхні зусилля і результати буде винагороджено, що може значно підвищити їхню мотивацію та залучення до роботи. Також у сфері фармації, де етика і чесність мають велике значення, справедлива система нарахування премій допомагає зберегти довіру між співробітниками та власниками аптеки. Якщо система нарахування премій справедлива, це сприяє здоровій конкуренції між співробітниками, що може підштовхувати їх до досягнення кращих результатів, допомогти фокусувати співробітників на важливих цілях та завданнях, що сприяє підвищенню ефективності роботи та задоволеності працею. Також респонденти високо оцінили можливість впливати на отримання нагороди (8,8), наприклад, з власної ініціативи виконуючи додаткову роботу.

Розглядаючи результати за наступними групами факторів, ми бачимо, що другим лідером є «Стабільність і безпека» (середній бал – 9,0). Високий вплив фактора «Стабільність роботи та впевненість у завтрашньому дні» (9,6 бала) можна пояснити тим, що насамперед він пов'язаний з фінансовою стабільністю і дозволяє планувати свої фінанси й особисту економічну стабільність. До того ж, це допомагає зменшити стрес та покращує психологічний комфорт працівників, і цей факт, звісно, підвищить лояльність до компанії.

Дуже високо респонденти оцінили фактор «Соціальний пакет» (9,1 бала). Соціальний пакет, запропонований працівникам, може охоплювати різноманітні компенсації та пільги, призначені для покращення життя та забезпечення соціального захисту. Склад соціального пакету варіюється залежно від масштабів компанії, ресурсів, політики у сфері персоналу. Мінімальний соціальний пакет передбачає внески в пенсійний фонд для забезпечення майбутніх пенсійних виплат, гарантовано оплачувану відпустку, оплачувані листки непрацездатності. Розширені соціальні пакети можуть містити медичну страховку, фінансову підтримку у важких життєвих

Таблиця

## Оцінка факторів, що впливають на лояльність працівників

№	Категорії	Фактори	Оцінка фактора за результатами опитування
1	Система матеріального заохочення	Висока та стабільна оплата праці	9,9
		Адекватна, справедлива і зрозуміла система премій та бонусів	9,5
		Можливість для співробітників самостійно впливати на отримання винагороди (виконуючи додаткову роботу)	8,8
2	Стабільність і безпека	Соціальний пакет	9,1
		Виконання зобов'язань роботодавця перед персоналом	8,4
		Стабільність у роботі та впевненість у завтрашньому дні	9,6
3	Умови праці	Зручний графік роботи	9,2
		Гнучкість графіка (можливість змін)	8,7
		Комфортні умови праці, якість технічного оснащення робочого місця	8,2
4	Повага та визнання досягнень	Прояви схвалення і поваги з боку керівника	8,9
		Визнання значущості роботи як колегами, так і керівництвом	7,6
		Увага до пропозицій та ідей співробітника	8,3
5	Корпоративна культура організації	Цінності та етичні принципи	9,3
		Наявність у компанії розвиненої системи корпоративних традицій та ритуалів, що їх підтримує переважна кількість співробітників	6,8
		Регулярне проведення в організації корпоративних святкувань	7,4
6	Можливості розвитку	Можливість кар'єрного зростання	7,8
		Можливість отримання нових знань, навичок і умінь	8,1
		Підвищення кваліфікації, тренінги за рахунок організації	7,2
7	Організація управління та участь в ухваленні рішень	Ясність і послідовність цілей та завдань	7,7
		Справедливий розподіл завдань та ресурсів між працівниками	6,6
		Участь в ухваленні рішень	7,3
8	Відносини в колективі	Повага до особистості і сприятливий психологічний клімат у колективі	6,9
		Відсутність конфліктів	8,7
		Спільні інтереси і погляди з колегами та керівником	5,6
9	Зміст роботи	Соціальна значущість роботи	7,8
		Автономність у роботі	5,4
		Цікавість та різноманітність роботи	6,2

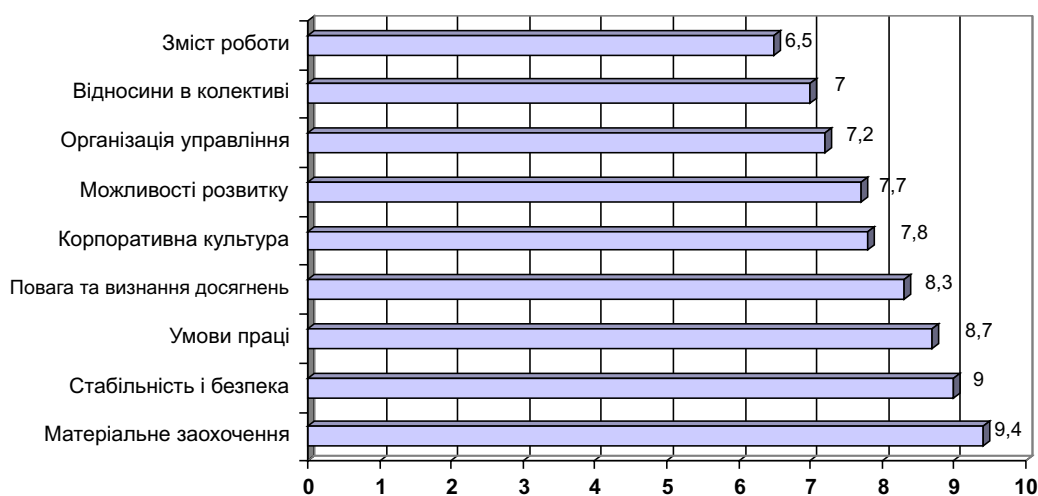


Рис. 1. Важливість категорій факторів, що впливають на лояльність персоналу

ситуаціях, наприклад, покриття витрат на медичне обслуговування, ліки та госпіталізацію, відшкодування витрат на проїзд на роботу, безкоштовні спортивні зали для співробітників, оплату за харчування

на робочому місці, фінансову підтримку для отримання освіти та підвищення кваліфікації тощо. Наявність якісного соціального пакету привабить до компанії кваліфіковані кадри.

Також виявився досить важливим фактор «Виконання зобов'язань роботодавця перед персоналом» (8,4 бала), що передбачає низку дій і заходів, спрямованих на забезпечення гідних та ефективних умов праці. Насамперед це дотримання законодавства, виконання всіх вимог певних відповідних нормативних актів щодо праці, прав працівників та їх соціального захисту, гарантії безпеки та їхнього здоров'я під час роботи. Також сюди можна віднести надання підтримки новим співробітникам та створення програм для їх адаптації.

За результатами анкетування, наступна за впливом категорія факторів – «Умови праці» (середній бал – 8,7), серед яких найбільшу вагу має фактор «Зручний графік роботи» (середня оцінка – 9,2) та дотичний до нього фактор «Гнучкість графіка», тобто можливість його змінити за необхідності (8,7). Ці фактори тісно пов'язані із забезпеченням можливостей для роботи з врахуванням особистих потреб та балансу між роботою і особистим життям, бо 98 % респондентів – жінки, на плечі яких частіше лягають турботи про родину, дітей та сімейний добробут. Також ці фактори мають особливе значення для фармацевтів, які суміщають роботу та освіту. Фактор «Комфортні умови праці, якість технічного оснащення робочого місця» отримав 8,2 бала. Зазвичай під умовами праці розуміють обладнання, яке застосовують, предмети, продукти та технології праці, обслуговування робочих місць і зовнішні чинники, що залежать від стану виробничих приміщень, які створюють певний мікроклімат. Це допомагає забезпечити якість послуг та консультацій, швидкість відпуску ліків, сприяє підвищенню задоволеності персоналу, що може позитивно вплинути на їхню продуктивність та відданість роботі. До того ж, належні умови зберігання ліків та зручна система контролю за термінами придатності важливі для того, щоб уникнути неправильного використання лікарських засобів. Умови праці також повинні забезпечувати конфіденційність медичної інформації пацієнтів, що є етично важливою складовою роботи в аптеці.

Також досить високо респонденти оцінили фактори в категорії «Повага та визнання результатів роботи та досягнень» (8,3 бала). У цій категорії найбільшу кількість балів отримав фактор «Прояви схвалення та поваги з боку керівника» (8,9 бала). Позитивне визнання та підтримка керівника, відчуття, що твою працю цінують, сприяє загальному комфорту на робочому місці та може покращити психологічний стан, відчуття задоволення від роботи та власної значущості фармацевта, впевненості в собі. Працівник стає більш схильним вкладати додаткові зусилля у свою працю та досягати кращих результатів. Наступний фактор у цій категорії, а саме «Увага до пропозицій та ідей співробітника», набрав 8,3 бала. У процесі роботи фармацевти можуть стикатися з певними проблемами та мати цінні ідеї щодо їх розв'язання, що допоможе компанії покращити процеси та досягти цілей. Коли керівництво, ухвалюючи рішення, вислуховує та враховує пропозиції своїх

співробітників, це надає їм почуття значущості та важливості у функціонуванні організації, що може підвищити лояльність, бо є відчуття, що твої думки та ідеї цінують. Із цим співробітник може бути більш схильним залишатися в компанії, що загалом зменшить плинність персоналу і зекономить ресурси на пошук нових працівників. Фактор «Визнання результатів роботи колегами» набрав 7,6 бала. Відчуття поваги з боку колег сприяє створенню позитивної робочої атмосфери, взаємодії та обміну досвідом, є джерелом моральної підтримки для фармацевта.

Наступна категорія «Корпоративна культура» відіграє неабияку роль у створенні мотивації, задоволення та лояльності працівників (7,8 бала). Корпоративна культура – одна з основних причин, чому люди ходять на роботу та повертаються з неї щасливими і натхненними. Корпоративна культура стимулює або змушує працівників створювати позитивний імідж корпорації, спрямовує щоденну діяльність на досягнення не тільки матеріальних, а й духовних цілей. Корпоративна культура визначає цінності, цілі та підходи компанії до роботи. Коли працівники відчують, що їхні цінності збігаються з компанією, вони більш схильні ідентифікуватися з компанією та її метою. Це створює внутрішню мотивацію та почуття приналежності, що сприяє підвищенню лояльності. Отже, фактор «Цінності та етичні принципи» є найвагомішим для респондентів (9,3 бала). Корпоративна культура визначає ставлення компанії до споживачів, своїх працівників, бізнес-партнерів. Це особливо важливо для фармацевтичної компанії, бо відображає етичні складові, зокрема чесність та відкритість, конфіденційність, повагу та піклування, перевагу інтересів споживача над отриманням прибутку, забезпечення високого професійного рівня, якість консультацій тощо. Варто зазначити, що фактор «Наявність у компанії розвиненої системи корпоративних традицій та ритуалів, що їх підтримує переважна кількість співробітників» респонденти оцінили лише у 6,8 бала, він поступився навіть фактору «Регулярне проведення в організації корпоративних святкувань», який пересічно оцінили в 7,4 бала.

Категорію факторів «Можливості розвитку» респонденти оцінили близько до попередньої (7,7 бала). Цікаво, що можливості отримання нових знань, навичок та умінь (8,1 бала) респонденти оцінили вище за кар'єрне зростання (7,8 бала). Отже, пропонуючи працівникам можливості навчання, набуття нових навичок та здібностей, компанія допомагає досягти своїх особистих та професійних цілей. Можливість працювати над новими проектами та завданнями дозволяє працівникам розширювати свої знання і досвід, що тісно пов'язано з процесом саморозвитку та самовдосконалення, до того ж, підвищує зацікавленість та задоволення від роботи. Перспектива кар'єрного зростання та просування в компанії допомагає працівникам відчувати, що їхні зусилля, професійні та особистісні здібності визнають та винагороджують. Це може стати важливим мотиватором для їхньої лояльності. Фактор «Підвищення

кваліфікації, тренінги за рахунок організації» оцінили на середньому рівні (7,2 бала). Коли працівники розуміють, що компанія вкладає ресурси в їхній розвиток, це може збільшити їхню мотивацію та рівень залучення до роботи. Вони відчують себе вдячними та зобов'язаними досягти успіху, бути ефективними та приносити користь компанії. Причина, чому цей фактор оцінили менше за інші в цій категорії, може бути в тому, що сучасні фармацевти більш цінують набуття практичних навичок та професійних знань саме на робочих місцях у реальній компанії, ніж академічні, теоретичні знання, що їх отримують на курсах та тренінгах.

Категорія факторів «Організація управління та участь в ухваленні рішень» отримала середню оцінку – 7,2 бала. Ефективно організована система управління надає співробітникам чіткість щодо їхніх обов'язків, цілей та завдань (цей фактор оцінили у 7,7 бала) спрямовує їхні зусилля на досягнення конкретних цілей. Можливість участі співробітників у процесах ухвалення рішень (фактор отримав 7,3 бала) дозволяє працівникам організації відчувати себе більш впевненими в тому, що їхні інтереси та думки беруть до уваги. Відкрите обговорення проблем дозволяє ефективно та швидко знаходити шляхи для їх розв'язання. Чітка організація управління може допомагати забезпечити рівноправний підхід до всіх працівників, справедливий розподіл завдань та ресурсів між працівниками (цей фактор отримав 6,6 бала).

Наступну категорію факторів «Відносини в колективі» респонденти оцінили пересічно в 7,0 бала. Отже, фактор «Повага до особистості і сприятливий психологічний клімат у колективі» отримав 6,9 бала. Добрі відносини в колективі допомагають працівникам відчувати себе частиною команди, більше залучатися до роботи, проявляти більшу мотивацію до досягнення спільних цілей, це робить робоче середовище приємнішим і комфортнішим, а коли співробітники відчують, що їх цінують та приймають, вони більш схильні залишатися в компанії. Задоволеність робочим оточенням та позитивні відносини з колегами сприяють психологічному комфорту працівників, запобігають стресу та професійному вигоранню. У цій категорії більш вагомими респонденти вважають фактор «Відсутність конфліктів» (8,7 бала). Відсутність конфліктів у колективі незавжди реалістична, але важливо розрізняти конструктивні конфлікти, які можуть сприяти поліпшенню робочого середовища та розвитку ідей, від деструктивних конфліктів, які можуть завдати шкоди лояльності працівників та продуктивності. Надмірні або невирішені конфлікти можуть справді негативно вплинути на лояльність працівників і загальний клімат в організації та привести до стресу й психологічного дискомфорту працівників, знизити їхню задоволеність роботою, спричинити розкол у команді та обмеження комунікації між працівниками, перешкодити обміну ідеями та інформацією. Фактор «Спільні інтереси та погляди з колегами та керівником» респонденти оцінили невисоко, лише в 5,6 бала. Проте спільні

інтереси та погляди створюють більше можливостей для соціальної інтеграції серед співробітників та сприяють створенню гармонійного робочого середовища.

Категорію факторів «Зміст роботи» респонденти пересічно оцінили в 6,5 бала. Ця група факторів більш впливає на мотивацію співробітників, задоволення від роботи, зменшення ризику професійного вигорання. Фактор «Соціальна значущість роботи» оцінили максимально (7,8 бала), бо робота фармацевта є соціально важливою, адже допомагає пацієнтам одержувати належну фармацевтичну опіку через забезпечення потреб на лікарські засоби, кваліфіковані консультації, впливає на життя та здоров'я людей, що може надихати фармацевтів та надавати відчуття важливості своєї професії і вагомої моральної та соціальної цінності в суспільстві. Своєю чергою задоволення від виконання соціально важливої роботи є важливим чинником для створення внутрішньої мотивації та підвищення лояльності до професії та компанії.

Отже, розглянувши результати опитування, можемо побачити, які з категорій стали пріоритетними для працівників аптек. Провідні позиції зайняли такі групи факторів, як: «Система матеріального заохочення», «Стабільність та безпека», «Умови праці» та «Повага та визнання досягнень». На думку респондентів, саме фактори з цих категорій мають ключове значення для формування внутрішньофірмової лояльності. Саме на ці позиції варто звертати увагу роботодавцям та керівникам, щоб втримати колектив на робочих місцях та підвищити лояльність працівників.

На наступному етапі досліджень було розроблено «Піраміду внутрішньофірмової лояльності», яка відображає важливість факторів пробудження та підтримки у працівника відчуття лояльності до своєї компанії. Ця піраміда містить 9 рівнів (рис. 2).

Аналізуючи створену піраміду, можемо помітити, що всі її рівні тісно пов'язані з психологічними особливостями людей та їхніми цінностями, що дає змогу виявити певний зв'язок із змістовними теоріями мотивації, які базуються на потребах людей (теорія Д. Мак Клееланда, теорія Герцберга, теорія К. Альдерфера та ін.). Проте найбільший зв'язок простежується з «Ієрархією потреб Маслоу» (рис. 2). Із цим категорія «Умови праці» більш корелюється з фізіологічними потребами та відображає більшою мірою наявність умов для забезпечення виконання своїх обов'язків: обладнання, матеріалів, оснащення робочого місця, оптимального графіка роботи. Належне робоче середовище дає змогу персоналу задовольнити свої потреби в комфортних умовах праці й стимулює надалі відчувати необхідність просуватися пірамідою вгору, задовольняючи потреби більш високого рівня. Якщо такі умови праці буде забезпечено, то плінність кадрів зменшуватиметься, а лояльність тільки зміцнюватиметься.

Категорії «Система матеріального заохочення» та «Стабільність і безпека» більш задовольняють потреби

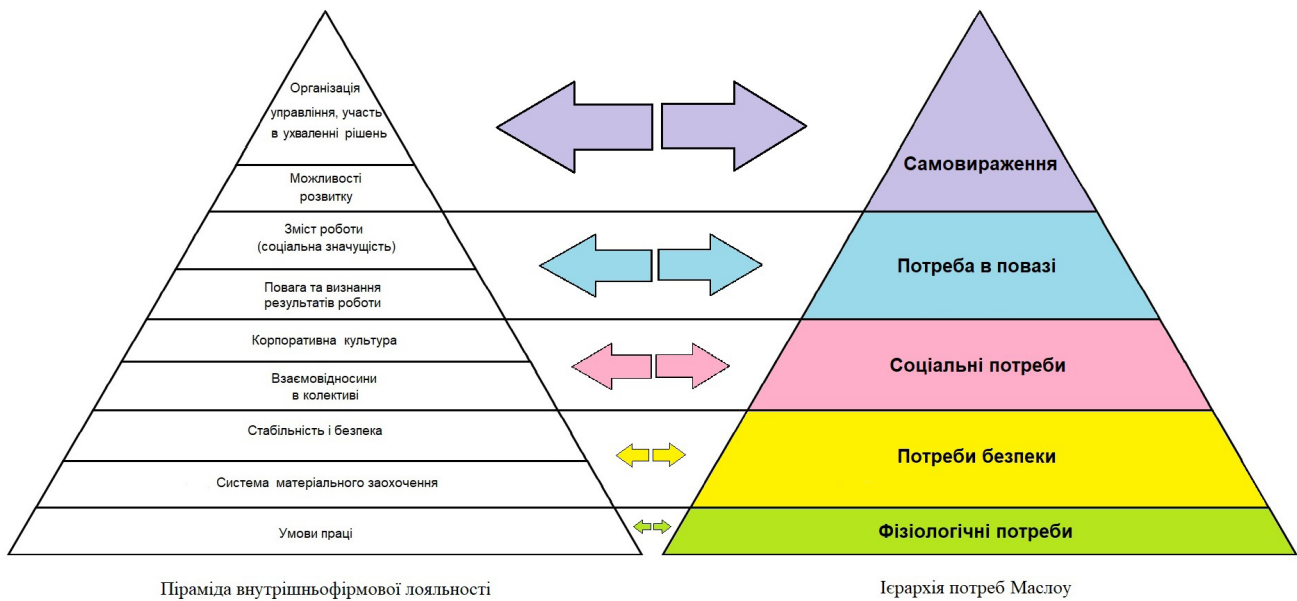


Рис. 2. Піраміда лояльності персоналу

в безпеці людини та є первинними потребами. Це найперші сходинки у піраміді Маслоу та перше й обов'язкове, що повинні гарантувати співробітникам роботодавці. Фінансова винагорода, без сумніву, завжди була і завжди буде вагомим фактором вибору місця роботи. Заради стабільності у фінансовому забезпеченні іноді співробітники навіть готові жертвувати перспективами кар'єрного зростання та саморозвитку. Регулярна заробітна плата належного рівня дозволяє відчувати стабільність нинішнього життя та можливість його прогнозування.

Категорія «Взаємовідносини в колективі» відображає соціальні потреби співробітників, насамперед у спілкуванні, створенні на робочому місці атмосфери взаємопорозуміння і підтримки. Категорія факторів «Корпоративна культура» пов'язана з потребами людини бути причетною до колективу, команди, компанії, що прямує до досягнення певних загальних цілей, що також є проявом соціальних потреб людини.

На етапі, коли людина задовольняє свої соціальні потреби наступного рівня – потреби в повазі. Категорії «Повага та визнання досягнень» та «Зміст роботи» в розрізі їх соціальної значущості повною мірою співвідносяться з потребою в повазі в піраміді Маслоу.

Якщо співробітник надає велике значення категорії факторів «Організація управління та участь в ухваленні рішень», це можна вважати проявом його

потреби в самовираженні, бажанні висловити свої ідеї, оптимізувати певні процеси в робочому середовищі, принести користь не тільки для себе особисто, але й для інших, а також, звісно, домогтися визнання. Завдяки тому що керівництво буде стимулювати персонал до саморозвитку, надавати можливість впливати на управлінські рішення, співробітники відчуватимуть власну користь для компанії, вдячність за можливість реалізовувати свої творчі ідеї, проявляти креативність, задовольняючи потреби в самовираженні, що стане додатковою причиною зміцнення лояльності співробітників.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отже, з використанням методу анкетного опитування було оцінено фактори, що впливають на створення та підвищення лояльності співробітників фармацевтичних організацій, за ступенем їх важливості. Побудовано піраміду лояльності персоналу. Результати дослідження можуть використати керівники фармацевтичних організацій для вживання заходів з підвищення лояльності персоналу.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням рівня лояльності в різних фармацевтичних організаціях, впливом на підвищення лояльності середовища, системи та стилю управління, мотивації фармацевтичних працівників, розробкою комплексних підходів до оцінювання лояльності співробітників організацій фармацевтичної сфери.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Цимбалюк С. О. Теоретичні та методичні аспекти оцінювання зисків від підвищення лояльності персоналу. *Соціально-трудові відносини: теорія і практика*: зб. наук. пр. Київ, 2016. Вип. 2. С. 30-39.
2. Лояльність персоналу. URL: <http://hr-security.ua/ua/loyalnost-personala>
3. Лояльність персоналу. URL: <https://hrliga.com/index.php?module=news&op=view&id=22596>.
4. Рак Н. Є. Оцінка лояльності персоналу як важливий аспект управління персоналом в умовах євроінтеграції. *Вісник університету банківської справи*. 2015. № 1 (22). С. 151-157.
5. Галько Л.Р. Концептуальні аспекти формування лояльності персоналу. *Причорноморські економічні студії*. 2019. № 48 (3). С. 15-21. DOI: 10.32843/bses.48-67.

6. Пучкова С.І. Управління лояльністю персоналу підприємства. *Підприємницька модель економіки та управління розвитком підприємства* : матеріали I міжнар. наук.-практ. конф., м. Запоріжжя, 8-9 листоп. 2018 р. Запоріжжя, 2018. С. 209-212. URL: <https://conf.ztu.edu.ua/wp-content/uploads/2018/12/209.pdf>.
7. Vasumathi A., Thangaiah S. Is, Kumar A. D., Mamilla R. Employee loyalty on organisational success - an empirical study. *International Journal of Services and Operations Management*. 2021. Vol. 40 (3). P.426-444. DOI: 10.1504/IJSOM.2021.119803.
8. Masakure O. The effect of employee loyalty on wages. *Journal of Economic Psychology*. 2016. Vol. 56 (C). P. 274-298. DOI: 10.1016/j.joep.2016.08.003.
9. Kayode O. Employee Loyalty And Organizational Performance. *International Journal of Research and Innovation in Social Science*. 2023. Vol. 7 (1). P.552-567. URL: <https://www.rsisinternational.org/journals/ijriss/Digital-Library/volume-7-issue-1/552-567.pdf>.
10. Barabasz Adela, Kuźmierz Mieszko. Perception of organizational culture, commitment and loyalty of corporation employees. *Journal of Intercultural Management*. 2015. Vol. 6 (3). P. 17-35. DOI: 10.2478/joim-2014-0017.
11. Garrouch K., Alshemas A. The Impact of Value, Employees Performance and the Integration of Healthcare Services on Loyalty toward Community pharmacies in Saudi Arabia: A Structural Model. *International Journal of Business and Management*. 2023. Vol. 16 (7). P. 80. DOI: 10.5539/ijbm.v16n7p80.
12. Nobre H., Rodrigues C. Loyalty programs in the pharmaceutical retail: The impact of a network loyalty program on the pharmacy loyalty. *International Journal of Business Excellence*. 2018. Vol. 14 (4). P. 454. DOI: 10.1504/IJBEX.2018.090312.
13. Castaldo S., Grosso M., Mallarini E., Rindone M. The Missing Path to Gain Customers Loyalty in Pharmacy Retail: the Role of the Store in Developing Satisfaction and Trust. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2016. Vol. 12 (5). P. 699-712. DOI: 10.1016/j.sapharm.2015.10.001.
14. Abbasi S., Aghakhani H., Azizi Sh., Peikanpour M., Mehralian G. Corporate social responsibility and customer loyalty during the Covid-19 pandemic: evidence from pharmacy practice. *Social Responsibility Journal*. 2022. Vol. 19 (2). P. 249-263. DOI: 10.1108/SRJ-06-2021-0243.
15. Півень О. П., Ткаченко І. В., Шуванова О. В. Застосування сучасних методів визначення лояльності клієнтів до аптечного закладу. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 22-23 берез. 2018 р. Харків, 2018. С. 42-50.
16. Бабічева Г. С. Вивчення споживчих переваг клієнтів аптечних підприємств в процесі дослідження лояльності. *Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики* : матеріали VI міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 22-23 берез. 2018 р. Харків, 2018. С. 51-60.
17. Толочко В. М., Артюх Т. О. Дослідження аспектів лояльності спеціалістів фармації вітчизняних аптечних закладів. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2017. Т. 3, № 4. С. 41-51.
18. Данілов В. Я. Статистична обробка даних: навчальний посібник. Київ, 2019. 156 с.

## REFERENCES

1. Tsimbalyuk S. O. (2016). Teoretichni ta metodichni aspekti ocinyuvannya ziskiv vid pidvishennya loylnosti personalu. *Socialno-trudovi vidnosini: teoriya i praktika*: zb. nauk. pr., 2, 30-39.
2. Loyalnist personalu. URL: <http://hr-security.ua/ua/loyalnost-personala>.
3. Loyalnist personalu. URL: <https://hrliga.com/index.php?module=news&op=view&id=22596>.
4. Rak N. Ye. (2015). Ocinka loylnosti personalu yak vazhliivy aspekt upravlinnya personalom v umovah yevrointegracyi. *Visnik universitetu bankivskoyi spravi, 1 (22)*, 151-157.
5. Galko L.R. (2019). Konzeptualni aspekti formuvannya loylnosti personalu. *Prichornomorski ekonomichni studiyi*, 48(3), 15-21. doi: 10.32843/bses.48-67.
6. Puchkova S.I. (2018). Upravlinnya loylnisty personalu pidpriemstva. *Pidpriyemnicka model ekonomiki ta upravlinnya rozvitkom pidpriemstva* : materialy I mizhnar. nauk.-prakt. konf., m.Zaporizhzhya, 8-9 listop. 2018, Zaporizhzhya, 209-212. URL: <https://conf.ztu.edu.ua/wp-content/uploads/2018/12/209.pdf>.
7. Vasumathi A., Thangaiah S. Is, Kumar A. D., Mamilla R. (2021). Employee loyalty on organisational success - an empirical study. *International Journal of Services and Operations Management*, 40 (3), 426-444. doi: 10.1504/IJSOM.2021.119803.
8. Masakure O. (2016). The effect of employee loyalty on wages. *Journal of Economic Psychology*, 56 (C), 274-298. doi: 10.1016/j.joep.2016.08.003.
9. Kayode O. (2023). Employee Loyalty And Organizational Performance. *International Journal of Research and Innovation in Social Science*, 7 (1), 552-567. URL: <https://www.rsisinternational.org/journals/ijriss/Digital-Library/volume-7-issue-1/552-567.pdf>.
10. Barabasz Adela, Kuźmierz Mieszko. (2015). Perception of organizational culture, commitment and loyalty of corporation employees. *Journal of Intercultural Management*, 6 (3), 17-35. doi: 10.2478/joim-2014-0017.
11. Garrouch K., Alshemas A. (2023).The Impact of Value, Employees Performance and the Integration of Healthcare Services on Loyalty toward Community pharmacies in Saudi Arabia: A Structural Model. *International Journal of Business and Management*, 16 (7), 80. doi: 10.5539/ijbm.v16n7p80.
12. Nobre H., Rodrigues C. (2018). Loyalty programs in the pharmaceutical retail: The impact of a network loyalty program on the pharmacy loyalty. *International Journal of Business Excellence*, 14 (4), 454. doi: 10.1504/IJBEX.2018.090312.
13. Castaldo S., Grosso M., Mallarini E., Rindone M. (2016). The Missing Path to Gain Customers Loyalty in Pharmacy Retail: the Role of the Store in Developing Satisfaction and Trust. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 12 (5), 699-712. doi: 10.1016/j.sapharm.2015.10.001.
14. Abbasi S., Aghakhani H., Azizi Sh., Peikanpour M., Mehralian G. (2022). Corporate social responsibility and customer loyalty during the Covid-19 pandemic: evidence from pharmacy practice. *Social Responsibility Journal*, 19 (2), 249-263. doi: 10.1108/SRJ-06-2021-0243.
15. Piven O. P., Tkachenko I. V., Shuvanova O. V. (2018). Zastosuvannya suchasnyh metodiv viznachennya loylnosti kliyentiv do aptechnogo zakladu. *Menedzhment ta marketing u skladi suchasnoyi ekonomiki, nauki, osviti, praktiki* : materialy VI mizhnar. nauk.-prakt.

- distanc. konf., Kharkiv, 22-23 berez. 2018.
16. Babicheva G. S. (2018). Vivchennya spozhivchih perevag kliyentiv aptechnih pidpriyemstv v procesi doslidzhennya loyality. *Menedzhment ta marketing u skladi suchasnoyi ekonomiki, nauki, osviti, praktiki* : materialy VI mizhnar. nauk.-prakt. distanc. konf., Kharkiv, 22-23 berez. 2018.
17. Tolochko V. M., Artyuh T. O. (2017). Doslidzhennya aspektiv loyality specialistiv farmaciyi vitchiznyanih aptechnih zakladiv. *Socialna farmaciya v ohoroni zdorov'ya*, 3 (4), 41-51.
18. Danilov V. Ya. (2019). *Statistichna obrobka danih*: navchalnij posibnik. Kyiv.

---

*Vidomosti pro avtoriv:*

Софронова І. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: sofronova.nfau@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-070X>

Жадько С. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: svzhadkopharm@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-2370>

Бабічева Г. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: babicheva.ann5@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-5239>

*Information about authors:*

Sofronova I. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: sofronova.nfau@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0586-070X>

Zhadko S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: svzhadkopharm@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4533-2370>

Babicheva G. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: babicheva.ann5@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5868-5239>

*Надійшла до редакції 02.11.2023 р.*

M. P. Nosachenko, T. V. Zborovska

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

## The development of energy saving measures as a basis of ensuring energy efficiency in higher education institutions in healthcare of Ukraine

The implementation of efficient energy management systems (EnMS) to meet the requirements of ISO 50001 is an urgent problem, taking into account the aggravation of the issue of energy supply and energy saving in the country, especially in the conditions of martial law. The main issue facing higher education institutions (HEIs) of Ukraine when creating rational activities for the use of energy resources is the implementation of an energy management system to meet the requirements of DSTU ISO 50001:2020. The main problems faced by all HEIs now are revision of legislation, rising prices and cost of energy resources, high inflation, frequent exchange rate changes. EnMS will allow each institution to monitor energy consumption and provide an opportunity to develop and implement effective energy saving projects.

**Aim.** To theoretically substantiate and propose practical energy saving measures for a higher education institution (HEI) in the healthcare sector of Ukraine within the framework of the implemented energy management system.

**Materials and methods.** The research materials were data from scientific publications, statistical reports and the results of own research, in particular measures for the energy modernization of electric lighting in public areas of educational buildings of HEI. Such scientific methods as the method of content analysis, comparative analysis, the method of generalization and systematization of information, as well as the methods of mathematical and statistical calculations were applied.

**Results and discussion.** The calculation of electricity costs and savings for lighting public areas of all educational buildings of HEI of healthcare of Ukraine has been carried out, and the need for lighting equipment has been formed. The total electricity savings during the energy modernization of lighting in educational buildings of HEI of healthcare of Ukraine and the total economic efficiency from the electricity savings have been calculated. It has been found that the energy efficiency during the energy modernization of lighting in the educational buildings of HEI is 25,126 kWh/year, and the total economic efficiency from electricity savings is 69,600 UAH/year.

**Conclusions.** Energy saving measures have been proposed as part of the implemented energy management system, which will make it possible to significantly save electricity and reduce the financial costs for its purchase and distribution. This, in turn, will allow HEI to form its own general energy supply strategy aimed at improving both energy efficiency and overall operational efficiency.

**Keywords:** *energy modernization; energy supply; energy efficiency; electric energy; energy management system*

М. П. Носаченко, Т. В. Зборовська

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

### Розробка заходів з енергозбереження як основа забезпечення енергоефективності закладів вищої освіти галузі охорони здоров'я України

**Вступ.** Впровадження результативних систем енергоменеджменту (СЕНМ) на відповідність вимогам ISO 50001 є актуальною проблемою з огляду на загострення питання енергопостачання та енергозбереження в країні, особливо в умовах військового стану. Основні питання, яке постає перед закладами вищої освіти України під час створення раціональної схеми діяльності з використання енергетичних ресурсів, – це впровадження системи енергетичного менеджменту на відповідність вимогам ДСТУ ISO 50001:2020. Основні проблеми, з якими стикаються всі ЗВО зараз, – це: перегляд законодавства, зростання цін та вартість енергетичних ресурсів, висока інфляція, часта зміна валютного курсу. СЕНМ дозволить кожному закладу відслідковувати споживання енергії та надасть можливість розробити та впровадити ефективні проекти з енергозбереження та енергозаощадження.

**Мета роботи** – теоретично обґрунтувати та запропонувати практичні заходи з енергозбереження закладу вищої освіти (ЗВО) галузі охорони здоров'я України в рамках впровадженої системи енергетичного менеджменту.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження стали дані наукових публікацій, статистичні звіти та результати власних досліджень, зокрема заходів з енергомодернізації електричного освітлення місць загального користування навчальних корпусів ЗВО. Застосовували такі наукові методи: метод контент-аналізу, порівняльний аналіз, метод узагальнення та систематизації інформації, а також методи математико-статистичних розрахунків.

**Результати та їх обговорення.** Здійснено розрахунок витрат та економії електроенергії на освітлення місць загального користування всіх навчальних корпусів ЗВО галузі охорони здоров'я України та сформовано потребу у світлотехнічному обладнанні. Розраховано сумарну економію електроенергії за енергомодернізації освітлення в навчальних корпусах ЗВО галузі охорони здоров'я України та сумарну економічну ефективність від економії електроенергії. Визначено, що енергоефективність у разі проведення енергомодернізації освітлення в навчальних

корпусах ЗВО галузі охорони здоров'я України становить 25126 кВт·год/рік, а сумарна економічна ефективність від економії електроенергії – 69600 грн/рік.

**Висновки.** Запропоновано заходи з енергозбереження в рамках впровадженої системи енергетичного менеджменту, що дасть можливість значно зекономити електроенергію і зменшити фінансові витрати на її закупівлю та розподіл. Це своєю чергою дозволить сформувати ЗВО власну загальну стратегію енергозабезпечення, спрямовану на підвищення як енергоефективності, так і загальної ефективності діяльності.

**Ключові слова:** енергомодернізація; енергозабезпечення; енергоефективність; електрична енергія; система енергетичного менеджменту

**Introduction.** Changes in the costs of extraction, transportation and use of energy resources, the reduction of the volume of these resources and the need to reduce the negative impact of their use on the environment have led to the extreme importance of solving energy efficiency problems.

However, at this time, users, including those who have their own generating energy facilities, can reduce the volume of consumption of energy resources depending on institutional changes at the market, which can contribute to the development of competitive relations on them, reduce the need for the construction of produced generating and network capacities [1-3].

The critical situation that has developed in the economy of Ukraine in recent years puts forward new requirements for the implementation of energy-saving measures for domestic enterprises and institutions. In the conditions of a payment crisis, devaluation of the national currency, a high level of inflation, and in the case of non-return of value added tax, institutions are forced to suspend the implementation of technical and technological modernization measures, without which the implementation of energy saving projects is impossible. The energy-saving mechanism, like any other mechanism, is only a system of tools that, under certain application, is activated and carries out the energy-saving process, due to which a positive effect should be obtained [4-6].

The works of such domestic scientists as L. Vitkin, I. Havrilyuk, I. Hryshchenko, V. Dushka, V. Dubrovskaya, O. Maksymenko, I. Mazur, T. Ryzhoi, H. Khimicheva, K. Safulina, etc., are devoted to the theoretical foundations of energy saving management in HEIs.

Despite the large number of scientific and methodical developments in this field, questions regarding the definition of approaches and the formation of energy-saving mechanisms in the healthcare sector remain relevant.

At the moment, a significant number of solutions, models and methods aimed at improving energy efficiency and ensuring energy saving in HEIs have been formed. In modern conditions in Ukraine, there are problems primarily related to the financing of energy-saving measures, the choice of optimal directions for investing funds in energy-saving investment projects, an insufficient number of experts on these problems, the lack of information systems to support decision-making, and the imperfect use of existing organizational and economic energy-saving mechanisms in HEIs [7].

The **aim** of the work was the theoretical substantiation and development of energy-saving measures for electric lighting of educational buildings of higher education institutions in the field of healthcare of Ukraine

within the framework of the implemented energy management system.

**Materials and methods.** The research materials were data from scientific publications, statistical reports and the results of own research, in particular measures of energy modernization of electric lighting in public areas of educational buildings of HEI. Such scientific methods as the method of content analysis, comparative analysis, the method of generalization and systematization of information, as well as the methods of mathematical and statistical calculations were applied.

**Results and discussion.** In the modern world, changes in energy consumption trends are based on the increasingly widespread distribution of energy-saving technologies. We cannot ignore the fact that the increase in energy efficiency in developed countries observed in recent decades is based on the formation of an energy-efficient type of the economic development on the principles of energy saving, energy independence, energy efficiency, and the application of more advanced technologies in the consumption of energy resources.

To date, a large number of regional and industry energy saving programs have been proposed, but the problem is their slow and insufficiently effective implementation [3, 8, 9]. The energy strategy of the state and the state energy saving programs do not take into account the multidimensional forecasts of the development of the economy of Ukraine and the world economy as a whole; sectoral energy-saving programs are in most cases ineffective due to the fact that they usually consist of a simple combination in one document of energy-saving programs of industrial enterprises, which can be contradictory and incomplete. The same problems are observed when drawing up regional energy saving programs; at the level of enterprises, energy saving programs do not provide for the implementation of an energy management system, the development of organizational measures, including the restructuring of the management system of an enterprise or institution, are not based on the analysis of energy consumption and factors that affect its level [10, 11].

The sphere of educational services of HEIs occupies a special place in the structure of economic significance in terms of influence on the national economy, which, in the light of recent reforms, is considered not only as an object of production of educational services for students of higher education, but also as a system of economic entities of the economic activity, which requires, taking into account economic challenges, the adjustment of the own strategy, including the energy and cost component. Since the costs of communal services in the general budget of expenditures of HEIs have increased

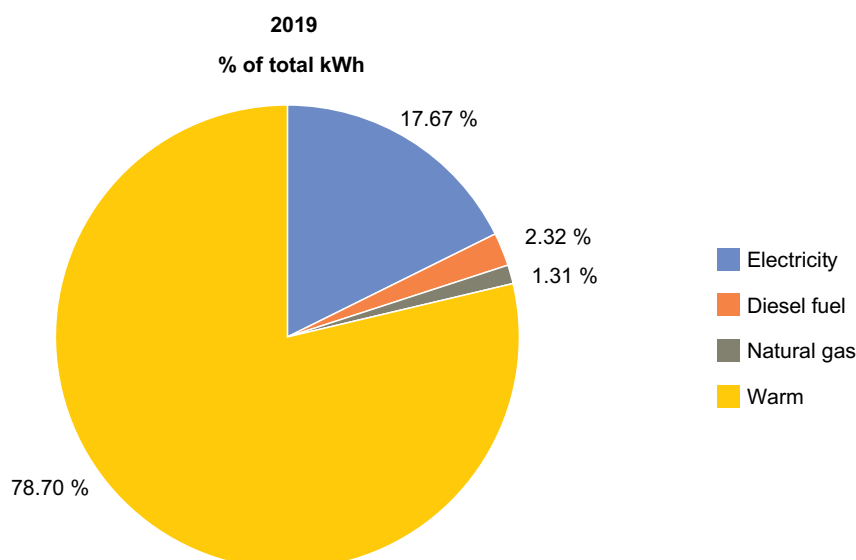


Fig. Pie chart by energy sources in HEI for 2019

significantly in recent years, the resolution of this issue takes on the character of a significant impact on the economic security of the institutions' activities.

In today's competitive conditions, in order to achieve sustainable success, the management system of HEIs regardless of the profiling direction must be quickly adapted to the impact of internal and external factors. The economic indicators of impact force each higher education institution to use innovative developments to create conditions for a decent level of quality in the scientific and educational process, which is based on cost optimization and reduction of energy resource expenditures and the rational energy saving [7, 12].

The research was carried out at the premises of HEI of healthcare of Ukraine, which in 2020 implemented an energy management system to meet the requirements of DSTU ISO 50001:2020. One of the main tasks faced by the energy service of HEI is the development of effective energy-saving measures in the institution.

We analyzed the use of energy resources of HEI for the period of 2019 since in the future there was an impact of external factors (pandemic, martial law), which made the data obtained unrepresentative.

Based on the results of the analysis, we can conclude that the biggest costs of HEI are the consumption of heat and electricity.

In order to save energy and reduce heating costs in the long term, a set of expensive measures must be taken. In practice, the best savings potential is achieved through a combination of good heating practices and technical optimization, which prompts HEI to look for alternative ways of saving with lower costs.

According to the existing approaches to the energy modernization of electric lighting in public areas of educational buildings of HEIs [2, 5, 9], we proposed replacing fluorescent lamps and incandescent lamps with LED lamps.

Since LED lamps are distinguished by reduced consumption of electrical energy with increased luminous flux and increased service life, the energy modernization

of lighting is expected to save electricity and the financial costs for its purchase and distribution. At the same time, the number of lighting points will also be reduced, which will lead to cost savings for maintenance, repair, the subsequent replacement and disposal of lamps used.

Passport data of available LED lamps – "Eurosvit" panels are as follows:

- Power, W – 36;
- Luminous flux, Lm – 3000;
- Efficiency, Lm/W – 80;
- Energy efficiency class – A+;
- Service life is 25,000 hours.

Electricity costs for lighting are determined by the number and power of installed lamps, by the standards of illumination of industrial premises, and the term of their operation for the calculation period according to the formula:

$$W = \sum_{PIL} * k_{SKE} * k_p * T, \text{ kW}\cdot\text{h}$$

where  $\sum_{PIL}$  – is the total installed power of the lamps, kW;

$k_{SKE}$  – is the power loss coefficient in the start-up and control equipment;

$k_p$  – is the power demand coefficient of lamps;

$T$  – is the number of hours of 1 the amp power use per year, h.

The results of calculations of costs and savings of electricity and money, as well as the need for lighting equipment of one of the buildings of HEI are summarized in Table 1 and Table 2.

According to the same algorithm, the calculation of electricity costs and savings for lighting public areas of all educational buildings of HEI was carried out, and the need for lighting equipment was formed.

The total electricity savings (energy efficiency) during the energy modernization of lighting in educational buildings of HEIs was also calculated; it was 25,126 kWh/year. And the total economic efficiency from the electricity savings (with electricity tariffs effective on 08/31/2020) was 69,600 UAH/year.

Table 1

## Electricity costs for lighting public areas of the educational building

Floor, name and room number on the plan	Type of lamps	Installed power of each lamp, kW	The number of lamps	Loss coefficient $k_{SKE}$	Demand coefficient $k_p$	Number of hours of use per year T, h	Annual consumption of electricity, kW·h
<b>Existing condition:</b>							
<b>The 1 floor</b>							
Corridors	FL	2x0.036	11	1.2	0.8	2000	1520
-//-	IL	0.1	1	1	0.8	2000	160
Others	LED						no change
<b>The 1 floor together</b>							<b>1680</b>
<b>The 2 floor</b>							
The corridor	FL	4x0.018	6	1.2	0.8	2000	829
Others	LED						no change
<b>The 2 floor together</b>							<b>829</b>
<b>The 3 floor</b>							
Corridors	FL	4x0.018	28	1.2	0.8	2000	3226
Others	LED						no change
<b>The 3 floor together</b>							<b>3871</b>
<b>The 4 floor</b>							
The corridor	FL	4x0.018	3	1.2	0.8	2000	415
	FL	0.036	80	1.2	0.8	2000	5530
Others	LED						no change
<b>The 4 floor together</b>							<b>5945</b>
The stairs	FL	2x0.018	12	1.2	0.8	1600	664
-//-	IL	0.1	2	1	0.8	1600	256
<b>Total for the building:</b>							<b>13245</b>
<b>After replacement:</b>							
<b>The 1 floor</b>							
Corridors	LED 2x1200	2x0.018	5		0.8	2000	288
-//-	LED E27	0.01	1		0.8	2000	16
Others	LED						no change
<b>The 1 floor together</b>							<b>304</b>
<b>The 2 floor</b>							
The corridor	LED panel	0.036	3		0.8	2000	173
Others	LED						no change
<b>The 2 floor together</b>							<b>173</b>
<b>The 3 floor</b>							
The corridors	LED panel	0.036	14		0.8	2000	806
Others	LED						no change
<b>The 3 floor together</b>							<b>806</b>
<b>4 floor</b>							
The corridor	LED panel	0.036	2		0.8	2000	115
	LED strip	0.048	20		0.8	2000	1536
Others	LED						no change
<b>The 4 floor together</b>							<b>1651</b>
The stairs	LED 2x600	2x0.009	12		0.8	1600	276
-//-	LED E27	0.01	2		0.8	1600	26
<b>Total for the building (after replacement):</b>							<b>3236</b>

Table 2

## The electricity savings for lighting

Result of saving electricity	Type of lamps	Installed power of each lamp, kW	The number of lamps	Annual consumption of electricity, kW·h
The number of necessary new lamps, pieces	LED panel	0.036	19	
-//-	LED 2x1200	2x0.018	5	
-//-	LED 2x600	2x0.009	12	
The number of necessary lamps, pieces	LED E27	0.01	3	
	LED strip	0.048	20x5m	
<b>Electricity savings for the reporting period</b>				<b>10009</b>
Electricity supply tariff, UAH				2.03
Electricity distribution tariff, UAH				0.74
<b>Economic efficiency, UAH/year</b>				<b>27725</b>

**Conclusions and prospects for further research.**

As part of the implemented energy management system, it has been proposed to upgrade the electric lighting of the public areas of educational buildings of HEI, which will make it possible to significantly save electricity and reduce the financial costs for its purchase and distribution. This, in turn, will allow HEI to form its own general energy supply strategy aimed at improving both energy efficiency and overall operational efficiency.

It has been found that the energy efficiency during the energy modernization of lighting in the

educational buildings of HEI is 25,126 kWh/year, and the total economic efficiency from electricity savings is 69,600 UAH/year.

It has been determined that the task of further research is to form a system of indicators that will provide a qualitative assessment of the level of internal energy security of HEIs, the level of external threats and innovative activity of HEIs in the field of energy saving.

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

**REFERENCES**

- Носаченко М. П., Зборовська Т. В., Коваленко С. М. Основні аспекти впровадження системи енергетичного менеджменту закладами охорони здоров'я України. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2023. Т. 9, № 2. С. 3-10.
- Фігурка М. В. Особливості впровадження міжнародного стандарту ISO 50001 для забезпечення економічної стабільності закладів вищої освіти в Україні. *Вісник КНУТД*. 2018. № 5(127). С. 12-22.
- Гурняк І. Г., Юринець З. В. Особливості формування стратегії інноваційного розвитку енергозбереження промислових підприємств. *Ефективна економіка*. 2015. № 2. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=3822/>.
- Енергетична стратегія України на період до 2030 р. : розпорядження КМУ від 15.03.2006 № 145. URL: <http://zakon1.rada.gov.ua>.
- Медяник Д. І., Липчанський В. О. Особливості ефективності управління закладами охорони здоров'я. *Наукові записки*. 2016. № 19. С. 23-28.
- Мазур І. М. Аналіз ефективності управління енергозбереженням в контексті реформування системи освітніх установ. *Ефективна економіка*. 2018. № 3. URL: [http://www.economy.nayka.com.ua/pdf/3\\_2018/9.pdf](http://www.economy.nayka.com.ua/pdf/3_2018/9.pdf).
- Максименко О. С. Економічний розвиток та енергетичний процес: рушійні сили та взаємний вплив. *Ефективна економіка*. 2015. № 9. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=4309>.
- Іншеков Є. М., Жуков Д. Ю. Методологія ISO щодо розробки та розвитку стандартів з енергетичного менеджменту (серія стандартів ISO 50000). *Енергетика*. 2019. № 2. С. 117-126.
- Досвід створення та функціонування системи енергоменеджменту у ВНЗ / В. І. Дешко та ін. *Енергетика: економіка, технології, екологія*. 2016. № 2. С. 34-45.
- Системи енергетичного менеджменту. Вимоги та настанова щодо використання: ДСТУ ISO 50001:2020 (ISO 50001:2018, IDT). Київ : ДП УкрНДНЦ, 2020. 25 с. (Національний стандарт України).
- Носаченко М. П., Коваленко С. М. The main aspects of effective internal audits of the energy management system of healthcare institutions. *Вісник фармації*. 2023. № 2 (106). С. 57-61.
- Korol J., Kruczek M., Pichlak M. Material and energy flow analysis (MEFA) First step in eco-innovation approach to assessment of steel production. *Metalurgija*. 2016. № 55. P. 818-820.
- Осадчий А. А. Практика впровадження сучасних стандартів енергоменеджменту та підготовка до застосування ISO 50001. *Сертифікація*. 2012. № 1. С. 12-16.
- Про енергетичну ефективність : закон України від 21 жовтня 2021 № 1818-IX. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1818-IX#Text>.
- Енергоефективні технології : навч. посіб. / А. С. Мандрика та ін. ; за заг. ред. А. С. Мандрики. Суми : Сумський державний університет, 2021. 330 с.
- Global Energy Architecture Performance Index Report 2017. URL: <http://reports.weforum.org/global-energy-architecture-performance-index-2017/table-of-rankings/>

17. Енергетична ефективність України. Кращі проектні ідеї. Проект «Професіоналізація та стабілізація енергетичного менеджменту в Україні» / Уклад.: С. П. Денисюк, О. В. Коцар, Ю. В. Чернецька. Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2016. 79 с.
18. Про ринок електричної енергії : закон України від 25.04.2019 № 2712-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2019-19#Text>.
19. Про альтернативні джерела енергії : закон України від 20.02.2003 № 555-IV. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/555-15#Text>.
20. Цілі сталого розвитку. URL: <https://www.undp.org/uk/ukraine/tsili-staloho-rozvytku>.

## REFERENCES

1. Nosachenko, M. P., Zborovska, T. V., Kovalenko, S. M. (2023). Osnovni aspekty vprovadzhennia systemy enerhetychnoho menedzhmentu zakladamy okhorony zdorovia Ukrainy. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 9, 2, 3-10.
2. Fihurka, M. V. (2018). Osoblyvosti vprovadzhennia mizhnarodnoho standartu ISO 50001 dlia zabezpechennia ekonomichnoi stabilnosti zakladiv vyshchoi osvity v Ukraini. *Visnyk KNUVD*, 5(127), 12-22.
3. Hurniak I. H., Yurynets Z. V. (2015). Osoblyvosti formuvannia stratehii innovatsiinoho rozvytku enerhozberezhennia promyslovykh pidpriemstv. *Efektivna ekonomika*, 2. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=38>.
4. Enerhetychna stratehiia Ukrainy na period do 2030 r. : rozporiadzhennia KMU vid 15.03.2006 № 145. Available at: <http://zakon1.rada.gov.ua>.
5. Medianyuk, D. I., Lypchanskyi, V. O. (2016). Osoblyvosti efektyvnosti upravlinnia zakladamy okhorony zdorovia. *Naukovi zapysky*, 19, 23-28.
6. Mazur, I. M. (2018). Analiz efektyvnosti upravlinnia enerhozberezhenniam v konteksti reformuvannia systemy osvitych ustanov. *Efektivna ekonomika*, 3. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua>.
7. Maksymenko, O. S. (2015). Ekonomichni rozvytok ta enerhetychni protsesy: rushiini syly ta vzaiemnyi vplyv. *Efektivna ekonomika*, 9. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=4309>.
8. Inshekov, Ye. M., Zhukov, D. Yu. (2019). Metodolohiia ISO shchodo rozrobky ta rozvytku standartiv z enerhetychnoho menedzhmentu (seriia standartiv ISO 50000). *Enerhetyka*, 2, 117-126.
9. Deshko, V. I., Shevchenko, O. M., Shovkaliuk, M. M., Sukhodub, I. O., Sotnyk, M. I., Sokolova, N. P. (2016). Dosvid stvorennia ta funktsionuvannia systemy enerhomenedzhmentu u VNZ. *Enerhetyka: ekonomika, tekhnolohii, ekolohiia*, 2, 34-45.
10. Systemy enerhetychnoho menedzhmentu. (2020). Vymohy ta nastanova shchodo vykorystannia: DSTU ISO 50001:2020 (ISO 50001:2018, IDT). Kyiv : DP UkrNDNTs.
11. Nosachenko, M. P., Kovalenko, S. M. (2023). The main aspects of effective internal audits of the energy management system of health-care institutions. *Visnyk farmatsii*, 2 (106), 57-61.
12. Korol, J., Kruczek, M., Pichlak, M. (2016). Material and energy flow analysis (MEFA) First step in eco-innovation approach to assessment of steel production. *Metalurgija*, 55, 818-820.
13. Osadchyi, A. A. (2012). Praktyka vprovadzhennia suchasnykh standartiv enerhomenedzhmentu ta pidhotovka do zastosuvannia ISO 50001. *Sertyfikatsiia*, 1, 12-16.
14. Pro enerhetychnu efektyvnist : zakon Ukrainy vid 21 zhovtnia 2021 № 1818-IX. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1818-IX#Text>.
15. Mandryka, A. S., Antonenko, S. S., Husak, O. H., Panchenko, V. O., Kolisnichenko, E. V. (2021). Enerhoefektyvni tekhnolohii : navch. posib. / za zah. red. A. S. Mandryky. Sumy : Sumskyi derzhavnyi universytet.
16. Energy Architecture Performance Index. World economic forum Table of Rankings. Available at: <http://reports.weforum.org/global-energy-architecture-performance-index-2017/table-of-rankings/>.
17. Enerhetychna efektyvnist Ukrainy. Krashchi projektne ideji. Projekt «Profesionalizatsiia ta stabilizatsiia enerhetychnoho menedzhmentu v Ukraini» (2016). / Uklad.: S. P. Denysiu, O. V. Kotsar, Yu. V. Chernetska. Kyiv : KPI im. Ihoria Sikorskoho.
18. Pro rynek elektrychnoi enerhii : zakon Ukrainy vid 25.04.2019 № 2712-VIII. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2019-19#Text>.
19. Pro alternatyvni dzherela enerhii : zakon Ukrainy vid 20.02.2003 № 555-IV. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/555-15#Text>.
20. Tsili staloho rozvytku. Available at: <https://www.undp.org/uk/ukraine/tsili-staloho-rozvytku>.

### Information about authors:

Nosachenko M. P., postgraduate student of the Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [19hagiri96@gmail.com](mailto:19hagiri96@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1505-5712>  
Zborovska T. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor the Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [t.v.zborovska@gmail.com](mailto:t.v.zborovska@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1670-3507>

### Відомості про авторів:

Носаченко М. П., здобувач вищої освіти PhD кафедри управління та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [19hagiri96@gmail.com](mailto:19hagiri96@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1505-5712>  
Зборовська Т. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри управління та забезпечення якості у фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [t.v.zborovska@gmail.com](mailto:t.v.zborovska@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1670-3507>

Надійшла до редакції 31.01.2024 р.

М. В. Марченко<sup>1</sup>, О. Є. Богуцька<sup>2</sup>, Я. С. Марченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> Херсонський державний університет Міністерства освіти і науки України

## Розробка складу та технології рослинного збору церебропротекторної дії

**Мета роботи** – визначити перспективи використання рослинної сировини для створення фітопрепаратів з церебропротекторною дією, а також розробити склад та технологію нового лікарського засобу природного походження.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження є м'яточника чорного трава, кропива глухої білої трава, полину австрійського трава. Експериментальні дослідження проводили за допомогою сучасних фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, математичних методів аналізу.

**Результати та їх обговорення.** На підставі аналізу наукових джерел щодо ситуації з цереброваскулярними захворюваннями та асортиментом препаратів для їх лікування доведено, що для покращення якості терапії раціональним є проведення комплексної фармакотерапії з використанням фітопрепаратів. Запропоновано новий лікарський засіб з церебропротекторною дією на основі рослинної сировини. Лікарський засіб отримано у формі збору, до складу якого було введено м'яточника чорного траву, кропиву глухої білої траву, полину австрійського траву. Теоретично та експериментально обґрунтовано раціональну технологію лікарського засобу. Розроблено блок-схему збору, визначено критичні параметри його виробництва. Проведено фармакотехнологічні дослідження рослинної сировини та одержаного лікарського засобу.

**Висновки.** За результатами проведеної роботи проаналізовано та узагальнено дані наукових джерел щодо поширення ЦВЗ; доведено доцільність використання рослинної сировини у лікарських засобах для комплексної фармакотерапії цереброваскулярних захворювань; розроблено склад і технологію лікарського засобу з м'яточника чорного трави, кропиву глухої білої трави та полину австрійського трави у формі збору церебропротекторної дії для внутрішнього застосування.

**Ключові слова:** збір; технологія; трава м'яточника чорного; трава кропиву глухої білої; трава полину австрійського; цереброваскулярні захворювання; лікування

M. V. Marchenko<sup>1</sup>, O. Ye. Bohutska<sup>2</sup>, Ya. S. Marchenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> Kherson State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine

## Development of the composition and technology of the herbal mixture with the cerebroprotective action

**Aim.** To determine the prospects for using the plant raw material for the creation of herbal medicines with the cerebroprotective effect, as well as to develop the composition and technology of a new medicine of natural origin.

**Materials and methods.** The study objects were black horehound (*Ballota nigra* L.) herb, white dead nettle (*Lamium album* L.) herb, and Austrian wormwood (*Artemisia austriaca*) herb. Experimental studies were conducted using modern physical, physicochemical, pharmacotechnological, and mathematical methods of analysis.

**Results and discussion.** Based on the analysis of scientific sources on the situation with cerebrovascular diseases (CVD) and the range of drugs for their treatment, it has been proven that to improve the quality of therapy, it is rational to conduct a complex pharmacotherapy with the use of herbal medicines. We have proposed a new drug with the cerebroprotective action based on the plant raw material. The medicinal product was obtained in the form of the herbal mixture, which included black horehound herb, white dead nettle herb, and Austrian wormwood herb. The rational technology of the drug has been theoretically and experimentally substantiated. A block diagram of the herbal mixture has been developed, and the critical parameters of its production have been determined. The pharmacotechnological studies of the plant raw material and the drug obtained have been conducted.

**Conclusions.** Based on the results of the work conducted, the data scientific sources on the spread of CVD have been analyzed and summarized; the expediency of using the plant raw material in medicines for a complex pharmacotherapy of CVD has been proven; the composition and technology of the drug from black horehound herb, white dead nettle herb, and Austrian wormwood herb in the form of the herbal mixture with the cerebroprotective action for internal use have been developed.

**Keywords:** herbal mixture; technology; black horehound herb; white dead nettle herb; Austrian wormwood herb; cerebrovascular diseases; treatment

**Вступ.** Протягом останніх десятиліть захворювання, пов'язані з порушенням нервових функцій людини, залишаються однією з важливих проблем більшості країн світу. За даними ВООЗ, від цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ), зокрема інсульту, щорічно у світі потерпає близько 16,8 млн осіб, що на

68 % більше проти 1990 р. Смертність від інсульту складає майже 5 млн на рік, ще стільки ж стають інвалідами [1, 2].

В Україні щорічно реєструють понад 100-140 тис. випадків мозкового інсульту. 30-50 % випадків інсульту закінчуються летальністю. За показниками смертності

неврологічні захворювання в нашій країні займають четверту позицію від загальної смертності [2, 3].

Для лікування цереброваскулярних захворювань, у патогенезі яких важливе місце належить гіпоксії, використовують лікарські засоби (ЛЗ) різних груп: ноотропні, амінокислоти, пептидергічні, ацетилхолінергічні, глутаматергічні тощо [3, 4]. Процес лікування досить тривалий. Під час фармакотерапії виникає низка побічних ефектів. Згідно зі статистичними даними, в Україні лише близько 10-12 % осіб, які перенесли інсульт, повертаються до повноцінного життя [5, 6].

За період 2015-2019 рр. зафіксовано деяке зниження захворюваності на інсульт в Україні, якщо порівнювати з 2012-2014 рр., проте упродовж 2019-2021 рр. цей показник знову значно виріс (рис. 1) [2, 3, 7]. За даними МОЗ, 2023 року проти 2019 року кількість інсультів в Україні збільшилась на 16 % [6].

Найвищий відсоток захворюваності та смертності внаслідок ішемічного інсульту зафіксовано в Запорізькій та Тернопільській областях; унаслідок геморагічного – у Житомирській, Закарпатській, Сумській, Харківській; унаслідок субарахноїдального крововиливу – у Миколаївській, Закарпатській та Полтавській; унаслідок інсульту, не уточненого як крововилив або інфаркт, – у Київській, Рівненській, Одеській, Херсонській та м. Київ (рис. 2) [1, 3].

Пацієнти цієї групи захворюваності потребують тривалого лікування та реабілітації. Вище було зазначено, що лікарські засоби, застосовувані для фармакотерапії ЦВЗ, викликають багато побічних ефектів. Для ліквідації негативних наслідків лікування синтетичними лікарськими засобами в комплексній терапії раціонально використовувати препарати рослинного походження. Згідно з відомостями наукових джерел пацієнтам із ЦВЗ призначають такі препарати [3, 4]. Вони сприяють нормалізації функцій нервової системи та значно прискорюють час одужання.

Отже, розробка нових ефективних фітопрепаратів з церебропротекторною дією є актуальним завданням фармації.

**Мета роботи** – визначити можливості застосування рослинної сировини для створення фітопрепаратів з церебропротекторною дією, а також розробити склад та технологію нового лікарського засобу природного походження.

**Матеріали та методи.** Для створення лікарського засобу використовували м'яточника чорного траву, кропиву глуху білу траву, полину австрійського траву. Експериментальні дослідження проводили за допомогою сучасних фізичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних методів [7-13]. Отримані дані статистично обробляли згідно з ДФУ [13].

**Результати та їх обговорення.** Основне місце у фітотерапії ЦВЗ відводять рослинним компонентам, що мають різні комплекси біологічно активних речовин (БАР), які проявляють протизапальну, антиоксидантну, спазмолітичну, антибактеріальну, гіпохолестеринемічну, антитоксичну та седативну активність. Більшість із цих фармакологічних властивостей притаманні таким рослинам, як м'яточник чорний, глуха кропива біла та полин [8-15].

Аналізуючи сучасні дані наукових першоджерел щодо лікарських рослин з церебропротекторною дією, ми дійшли висновку про можливість застосування м'яточника чорного трави як компонента лікарського засобу.

*М'яточник чорний* (*Ballota nigra* L., синонім *B. ruderalis*) – багаторічна трав'яниста рослина родини Губоцвіті (*Lamiaceae* L.) [14]. Сировинна база м'яточника чорного не обмежена.

За даними наукових джерел, у складі м'яточника чорного є такі БАР: ефірна олія, гіркі й дубильні речовини, пектини, яблучна кислота тощо. Хімічний склад біологічно активних сполук рослини дослідила група вчених НФаУ (Я. С. Колесник, О. В. Очкур,

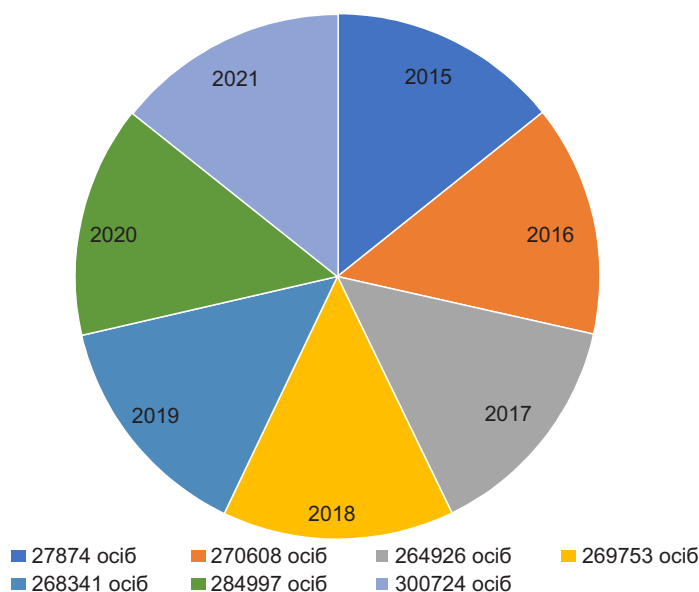


Рис. 1. Випадки смертності від інсульту в Україні за період 2015-2021 рр.

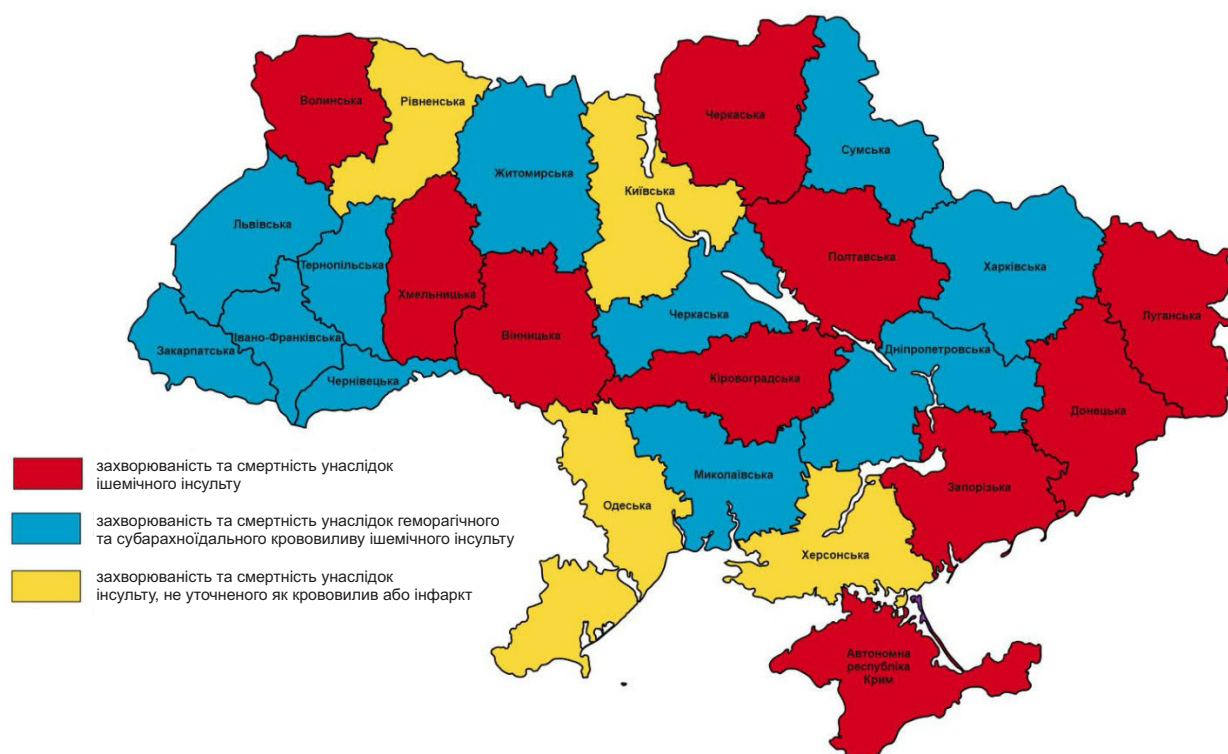


Рис. 2. Захворюваність на інсульт (усі форми) в Україні

А. М. Ковальова та ін.). М'яточник чорний містить 18 ди- та трикарбонових, жирних, ароматичних кислот. Крім того, у рослині ідентифіковано 19 макро- та мікроелементів. У складі м'яточника чорного присутні: гермакрен D, гексагідрофарнезилацетон, 2,6-триметил-4-метилен-2Н-піран, міристик, пентадекан. Вегетивні органи рослини мають пальмітолеїнову та пальмітинову, міристинову кислоти, а також фарнезилацетон, вербенон та інші сполуки. Всього в рослині було ідентифіковано 48 сполук [9, 10, 15]. Науковими дослідженнями доведено лікувальні властивості рослини та лікарських засобів на її основі [9, 10, 15].

Для посилення фармакологічних властивостей м'яточника чорного до складу лікарського засобу було введено кропиву глухої білої траву.

*Кропива глуха біла* (ясотка біла, *Lamium album* L.) – багаторічна трав'яниста рослина родини Губоцвіті (*Lamiaceae* L.). Рослина поширена на Закавказзі, в Азії, Монголії, Китаї, Японії, Кореї, на півночі Індії, на території майже всієї Європи [9, 11].

Основним БАР глухої кропиви білої є ефірна олія [9, 11]. Серед ідентифікованих сполук глухої кропиви білої переважають також жирні кислоти та їх похідні, у найбільшій кількості містяться пальмітинова, лінолева та міристинова кислоти. Виявлено наявність низки вищих аліфатичних вуглеводів, що входять до складу рослинного воску. Різноманітний склад БАР рослини визначає спроможність позитивного впливу на прояви ЦВЗ.

Третім компонентом фітопрепарату вирішили обрати полин. Найбільш поширені у флорі України та застосовні в народній і офіційній медицині як ноотропні засоби такі види рослини: гіркий полин, звичайний полин, пісковий полин, австрійський полин,

полин однорічний та лікарський полин [12, 14, 15]. Щоб вибрати з цих видів полину компонент для розроблюваного збору, проаналізували відомості наукових джерел щодо наявності біологічно активних речовин рослини, зокрема терпеноїдів та органічних кислот. За вмістом моно- та дикарбонових, ароматичних, жирних кислот, гідроксикоричних та фенолкарбонових кислот [9, 12] вирішили з розглядуваних видів полину обрати полин австрійський.

*Полин австрійський* (*Artemisia austriaca* Jacq.) – багаторічна рослина, білувата від густих шовковистих волосків [9, 12]. Проведеними науковими дослідженнями доведено фармакологічну активність біологічних сполук, виділених з полину австрійського трави. Результати вивчення впливу аустрицину на показники роботи серця демонструють, що він викликає зниження частоти серцевих скорочень на 29 %, збільшує тривалість життя за аноксії на 29 % та не виявляє активності за хлоркальцієвої аритмії [9, 12, 15]. Експериментально доведено позитивний вплив БАР рослини на показники роботи серця, цитостатичну та ГАМКергічну активність. Для суми лактонів австрійського полину визначено низьку токсичність, протизапальну активність і тонізувальну дію на центральну нервову систему. Олія ефірна має антимікробну активність, а спиртова витяжка – антиоксидантну.

Варто зазначити, що м'яточника чорного та полину австрійського трави є офіційною рослинною сировиною для виробництва лікарських засобів [7]. Монографії на кропиву глуху білу в ДФУ наразі немає. Але останнім часом учені провели низку досліджень з вивчення морфологічних особливостей, складу БАР, фармакологічної дії рослини та екстрактивних

засобів на її основі, що доводять перспективність її застосування для створення фітопрепаратів широкого спектра фармакологічної дії [9, 11]. За даними наукових джерел, на різних стадіях дослідження перебувають лікарські засоби з цих видів рослинної сировини у формі екстрактів, настойки тощо. У дослідках на тваринах було виявлено їх позитивний вплив на нервову систему та доведено можливість їх застосування для лікування певного класу нозологій [9-11].

З огляду на цю інформацію проаналізували фармацевтичний ринок України щодо наявності лікарських препаратів із зазначених видів рослинної сировини. З'ясували, що фітопрепаратів на їх основі різної спрямованості фармакологічної дії в Україні дуже мало. За даними наукових джерел, на фармацевтичному ринку переважають синтетичні ноотропні препарати (87 %), а частка рослинних лікарських засобів складає всього 13 % [16]. Їх склад дуже одноманітний (Гінкго білоба та деякі інші) [4, 16]. Отже, рослинну сировину м'яточника чорного, кропиви глухої та полину австрійського використовують у лікарських засобах церебропротекторної дії та іншої фармакологічної активності, проте їх асортимент обмежений. Так, відомим лікарським засобом є крембальзам «Суставіт», що містить декілька водно-спирто-гліцеринових екстрактів рослин, зокрема й м'яточника чорного. Останнім часом запропоновано для застосування в клінічній практиці фітокомплекс «Седінал», який володіє седативною, анксиолітичною та снодійною властивістю [17].

Кропиви глуху білу у формі настою досить широко використовують у народній медицині для лікування низки захворювань, зокрема нервових розладів і безсоння [18]. З рослини отримують комплексні гомеопатичні засоби у формі крапель «Клифе спаг пека» та супозиторіїв «Хесуп спаг пека». Лікарські засоби володіють сечогінною, в'язучою, кровоспинною активністю та нормалізують обмін речовин в організмі [4]. Рослинну сировину також застосовують для виробництва біологічно активних добавок. Так, одним із компонентів засобу «Гіпер» (Hyper) є екстракт м'яточника чорного. Він чинить седативну і вегетостабілізуючу дію, тому його рекомендовано від депресії та тривоги.

Отже, рослинна сировина м'яточника чорного, кропиви глухої білої та полину австрійського є перспективною для створення лікарських препаратів церебропротекторної дії. Сумісна присутність обраних

видів сировини сприятиме виявленню фармакологічної дії лікарського засобу за рахунок того, що компоненти впливають на різні ділянки систем організму й посилюють передбачуваний лікувальний ефект. Така полівалентність дії компонентів фітопрепарату не тільки підвищує його терапевтичну дію, а й знижує можливість виникнення побічних ефектів.

Як лікарську форму обрали збір, що дозволяє поєднувати різні рослинні компоненти, має досить просту технологію, добре зберігається, крім того, його можна використовувати як в аптечних, так і в домашніх умовах для виготовлення настою [19].

Склад запропонованого лікарського засобу у формі збору такий:

м'яточника чорного трава 1 частина;  
кропиви глухої білої трава 1 частина;  
полину австрійського трава 1 частина.

Наступним етапом роботи є вибір раціональної технології лікарського засобу. На етапі розроблення технології препаратів на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС) важливо дослідити її основні фармакотехнологічні параметри у складі ЛЗ, використовувати для визначення засобів завантаження і вивантаження сировини, транспортування, вибору характеристик обладнання в процесі виробництва (наприклад, змішувача для виготовлення збору) [7, 13]. Фармакотехнологічні параметри досліджували як для ЛРС, внесеної до складу лікарського засобу, так і для розроблюваного збору. Визначали втрату в масі під час висушування, питому, об'ємну, насипну масу та розраховували пористість, порізність і вільний об'єм шару сировини за методиками ДФУ [13]. Кожен дослід повторювали не менше шести разів і виконували статистичну обробку отриманих даних [13].

Згідно з ДФУ ступінь подрібнення ЛРС визначають або для окремих видів сировини, або користуються загальними правилами щодо розміру частинок [19]. Досліджували зразки ЛРС з розміром частинок 4-6 мм. Експериментальні дані щодо фармакотехнологічних параметрів рослинної сировини наведено в табл. 1 та 2.

Як бачимо з табл. 1, для досліджуваних видів ЛРС значення втрати в масі під час висушування перебуває в межах від  $5,06 \pm 0,20$  до  $6,30 \pm 0,20$  %, що відповідає чинним вимогам ДФУ до рослинних об'єктів. Відсутність значної різниці показників питомої маси свідчить про можливість запобігання процесам розшарування сировини у фітокомпозиціях під час їх

Таблиця 1

Результати визначення фармакотехнологічних параметрів ЛРС

Назва ЛРС	Втрата в масі під час висушування, %	Питома маса, г/см <sup>3</sup>	Об'ємна маса, г/см <sup>3</sup>	Насипна маса, г/см <sup>3</sup>
М'яточника чорного трава	$5,06 \pm 0,20$	$1,560 \pm 0,035$	$0,551 \pm 0,021$	$0,177 \pm 0,013$
Кропиви глухої білої трава	$5,70 \pm 0,23$	$1,380 \pm 0,021$	$0,629 \pm 0,014$	$0,114 \pm 0,007$
Полину австрійського трава	$6,30 \pm 0,20$	$1,625 \pm 0,410$	$0,162 \pm 0,009$	$7,27 \pm 0,27$

Примітка: кількість вимірювань n = 6; довірчий інтервал P ≥ 95 %

Таблиця 2

Результати визначення пористості, порізності та вільного об'єму шару досліджуваної ЛРС

Назва ЛРС	Пористість	Порізність	Вільний об'єм шару
М'яточника чорного трава	0,647	0,679	0,870
Кропиви глухої білої трава	0,547	0,819	0,917
Полину австрійського трава	0,649	0,900	0,716

Примітка: кількість вимірювань  $n = 6$ ; довірчий інтервал  $P \geq 95\%$

змішування. Для інгредієнтів значення питомої маси варіювали від  $1,380 \pm 0,021$  до  $1,625 \pm 0,410$  г/см<sup>3</sup>.

Для компонентів збору значення об'ємної маси перебували в межах від  $0,476 \pm 0,012$  до  $0,724 \pm 0,020$  г/см<sup>3</sup>, тобто бачимо суттєву різницю цього параметра для різних зразків ЛРС. За значенням насипної маси для сировини, внесеної до складу розроблюваного збору, показники відрізняються майже в 2 рази (від  $0,114 \pm 0,007$  до  $0,231 \pm 0,002$  г/см<sup>3</sup>), що було враховано під час опрацювання технології лікарського збору.

На основі отриманих даних визначили також пористість, порізність, вільний об'єм шару сировини

Таблиця 3

Фармакотехнологічні параметри збору

Параметр	Результати дослідження
Втрата в масі під час висушування, %	$5,70 \pm 0,36$
Питома маса, г/см <sup>3</sup>	$1,597 \pm 0,030$
Об'ємна маса, г/см <sup>3</sup>	$0,653 \pm 0,026$
Насипна маса, г/см <sup>3</sup>	$0,171 \pm 0,010$
Пористість	0,591
Порізність	0,738
Вільний об'єм шару	0,893

Примітка: кількість вимірювань  $n = 6$ ; довірчий інтервал  $P \geq 95\%$

(табл. 2). Ці показники треба враховувати під час завантаження змішувачів, екстрагування.

Окремо визначали фармакотехнологічні показники нового збору, результати чого наведено в табл. 3.

Відповідно до результатів табл. 3 можемо констатувати, що розроблюваний рослинний збір відповідає вимогам ДФУ за показником втрати в масі під час висушування. Значення питомої, об'ємної, насипної мас фітокомпозиції та розрахованих показників пористості, порізності і вільного об'єму шару сировини враховували для розроблення технології збору.

Основними технологічними стадіями є: санітарна підготовка виробництва, підготовка сировини

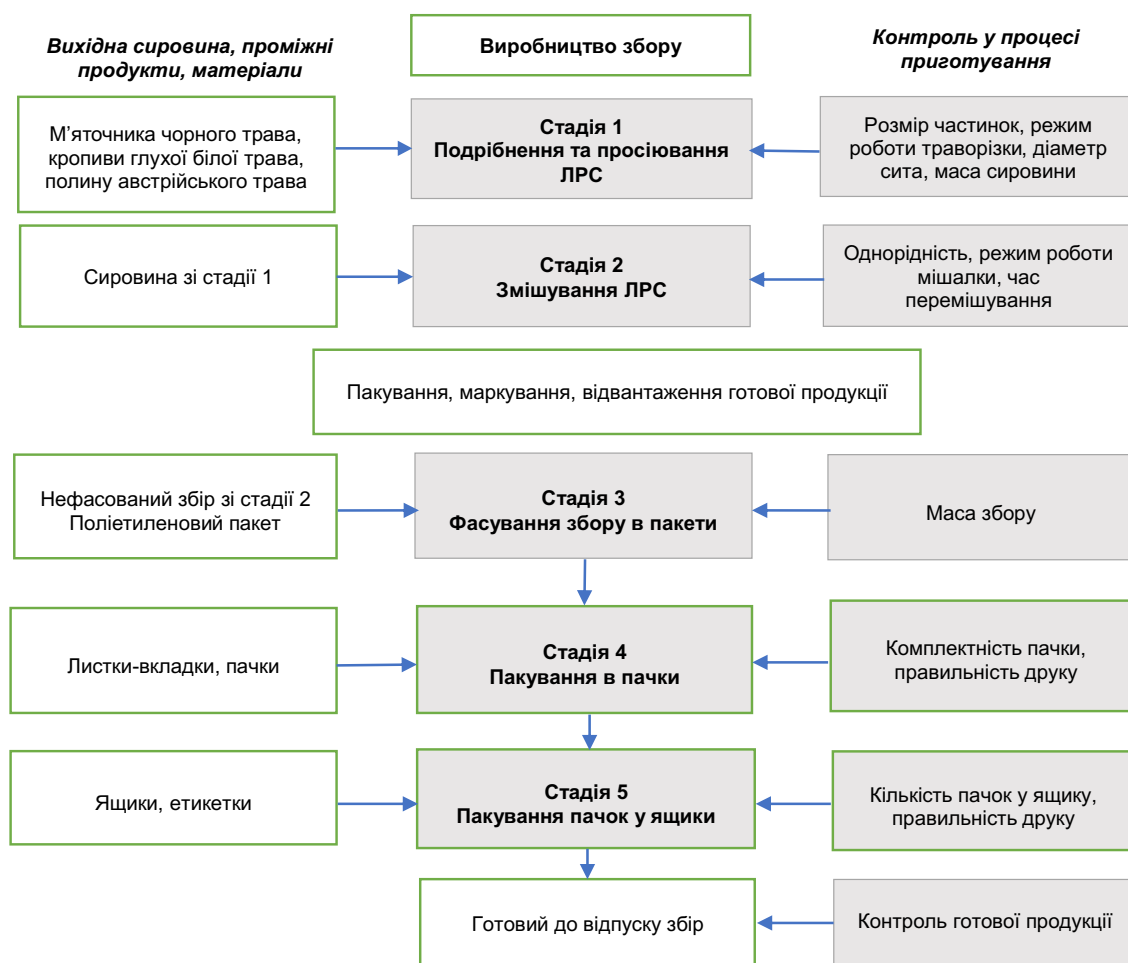


Рис. 3. Технологічна схема виробництва збору церебропротекторної дії в аптечних умовах

(подрібнення і просіювання), виготовлення збору (змішування сировини), фасування, пакування, оформлення до відпуску (рис. 3). З метою поетапного викладення процесу виготовлення збору ми врахували технічні характеристики апаратурного оснащення та засобів малої механізації.

На етапі підготовки сировини після проведення вхідного контролю на відсутність сторонніх домішок складових збору траву всіх компонентів, а саме: м'яточника чорного, кропиви глухої білої та полину австрійського – подрібнювали окремо за допомогою траворізки до розміру частинок 4–6 мм та просіювали через сита з відповідним діаметром отворів, отримуючи необхідну фракцію ЛРС. Подрібнені та просіяні компоненти відважували на електронних вагах у зазначеній кількості (на 1000,0 г збору) та змішували у збірнику в рівних частинах. Збір фасували по 100,0 г у картонні пачки із внутрішнім пакетом із поліетилену.

#### Висновки та перспективи подальших досліджень

1. У результаті проведеної роботи було проаналізовано та узагальнено сучасні дані наукових джерел щодо поширення ЦВЗ, фармакологічних властивостей,

хімічного складу та ботанічної характеристики ЛРС та рослинного збору.

2. Теоретично та експериментально обґрунтовано склад лікарського рослинного збору з церебропротекторною дією.

3. Досліджено вплив низки фармакотехнологічних показників ЛРС і збору на його якість. Запропоновано раціональну технологію лікарського засобу.

4. Пропонований комбінований фітопрепарат, компоненти якого доповнюють і підсилюють фармакологічні властивості один одного, у комплексному лікуванні порушень мозкового кровообігу сприятиме забезпеченню не тільки високої ефективності фармакотерапії, а й знижуватиме вірогідність виникнення побічної дії від застосування синтетичних лікарських засобів.

5. У підсумках треба зазначити, що наразі дослідження розроблюваного лікарського засобу тривають. У перспективах подальших досліджень – вивчення складу БАР лікарського засобу, їх впливу на фармакологічну дію та розширення видів лікарських форм запропонованого ЛЗ (фільтр-пакетів, капсул тощо).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Жук С. В., Старишко О. М. Фактори, які призводять до виникнення серцево-судинних захворювань. *Innovations and prospects in modern science* : The 11th International scientific and practical conference, Stockholm, Sweden, October 23-25, 2023. Stockholm, 2023. P. 85-91.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2023. URL: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1).
3. Центр громадського здоров'я МОЗ України. Серцево-судинні захворювання – головна причина смерті українців. Висновки з дослідження глобального тягаря хвороб у 2019 році. 2023. URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainciv-visnovki-zdoslidzhennya>.
4. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. URL: <https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article>.
5. Борисова І. С., Потапова Т. М. Динаміка показників первинної інвалідності за неврологічною патологією в Україні у 2017-2021 рр. *Diversity and Inclusion in Scientific Area* : Proceedings of the 1 st International Scientific and Practical Conference, Warsaw, Poland, August 26-28, 2022. Warsaw, 2022. P. 255-258.
6. Розробка та затвердження галузевого стандарту надання реабілітаційної допомоги у разі інсульту. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-pidgotuvalo-propozicii-do-planu-zahodiv-v-mezhah-ukrainian-facility-vid-es-/>.
7. Державна фармакопея України : у 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-ге вид. Харків : ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2014. Т. 3. 732 с.
8. Колісник Я. С. Фармакогностичне вивчення трави м'яточника чорного та створення на її основі лікарських засобів церебропротекторної дії : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.02. Харків, 2016. 20 с.
9. Очкур О. В., Йодгорова Е. Розробка складу та стандартизація рослинного збору седативної дії. *Сучасні аспекти створення лікарських засобів* : матеріали II Міжнар. наук.-практ. дистанційної конф., м. Харків, 1 лют. 2022 р. Харків : НФаУ, 2022. С. 172.
10. Melnyk M. V., Vodoslavskyi, V. M. Quality rate determination of medicinal plant raw materials of the genus LAMIUM L. species of western Ukraine. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 1. С. 4-11.
11. Грицик Р. А., Ковальова А. М., Струк О. А. Вивчення фармакологічних властивостей видів роду полин. *Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів* : матеріали VII наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Тернопіль, 23-24 верес. 2020 р. Тернопіль : ТНМУ, 2020. С. 272-273.
12. Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*) / G. E. Batiha et al. *Antibiotics (Basel)*. 2020. № 9 (6). P. 353. DOI: 10.3390/antibiotics9060353.
13. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. 1128 с.
14. Лікарські рослини : енциклопедичний довідник / за ред. акад. АН УРСР А. М. Гродзінського. Київ : Вид-во «Українська Енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. 544 с.
15. Комpendіум 2019 – лікарські препарати / за ред. В. М. Коваленка. Київ : «МОРІОН», 2019. 2480 с.
16. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні. *ScienceRise*. 2015. № 11 (16). С. 30-36.
17. Глуха кропива біла – використання в народній медицині. URL: <https://dutuna.in.ua/gluxa-kropiva-bila-vikoristannya-v-narodnij-medicini/>.

18. Міщенко Л. О. Застосування у клінічній практиці фітокомплексу Седінал. *Медицина світу. Український медичний портал*. URL: <http://msvitu.com/archive/2012/april/article-3.php>.
19. Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек : СТ-Н МОЗУ 42-4.5 : 2015 / за ред. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 76 с. (Затверджено наказом МОЗ України від 01.07.2015 р. № 398).

## REFERENCES

1. Zhuk, S. V., Staryshko, O. M. (2023). Faktory, yaki pryzvodiat do vynyknennia sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan. *Innovations and prospects in modern science* : The 11th International scientific and practical conference, Stockholm, Sweden, October 23-25, 2023. Stockholm.
2. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). (2023). URL: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1).
3. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia – holovna prychna smerti ukrainsiv. Vysnovky z doslidzhennia hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi. (2023). URL: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudinni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukrainsiv-visnovki-zdoslidzhennya>.
4. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (2019). URL: <https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article>.
5. Borysova, I. S., Potapova, T. M. (2022). Dynamika pokaznykiv pervynnoi invalidnosti za nevrolohichnoiu patolohiieiu v Ukraini u 2017-2021 rr. *Diversity and Inclusion in Scientific Area* : Proceedings of the 1 st International Scientific and Practical Conference, Warszawa, Poland, August 26-28, 2022. Warszawa.
6. Rozrobka ta zatverdzhennia haluzevoho standartu nadannia rehabilitatsiinoi dopomohy u razi insultu. URL: <https://moz.gov.ua/article/news/moz-pidgotuvalo-propozicii-do-planu-zahodiv-v-mezhah-ukrainian-facility-vid-es-/>.
7. Derzhavna farmakopeia Ukrainy : u 3 t. T. 3. (2014). / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 2-he vyd. Kharkiv : DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr».
8. Kolisnyk, Ya. S. (2016). *Farmakohnostychnye vyvchennia travy miatochnyka chornoho ta stvorennia na yii osnovi likarskykh zasobiv tserebroprotektornoii dii* : avtoref. dys. ... kand. farmats. nauk : 15.00.02. Kharkiv.
9. Ochkur, O. V., Yodhorova, E. (2022). Rozrobka skladu ta standartyzatsiia roslynnoho zboru sedatyvnoi dii. *Suchasni aspekty stvorennia likarskykh zasobiv* : materialy II Mizhnar. nauk.-prakt. dystantsiinoi konf., m. Kharkiv, 1 liut. 2022 r. Kharkiv : NFaU.
10. Melnyk, M. V., Vodoslavskiy, V. M. (2023). Quality rate determination of medicinal plant raw materials of the genus LAMIUM L. species of western Ukraine. *Farmatsevychnyi chasopys*, 1, 4-11.
11. Hrytsyk, R. A., Kovalova, A. M., Struk, O. A. (2020). Vyvchennia farmakolohichnykh vlastyvoستي vydiv rodu polyn. *Naukovo-tekhnichnyi prohres i optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh preparativ* : materialy VII nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, Ternopil, 23-24 veresnia 2020 r. Ternopil : TNMU.
12. Batiha, G. E., Olatunde, A., El-Mleeh, A., Hetta, H. F., Al-Rejaie, S., Alghamdi, S. et al. (2020). Bioactive Compounds, Pharmacological Actions, and Pharmacokinetics of Wormwood (*Artemisia absinthium*). *Antibiotics (Basel)*, 9 (6), 353. doi: 10.3390/antibiotics9060353.
13. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2015). / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. T. 1. 1128 s.
14. Likarski roslyny : entsyklopedychnyi dovidnyk (1992). / Za red. akad. AN USSR A. M. Hrodzinskoho. Kyiv : Vyd-vo «Ukrainska Entsyklopediia» im. M. P. Bazhana, Ukrainskyi vyrobnycho-komertsiinyi tsentr «Olimp».
15. Kompendium 2019 – likarski preparaty (2019). / za red. V. M. Kovalenka. Kyiv : «MORION».
16. Savelieva, O. V., Shumova, H. S., Vladymyrova, I. M. (2015). Analiz farmatsevychnoho rynku nootropnykh zasobiv v Ukraini. *Science-Rise*, 11 (16), 30-36.
17. Hlukha kropyva bila – vykorystannia v narodnii medytsyni. Available at: <https://dutuna.in.ua/gluxa-kropiva-bila-vikorystannya-v-narodnij-medicini/>.
18. Mishchenko, L. O. (2012). Zastosuvannia u klinichnii praktytsi fitokompleksu Sedinal. *Medytsyna svitu. Ukrainskyi medychnyi portal*. Available at: <http://msvitu.com/archive/2012/april/article-3.php>.
19. Vymohy do vyhotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek : ST-N MOZU 42-4.5 : 2015 (2015). / za red. O. I. Tykhonova i prof. T. H. Yarnykh. Kyiv.

### Відомості про авторів:

Марченко М. В., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [michailvladimirovich87@gmail.com](mailto:michailvladimirovich87@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1101-3662>

Богуцька О. С., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хімії та фармації, Херсонський державний університет Міністерства освіти і науки України. E-mail: [bogutskaya2016@gmail.com](mailto:bogutskaya2016@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

Марченко Я. С., кандидат фармацевтичних наук, асистентка кафедри косметології та ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [yasiamarchenko@gmail.com](mailto:yasiamarchenko@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6518-0161>

### Information about authors:

Marchenko M. V., 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: [michailvladimirovich87@gmail.com](mailto:michailvladimirovich87@gmail.com) ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1101-3662>

Bohutska O. Ye., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Chemistry and Pharmacy, Kherson State University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. E-mail: [bogutskaya2016@gmail.com](mailto:bogutskaya2016@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8033-1576>

Marchenko Ya. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Cosmetology and Aromatology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [yasiamarchenko@gmail.com](mailto:yasiamarchenko@gmail.com) ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6518-0161>

Ye. P. Bohuslavskyi

Kyiv National University of Technology and Design, Ukraine

## A model design for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development of antidiabetic drugs in the form of solid dosage forms

**Aim.** To develop a model for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development of an antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin.

**Materials and methods.** In the study conducted, the methods of system and comparative analysis, generalization, statistical processing and synthesis were used in determining the projected prospects, design, modeling, mathematical modeling, tabular and graphic means of presenting the results. To implement the goals and objectives of the study, software and electronic resources of the Anatomical Therapeutically Chemical Classification System (ATC), Biopharmaceutical Classification System (BCS), Compendium, State Register of Medicines of Ukraine were used; statistical data and data from clinical studies of the content were as follows: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>. The study was conducted on the modern equipment for determining the bulk density (ERWEKA SVM 202, Germany), the flowability of powders (ERWEKA GT, Germany), resistance to crushing (ERWEKA TBH-525 WTO, Germany), friability (ERWEKA TAR 200, Germany), disintegration (ERWEKA ZT 33, Germany). The active ingredient in tablets of the antidiabetic drug is API calculated with reference to the content of dapagliflozin, 5 mg. The following excipients from the groups of fillers (factor A) were used:  $a_1$  – microcrystalline cellulose (MCC) of grade 200,  $a_2$  – lactose monohydrate of grade 80,  $a_3$  – a mixture of MCC of grade 102 with anhydrous lactose of grade 22 AN in the ratio of 3:1; disintegrants (factor B):  $b_1$  – crospovidone XL-10,  $b_2$  – sodium croscarmellose,  $b_3$  – sodium starch glycolate, glidants (factor C):  $c_1$  – colloidal anhydrous silicon dioxide (aerosil 200),  $c_2$  – talc,  $c_3$  – polyethylene glycol (PEG) 8000, as well as magnesium stearate as a lubricant. The experimental data were subjected to statistical processing by the method of variance analysis.

**Results and discussion.** The development and introduction of new pharmaceuticals, effective analogs and generics is an important task as it contributes to the improvement of the quality of drug supply, treatment and safe use for patients with diabetes mellitus. A model for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development has been developed; the target quality profile of the antidiabetic drug and tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin has been substantiated, and critical quality indicators have been determined. According to the model proposed, the optimal composition and technology of antidiabetic tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin calculated with reference to dapagliflozin, 5 mg, have been developed using an experiment planning matrix based on a 3\*3 hyper-Greek-Latin square of the second order; the excipients have been selected; the effect of qualitative and quantitative factors and technological parameters on the pharmaco-technological properties of the tablet masses studied and tablet quality indicators, as well as critical indicators of the quality of the pharmaceutical product have been determined. Experimental studies and risk assessment have been carried out; based on the results, the optimal parameters of the technological process for the production of the antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin have been substantiated.

**Conclusions.** Based on the results of the system analysis of the application of mathematical models in the production of pharmaceutical forms, it has been determined that mathematical modeling is a key stage for ensuring the quality of the technological process at the stage of the pharmaceutical development of an antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin. The use of mathematical modeling in the course of the pharmaceutical development allows optimization at the stage of the experimental research of API, its polymorphic form, physico-chemical properties and pharmaco-technological indicators. A model for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development has been proposed; the target quality profile of the antidiabetic drug and tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin has been substantiated; the optimal composition and technology of this pharmaceutical product has been developed.

**Keywords:** antidiabetic tablets; mathematical modeling; statistical analysis; variance analysis; model of the technological parameters management; pharmaceutical development; target profile; core tablets; coated tablets; active pharmaceutical ingredient; pharmaco-technological indicators; quality indicators; pressing method; pressing effort; critical quality attributes; technological parameters; technological process variables

Є. П. Богуславський

Київський національний університет технологій та дизайну, Україна

**Проектування моделі управління технологічними параметрами на етапі фармацевтичної розробки протидіабетичних засобів у вигляді твердих лікарських форм**

**Мета** дослідження – розробити модель управління технологічними параметрами на етапі фармацевтичної розробки препарату протидіабетичної дії в таблетках з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину.

**Матеріали та методи.** У здійсненому дослідженні використано методи системного й порівняльного аналізу, узагальнення, статистичної обробки й синтезу у визначенні прогнозованих перспектив, проєктування, моделювання, математичне моделювання, табличні і графічні засоби презентації результатів. Для реалізації мети і завдань дослідження використано програмні та електронні ресурси АТС (Anatomical Therapeutically Chemical Classification System), ВСS (Biopharmaceutical Classification System), Compendium, Державного реєстру лікарських засобів України; статистичні дані і дані клінічних досліджень контентів: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>. Дослідження проведено на сучасному обладнанні для визначення насипної густини (ERWEKA SVM 202, Німеччина), силкості порошоків (ERWEKA GT, Німеччина), стійкості до роздавлювання (ERWEKA ТВН-525 WTO, Німеччина), стираності (ERWEKA TAR 200, Німеччина), розпадання (ERWEKA ZT 33, Німеччина). Діючою речовиною таблеток лікарського засобу протидіабетичної дії є АФІ в перерахунку на вміст дапагліфлозину 5 мг. Використано допоміжні речовини, зокрема з груп наповнювачів (фактор А):  $a_1$  – мікрокристалічна целюлоза (МКЦ) марки 200,  $a_2$  – лактоза моногідрат марки 80,  $a_3$  – суміш МКЦ марки 102 з лактозою безводною марки 22 AN у співвідношенні 3:1; розпушувачів (фактор В):  $b_1$  – кросповідон XL-10,  $b_2$  – натрію кроскармелоза,  $b_3$  – натрію крохмальгліколят; ковзних речовин (фактор С):  $c_1$  – кремнію діоксид колоїдний безводний (аеросил 200),  $c_2$  – тальк,  $c_3$  – поліетиленгліколь (ПЕГ) 8000, а також магнію стеарат як змашувальну речовину. Експериментальні дані піддавали статистичній обробці методом дисперсійного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Розробка та впровадження нових фармацевтичних препаратів, ефективних аналогів і генериків є важливим завданням, адже це сприяє покращенню якості лікарського забезпечення, лікування та безпечного застосування для пацієнтів, хворих на цукровий діабет. Розроблено модель управління технологічними параметрами на етапі фармацевтичної розробки, обґрунтовано цільовий профіль якості препарату протидіабетичної дії в таблетках з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину, визначено критичні показники якості. Згідно із запропонованою моделлю розроблено оптимальний склад і технологію таблеток протидіабетичної дії з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину, в перерахунку на дапагліфлозин 5 мг, з використанням матриці планування експерименту на основі  $3^3$  гіпер-греко-латинського квадрата другого порядку, здійснено відбір допоміжних речовин, визначено вплив якісних і кількісних факторів і технологічних параметрів на фармакотехнологічні властивості досліджуваних таблеток і показники якості таблеток, а також критичні показники якості фармацевтичного продукту. Здійснено експериментальні дослідження та оцінено ризики, за результатами обґрунтовано оптимальні параметри технологічного процесу виготовлення препарату протидіабетичної дії в таблетках з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину – дапагліфлозин.

**Висновки.** За результатами здійсненого системного аналізу застосування математичних моделей у виробництві фармацевтичних форм з'ясовано, що математичне моделювання є ключовим етапом для забезпечення якості технологічного процесу на етапі фармацевтичної розробки препарату протидіабетичної дії в таблетках з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину. Використання математичного моделювання у ході фармацевтичної розробки дозволяє здійснити оптимізацію на етапі експериментальних досліджень АФІ, його поліморфної форми, фізико-хімічних властивостей та фармакотехнологічних показників. Запропоновано модель управління технологічними параметрами на етапі фармацевтичної розробки, обґрунтовано цільовий профіль якості препарату протидіабетичної дії в таблетках з АФІ класу SGLT-2 – похідним гліфлозину, розроблено оптимальний склад і технологію зазначеного фармацевтичного продукту.

**Ключові слова:** *таблетки протидіабетичної дії; математичне моделювання; статистичний аналіз; дисперсійний аналіз; модель управління технологічними параметрами; фармацевтична розробка; цільовий профіль; таблетки-ядра; таблетки, вкриті оболонкою; активний фармацевтичний інгредієнт; фармакотехнологічні показники; показники якості; метод пресування; зусилля пресування; критичні атрибути якості; технологічні параметри; змінні технологічного процесу*

**Introduction.** In modern conditions, diabetes mellitus (DM) is a chronic and complex metabolic disease, a problem which prevalence statistics is growing in the world. According to the World Health Organization (WHO) statistics, approximately 422 million people worldwide suffer from DM, and this number is expected to increase by 2050 (WHO, 2022). To date, different subtypes of DM have been identified, and specific clinical treatments have been developed to alleviate the complications associated with each subtype. A growing body of evidence suggests that type 2 diabetes or non-insulin-dependent diabetes accounts for nearly 90 % of all diabetes cases, while type 1 diabetes (T1DM) or insulin-dependent diabetes accounts for only 5 %, mixed diabetes statistics are also around 5 % [1].

The results of scientific research on transcriptomic, genomics and the development of metabolic processes have allowed scientists to reveal the molecular, cellular and physiological aspects of the etiology and pathogenesis

of diabetes mellitus (DM), as well as to ensure the control and prevention of complications of this disease [2].

At the same time, the results of scientific research provide an opportunity to program artificial intelligence systems to provide a targeted rational pharmacotherapy using the patient's medical data.

Despite significant progress in the prevention of diabetes and overcoming the causes of complications, there is still no single therapeutic strategy that would completely stop the progression of diabetes [2].

FDA-approved indications for oral hypoglycemic agents focus primarily on the treatment of type 2 diabetes.

It should be noted that in modern industrial pharmacy the mass production of synthetic hypoglycemic drugs due to the fact that the active pharmaceutical ingredients are labile compounds requires specialized technological conditions at the pharmaceutical enterprise and significant financial resources.

To overcome such challenges, researchers have directed the search for new effective hypoglycemic drugs. The advent of advanced methods has provided a large amount of information about the molecular elements of the development of pathological conditions in patients with type 2 diabetes, including signaling pathways, enzymes, genes, transcription factors, and other key factors [3].

In addition, the rapid development of artificial intelligence, deep learning and innovative approaches have enabled scientists to develop sophisticated methods for the early diagnosis of type 2 diabetes and reliable health-care management strategies to strengthen the control of the development of pathological conditions of type 2 diabetes and the implementation of the rational pharmacotherapy, which provide platforms to highlight new research. Researchers use an integrated approach that combines experimental analyses with computational studies [4].

The process of developing new pharmaceuticals is science-intensive and requires considerable resources and time. The pharmaceutical development requires innovative approaches and means. In this context, mathematical modeling becomes a powerful tool for optimizing research [5].

Mathematical modeling has an applied scientific value, allows to optimize the design of experimental studies without reducing their evidentiary value [6].

The analysis of innovative aspects of the use of mathematical modeling in the pharmaceutical industry allows us to generalize that mathematical modeling provides an opportunity to forecast and optimize various aspects of the pharmaceutical production, contributing to an increase in quality and a reduction in costs [6, 7].

In general, artificial intelligence has the potential to revolutionize the field of drug development [8].

According to the general conclusions of scientists, it is important to develop cost-effective strategies for the production of new hypoglycemic agents that minimize side effects and maximize the efficiency taking into account the molecular aspects of the progression of type 2 diabetes with the integrated use of artificial intelligence and mathematical modeling at the stage of the pharmaceutical development.

It should be summarized that the key advantage of using artificial intelligence to model new drugs is the speed of solving the problem since artificial intelligence can analyze large amounts of data in a short time. Another advantage is to ensure the representativeness of data as artificial intelligence can use complex algorithms for their analysis and allows predicting the effectiveness of the application. An application to provide the personalized rational therapy can be extremely effective as artificial intelligence can use the individual data of patients with diabetes.

The **aim** of the study was to develop a model for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development of an antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin.

**Materials and methods.** In the study conducted, the methods of system and comparative analysis, generalization, statistical processing and synthesis were used in determining the projected prospects, design, modeling, mathematical modeling, tabular and graphic means of presenting the results. To implement the goals and objectives of the study, software and electronic resources of the Anatomical Therapeutically Chemical Classification System (ATC), Biopharmaceutical Classification System (BCS), Compendium, State Register of Medicines of Ukraine were used; statistical data and data from clinical studies of the content were as follows: <https://www.wipo.int>; <https://www.dec.gov.ua>; <https://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>; <https://eacpt.org>; <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com>, by keywords – names of APIs of SGLT-2 class – gliflozin derivatives. The study was conducted on the modern equipment for determining the bulk density (ERWEKA SVM 202, Germany), the flowability of powders (ERWEKA GT, Germany), a tablet press (Korsh XL-100, Germany), resistance to crushing (ERWEKA TBH-525 WTO, Germany), friability (ERWEKA TAR 200, Germany), disintegration (ERWEKA ZT 33, Germany). The active ingredient in tablets of the antidiabetic drug is API calculated with reference to the content of dapagliflozin, 5 mg. The following excipients from the groups of fillers (factor A) were used:  $a_1$  – microcrystalline cellulose (MCC) of grade 200,  $a_2$  – lactose monohydrate of grade 80,  $a_3$  – a mixture of MCC of grade 102 with anhydrous lactose of grade 22 AN in the ratio of 3:1; disintegrants (factor B):  $b_1$  – crospovidone XL-10,  $b_2$  – sodium croscarmellose,  $b_3$  – sodium starch glycolate, as well as glidants (factor C):  $c_1$  – colloidal anhydrous silicon dioxide (aerosil 200),  $c_2$  – talc,  $c_3$  – polyethylene glycol (PEG) 8000, as well as magnesium stearate as a lubricant. The experimental data were subjected to the statistical processing by the method of the variance analysis.

**Results and discussion.** The development and introduction of new pharmaceuticals, effective analogs and generics is an important task as it contributes to the improvement of the quality of medical supply, treatment and safe use for patients with diabetes.

In experimental studies, mathematical modeling is used to evaluate the effectiveness and safety of new drugs. At various stages of the pharmaceutical development, mathematical modeling helps to reduce the time and costs of developing new drugs, as well as increase their effectiveness and safety for patients.

Using mathematical modeling, it is possible to establish the prospects for the use of APIs and their polymorphic forms and carry out a rational selection of excipients at the early stages, develop the optimal composition of the future dosage form.

In the modern world, advanced pharmaceutical campaigns use a new method of modeling drug development based on the application of artificial intelligence [7].

We present a selective review of the main approaches to modeling the development of medicinal products

based on the results of the analysis of the use of artificial intelligence systems.

So, *Google AI* has developed an artificial intelligence system that can predict the effectiveness of new drugs using data from patients' genomes to identify new targets for treatment. *IBM Watson Health* has worked out an artificial intelligence system that helps make diagnoses for effective treatment of diseases using patients' medical data. *Berg Health* has developed an artificial intelligence system that can help patients search for appropriate prescription drugs with recommendations for use. *Insilico Medicine* has developed an artificial intelligence system that can generate new drug molecules using protein structure data to identify new molecules that can bind to target proteins. The development of *Recursion Pharmaceuticals* is an artificial intelligence system that can identify new disease targets using protein structure data to identify marker proteins that may be associated with specific diseases.

Leading pharmaceutical companies use various approaches to modeling new medicines based on artificial

intelligence and strive to use artificial intelligence to improve the process of developing new medicines.

In order to substantiate the target profile of the antidiabetic drug in tablets with an API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin to ensure the effective use based on the personalized rational therapy of patients with diabetes, we offer the application of artificial intelligence programs, which are an important component of our technological parameter management model at the stage of the pharmaceutical development, Figure 1.

Gliflozin represents a new class of oral hypoglycemic agents approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 2013 for the treatment of diabetes with the unique mechanism of action of blocking SGLT-2 proteins from the proximal convoluted tubule (PCT) region of the kidney, resulting in the reabsorption prevention and allows the glucose molecule to be excreted in the urine. Thanks to this mechanism, drugs which active pharmaceutical ingredient (API) are gliflozin derivatives reduce the blood glucose level in the body and belong to the group of SGLT-2 inhibitors [9, 10].

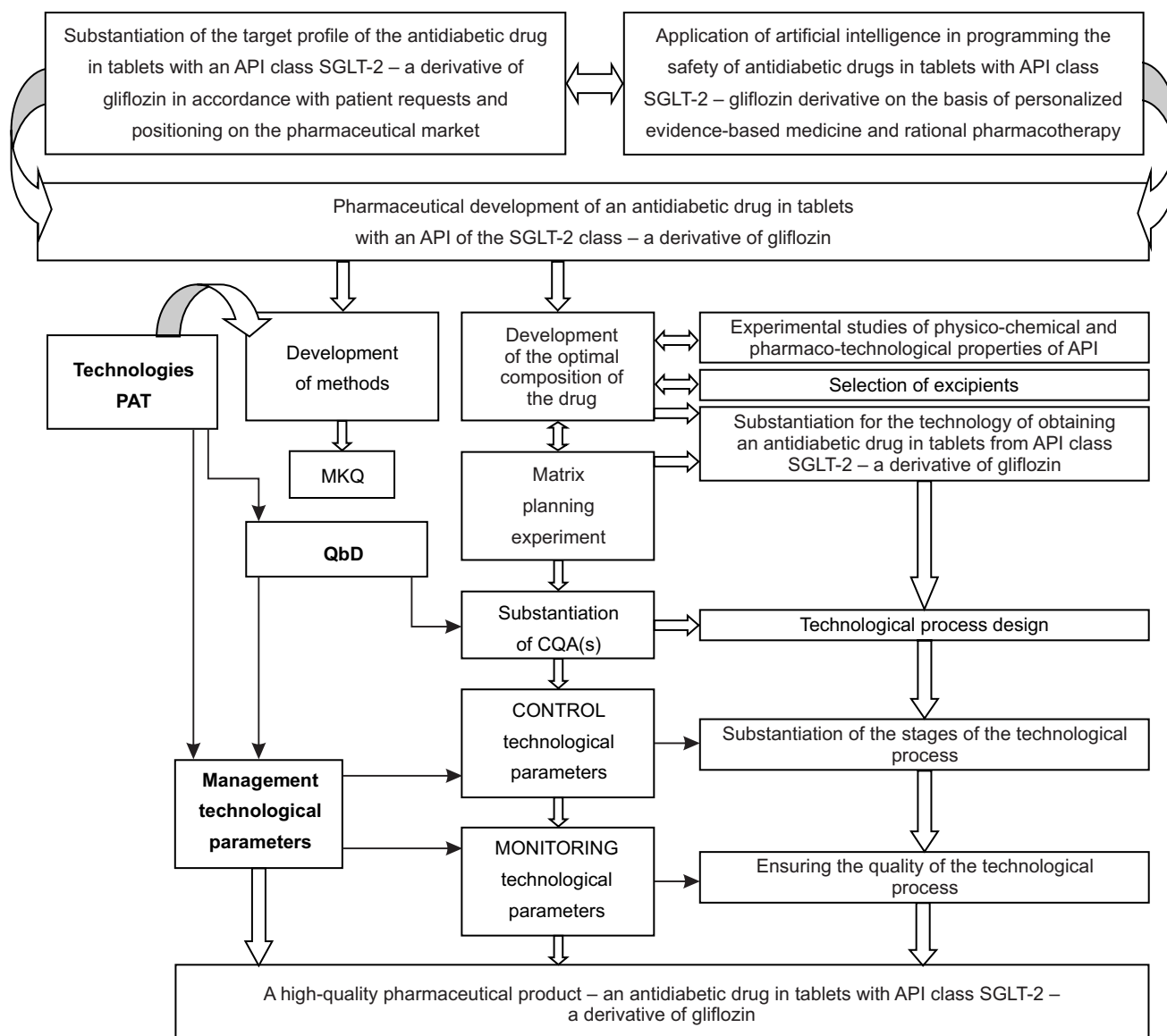


Fig. 1. A model of the technological parameter management at the stage of the pharmaceutical development of an antidiabetic drug in tablets with an API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin.

The development of modern tableted antidiabetic drugs with a high therapeutic efficacy is due to the need to ensure quality based on the implementation of the concept of Quality by Design (QbD) in the pharmaceutical development, which determines the Design of Experiments (DoE), in order to obtain better results with the optimal number of experiments, guarantees ensuring a systematic and complete determination of the quality of the pharmaceutical product.

The achieved progress in the development of analytical methods has a significant impact on the design of a high-quality technological process, provided by appropriate principles and tools with the use of Processing Analytical Technology (PAT). To ensure the quality of the pharmaceutical drug development and the technological process, it is necessary to be guided by the potential critical quality attributes (CQAs) of the medicinal product, determined on the basis of the quality target profile (QTP) of the drug and experimentally confirmed scientific data.

Based on the model developed, the QTP of the antidiabetic drug and tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin was determined (Table 1).

Critical quality indicators were determined, taking into account the established limits of indicators, such as description, average weight, dissolution, related impu-

rities, uniformity of dosage units, assay, etc. An initial risk assessment was carried out.

The critical quality attributes (CQAs) of the antidiabetic tablets and API of SGLT-2 class – gliflozin derivative – dapagliflozin, 5 mg, film-coated tablets are listed in Table 2.

The results of the initial assessment of the risks of variables of the manufacturing technology of the antidiabetic tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin, 5 mg, film coating tablets are shown in Table 3.

The use of mathematical modeling in the course of the pharmaceutical development allows optimization at the stage of the experimental research of API, its polymorphic form, physico-chemical properties and pharmacotechnological indicators.

The use of mathematical models increases the quality and efficiency of the pharmaceutical development as it allows predicting the bioavailability of APIs, analyzing pharmacokinetic and pharmacodynamic indicators of release from a solid pharmaceutical form – tablets, which helps to optimize the dosage, apply a film coating and minimize side effects.

In order to substantiate the optimal composition of a tableted medicine, the effective selection of the input ingredients, the application of mathematical modeling and dispersion analysis provides the opportunity to determine

Table 1

The quality target profile of the antidiabetic drug and tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin, 5 mg, film-coated tablets

An element of the quality target profile	Criterion	Substantiation
Medicinal form	Film-coated tablets	Pharmaceutical equivalence requirements: the same dosage form
Administration route	Oral dosage form	Pharmaceutical equivalence requirements: the same route of administration
Dosage	Each tablet contains API, 5 mg of dapagliflozin, respectively	Pharmaceutical equivalence requirements: the same route of administration
Pharmacokinetics	API of class III of BSC	According to literature sources, the product belongs to class III of BSC with high solubility and low permeability
Stability	The shelf life is 3 years. Keep out of reach of children at temperatures up to 25 °C	The shelf life based on data from stability studies
Signs of the quality of the medicinal product	Description	The requirements of the European Pharmacopoeia, the monograph "Tablets", as well as other quality standards. Requirements to be established compared to the reference drug
	Identification	
	Average weight	
	Dissolution	
	Related impurities	
	Uniformity of dosage units	
	Assay	
Microbiological purity		
Container/packing system	Foil laminated with PVC and polyamide and aluminum foil with thermal varnish	It is necessary to achieve the target shelf life and ensure the integrity of the tablets during transportation
Application	Tablets should be taken orally once a day at any time regardless of the meal. Tablets should be swallowed whole	Equivalent drug

Table 2

Critical Quality Attributes (CQAs) of the antidiabetic tablets and API of SGLT-2 class – gliflozin derivative – dapagliflozin, 5 mg, film-coated tablets

Quality indicators	Requirements	Substantiation
Dissolution	At least 75 % (Q) in 15 min	It affects the efficiency as it indirectly reflects the release of API over a certain period of time
Related impurities	They must meet the established requirements: Related impurities: any unidentified impurity $\leq$ 0.2 %; total impurities $\leq$ 1.0 %	The limit of the decomposition product is crucial for the safety of the medicinal product. The API degradation product standardization complies with ICH Q3B
Uniformity of dosage units	According to the requirements of SPHU and EP, AV $\leq$ 15	Variability affects the efficacy as it indirectly reflects the quantitative content of API
Quantitative content	It must meet the established requirements: from 4.75 to 5.25 mg per 1 tablet	The variability of the quantitative assessment affects the patient's safety or effectiveness

Table 3

The results of the initial risk assessment of technology variables

Critical quality indicators	Technological process variables				
	Preparation of materials	Preparation of the tablet mass	Tableting	Film coating	Packaging, packing and labeling
Dissolution	Low	Low	Average	Low	Low
Related impurities	Low	Low	Average	Low	Low
Uniformity of dosage units	Low	High	Low	Low	Low
Quantitative content	Low	Average	Low	Low	Low

the optimal ratio of the dose of the active substance – the active pharmaceutical ingredient and excipients used in the development of the pharmaceutical form. The optimal composition and technology of antidiabetic tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin calculated with reference to dapagliflozin, 5 mg, was developed using an experiment planning matrix based on a 3\*3 hyper-Greek-Latin square of the second order; the excipients were selected; the effect of qualitative and quantitative factors and technological parameters on the pharmaco-technological properties of the tablet masses studied and tablet quality indicators, as well as critical indicators of the quality of the pharmaceutical product were determined.

The research stage on the stability and safety of a drug in tablets also requires the use of a mathematical model that allows predicting and controlling stability during storage and transportation, as well as assessing the impact of various environmental factors on the choice of primary packaging.

The application of mathematical models in the production of pharmaceutical forms is a key stage for ensuring the quality of the technological process and optimizing the serial production of a tableted medicine.

Let us define the key aspects of the application of mathematical modeling to ensure the quality of the technological process and optimize serial production at the stage of the pharmaceutical development of the antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin.

At the stage of mixing the incoming ingredients – API and introducing excipients according to their functional purpose – fillers, lubricants, disintegrants, mathematical

modeling allows analyzing and optimizing the mixing processes to ensure uniform distribution of ingredients and reduce losses.

Mathematical modeling allows prediction of tablet compression parameters, such as their hardness and size. This is important to ensure consistent tablet quality during production. The technological stage of compression and repulsion of tablets is a critical stage in the production of forms since it depends on the quality, stability and safety of the medicinal product – an antidiabetic drug in tablets with an API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin. It allows determining the optimal parameters of the compression process, such as pressure, speed, time and shape of the matrix, helps to achieve the desired hardness and size of tablets, minimizing losses during compression. Modeling the process of tablet repulsion helps to reduce losses and selectivity, ensuring the stability of the quality of the manufactured products.

Therefore, it is necessary to generalize that the use of mathematical modeling allows to optimize various aspects of production, as well as to substantiate the effective application of pharmaceutical engineering and management of technological parameters.

Mathematical modeling is an effective tool for predicting quality indicators and implementing quality control in the production process and at various stages of storage of the antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin as it programs the assurance of high quality of the pharmaceutical product. The effective use of modeling allows to develop methods of the quality control of tablets during production, which helps to detect and eliminate possible defects in time.

Table 4

## Indicators of the quality of core tablets obtained at different pressing forces

Pressing force (кN)	Appearance of tablets, points	Tablet height, mm	Resistance of tablets to crushing, H	Friability, %	Disintegration, min
5	4	2.37	75.90 (59-83)	0.09	2.20
10	5	2.32	82.95 (64-89)	0.03	2.50
15	5	2.26	85.21 (69-91)	0.02	2.85
20	5	2.23	97.05 (78-105)	0.01	3.30
25	5	2.18	110.75 (98-116)	0.01	3.57
30	5	2.15	125.50 (101-132)	0.01	3.83

To ensure a high-quality technological process and optimize the technological parameters, the application of the model allows you to enter certain optimal technological parameters, such as the raw material supply speed, temperature and humidity, and ensure the process stability and the product quality.

To increase productivity, using the model in the long term provides an opportunity to increase the performance of the compression and repulsion line, reducing the time of these processes and improving the use of equipment.

Therefore, the effective use of modeling provides a reduction in the cost of production since the optimization of the compression and repulsion processes allows to reduce production costs, such as raw material and energy costs, resource and time savings, which contributes to reducing the overall costs of the tablet production and allows to ensure the product quality.

In order to minimize risks at the tableting stage, the study of the impact of pressing parameters on the control of quality indicators of the drug was conducted. Biconvex tablets with a diameter of 7 mm were used to determine the impact of the amount of a pressing force. The pharmaco-technological indicators of core tablets obtained at different pressing forces are shown in Table 4.

The use of a pressing pressure of 30 kN was accompanied by the operation of the press with a force exceeding the maximum allowable pressure level for the press, which could lead to damage to the moving elements of the equipment. The results obtained show a direct relationship – with an increase in the pressing force, the height decreases, the resistance of tablets to crushing increases, friability decreases, and the time of disintegration increases.

Table 5

## The results of the study dapagliflozin tablets, 5 mg, obtained at different pressing forces

Pressing force (кN)	Disintegration (minute)	Dissolution, %
5	3.68	99.8
10	4.03	94.3
15	4.58	81.4
20	4.87	73.9
25	5.12	69.2
30	5.38	61.0

After applying the film coating, disintegration and dissolution were determined. The results of the study of dapagliflozin tablets obtained at different pressing forces are shown in Table 5.

The data demonstrate that the indicators of disintegration and dissolution depend significantly on the pressing force. At a pressing force of 10 kN, the tablet disintegrates similarly to the original drug. The use of a pressing force in the range from 5 kN to 15 kN ensures the release of dapagliflozin in 15 min by more than 80 %. Increasing the pressing force leads to dissolution results exceeding the established limits.

Therefore, for tableting, the pressing force (10±5) kN was chosen as optimal. With these parameters, tablets were characterized by pharmaco-technological indicators closest to the reference drug. Taking into account the research results when developing, the risk analysis of the technology variability was updated. The data are given in Table 6.

Table 6

## The risk assessment of technology variables

Critical quality Indicators	Technological process variables				
	Preparation of materials	Preparation of the tablet mass	Tableting	Film coating	Packaging, packing and labeling
Dissolution	Low	Low	Low	Low	Low
Related impurities	Low	Low	Average	Low	Low
Uniformity of dosage units	Low	Low	Low	Low	Low
Quantitative content	Low	Low	Low	Low	Low

\* – the level of risk was reduced

Based on the risk assessment and the experimental studies conducted, the optimal parameters of the manufacturing process of the antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin were substantiated.

#### Conclusions and prospects for further research.

Based on the results of the system analysis of the application of mathematical models in the production of pharmaceutical forms, it has been determined that mathematical modeling is a key stage for ensuring the quality of the technological process at the stage of the pharmaceutical development of an antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin. It allows ensuring the product quality. The use of mathematical modeling in the course of the pharmaceutical development allows optimization at the stage of the experimental research of API, its polymorphic form, physico-chemical properties and pharmaco-technological indicators.

A model for managing technological parameters at the stage of the pharmaceutical development has been developed; the target quality profile of the antidiabetic drug and tablets with API of SGLT-2 class – a derivative

of gliflozin has been substantiated, and critical quality indicators have been determined.

The optimal composition and technology of antidiabetic tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin calculated with reference to dapagliflozin, 5 mg, have been developed using an experiment planning matrix based on a 3\*3 hyper-Greek-Latin square of the second order; the excipients have been selected; the effect of qualitative and quantitative factors and technological parameters on the pharmaco-technological properties of the tablet masses studied and tablet quality indicators, as well as critical indicators of the quality of the pharmaceutical product have been determined.

Based on the results of the experimental studies and risk assessment, the optimal parameters of the technological process for the production of the antidiabetic drug in tablets with API of SGLT-2 class – a derivative of gliflozin – dapagliflozin have been substantiated.

Prospects for further research are the development of SGLT-2 class API drugs – gliflozin derivatives in modified-release tablets.

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

## REFERENCES

1. World Health Organization. 2022. Fact Sheet Diabetes. URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Accessed.
2. PhRMA 2019. Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions. URL: <https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/M-O/MID-Diabetes-Drug-List-2019.pdf>.
3. Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial / F. Borhannejad et al. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2020. Vol. 45 (4). P. 804-811. DOI: 10.1111/jcpt.13177.
4. Tiwari S. S., Wadher S. J., Fartade S. J., Vikhar C. N. Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Res*. 2019. Vol. 10 (9). P. 4070-4077. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).4070-77.
5. Panysheva O. Development of Formulation and Technology of Combined Generic Powder for Oral Solution in Sachets Based on the Quality by Design Approach. *Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*. 2022. Vol. 22 (B2). P. 78-92. URL: <https://medicalresearchjournal.org/index.php/GJMR/article/view/102201>
6. Melnyk A. Informatization and mathematical modeling of biopharmaceutical research. X Scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists JSC «Farmak» «Science and modern pharmaceutical production». October 27, 2022. Kyiv, 2022. P. 55-59.
7. Voskoboinikova H., Melnyk A. Methodology of scientific research in the pharmaceutical industry. Workshops of the magisterium. Kyiv : KiIU, 2023. 55c.
8. Melnyk A. Innovative aspects of mathematical modeling in the introduction of new pharmaceutical forms. XI Scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists JSC «Farmak» «Science and modern pharmaceutical production», November 29, 2023. Kyiv, 2023. P. 40-42.
9. Garcia-Ropero A., Badimon J. J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol*. 2018. Vol. 14 (12). P. 1287-1302.
10. Hsia D. S., Grove O., Cefale W. T. An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *HHS Public Access*. 2017. Vol. 24 (1). P. 73-79.

## REFERENCES

1. World Health Organization. (2022) Fact Sheet Diabetes. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
2. PhRMA (2019). Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions. Available at: <https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/M-O/MID-Diabetes-Drug-List-2019.pdf>.
3. Borhannejad, F., Shariati, B., Naderi, S., Shalbafan, M., Mortezaei, A., Sahebolzamani, E. et al. (2020). Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: A double-blind randomized trial. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 45 (4), 804-811. DOI: 10.1111/jcpt.13177.
4. Tiwari, S. S., Wadher, S. J., Fartade, S. J., Vikhar, C. N. (2019). Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *Int J Pharm Sci & Re*, 10 (9), 4070-4077. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9)4070-77.
5. Panysheva, O. (2022). Development of Formulation and Technology of Combined Generic Powder for Oral Solution in Sachets Based on the Quality by Design Approach. *Global Journal of Medical Research: B Pharma, Drug Discovery, Toxicology & Medicine*, 22 (B2), 78-92. DOI: <https://medicalresearchjournal.org/index.php/GJMR/article/view/102201>.

6. Melnyk, A. (2022) Informatization and mathematical modeling of biopharmaceutical research. X Scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists JSC «Farmak» «Science and modern pharmaceutical production». October 27, 2022, Kyiv.
7. Voskoboinikova, H., Melnyk, A. (2023). *Methodology of scientific research in the pharmaceutical industry*. Workshops of the magistratum. Kyiv.
8. Melnyk, A. (2023) Innovative aspects of mathematical modeling in the introduction of new pharmaceutical forms. XI Scientific and practical conference with international participation of the school of young scientists JSC «Farmak» «Science and modern pharmaceutical production». November 29, 2023. Kyiv.
9. Garcia-Ropero A., Badimon J. J. (2018). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicol*, 14 (12), 1287-1302.
10. Hsia, D. S., Grove, O., Cefale, W. T. (2017). An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *HHS Public Access*, 24 (1), 73-79.

---

*Information about the author:*

Bohuslavskiy Ye. P., postgraduate student of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design.

E-mail: y.bohuslavskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>

*Відомості про автора:*

Богуславський С. П., аспірант кафедри промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну.

E-mail: y.bohuslavskiy@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>

*Надійшла до редакції 30.01.2024 р.*

С. А. Карпушина<sup>1</sup>, С. В. Баюрка<sup>2</sup>, І. Й. Галькевич<sup>3</sup>, С. І. Іглицька<sup>3</sup>, О. О. Алтухов<sup>4</sup>, І. Є. Билів<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Уманський національний університет садівництва, Україна

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>4</sup> Харківський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України

## Розробка умов ізолювання антидепресанту пароксетину з біологічних рідин

**Метою** дослідження було розробити ефективні умови ізолювання нового антидепресанту пароксетину з модельних проб крові та сечі за допомогою рідинної екстракції з подальшим визначенням аналіту методом УФ-спектрофотометрії.

**Матеріали та методи.** Дослідження з ізолювання виконували з модельними пробами донорської крові та сечі людини, які містили пароксетин. Етап пробопідготовки крові попередньо передбачав осадження формених елементів шляхом додавання до неї 10 % розчину кислоти трихлорацетатної. Ендогенні домішки видаляли шляхом екстракційного очищення хлороформом з кислого середовища за рН 1 та екстрагували пароксетин з досліджуваних біологічних рідин етилацетатом за рН 10. Отримані органічні екстракти додатково очищували з використанням методу ТШХ. Після цього визначали пароксетин в отриманих елюатах з хроматограм УФ-спектрофотометричним методом.

**Результати та їх обговорення.** Значення  $R_f$  пароксетину в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) становило  $0,42 \pm 0,04$ . УФ-спектри елюатів з хроматограм мали максимуми світлопоглинання за довжини хвиль  $233 \pm 2$ ,  $265 \pm 2$ ,  $272 \pm 2$  та  $293 \pm 2$  нм і за характером світлопоглинання були ідентичні з УФ-спектром стандартного розчину пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної. Кількісне визначення проводили за  $\lambda_{\max} 293$  нм за рівнянням калібрувального графіка  $y = 0,0094x - 0,02$ . Опрацьовані методики дозволили виділити з сечі  $70,0 \pm 4,0$  % пароксетину, з плазми крові –  $26,0 \pm 3,0$  % та з осаду крові після його попереднього відокремлення від плазми додатково ще  $5,4 \pm 0,6$  % досліджуваного антидепресанту.

**Висновки.** Визначено оптимальні умови пробопідготовки модельних проб крові та сечі методом рідинної екстракції стосовно пароксетину. Отримані результати мають прикладне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних рідин на присутність зазначеного антидепресанту в разі смертельних інтоксикацій лікарськими препаратами.

**Ключові слова:** пароксетин; біологічні рідини; рідинно-рідинна екстракція; УФ-спектрофотометрія

S. A. Karpushyna<sup>1</sup>, S. V. Baiurka<sup>2</sup>, I. Y. Halkevych<sup>3</sup>, S. I. Ihlytska<sup>3</sup>, O. O. Altukhov<sup>4</sup>, I. E. Bylov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Uman National University of Horticulture, Ukraine

<sup>2</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>3</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

<sup>4</sup> Kharkiv Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine

### Development of conditions for isolation of antidepressant paroxetine from biological fluids

**Aim.** To develop optimized conditions for isolating the new antidepressant paroxetine from model blood and urine samples by the liquid extraction followed by the determination of the analyte using the UV spectrophotometric method.

**Materials and methods.** The studies were performed with model samples of the donor blood and urine spiked with paroxetine. In the sample preparation of blood, the form elements were previously precipitated by 10 % solution of trichloroacetic acid. Endogenous impurities were removed by the extraction purification with chloroform from an acidic medium at pH 1, and paroxetine was extracted from the biological fluids under study with ethyl acetate at pH 10. The organic extracts obtained were further purified using the TLC method. After that, the determination of paroxetine in the eluates obtained from chromatograms was performed using the UV spectrophotometric method.

**Results and discussion.** The  $R_f$  value of paroxetine in the mobile phase of ethyl acetate-methanol-25 % ammonium hydroxide solution (85:15:10) was  $0.42 \pm 0.02$ . The UV spectra of eluates from chromatograms had absorption maxima at wavelengths of  $265 \pm 2$ ,  $272 \pm 2$  and  $293 \pm 2$  nm and matched with the UV spectrum of a standard solution of paroxetine in 0.1 M solution of hydrochloric acid. The quantitative determination was performed at  $\lambda_{\max} 293$  nm according to the equation of the calibration curve  $y=0.0094x-0.02$ . The methods developed allowed to isolate  $70.0 \pm 4.0$  % of paroxetine from the urine,  $26.0 \pm 3.0$  % from the blood plasma and additionally  $5.4 \pm 0.6$  % of the antidepressant studied from the blood cell sediment after its preliminary separation from the blood plasma.

**Conclusions.** The optimized conditions for sample preparation of model blood and urine samples by the liquid extraction method in relation to paroxetine have been determined. The results obtained are of applied practical significance for creating an algorithm in the toxicological study of biological fluids for the presence of this antidepressant in fatal drug intoxications.

**Keywords:** paroxetine; biological fluids; extraction; UV spectrophotometry

**Вступ.** Пароксетин (3*S-транс*)-3-[(1,3-бензодіоксол-5-ілокси)метил]-4-(4-флуорфеніл)-піперидин – новітній антидепресант, що належить до групи селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. Препарат широко використовують для лікування проявів депресивних станів, що супроводжуються тривогою та важким перебігом [1]. У певних умовах пароксетин здатен викликати важкі ускладнення за його сумісного вживання з анксиолітиками інших груп, насамперед інгібіторами моноаміноксидази, трициклічними антидепресивними засобами та іншими психотропними речовинами, а також серотоніновий синдром – досить рідкісну та потенційно небезпечну для життя побічну реакцію на вживання лікарського засобу [2].

Смертельні концентрації пароксетину в крові, зареєстровані в різних випадках отруєнь, становили 1,58 мг/л [3], 2,3-2,8 мг/л [4]. Концентрація пароксетину в сечі в разі смертельного отруєння відповідала 5,2 мг/л [4].

Варто зауважити, що тенденцією останніх років щодо розробки біоаналітичних методів визначення психоактивних речовин було превалювання таких інструментальних методів аналізу, як високоефективна рідинна та газова хроматографія з тандемним мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС/МС та ГХ-МС/МС). Визначено деякі антидепресанти та інші психоактивні речовини за сумісної присутності, зокрема й пароксетин, у плазмі [5, 6], плазмі та сечі [7], у цільній крові [8] та посмертній крові [9], аспіраті кісткового мозку [10] методом ультра ВЕРХ-МС/МС [5, 7-10], ВЕРХ-МС/МС [6]. Пробопідготовку проводили методами рідинної екстракції [5, 8, 9], зокрема мікрохвильової екстракції [10], твердофазної екстракції (ТФЕ) [7] та електромембранної екстракції [6]. Наведено дані з методів визначення пароксетину та інших антидепресантів у крові [11] та перикардальній рідині [12] методами ГХ-МС після попередньої пробопідготовки із застосуванням ТФЕ [11] та рідинно-рідинної мікроекстракції [12]. Зазначені інструментальні методи характеризуються високою специфічністю та чутливістю, проте пов'язані з використанням високовартісного обладнання, а також певними вимогами до пробопідготовки на основі ТФЕ та інших технологічних матеріалів, що робить їх не завжди доступними.

У літературі наведено дані щодо визначення пароксетину в присутності низки інших антидепресантів у плазмі крові, сечі, оральних рідинах методом ізократичної високоефективної рідинної хроматографії з УФ-спектрометричним детектуванням, ізолювання досліджуваних речовини з біологічних рідин проводили екстракцією органічними розчинниками, дані щодо складу екстрагенту в доступній нам літературі не знайдено [13].

**Метою** дослідження було розробити ефективні умови ізолювання нового антидепресанту пароксетину з модельних проб крові та сечі за допомогою рідинної екстракції з подальшим визначенням аналізу методом УФ-спектрофотометрії.

**Матеріали та методи.** У дослідженні використовували пароксетину гідрохлорид, який було виділено з таблеток «Пароксетин» (30 шт.) (Медоксмі ЛТД, Лінассол, Кіпр), що містили 20 мг пароксетину в таблетці у вигляді 0,01140 мг пароксетину гідрохлориду (чистоту отриманої субстанції підтверджували методами ТШХ, УФ-спектроскопії та ВЕРХ). Усі використані в дослідженні реактиви мали кваліфікацію не нижче «ч.д.а.».

**Методика ізолювання пароксетину з сечі.** До 50 мл сечі людини, яка не вживала лікарських препаратів, додавали 1 мл водного розчину пароксетину, що містив від 200,0 до 1000,0 мкг препарату, та залишали суміші на 24 год. Паралельно ставили «сліпі» дослідження з біологічною рідиною. Після цього до модельних проб сечі додавали 10 % розчин кислоти хлоридної до значення рН 1 та для видалення ендогенних домішок суміші двічі збовтували з 15 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці, відкидали та в подальшому не піддавали дослідженню. Після цього до підкисленої проби сечі, що залишилась, додавали 20 % розчин натрій гідроксиду до рН 10 і тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 15 мл кожного разу. Емульсії, якщо вони утворювались, руйнували шляхом центрифугування впродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об./хв. Центрифугат фільтрували через паперовий фільтр з 0,5 г безводного натрій сульфату до мірної колби місткістю 50 мл і доводили органічним розчинником до позначки.

**Методика ізолювання пароксетину з крові.** До 10 мл донорської крові людини додавали по 1 мл водного розчину пароксетину, що містив від 100 до 500 мкг зазначеного препарату, ретельно перемішували та залишали на добу. Через 24 год до 10 мл модельної суміші пароксетину з кров'ю додавали 10 мл 10 % розчину кислоти трихлорацетатної та перемішували зразки. Потім суміші центрифугували впродовж 15 хв зі швидкістю 3000 об./хв. Отримані центрифугати зливали з осадів та двічі екстрагували біогенні домішки з кислого середовища 10 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці та відкидали, не досліджуючи в подальшому. Після цього підлугували кислу водну фазу до рН 10 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду та тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 10 мл кожного разу. Отримані таким чином «лужні» екстракти фільтрували крізь паперовий фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 50 мл та доводили до позначки етилацетатом.

**Методика ізолювання пароксетину з осаду крові.** Осад крові, що залишився в центрифужному стакані після відокремлення рідкої фази крові, зважували та переносили до фарфорової ступки. Осад розтирали з потрібною кількістю безводного натрій сульфату. Із цим отримували однорідну сипку масу, яку вносили до скляної колонки заввишки 25 см та діаметром близько 1 см. Для запобігання потрапляння розтертої маси у скляний кран попередньо, перед

заповнення колонки, до неї вносили невеличкий ватний тампон. Сипку масу ущільнювали шляхом обережного постукування по колонці. Над колонкою з розтертим осадом закріплювали ділильну лійку, що містила 50 мл хлороформу, який пропускали через скляну колонку зі швидкістю 60 крапель за хв. Отриманий хлороформний елюат випаровували на водяній бані за температури не вище 40 °С у порцеляновій чашці до повного видалення органічного розчинника. Залишок розчиняли в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та двічі екстрагували домішки з кислото середовища 10 мл хлороформу. Фазу органічного розчинника відокремлювали в ділильній лійці та відкидали, не досліджуючи в подальшому. Після цього підлгоували кислоту водну фазу до рН 10 за допомогою 20 % розчину натрій гідроксиду і тричі екстрагували пароксетин етилацетатом по 10 мл кожного разу. Одержані таким чином екстракти фільтрували крізь паперовий фільтр, що містив 0,5 г безводного натрій сульфату, до мірної колби місткістю 50 мл і доводили до позначки органічним розчинником.

Паралельно отримували екстракти у «сліпих» дослідках з модельною кров'ю та сечею.

*Методика додаткового ТШХ-очищення екстрактів.* Відбирали від 3 до 5 мл екстрактів з біологічних рідин, випаровували їх на водяній бані до мінімального об'єму та смугою наносили на лінію старту хроматографічної пластинки Merck (Silica gel 60 F254). Поруч, на невеликій відстані, смугою наносили такий же об'єм екстракту, отриманого відповідно з крові та сечі у «сліпому» досліді, а також стандартний розчин пароксетину у хлороформі (10 мкг у пробі). Спочатку хроматограму розвивали в рухомій фазі хлороформ, а потім у рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5). Детектували пароксетин за допомогою розчину калій йодоplatинату підкисленого (на пластинці спостерігали фіолетове забарвлення плями досліджуваного препарату, чутливість виявлення становила 0,5 мкг пароксетину в пробі). У випадку дослідження екстрактів, отриманих у «сліпих» дослідках, відповідних плям не спостерігали.

Досліджуваний антидепресант елюювали метанолом з не проявленої зони хроматограми на рівні, що відповідав місцю розташування плями «свідка» пароксетину, отриманий елюат фільтрували крізь паперовий фільтр та випаровували на водяній бані (ступінь елюювання пароксетину з шару сорбенту метанолом становив 97,6 %). Отриманий залишок розчиняли в 4 мл 0,1 М розчину кислоти хлоридної.

Кількісне визначення пароксетину в екстрактах з біологічних рідин проводили методом УФ-спектрофотометрії. Зазначений інструментальний метод є доступний, достатньо чутливий та рекомендований для використання в судовій токсикології переважно для кількісного визначення [14, с. 393-411].

Світлопоглинання елюатів з хроматограм вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 за  $\lambda_{\max}=293$  нм, використовуючи кювету з товщиною поглинаючого

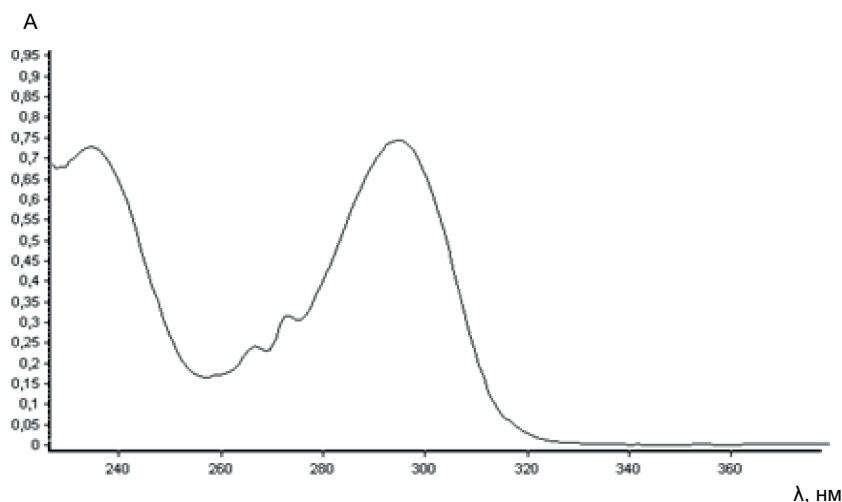
шару рідини 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчини, отримані у «сліпих» дослідках.

З метою побудови калібрувального графіка для кількісного визначення пароксетину готували стандартний розчин (СР) і робочі стандартні розчини (РСР) препарату. 0,01140 г пароксетину гідрохлориду гемігідрату, що в перерахунку відповідає 0,01000 г пароксетину-основи, розчиняли у 0,1 М розчині кислоти хлоридної в мірній колбі місткістю 50,00 мл (отримано СР з концентрацією 200,0 мкг/мл пароксетину-основи). Для приготування РСР до мірних колб місткістю 10,00 мл вносили по 0,30; 0,50; 1,00; 1,50; 2,00; 2,50; 3,00; 4,00; 5,00 і 5,50 мл СР та доводили об'єми розчинів до мітки 0,1 М розчином кислоти хлоридної (РСР 1-10, відповідно, концентрація 6,0; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 50,0; 60,0; 80,0; 100,0 та 110,0 мкг/мл). Вимірювали оптичну густину отриманих СР і РСР.

**Результати та їх обговорення.** Оптимізацію умов ізолювання пароксетину з модельних проб біологічних рідин було проведено на основі попереднього дослідження з вивчення ефективності екстракції досліджуваного антидепресанту з водних розчинів органічними розчинниками залежно від рН середовища. Ступінь екстракції пароксетину з кислото середовища за рН 1 етилацетатом та сумішшю етилацетат-метиленхлорид (5:1) становив близько 22 %, діетиловим етером екстрагувалось в зазначених умовах близько 8 %, а хлороформом – близько 1 % досліджуваного антидепресанту. Область максимальної екстракції пароксетину хлороформом спостерігали за рН 6-12, діетиловим етером – за рН 8-12 (ступінь екстракції дорівнював, відповідно, 15,3-21,4 % та 37,0-39,5 %), етилацетатом – за рН 10 (ступінь екстракції дорівнював 57,5 %). Результати екстракції пароксетину сумішшю етилацетат-метиленхлорид (5:1) за значень рН 3-13 засвідчили, що ступінь екстракції антидепресанту мав майже постійне значення та перебував у межах 34-37 %. Отже, найбільш ефективним органічним розчинником для екстракції пароксетину з біологічних рідин був етилацетат за рН 10. Хлороформ виявився найбільш придатним для додаткового екстракційного очищення біологічних витяжок від співекстрактивних домішок за рН 1.

Ідентифікацію пароксетину в отриманих екстрактах з крові та сечі проводили методом ТШХ за величиною  $R_f$ , яка в рухомій фазі етилацетат-метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (85:10:5) складала  $0,42 \pm 0,02$ . Також було досліджено УФ-спектри отриманих елюатів з хроматограм, які за характером світлопоглинання збігалися з відповідним УФ-спектром стандартного розчину пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної та мали максимуми світлопоглинання за довжини хвиль  $265 \pm 2$ ,  $272 \pm 2$  та  $293 \pm 2$  нм (рис.).

Кількісне визначення пароксетину в екстрактах проводили методом УФ-спектрофотометрії за довжини хвилі 293 нм, що відповідало максимально інтенсивному світлопоглинанню. Значення світлопоглинання препарату для СР і 9 РСР ( $m = 10$ ;  $n = 2$ ) було оброблено методом лінійної регресії та отримано

Рис. УФ-спектр світлопоглинання пароксетину в 0,1 М розчині кислоти хлоридної (концентрація  $2,5 \cdot 10^{-4}$  моль/л)

рівняння калібрувального графіка:  $y = 0,0094x - 0,02$  ( $r = 0,999$ ;  $S_0^2 = 1,4 \cdot 10^{-4}$ ). Лінійність спостерігали в межах концентрацій пароксетину 6,0-10,0 мкг/мл. Значення LOD та LOQ розрахували з величини стандартного відхилення вільного члена в рівнянні калібрувального графіка ( $S_a$ ) за допомогою формул:  $LOD = 3,3 \cdot S_a/b$  та  $LOQ = 10 \cdot S_a/b$ . Вони становили, відповідно, 1,8 мкг/мл та 5,6 мкг/мл.

Результати кількісного визначення в екстрактах пароксетину, виділеного із сечі, а також з плазми крові та осаду з неї після його відокремлення від плазми, наведено в табл. 1-3.

Як видно з даних, наведених у таблицях, за допомогою розроблених методик із сечі можна виділити  $70,0 \pm 4,0$  % пароксетину, з плазми крові –  $26,0 \pm 3,0$  %, а з осаду крові, що залишився після його відокремлення від плазми, ще додатково  $5,4 \pm 0,6$  % зазначеного антидепресанту. Додатковий аналіз осаду з крові на присутність у ньому пароксетину дозволяє суттєво підвищити ступінь його ізолювання із зазначеної біологічної рідини.

Варто зауважити, що рідинно-рідинна екстракція все ще є домінуючим методом прободготовки, що його застосовують у токсикологічних лабораторіях [3]. Згідно з рекомендаціями щодо методів

Таблиця 1

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного із сечі, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 50 мл сечі, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
200	140,6	70,3	$\bar{X} = 70,0$ $S = 3,0$ $S_{\bar{X}} = 1,3$ $\Delta\bar{X} = 4,0$ $\epsilon = 5,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 70,0 \pm 4,0$
400	293,6	73,4	
600	397,2	66,2	
800	582,4	72,8	
1000	685,0	68,5	

прободготовки для цілей судово-токсикологічних досліджень ступінь ізолювання аналіту має бути не обов'язково максимальним, достатнім є значення близько 50 % [3] з відтворюваністю цього параметра для різних концентрацій аналіту в об'єкті дослідження вище 20 % [15]. Із цим екстракція ендogenous домішок має бути мінімізованою. Отже, розроблені нами методики прободготовки для визначення пароксетину в крові та сечі УФ-спектрофотометричним

Таблиця 2

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного з плазми крові, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	26,7	26,7	$\bar{X} = 26,0$ $S = 2,2$ $S_{\bar{X}} = 1,0$ $\Delta\bar{X} = 3,0$ $\epsilon = 10,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 26,0 \pm 3,0$
200	58,4	29,2	
300	70,5	23,5	
400	98,8	24,7	
500	104,0	26,0	

Таблиця 3

Результати кількісного визначення пароксетину, виділеного з осаду крові після відокремлення його від плазми, УФ-спектрофотометричним методом (середнє з п'яти визначень)

Додано пароксетину до 10 мл крові, мкг	Виділено пароксетину		Метрологічні характеристики
	мкг	%	
100	5,3	5,3	$\bar{X} = 5,4$ $S = 0,5$ $S_{\bar{X}} = 0,2$ $\Delta\bar{X} = 0,6$ $\epsilon = 10,3$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{X} = 5,4 \pm 0,6$
200	11,4	5,7	
300	18,0	6,0	
400	20,4	5,1	
500	24,5	4,9	

методом є придатні для цілей судової токсикології, що підтверджено низкою валідаційних параметрів.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Визначено оптимальні умови прободготовки модельних проб крові та сечі методом рідинної екстракції стосовно пароксетину. Отримані

результати мають практичне значення для створення алгоритму токсикологічного дослідження біологічних рідин на присутність зазначеного антидепресанту в разі смертельних інтоксикацій лікарськими препаратами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis / G. Guaiana et al. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 11 (11). DOI: 10.1002/14651858.CD012729.pub3.
2. Case Report of Serotonin Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy / T. R. Hudd et al. *J. Pharm. Pract.* 2020. Vol. 33 (2). P. 206-212. DOI:10.1177/0897190019841742.
3. Moffat A. C., Osselton M. D., Widdop B. *Clarke's analysis of drugs and poisons in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material.* 4-th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. 2736 p.
4. Baselt C. R. *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* 9-th ed. Seal Beach, California: Biomedical Publications, 2011. 1900 p.
5. Fernández M. R., Wille S. M., Samyn N. Quantitative method validation for the analysis of 27 antidepressants and metabolites in plasma with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther. Drug Monit.* 2012. Vol. 34 (1). P. 11-24. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd.
6. Exhaustive electromembrane extraction of some basic drugs from human plasma followed by liquid chromatography-mass spectrometry / L. E. Eibak et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. Vol. 57. P. 33-38. DOI: 10.1016/j.jpba.2011.08.026.
7. Magnetic solid-phase extraction coupled with UHPLC-MS/MS for four antidepressants and one metabolite in clinical plasma and urine samples / P. Cai et al. *Bioanalysis.* 2020. Vol. 12 (1). P. 35-52. DOI: 10.4155/bio-2019-0171.
8. Ma W., Gao X., Guo H., Chen W. Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2021. Vol. 1171. P. 122608. DOI: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
9. Amundsen I., Oiestad A. M., Ekeberg D., Kristoffersen L. Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2013. Vol. 927 (1). P. 112-123. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.12.039.
10. Snamina M., Wietecha-Postuszny R., Zawadzki M. Postmortem analysis of human bone marrow aspirate – Quantitative determination of SSRI and SNRI drugs. *Talanta.* 2019. Vol. 204. P. 607-612. DOI: 10.1016/j.talanta.2019.06.054.
11. A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography-mass spectrometry / I. Papoutsis et al. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012. Vol. 70. P. 557-562. DOI: 10.1016/j.jpba.2012.05.007.
12. Cabarcos-Fernández P., Taberero-Duque M. J., Álvarez-Freire I., Bermejo-Barrera A. M. Determination of Seven Antidepressants in Pericardial Fluid by Means of Dispersive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS). *J. Analyt. Toxicol.* 2021. Vol. 46 (1). P. 146-56. DOI: 10.1093/jat/bkab003.
13. Das R., Agrawal Y. K. Simultaneous Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 2013. Vol. 51 (2). P. 146-154. DOI: 10.1093/chromsci/bms119.
14. *Clarke's Analytical Forensic Toxicology* / ed. by Sue Jickells, Adam Negrusz. London: Pharmaceutical Press, 2008. 648 p.
15. Forensic Toxicology Laboratory Accreditation Checklist: American Board of Forensic Toxicology. Effective July 1, 2023. 50 p. URL: [https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT\\_LAP-Checklist\\_2023-v.Jan-31.pdf](https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT_LAP-Checklist_2023-v.Jan-31.pdf).

### REFERENCES

1. Guaiana, G., Meader, N., Barbui, C., Davies, S. J., Furukawa, T. A., Imai, H. et al. (2023). Pharmacological treatments in panic disorder in adults: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11 (11), CD012729. doi: 10.1002/14651858.CD012729.pub3.
2. Hudd, T. R., Blake, C. S., Rimola-Dejesus, Y., Nguyen, T.-T., Zaiken, K. A. Case Report of Serotonin. (2020). Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy. *Journal of Pharmacy Practice*, 33 (2), 206-212. doi:10.1177/0897190019841742.
3. 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.
4. Baselt C. R. (2011). *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man.* Seal Beach, California.
5. Fernández, M. R., Wille, S. M., Samyn, N. (2012). Quantitative method validation for the analysis of 27 antidepressants and metabolites in plasma with ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 34 (1), 11-24. doi: 10.1097/FTD.0b013e31823bf0fd.
6. Eibak, L. E., Gjelstad, A., Rasmussen, K. E., Pedersen-Bjergaard, S. (2012). Exhaustive electromembrane extraction of some basic drugs from human plasma followed by liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 57, 33-38. doi: 10.1016/j.jpba.2011.08.026.
7. Cai, P., Xiong, X., Li, D., Zhou, Y., Xiong, C. (2020). Magnetic solid-phase extraction coupled with UHPLC-MS/MS for four antidepressants and one metabolite in clinical plasma and urine samples. *Bioanalysis*, 12 (1), 35-52. doi: 10.4155/bio-2019-0171.
8. Ma, W., Gao, X., Guo, H., Chen, W. (2021). Determination of 13 antidepressants in blood by UPLC-MS/MS with supported liquid extraction pretreatment. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 1171, 122608. doi: 10.1016/j.jchromb.2021.122608.
9. Amundsen, I., Oiestad, A. M., Ekeberg, D., Kristoffersen, L. (2013). Quantitative determination of fifteen basic pharmaceuticals in ante- and post-mortem whole blood by high pH mobile phase reversed phase ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical Life Sciences*, 927 (1), 112-123. doi: 10.1016/j.jchromb.2012.12.039.

10. Snamina, M., Wietecha-Poshuszny, R., Zawadzki, M. (2019). Postmortem analysis of human bone marrow aspirate – Quantitative determination of SSRI and SNRI drugs. *Talanta*, 204, 607-612. doi: 10.1016/j.talanta.2019.06.054.
11. Papoutsis, I., Khraiweh, A., Nikolaou, P., Pistos, C., Spiliopoulou, C., Athanaselis, S. (2012). A fully validated method for the simultaneous determination of 11 antidepressant drugs in whole blood by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 70, 557-562. doi: 10.1016/j.jpba.2012.05.007.
12. Cabarcos-Fernández, P., Tabernero-Duque, M. J., Álvarez-Freire, I., Bermejo-Barrera, A. M. (2021). Determination of Seven Antidepressants in Pericardial Fluid by Means of Dispersive Liquid-Liquid Microextraction (DLLME) and Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC/MS). *Journal of Analytical Toxicology*, 46 (1), 146-56. doi: 10.1093/jat/bkab003.
13. Das, R., Agrawal, Y. K. (2013). Simultaneous Monitoring of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Urine, Plasma and Oral Fluid by Reverse-Phase High Performance Liquid Chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 51 (2), 146-154. doi: 10.1093/chromsci/bms119.
14. Jickells, S., Negrusz, A. (Eds.). (2008). *Clarke's Analytical Forensic Toxicology*. London.
15. American Board of Forensic Toxicology "Forensic Toxicology Laboratory Accreditation Checklist". (2023, July). Available at: [https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT\\_LAP-Checklist\\_2023-v.Jan-31.pdf](https://www.abft.org/wp-content/uploads/2023/04/ABFT_LAP-Checklist_2023-v.Jan-31.pdf).

---

*Інформація про авторів:*

Карпушина С. А., кандидат хімічних наук, доцент кафедри біології, Уманський національний університет. E-mail: [svitkrp@gmail.com](mailto:svitkrp@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

Баюрка С. В., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри медичної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [serhii.baiurka@gmail.com](mailto:serhii.baiurka@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7505-6322>

Галькевич І. Й., кандидат фармацевтичних наук, доцент, завідувачка кафедри токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького. E-mail: [irynga.galkevych@gmail.com](mailto:irynga.galkevych@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-5334>

Іглицька С. І., кандидат фармацевтичних наук, в. о. доцента кафедри токсикологічної та аналітичної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: [ihlitska.sophia@gmail.com](mailto:ihlitska.sophia@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-3199>

Алтухов О. О., кандидат фармацевтичних наук, доцент, судовий експерт відділу матеріалів, речовин та виробів Харківського науково-дослідного експертно-криміналістичного центру МВС України. E-mail: [altuh-off@ukr.net](mailto:altuh-off@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6930-8917>

Билов І. Є., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [orgchem.bylov@gmail.com](mailto:orgchem.bylov@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-465X>

*Information about authors:*

Karpushyna S. A., Candidate of Chemistry (Ph.D.), associate professor of the Department of Biology, Uman National University of Horticulture. E-mail: [svitkrp@gmail.com](mailto:svitkrp@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8834-4286>

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

Halkevych I. Y. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, head of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. E-mail: [irynga.galkevych@gmail.com](mailto:irynga.galkevych@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3153-5334>

Ihlitska S. I., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), acting associate professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. E-mail: [ihlitska.sophia@gmail.com](mailto:ihlitska.sophia@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2849-3199>

Altukhov O. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, forensic expert of the Department of Materials, Substances and Products of Kharkiv Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine. E-mail: [altuh-off@ukr.net](mailto:altuh-off@ukr.net). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6930-8917>

Bylov I. E., PhD, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [orgchem.bylov@gmail.com](mailto:orgchem.bylov@gmail.com). ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7685-465X>

*Надійшла до редакції 20.12.2023 р.*

E. H. Kerimli<sup>1,2</sup>, Yu. B. Kerimov<sup>1</sup>, J. I. Isaev<sup>1</sup>, P. V. Zulfugarova<sup>2</sup>,  
E. Yu. Akhmedov<sup>3</sup>, O. Yu. Maslov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Azerbaijan Medical University

<sup>2</sup> The Institute of Botany of Azerbaijan National Academy of Science

<sup>3</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

## The study of some pharmacognostic aspects of *Ferula persica* Wild. (*Apiaceae*) roots in the flora of Azerbaijan

**Aim.** To determine the component composition of the monoterpene fraction of *F. persica* roots and identify the localization of biologically active substances in the raw material.

**Materials and methods.** The identification and quantitative analysis were performed using gas chromatography – mass spectrometry. The raw material was collected during the full seed ripening in the vicinity of the village Dzhangli in the Gobustan region of Azerbaijan.

**Results and discussion.** Using gas chromatography – mass spectrometry, 15 compounds of monoterpenes were identified. The predominant components were heneicosane – 5.10 %; tetradecane – 3.29 %; disulfide, bis(1-methylpropyl) – 2.86 %; heptadecane – 2.50 %; 9,12,15-octadecatrienoic acid 2,3-bis(acetyloxy)propyl ester – 2.39 %; thiophene, 2,3,4-trimethyl- – 2.05 % in the dry raw material. In addition, it was found that resin was localized in large schizogenous receptacles.

**Conclusions.** The content of monoterpenes in *F. persica* roots has been determined using gas chromatography – mass spectrometry. The roots contain monoterpenes of heneicosane; tetradecane; disulfide, bis(1-methylpropyl); heptadecane; 9,12,15-octadecatrienoic acid 2,3-bis(acetyloxy)propyl ester. Thiophene and 2,3,4-trimethyl predominate in the raw material.

**Keywords:** monoterpenes; sulfides; localization

E. Керімлі<sup>1,2</sup>, Ю. Керімов<sup>1</sup>, Д. І. Ісаєв<sup>1</sup>, П. В. Зульфугарова<sup>2</sup>, Е. Ю. Ахмедов<sup>3</sup>, О. Ю. Маслов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Азербайджанський медичний університет

<sup>2</sup> Інститут ботаніки НАН Азербайджану

<sup>3</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

### Вивчення деяких фармакогностичних аспектів коренів *Ferula persica* Wild. (*Apiaceae*) флори Азербайджану

**Метою** дослідження було визначити компонентний склад монотерпенової фракції коренів *F. persica* та виявити локалізацію біологічно активних речовин у сировині.

**Матеріали та методи.** Ідентифікацію та кількісний аналіз проведено за допомогою газової хроматографії – мас-спектрометрії. Сировину зібрано під час повного дозрівання насіння в навколишній місцевості села Джангі Гобустанського регіону Азербайджану.

**Результати та їх обговорення.** За допомогою газової хроматографії – мас-спектрометрії ідентифіковано 15 сполук монотерпенів. Переважні компоненти: генкумарин – 5,10 %; тетрадекан – 3,29 %; дисульфід, біс(1-метилпропіл) – 2,86 %; гептадекан – 2,50 %; ефір 2,3-біс(ацетилокси) пропілового ефіру октадекатрієнової кислоти – 2,39 %; тіофен, 2,3,4-триметил – 2,05 % у сухій сировині. Крім того, виявлено локалізацію смоли у великих схізогенних судинах.

**Висновки.** Визначено вміст монотерпенів у коренях *F. persica* за допомогою газової хроматографії – мас-спектрометрії, зокрема монотерпенів генкумарину, тетрадекану, дисульфиду, біс(1-метилпропілу), гептадекану, ефіру 2,3-біс(ацетилокси)пропілового ефіру октадекатрієнової кислоти. У сухій сировині переважають тіофен, 2,3,4-триметил.

**Ключові слова:** монотерпени; сульфід; локалізація

**Introduction.** *Ferula persica* is widespread in Central Asia, the Mediterranean, and North Africa. In the Caucasus, there are 10 species, and in Azerbaijan, there are 8 of it [1]. Species of the *Ferula* L. genus growing in different regions of the world have been chemically, biologically, and pharmacologically studied.

*F. persica* contains essential oil, sesquiterpene coumarins of germacrane and eudesmanolide types [2-8]. The essential oil of *Ferula* L. species is predominantly composed of monoterpenes and sulfides [9]. Ostol, sitosterol, L-chimgin, and L-chimganin have been isolated and identified from *F. persica* [10]. The aboveground

part of *F. persica* contains luteolin, apigenin, cinaroside, cosmosin, quercetin, and rutin [11, 12].

Sesquiterpene lactones – badkhyisin and badkhyisinin isolated from the roots of *Ferula oopoda* possess the anti-inflammatory action and are effective antimutagens and antioxidants [13]. Ferulen is the medicine with the estrogenic activity used for the treatment of prostate cancer [14]. The chloroform extract of *F. persica* var. inhibits the production of red pigment produced by *Serratia marcescens* [15]. Umbelliprenin exhibits anti-inflammatory and antipigment properties [16]. Sesquiterpene coumarins and polysulfides from *F. persica* have

cytotoxic, antibacterial, antifungal, anti-leishmanial, chemo-preventive actions against cancer, and inhibitory effects on lipoxygenase [17, 18]. Schematic diagrams of resin localization are available [19].

Thus, the **aim** of study was to determine the component composition of the monoterpene fraction of *F. persica* roots and identify the localization of biologically active substances in the raw material.

**Materials and methods. Raw material.** The raw material was collected in the phase of the full seed ripening in the vicinity of the village Dzhangi in the Gobustan region of Azerbaijan (40.50202801719172, 49.264562187572714). Accompanying plants are common sainfoin (*Onobrychis sativa*), cuneifolium (*Seseli cuneifolium*), gwathak (*Zosima absinthifolia*), wormwood (*Artemisia.sp.*), kozel (*Scorzonera sp.*), Persian camel thorn (*Alhagi persarum*), etc.

**Chemicals.** Ethanol ( $\geq 99\%$ , Merck KGaA, EMD Millipore Corporation).

**Extraction procedure.** The extraction of dried and crushed roots (500 g) was carried out three times with ethanol for 72 hours. During the procedure, 43 g of the total extractive substances were obtained (the yield – 8.6 % by weight of the raw material).

**Gas chromatography – mass spectrometry method of analysis.** The gas chromatography-mass spectrometric analysis was performed on a GC-MS-Agilent Technologies 7890B instrument coupled with a mass detector (Agilent 5975 C) equipped with an HP-5 MS fused silica column with an internal diameter of 30 m  $\times$  0.25 mm  $\times$  film thickness 0.25  $\mu$ m, fixed phase. The split ratio was 1:20. The inlet pressure was 88.5 kPa. The flow rate of the carrier gas helium (99.9 %, AGA Lithuania) was set at 1.58 mL/min. The oven temperature was maintained at 40°C for 2 min after injection, then programmed at 9°C/min to 200°C, 10°C/min to 250°C where the column was held for 17 min. The injector temperature was

275 °C. The volume of the injected sample was 0.2  $\mu$ L (chloroform). The electron ionization mass detector was set at 70 eV in the range of m/z 29–450 a.e.m. The percentage composition of essential oils was calculated based on the gas chromatographic peak areas without correction factors. The qualitative analysis was based on the comparison of retention times, indices, and mass spectra with the corresponding data from literature and NIST/FFSNC mass spectral libraries.

10 g of the total extractive substances obtained were subjected to chromatographic separation on a column with neutral aluminum oxide, grade II. Elution was performed with hexane; the volume of the collected fractions was 100 mL. In fractions 1–20, after evaporation of the solvent, an oily residue was obtained, and it was subjected to the gas chromatography-mass spectrometric analysis.

**Microscopic analysis.** The identification of diagnostic features in the plant raw material was conducted using well-established methods [19]. For the microscopic analysis, a BİOLAM-C microscope, a MBC-1 binocular, and a L74WIDE Samsung camera were used.

The dried roots were softened in a mixture of ethyl alcohol 95 % and glycerin (1:1), and longitudinal and transverse sections were studied to detect and determine the type of containers.

**Results and discussion.** The chromatogram shows 35 peaks indicating the presence of numerous components in the fraction 1–20. (Fig. 1) As a result of the chromatographic-mass spectrometric analysis of the fraction residue 1–20, 15 compounds were identified. The main substances include heneicosane – 5.10 %; tetradecane – 3.29 %; disulfide, bis(1-methylpropyl) – 2.86 %; heptadecane 2.50 %; 9,12,15-octadecatrienoic acid 2,3-bis(acetyloxy)propyl ester – 2.39 %; thiophene, 2,3,4-trimethyl- – 2.05 %. The remaining substances were not identified due to their presence in insignificant quantities and lack of practical significance (Table 1).

Table 1

The component composition of monoterpene residues in *F. persica* roots

No.	Identified compound	Chemical formula	Retention time, min	Content in the raw material
1	Disulfide, bis(1-methylpropyl)	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> S <sub>2</sub>	1.593	2.86
2	Thiophene, 2,3,4-trimethyl-	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> S	2.194	2.05
3	1,2-dithiolane	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> S <sub>2</sub>	9.880	1.49
4	3,5-diethyl-1,2,4-trithiolane	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> S <sub>3</sub>	9.953	2.10
5	Tetradecane	C <sub>14</sub> H <sub>30</sub>	10.545	3.29
6	Isoledene	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub>	13.187	1.99
7	Heptadecane	C <sub>17</sub> H <sub>36</sub>	17.965	2.50
8	Sulfide, 1-ethyloctylmethyl	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> S	19.775	1.08
9	Heptacosane	C <sub>27</sub> H <sub>56</sub>	21.819	0.80
10	5-alpha-Cholest-8-en-3-one, 14-methyl-	C <sub>28</sub> H <sub>46</sub> O	25.005	0.29
11	Heneicosane	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	25.882	5.10
12	9,12,15-Octadecatrienoic acid 2,3-bis(acetyloxy)propyl ester	C <sub>25</sub> H <sub>40</sub> O <sub>6</sub>	26.954	2.39
13	Tetratriacontane	C <sub>34</sub> H <sub>70</sub>	27.274	0.86
14	Octacosane	C <sub>28</sub> H <sub>58</sub>	29.864	1.28
15	Naphthalene, decahydro-2-methyl-	C <sub>31</sub> H <sub>60</sub>	31.360	0.19

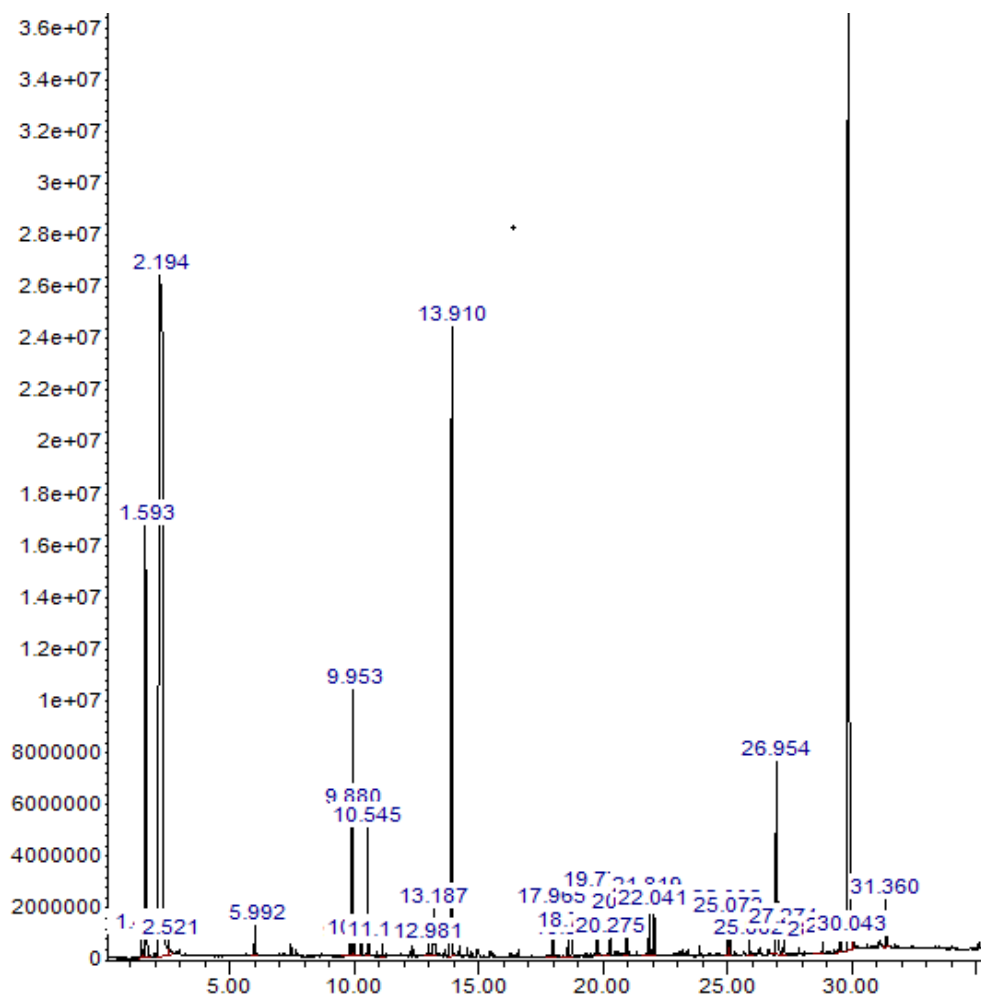
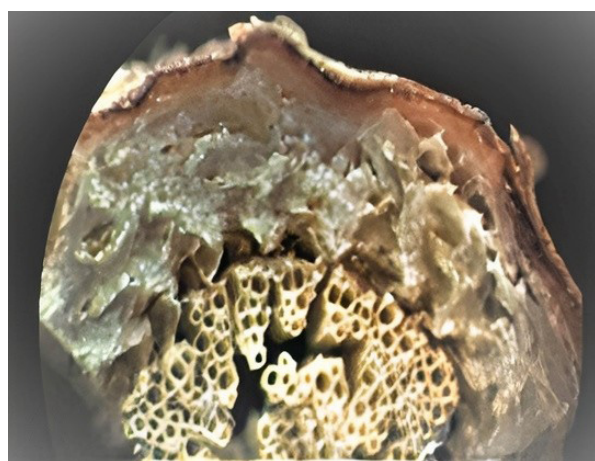


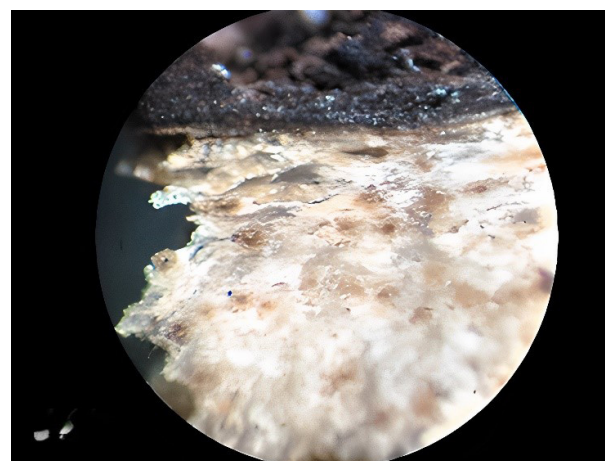
Figure 1. The HPLC fingerprint of monoterpene residues in *F. persica* roots

The roots of *F. persica* contain valuable biologically active substances and are a promising plant material for the development of herbal medicinal products. The main substance in the roots is resin. There is information about the presence of lysigenous, schizogenous, and schizolysigenous receptacles in the parenchyma of the bark of *F. foetida* depicted in a schematic diagram; however, they are not clearly visible in microscopic

images. To determine the exact diagnostic features of the plant material, we examined the transverse section of the root and found the presence of schizogenous receptacles in the root parenchyma. Larger receptacles on the transverse section are located at the junction with the xylem. On the longitudinal section of the root, schizogenous receptacles are visible in the parenchyma of the bark (Fig. 2).



A



B

Figure 2. Receptacles in the cortical parenchyma of *F. persica* root: A – transverse, (Zoom x 12); B – longitudinal (Zoom. x 12)

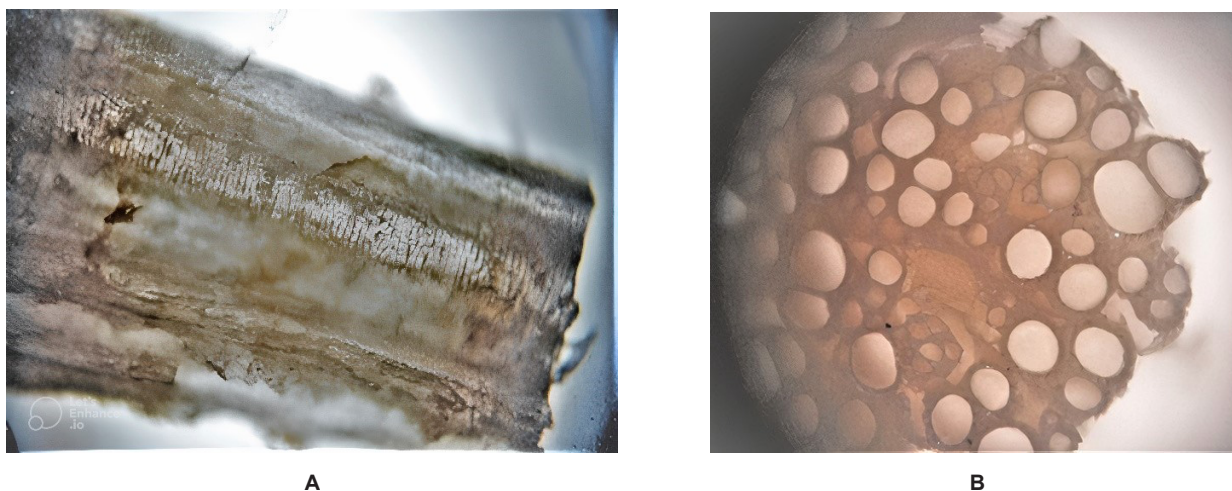


Figure 3. Conductive vessels in the xylem of *F. persica* root: A – longitudinal section of the root (Zoom x 12); B – cross section of the root (Zoom x 100)

Conductive vessels are visible on the longitudinal and transverse sections of the root in the xylem area (Fig. 3).

**Conclusions.** The content of monoterpenes in *F. persica* roots has been determined using gas chromatography – mass spectrometry. The roots contain monoterpenes of heneicosane – 5.10 %; tetradecane – 3.29 %; disulfide, bis(1-methylpropyl) – 2.86 %; heptadecane –

2.50 %; 9,12,15-octadecatrienoic acid 2,3-bis(acetyloxy) propyl ester – 2.39 %. Thiophene and 2,3,4-trimethyl – 2.05 % predominate in the raw material.

It has been identified that the resin is localized in large schizogenous-type reservoirs located in the parenchyma of the root bark.

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

## REFERENCES

1. Флора Азербайджана. 6 изд. Баку : Изд-во АН Аз.ССР, 1955. 540 с.
2. Javidnia K., Miri R., Kamalinejad M., Edraki N. Chemical composition of *Ferula persica* Wild. essential oil from Iran. *Flavour and Fragrance Journal*. 2005. Vol. 20, № 6. P. 605-606. DOI: 10.1002/ffj.1496.
3. New Germacranolide Derivative from *Ferula persica* / M. Iranshahi, Gh. R. Amin, H. Jalalizadeh, A. Shafiee. *Pharmaceutical Biology*. 2003. Vol. 41, № 6. P. 431-433. DOI: 10.1076/phbi.41.6.431.17834.
4. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (5*S*,8*aR*)-3,5*a*-dimethyl-8-methylidene-2-oxododecahydrooxireno[2',3':6,7]naphtho[1,2-*b*]furan-6-yl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate extracted from *Ferula persica* / E. G. Karimli et al. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*. 2023. Vol. 79, № 5. DOI: 10.1107/s205698902300333x.
5. Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 7-[(6-hydroxy-2,5,5,8*a*-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl)methoxy]-2*H*-chromen-2-one / E. G. Karimli et al. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*. 2023. Vol. 79, № 9. DOI: 10.1107/s2056989023006552.
6. Керимли Э. Г., Ибадуллаева С. Дж., Алескерова А. Н. Бадракемин и остол в корнях *Ferula persica* (Ариáceе), произрастающей в Азербайджанской Республике. *Растительные ресурсы*. 2023. Т. 59, вып. 3. С. 314-320. DOI: 10.31857/S0033994623030093
7. Iranshahi M., Amin G., Shafiee A. A New Coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*. 2004. Vol. 42, № 6. P. 440-442. DOI: 10.1080/13880200490886102.
8. Kerimli E. H., Kerimov Yu. B., Mamedov A. M. Constituents of the EtOH extract of *Ferula persica* roots. *Chemistry of Natural Compounds*. 2023. Vol. 59, № 6. P. 1171-1172. DOI: 10.1007/s10600-023-04220-3.
9. Iranshahi M., Amin Gh. R., Amini M. A. Shafiee Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry*. 2003. Vol. 63, № 8. P. 965-966. DOI: 10.1016/s0031-9422(03)00296-6.
10. Phenol derivatives from the roots of *Ferula persica* / Y. B. Kerimov et al. *Chemistry of Natural Compounds*. 1992. Vol. 28, № 5. P. 506. DOI: 10.1007/bf00630666.
11. Стецков В. В., Луговской А. И., Баньковский А. И., Пакалн Д. Н. *Ferula persica* flavonoids. *Химия природных соединений*. 1980. Вып. 3. С. 415.
12. Phytochemical Study of Methanolic Extract of *Ferula persica* Willd. Inflorescence and its Antinociceptive Effect in Male Mice / S. Nasri et al. *J. Med. Plants*. 2018. Vol. 17, № 68. P. 136-144.
13. Серкеров С. В. Терпеноиды и фенолпроизводные растений семейства Asteraceae и Ariáceae. Баку, 2004. 312 с.
14. Халилов Р. М., Маматханов А. У., Котенко Л. Д. Технология выделения эстрогенного препарата ферулен из корней ферулы тонкорассеченной. *Химико-фармацевтический журнал*. 2009. Вып. 1. С. 40-43.
15. Umbelliprenin from *Ferula persica* roots inhibits the red pigment production in *Serratia marcescens* / M. Iranshahi et al. *Z Naturforsch.* 2004. Vol. 59. P. 506-508.
16. Iranshahi M., Askari M., Sahebkar A., Adjipavlou-Litina D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009. Vol. 17. P. 99-103.

17. Identification of Antifungal Compounds from *Ferula persica*. var. *persica* / R. Mirjani et al. *Pharmaceutical Biology*. 2005. Vol. 43, № 4. P. 293-295. DOI: 10.1080/13880200590951658
18. Sattar Z., Iranshahi M. Phytochemistry and pharmacology of *Ferula persica* Boiss.: A review. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2017. Vol. 20. P. 1-8. DOI: 10.22038/ijms.2017.80855.
19. Керимов Ю., Исламова Н. А., Халилов Д. С., Исаев Д. И. Практикум по ботанике. Баку : Азербайдж. мед. университет, 1999. 238 с.

## REFERENCES

1. Flora Azerbaidzhana (1955). (6-te vyd.). Baku.
2. Javidnia, K., Miri, R., Kamalinejad, M., Edraki, N. (2005). Chemical composition of *Ferula persica* Wild. essential oil from Iran. *Flavour and Fragrance Journal*, 20 (6), 605-606. doi: 10.1002/ffj.1496.
3. Iranshahi, M., Amin, G.-R., Jalalizadeh, H., Shafiee, A. (2003). New Germacrane Derivative from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 41 (6), 431-433. doi: 10.1076/phbi.41.6.431.17834.
4. Karimli, E. G., Khrustalev, V. N., Kurasova, M. N., Akkurt, M., Khalilov, A. N., Bhattarai, A. et al. (2023). Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of (5a*S*,8a*R*)-3,5a-dimethyl-8-methylidene-2-oxododecahydrooxireno[2',3':6,7]naphtho[1,2-*b*]furan-6-yl (*Z*)-2-methylbut-2-enoate extracted from *Ferula persica*. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 79 (5). doi: 10.1107/s205698902300333x.
5. Karimli, E. G., Khrustalev, V. N., Akkurt, M., Khalilov, A. N., Bhattarai, A., Aleskerova, A. N. et al. (2023). Crystal structure and Hirshfeld surface analysis of 7-[(6-hydroxy-2,5,5,8a-tetramethyldecahydronaphthalen-1-yl)methoxy]-2*H*-chromen-2-one. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, 79 (9). doi: 10.1107/s2056989023006552.
6. Kerymly, Э. H., Ybadullaeva, S. Dzh., Aleskerova, A. N. (2023). Badrakemyn y ostol v korniakh *Ferula persica* (Apiaceae), proy-rastaiushchei v Azerbaidzhanskoj Respublyke. *Rastytelnye resursy*, 5 9(3), 314-320. doi: 10.31857/S0033994623030093.
7. Iranshahi, M., Amin, G., Shafiee, A. (2004). A New Coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology*, 42 (6), 440-442. doi: 10.1080/13880200490886102.
8. Kerimli, E. H., Kerimov, Y. B., Mamedov, A. M. (2023). Constituents of the EtOH Extract of *Ferula persica* Roots. *Chemistry of Natural Compounds*, 59, 6. doi: 10.1007/s10600-023-04220-3.
9. Iranshahi, M., Amin, G.-R., Amini, M., Shafiee, A. (2003). Sulfur containing derivatives from *Ferula persica* var. *latisecta*. *Phytochemistry*, 63 (8), 965-966. doi: 10.1016/s0031-9422(03)00296-6.
10. Kerimov, Y. B., Abyshev, A. Z., Serkerov, S. V., Isaev, D. I., Bairamov, P. B. (1992). Phenol derivatives from the roots of *Ferula persica*. *Chemistry of Natural Compounds*, 28 (5), 506. doi: 10.1007/bf00630666.
11. Ctetkov, V. V., Luhovskoi, A. Y., Bankovskiy, A. Y., Pakaln, D. N. (1980) *Ferula persica* flavonoids. *Khimiya pryrodnikh soedyneni*, 3, 415.
12. Nasri, S., Ghorbani Nohooji, M., Amin, G. R., Sharifi, A., Borbor, M., Shamohamadi, F. et al. (2018). Phytochemical study of methanolic extract of *ferula persica* willd. inflorescence and its antinociceptive effect in male mice. *J. Med. Plants*. 17 (68), 136-144.
13. Serkerov, S. V. (2005). Terpenoıdy y fenolproyzoıdnye rastenyi semeıstv Asteraceae y Apiaceae. Baku.
14. Khalylov, R. M., Mamatkhanov, A. U., Kotenko, L. D. (2009). Tekhnolohiya vydeleniya estroıhennoho preparata ferulen yz korneı feruly tonkorassechennoı. *Khimiya-farmatsevticheskiy zhurnal*, 43 (10), 40-43.
15. Iranshahi, M., Shahverdi, A. R., Mirjani, R., Amin, G., Shafiee, A. (2004). Umbelliprenin from *Ferula persica* roots inhibits the red pigment production in *Serratia marcescens*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 59 (7-8), 506-508.
16. Iranshahi, M., Askari, M., Sahebkar, A., Hadjipavlou, L. D. (2009). Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17, P. 99-103.
17. Mirjani, R., Shahverdi, A. R., Iranshahi, M., Amin, G., Shafiee, A. (2005). Identification of Antifungal Compounds from *Ferula persica*. var. *persica*. *Pharmaceutical biology*, 43 (4), 293-295. doi: 10.1080/13880200590951658.
18. Sattar, Z., Iranshahi, M. (2017). Phytochemistry and pharmacology of *Ferula persica* Boiss.: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20 (1), 1. doi: 10.22038/ijms.2017.80855.
19. Kerymov, Yu., Yslamova, N., Khalylov, D., Ysaev, D. (1999). Praktikum po botanyke. Baku.

*Information about authors:*

Kerimli E. H. ogly, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior lecturer of the Department of Pharmacognosy, Azerbaijan Medical University, leading researcher of the Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1804-6114>

Kerimov Yu. B. ogly, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, Honored Teacher, Scientific Consultant of the Department of Pharmacognosy, Azerbaijan Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2792-3687>

Isaev J. I. ogly, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacognosy of Azerbaijan Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1728-4559>

Zulfugarova P. V. kyzy, researcher of the Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences

Akhmedov E. Yu. ogly, Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6727-8259>

Maslov O. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

*Відомості про авторів:*

Керімлі Е., кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри фармакогнозії, Азербайджанський медичний університет, провідний науковий співробітник, Інститут ботаніки НАН Азербайджану. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1804-6114>

Керімов Ю., доктор фармацевтичних наук, професор, науковий консультант кафедри фармакогнозії, Азербайджанський медичний університет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2792-3687>

Ісаєв Д. І., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармакогнозії, Азербайджанський медичний університет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1728-4559>

Зульфугарова П. В., науковий співробітник, Інститут ботаніки НАН Азербайджану

Ахмедов Е. Ю., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6727-8259>

Маслов О. Ю., кандидат фармацевтичних наук, асистент кафедри загальної хімії, Національний фармацевтичний університет. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9256-0934>

*Надійшла до редакції 18.12.2023 р.*

Т. В. Волошенюк

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

## Посттравматичний стресовий розлад у військовослужбовців та ветеранів війни

**Метою** роботи є аналіз характеристик поширення захворюваності на посттравматичний стресовий розлад у військовослужбовців та ветеранів війни для пошуку нових методик діагностики та лікування.

**Матеріали та методи.** Використано аналіз даних таємного анкетування лікарів (психіатрів, невропатологів) щодо зміни характеру, звернень з приводу тривоги після повернення із зони проведення бойових дій у військовослужбовців та ветеранів війни.

**Результати та їх обговорення.** З початку повномасштабного вторгнення Росії в Україну триває жорстока, виснажлива війна, яка виводить посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) на одну лінію з провідними проблемами охорони здоров'я України. За допомогою моніторингу іноземних джерел та літератури, які ширше висвітлюють проблеми військовослужбовців та ветеранів війни із досвідом роботи в таких жорстоких умовах, було проведено дослідження поширеності захворюваності на посттравматичний стресовий розлад.

**Висновки.** Отже, перспективним є проведення подальших досліджень для покращення розуміння поширеності захворювання на посттравматичний стресовий розлад у військовослужбовців та ветеранів війни, який надалі залишається одним із «молодих» діагнозів в Україні та у світовій психіатрії. У МКХ-10 він має код F43.1 та входить до розділу F40-F48 «Невротичні, пов'язані зі стресом і соматоформні розлади».

**Ключові слова:** *посттравматичний стресовий розлад; військовослужбовці; ветерани війни; психологічна травма*

T. V. Volosheniuk

Ivano-Frankivsk National Medical University

### A post-traumatic stress disorder in military servicemen and war veterans

**Aim.** To analyze the characteristics of the incidence of a post-traumatic stress disorder in military servicemen and war veterans in order to search for new methods of diagnosis and treatment.

**Materials and methods.** The analysis of the data of a secret questionnaire of doctors (psychiatrists, neuropathologists) regarding changes in character, complaints about anxiety after returning from the war zone in military servicemen and war veterans was used.

**Results and discussion.** Since the start of Russia's full-scale invasion of Ukraine, there has been a brutal, exhausting war bringing a post-traumatic stress disorder (PTSD) on a par with Ukraine's leading health problems.

By monitoring foreign sources and literature, which more broadly highlight the problems of military personnel and war veterans with experience of working in such harsh conditions, a study on the prevalence of a post-traumatic stress disorder was conducted.

**Conclusions.** Therefore, it is promising to conduct further research to improve understanding of the prevalence of a post-traumatic stress disorder in military servicemen and war veterans, which remains one of the "young" diagnoses in Ukraine and in world psychiatry. In the International Classification of Diseases (ICD-10), it is designated by the code F43.1 and is included in the section F40-F48 "Anxiety, dissociative, stress-related, somatoform and other nonpsychotic mental disorders".

**Keywords:** *post-traumatic stress disorder; military servicemen; war veterans*

**Вступ.** От уже два роки в Україні триває жорстока, виснажлива війна, яка, поруч із важкими бойовими травмами, виводить посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) на одну лінію з провідними проблемами охорони здоров'я України. Хоча ПТСР поширюється далеко за межі армії, вражаючи мирне населення країни, проблема особливо гостра серед військовослужбовців та ветеранів війни. Сюди входить вимога щодо звільнення з почесними відзнаками або загальним звільненням для отримання медичних пільг, довгі черги в медичних центрах та соціальна складова, пов'язана з психічними захворюваннями у військових громадах. Згідно з дослідженням, проведеним RAND Center for Military Health Policy Research, майже половина ветеранів, які повертаються і потребують психіатричної допомоги,

взагалі не отримують будь-якого лікування, а серед тих, хто отримує лікування від посттравматичного стресового розладу та великої депресії, менше однієї третини отримують допомогу, яка базується на доказовості ПТСР у ветеранів бойових дій [1].

ПТСР, ще відомий як контузійний шок або бойовий стрес, виникає після серйозної травми або події, яка загрожує життю. Нормою є те, коли розум і тіло перебувають у стані шоку після такої події, але ця нормальна реакція переходить у ПТСР, коли нервова система «залишається» у спогадах про травму чи її уникнення, порушується сон та пам'ять (рис. 1).

Психологічна травма, викликана війною, сягає корінням у війну давніх часів. Одним із перших, хто згадав про неї, був грецький історик Геродот. Пишучи про Марафонську битву в 490 р. до н.е., Геродот

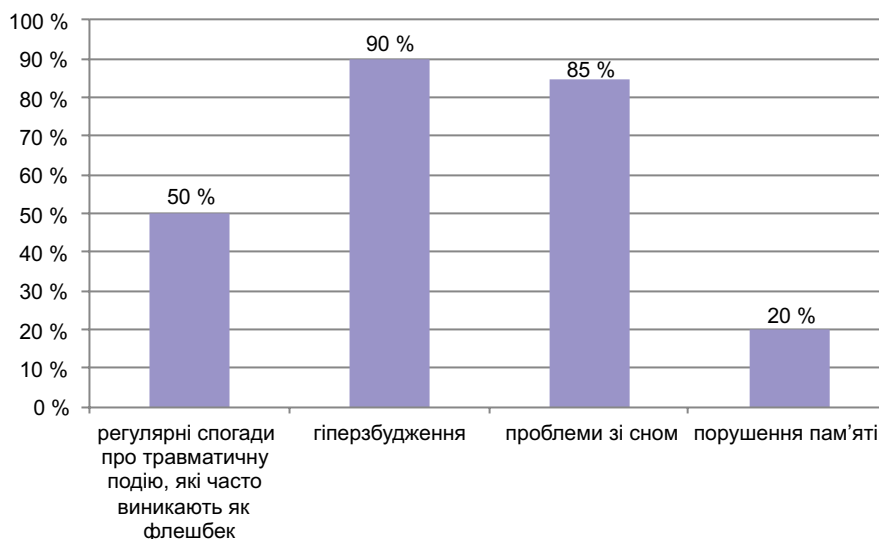


Рис. 1. Аналіз таємного анкетування лікарів (психіатрів, невропатологів) щодо зміни характеру у військовослужбовців, які повернулися із зони бойових дій, та ветеранів війни

описав афінського воїна, який назавжди осліп, коли його товариша, що стояв поруч, було вбито, хоча самого його навіть не було поранено [2]. Такі описи психологічних симптомів після військової травми є в літературі багатьох ранніх культур. Існує теорія, що стародавні солдати переживали стреси війни майже так само, як їхні сучасні колеги [3].

Симптоми та синдром ПТСР ставали все більш очевидними під час громадянської війни у США (1861-1865) [4], яку часто називають найкривавішим конфліктом у країні і яка стала ознакою першого широкого використання скорострільних гвинтівок, оптичних прицілів та іншої інноваційної зброї, що значно збільшило смертність у бою та залишило тих, хто вижив, з фізичними і психологічними травмами.

Громадянська війна дала початок офіційним медичним спробам усунути психологічний вплив бойових дій на військових ветеранів. Джейкоб Мендес Да Коста (1833-1900), кардіолог і помічник хірурга в армії США, проводив дослідження нейроциркуляторної астенії у солдатів під час громадянської війни, і розлад, схожий на ПТСР, називали «Синдром да Коста». Да Коста повідомив в *American Journal of Medical Science*, що розлад, який характеризується задишкою, прискореним пульсом і втому, найчастіше спостерігають у солдатів під час стресу, особливо коли це стосується страху [5].

Упродовж наступного століття після американської війни посттравматичний стресовий розлад описували багатьма різними назвами та діагнозами, зокрема «озброєний шок» (Перша світова війна), «втома від бою» (Друга світова війна) та «поств'єтнамський синдром». Приблизно 700 000 ветеранів В'єтнаму – майже 25 % тих, хто служив на війні – потребували певного виду психологічної допомоги для усунення відсторонених наслідків бойових дій [6]. Діагноз посттравматичний стресовий розлад не визнавали до кінця 1970-х років, він став офіційним 1980 року з внесенням у третє видання Діагностичного та статистичного посібника з психічних розладів [7].

**Поширеність ПТСР у ветеранів.** Оцінки рівня поширеності посттравматичних стресових розладів серед військовослужбовців, які повертаються із зони проведення бойових дій, та ветеранів війни значно різняться залежно від війни та епохи. Прикладом є одне велике дослідження, у якому взяли участь 60000 ветеранів Іраку та Афганістану, у 13,5 % ветеранів виявили позитивний результат на ПТСР [8], тоді як інші дослідження свідчать, що цей показник становить від 20 % до 30 % [1,9]. У 500000 військовослужбовців США, які брали участь у війнах упродовж останніх 13 років, діагностували ПТСР [2].

Незрозумілою є широта розповсюдження ПТСР серед ветеранів Іраку й Афганістану та попередніх конфліктів, але поточні війни мають унікальний набір обставин, які значною мірою сприяють проблемам психічного здоров'я. За словами Paula P. Schnurr, PhD, Executive Director of the VA National Center for PTSD, тактика ведення війни в міському стилі в Афганістані та Іраку позначена нападами партизанів, саморобними вибуховими пристроями на дорозі та невизначеним розмежуванням між безпечними зонами та зонами бойових дій, може викликати більший посттравматичний стрес у вцілілих військових, ніж звичайні бойові дії [10]. Окрім того, як зазначає доктор Paula P. Schnurr, удосконалення захисного спорядження та медицини на полі бою значно підвищили виживання, але за дуже високу ціну. «Попри те, як ми захищаємо війська та реагуємо на поранення на землі, багато солдатів виживають із дуже серйозними пораненнями, які не обов'язково вижили б раніше, – каже вона. – Вони повертаються до США з фізичною та психологічною травмою».

**Коморбідність ПТСР у ветеранів.** Ускладнює діагностику та оцінку посттравматичних стресових розладів у ветеранів військової служби високий рівень психіатричної коморбідності [1]. Депресія є найпоширенішим супутнім захворюванням ПТСР у військовослужбовців та ветеранів війни. Результати національного опитування свідчать, що великий депресивний

розлад (ВДР) майже в три-п'ять разів частіше виникає у тих, хто страждає від ПТСР, ніж у тих, хто не має ПТСР [11]. Великий метаналіз, що складається з 57 досліджень як військових, так і цивільних, виявив, що рівень коморбідності ВДР і ПТСР становить 52 % [17].

Інші поширені психіатричні супутні захворювання посттравматичного стресового розладу у військовослужбовців та ветеранів війни охоплюють тривогу (рис. 2) та зловживання психоактивними речовинами або іншу залежність [12]. Національне дослідження реадaptaції ветеранів війни у В'єтнамі, проведене у 1980-х роках, виявило, що 74 % ветеранів із ПТСР мали коморбідний розлад вживання психоактивних речовин. [13]. В одному з недавніх досліджень ветеранів війни наведено такі результати: 63 % тих, хто відповідав діагностичним критеріям розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, або розладів, пов'язаних із вживанням наркотиків, мали супутній ПТСР, тоді як поширеність ПТСР серед тих, хто відповідав критеріям як коморбідного розладу вживання психоактивних речовин, так і розладів, пов'язаних із вживанням наркотиків (наприклад, алкогольна залежність і зловживання кокаїном), становила 76 % [14].

Дослідження також свідчать про те, що ветеранів із коморбідним ПТСР і серцевим розладом важче та дорожче лікувати, ніж тих, хто страждає від обох розладів окремо, через погіршення соціального функціонування, спроб суїциду, гіршу прихильність до лікування та низькі показники покращення під час лікування, ніж у тих, хто не має коморбідного ПТСР [15].

ПТСР також пов'язаний із симптомами фізичного болю. Для ветеранів, які повертаються з Іраку та Афганістану, хронічний біль продовжує залишатися одним із симптомів, про які найчастіше повідомляють [16]. Приблизно від 15 % до 35 % пацієнтів із хронічним болем також мають ПТСР [17].

**Фактори ризику ПТСР у ветеранів.** Досліджено, що певні фактори підвищують ризик ПТСР у ветеранів, зокрема (у деяких дослідженнях) молодий вік на момент травми, статус расової меншини, соціально-економічний статус, військове звання, освіта, попередні психологічні проблеми та відсутність соціальної підтримки з боку родини, друзів та громади (табл.). ПТСР тісно пов'язаний із генералізованими фізичними та когнітивними симптомами здоров'я, спричиненими легкою черепно-мозковою травмою (струсом мозку).

Жіночу стать також називають потенційним фактором ризику ПТСР серед ветеранів. Деякі факти пояснюють ці висновки, наприклад, історія сексуального насильства військових або цивільних осіб, що може підвищити ризик ПТСР у жінки. Згідно з проведеним дослідженням, упродовж 2002-2003 років приблизно 22 % перевірених жінок-ветеранів повідомили про військову сексуальну травму – термін, прийнятий для позначення сексуального насильства або неодноразових загрозливих сексуальних домагань, які мали місце під час перебування ветерана в армії чи на війні.



Рис. 2. Аналіз таємного анкетування лікарів (психіатрів, невропатологів) щодо звернення військовослужбовців та ветеранів війни з приводу тривоги

Таблиця

Фактори ризику ПТСР, пов'язаного з бойовими діями, у військовослужбовців та ветеранів війни

Фактори	Співвідношення шансів (95 % ДІ)
<b>Предтравматичні фактори</b>	
Жіноча стать	1,63 (1,32–2,01)
Статус расової меншини	1,18 (1,06–1,31)
Нижчий рівень освіти	1,33 (1,14–1,54)
Молодше звання	2,18 (1,84–2,57)
Армія як вид служби	2,30 (1,76–3,02)
Бойова спеціалізація	1,69 (1,39–2,06)
Несприятливі життєві події	1,99 (1,55–2,57)
Попередня травма	1,13 (1,01–1,26)
Психологічні проблеми	1,49 (1,22–1,82)
<b>Фактори під час травми</b>	
Бойове викриття	2,10 (1,73–2,54)
Розрядив зброю	4,32 (2,60–7,18)
Бачив пораненого/убитого	3,12 (2,40–4,06)
Важка травма	2,91 (1,85–4,56)
<b>Посттравматичні фактори</b>	
Підтримка після повернення	0,37 (0,18–0,77)

Примітка: ДІ – довірчий інтервал.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Попри численні дослідження, відповіді на питання, чи є ПТСР більшим ризиком для жінок-ветеранів, ніж чоловіків-ветеранів, досі немає. Але через те що жінки продовжують відігравати активну роль у війнах та все частіше потрапляють у бойові ситуації, у них зростає ймовірність ПТСР.

Сьогодні є потреба в додаткових дослідженнях для кращого розуміння цих та інших факторів ризику ПТСР з метою допомогти клініцистам та іншим медичним працівникам у лікуванні симптомів, які в майбутньому стануть хронічними.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. U.S. Department of Veterans Affairs How common is PTSD. Aug 13, 2015. URL: [www.ptsd.va.gov/public/PTSD-overview/basics/how-common-is-ptsd.asp](http://www.ptsd.va.gov/public/PTSD-overview/basics/how-common-is-ptsd.asp).
2. Norris F. H., Slone L. B. Understanding research on the epidemiology of trauma and PTSD. *PTSD Research Quarterly*. 2013. Vol. 24 (2-3). P. 1-13. URL: [www.ptsd.va.gov/professional/newsletters/research-quarterly/V24n2-3.pdf](http://www.ptsd.va.gov/professional/newsletters/research-quarterly/V24n2-3.pdf).
3. American Public Health Association Removing barriers to mental health services for veterans. URL: [www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2015/01/28/14/51/removing-barriers-to-mental-health-services-for-veterans](http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2015/01/28/14/51/removing-barriers-to-mental-health-services-for-veterans).
4. Iribarren J., Prolo P., Neago N., Chiappelli F. Post-traumatic stress disorder: evidence-based research for the third millennium. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005. № 2. P. 503-512.
5. Da Costa J. M. On irritable heart: A clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *The American Journal of Medicine*. 1951. Vol. 11, № 5. P. 559-567.
6. Crocq M-E. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci*. 2000. Vol. 2. P. 47-55.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1980.
8. The National Health Study for a New Generation of United States Veterans: methods for a large-scale study on the health of recent veterans / S. Eber et al. *Mil Med*. 2013. Vol. 178, № 9. P. 966-969.
9. U.S. Department of Veterans Affairs PTSD in Iraq and Afghanistan veterans. Jun 3, 2015. URL: [www.publichealth.va.gov/epidemiology/studies/new-generation/ptsd.asp](http://www.publichealth.va.gov/epidemiology/studies/new-generation/ptsd.asp).
10. Carlock D. A guide to resources for severely wounded Operation Iraqi Freedom (OIF) and Operation Enduring Freedom (OEF) veterans. *Issues in Science and Technology Librarianship*. 2007. DOI:10.5062/F4QR4V2Z.
11. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey / R. C. Kessler et al. *Arch Gen Psych*. 1995. Vol. 52, № 12. P. 1048-1060.
12. Richardson L. K., Frueh B. C., Acierno R. Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: critical review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010. Vol. 44, № 1. P. 4-19.
13. The National Vietnam Veterans Readjustment Study: tables of findings and technical appendices / R. A. Kulka et al. New York, New York: Brunner/Mazel; 1990. URL: <http://search.proquest.com/docview/42404631?accountid=28179>.
14. Substance use disorders in Iraq and Afghanistan veterans in VA healthcare, 2001-2010: implications for screening, diagnosis and treatment / K. H. Seal et al. *Drug Alcohol Depend*. 2011. Vol. 116, № 1-3. P. 93-101.
15. Posttraumatic stress disorder and co-occurring substance use disorders: advances in assessment and treatment / J. L. McCauley et al. *Clin Psychol Sci Prac*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 283-304.
16. Gironde R. J., Clark M. E., Massengale J. P., Walker R. L. Pain among veterans of Operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *Pain Medicine*. 2016. Vol. 7. P. 339-343.
17. U.S. Department of Veterans Affairs. Chronic pain and PTSD: a guide for patients. Aug 13, 2015. URL: [www.ptsd.va.gov/public/problems/pain-ptsd-guide-patients.asp](http://www.ptsd.va.gov/public/problems/pain-ptsd-guide-patients.asp).

## REFERENCES

1. U.S. Department of Veterans Affairs How common is PTSD? Aug 13, 2015. Available at: [www.ptsd.va.gov/public/PTSD-overview/basics/how-common-is-ptsd.asp](http://www.ptsd.va.gov/public/PTSD-overview/basics/how-common-is-ptsd.asp).
2. Norris, F. H., Slone, L. B. (2013). Understanding research on the epidemiology of trauma and PTSD. *PTSD Research Quarterly*, 24 (2-3), 1-13. Available at: [www.ptsd.va.gov/professional/newsletters/research-quarterly/V24n2-3.pdf](http://www.ptsd.va.gov/professional/newsletters/research-quarterly/V24n2-3.pdf).
3. American Public Health Association Removing barriers to mental health services for veterans. Available at: [www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2015/01/28/14/51/removing-barriers-to-mental-health-services-for-veterans](http://www.apha.org/policies-and-advocacy/public-health-policy-statements/policy-database/2015/01/28/14/51/removing-barriers-to-mental-health-services-for-veterans).
4. Iribarren, J., Prolo, P., Neago, N., Chiappelli, F. (2005). Post-traumatic stress disorder: evidence-based research for the third millennium. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2, 503-512.
5. Da Costa, J. M. (1951). On irritable heart: A clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences. *The American Journal of Medicine*, 11, 5, 559-567.
6. Crocq, M-E. (2000). From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology. *Dialogues Clin Neurosci*, 2, 47-55.
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (1980). 3rd ed. Washington.
8. Eber, S., Barth, S., Kang, H., Mahan, C., Dursa, E., Schneiderman, A. et al. (2013). The National Health Study for a New Generation of United States Veterans: methods for a large-scale study on the health of recent veterans. *Mil Med*, 178, 9, 966-969.
9. U.S. Department of Veterans Affairs PTSD in Iraq and Afghanistan veterans. Jun 3, 2015. Available at: [www.publichealth.va.gov/epidemiology/studies/new-generation/ptsd.asp](http://www.publichealth.va.gov/epidemiology/studies/new-generation/ptsd.asp).
10. Carlock, D. (2007). A guide to resources for severely wounded Operation Iraqi Freedom (OIF) and Operation Enduring Freedom (OEF) veterans. *Issues in Science and Technology Librarianship*. doi:10.5062/F4QR4V2Z.
11. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psych*, 52, 12, 1048-1060.
12. Richardson, L. K., Frueh, B. C., Acierno, R. (2010). Prevalence estimates of combat-related post-traumatic stress disorder: critical review. *Aust N Z J Psychiatry*, 44, 1, 4-19.
13. Kulka, R. A., Schlenger, W. E., Fairbank, J. A., Hough, R. L., Jordan, B. K., Marmar, C. R. et al. (1990). The National Vietnam Veterans Readjustment Study: tables of findings and technical appendices. New York. Available at: <http://search.proquest.com/docview/42404631?accountid=28179>.

14. Seal, K. H., Cohen, G., Waldrop, A., Cohen, B. E., Maguen, S. L. (2011). Ren Substance use disorders in Iraq and Afghanistan veterans in VA healthcare, 2001-2010: implications for screening, diagnosis and treatment. *Drug Alcohol Depend*, 116, 93-101.
15. McCauley, J. L., Killeen, T., Gros, D. F., Brady, K. T., Sudie, E. (2012). Back Posttraumatic stress disorder and co-occurring substance use disorders: advances in assessment and treatment. *Clin Psychol Sci Prac*, 19, 3, 283-304.
16. Gironda, R. J., Clark, M. E., Massengale, J. P., Walker, R. L. (2016). Pain among veterans of Operations Enduring Freedom and Iraqi Freedom. *Pain Medicine*, 7, 339-343.
17. U.S. Department of Veterans Affairs. Chronic pain and PTSD: a guide for patients. Aug 13, 2015. Available at: [www.ptsd.va.gov/public/problems/pain-ptsd-guide-patients.asp](http://www.ptsd.va.gov/public/problems/pain-ptsd-guide-patients.asp).

---

*Відомості про авторів:*

Волошенко Т. В., аспірантка кафедри судової медицини, медичного та фармацевтичного права, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: [tvfarm55@gmail.ua](mailto:tvfarm55@gmail.ua), [Volosheniuk\\_Te@ifnmu.edu.ua](mailto:Volosheniuk_Te@ifnmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1477-941X>

*Information about authors:*

Volosheniuk T. V., postgraduate student of the Department of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: [tvfarm55@gmail.ua](mailto:tvfarm55@gmail.ua), [Volosheniuk\\_Te@ifnmu.edu.ua](mailto:Volosheniuk_Te@ifnmu.edu.ua). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1477-941X>

*Надійшла до редакції 05.01.2024 р.*

I. V. Botsula<sup>1</sup>, I. V. Kireyev<sup>1</sup>, M. O. Mazur<sup>2</sup>, V. A. Chebanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

<sup>2</sup> State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine

## The study of antidepressant properties of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives

Anxiety-depressive disorders are among the most common mental health conditions and often cause significant functional impairment, affecting a person's quality of life. Research conducted in recent years indicate the importance of studying and searching for new substances based on benzodiazepines, in particular triazolobenzodiazepines, for the treatment of anxiety states and disorders, as well as determining the presence of other biological activities of these compounds.

**Aim.** To study the antidepressant activity of new derivatives of 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepines in the Porsolt forced swim and tail suspension tests.

**Materials and methods.** The antidepressant activity of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives under the code MA-252, MA-253, MA-254, MA-255 and MA-261 was studied in the Porsolt forced swim and tail suspension tests. The following behavioral reactions, such as the latent period of the first immobility (more than 5 seconds), the total duration of immobility (staying in a stationary state), the number of immobile episodes, were recorded.

**Results and discussion.** During the study, a decrease in the total duration of immobility, the main indicator of “despair” of animals, and an increase in the latent period of the first immobility were monitored. It may indicate the manifestation of antidepressant properties of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. The indicator of the antidepressant activity in groups of animals administered MA-253, MA-254 and MA-255 derivatives in all doses was higher among the groups studied. The depression index was the lowest when MA-253 and MA-254 derivatives were used in the dose of 1 mg/kg, and was not statistically significantly different from that in the group receiving imipramine in the dose of 25 mg/kg. According to the results of the tail suspension test, 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives MA-253, MA-254 and MA-255 showed a significant decrease in the total duration of immobilization by 69.4 %, 47.1 % and 33.1 %, respectively, in relation to the control group ( $p < 0.05$ ), as well as an increase in the latent period of the onset of the first immobility episode by several times.

**Conclusions.** A decrease in the duration of immobility in mice injected with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives gives grounds to draw a conclusion that animals develop a state of “behavioral despair” and exhibit antidepressant properties.

**Keywords:** triazolobenzodiazepine derivatives; forced swim test; tail suspension test; antidepressant activity

I. V. Боцула<sup>1</sup>, I. V. Кіреєв<sup>1</sup>, М. О. Мазур<sup>2</sup>, В. А. Чебанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

<sup>2</sup> ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України

### Дослідження антидепресивних властивостей нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів

Тривожно-депресивні розлади є одними з найпоширеніших станів психічного здоров'я і часто викликають значні функціональні порушення, впливаючи на якість життя людини. Дослідження останніх років свідчать про важливість вивчення та пошуку нових речовин на основі бензодіазепінів, зокрема триазолобензодіазепінів, для лікування тривожних станів та розладів, а також виявлення інших біологічних активностей цих сполук.

**Метою** роботи було дослідити антидепресивну активність нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів у тестах примусового плавання за Порсолтом та «підвішування за хвіст».

**Матеріали та методи.** Антидепресивну активність нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів під шифром MA-252, MA-253, MA-254, MA-255 та MA-261 досліджували в тестах примусового плавання за Порсолт та «підвішування за хвіст». Реєстрували такі поведінкові реакції, як: латентний період першого зависання (понад 5 секунд), загальна тривалість іммобілізації (перебування в нерухомому стані), кількість зависань.

**Результати та їх обговорення.** Під час дослідження відстежували зменшення загальної тривалості завмирання, основного показника «відчаю» тварин, та збільшення латентного періоду першого зависання, що може свідчити про прояв антидепресивних властивостей нових похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів. Показник антидепресивної активності в групах тварин, яким вводили MA-253, MA-254 та MA-255 в усіх досліджуваних дозах, був вищий серед досліджуваних груп. Індекс депресивності був найнижчий за застосування похідних MA-253 та MA-254 в дозі 1 мг/кг та статистично значуще не відрізнявся від такого в групі, тварини якої отримували іміпрамін в дозі 25 мг/кг. За результатами тесту «підвішування за хвіст» похідні 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів MA-253, MA-254 та MA-255 продемонстрували помітне зменшення загальної тривалості іммобілізації на 69,4 %, 47,1 % та 33,1 % відповідно, якщо порівнювати з групою контролю ( $p < 0,05$ ), а також збільшення латентного періоду настання першого завмирання в декілька разів.

**Висновки.** Зменшення тривалості іммобілізації в мишей, яким вводили похідні 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів, дає підставу висувати про зменшення розвитку у тварин стану «поведінкового відчаю» та прояв антидепресивних властивостей.

**Ключові слова:** похідні триазолобензодіазепіну; тест примусового плавання; тест «підвішування за хвіст»; антидепресивна активність

**Introduction.** Anxiety-depressive disorders are among the most common mental health conditions and often cause significant functional impairment, affecting a person's quality of life [1]. Over the past four years, the COVID-19 pandemic has had a strong impact on mental health around the world due, for example, to social isolation, economic uncertainty and health problems, which may have exacerbated anxiety symptoms in many people and triggered mental health problems [2]. The full-scale war in Ukraine combined with the post-Covid situation creates the conditions for a growing burden of mental disorders in the healthcare sector. According to the WHO, every fifth person affected by the war is at risk of developing a mental illness, which means that there are about 8.5 million such people in Ukraine today [3].

Benzodiazepines, such as diazepam, clonazepam, chlordiazepoxide, flumazenil, alprazolam, and others, are a well-known therapeutic class of diazepines commonly used in clinical practice to relieve symptoms of anxiety and depression, as well as analgesics, anticonvulsants, and hypnotics [4]. Patients diagnosed with depression are often prescribed benzodiazepines for the short period (not exceeding 4 weeks) to reduce the manifestation of anxiety and insomnia [5, 6]. In contrast to the majority of antidepressants, benzodiazepines exhibit a much quicker onset of the therapeutic action though with a shorter duration of the effect [7]. The clinical use of benzodiazepine derivatives is restricted due to the prevalence of adverse effects, including central nervous system depression, along with the potential impairment of cognitive functions [8]. Research conducted in recent years indicates the importance of studying and finding new substances based on benzodiazepines, in particular triazolobenzodiazepines, due to their effectiveness for the treatment of anxiety states and disorders with lower application risks, as well as establishing the presence of other biological activities of these compounds [9-11].

In individuals diagnosed with depression, the most common symptoms include feelings of hopelessness or helplessness, often accompanied by a loss of motivation and anhedonia, which is the lack of pleasure or interest in activities that were once enjoyable [12]. The Porsolt forced swim test and the tail suspension test are commonly used in experiments to evaluate predictive models of depressive-like behavior in mice. These behavioral tests are designed to assess the response of mice to stressful situations and are frequently utilized in preclinical research to study depressive-like symptoms and potential interventions. In these tests, the duration of immobility or passive behavior is often measured, and the increased immobility time is considered indicative of a depressive-like state in rodents [13, 14].

The preliminary studies of the pharmacological activity of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine deriva-

tives showed a pronounced anxiolytic activity in the elevated plus maze and dark-light chamber tests, with the absence of a negative effect on coordination of movements and a slight muscle relaxant effect indicating a promising further study of their effects [15, 16].

The **aim** of this work was to study the antidepressant activity of new derivatives of 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepines in the Porsolt forced swim and tail suspension tests.

**Materials and methods.** New 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives under the code MA-252, MA-253, MA-254, MA-255 and MA-261 were synthesized under the supervision of Prof. V. A. Chebanov [17]. The benzodiazepine derivatives studied were mixed (trituated) with lactose in a ratio of 1:1000 for the preliminary study of the pharmacological activity.

The study was conducted on random-bred albino mice (weighting 20-40 g), they were kept in the vivarium of the Central Research Laboratory of the Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy of the National University of Pharmacy. Rodents were kept in a well-ventilated room with a 12-hour light/dark cycle and free access to food and water. Mice were randomly divided into groups of 6 animals each: the control group, which received the corresponding volume of distilled water; 15 experimental groups that were administered an aqueous solution of a 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivative in the doses of 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg and 1 mg/kg; as well as a comparison group, its animals were given the classic antidepressant imipramine in the dose of 25 mg/kg. The interval between the drug administration and the beginning of the study was 1 hour for each mouse.

The experiments were carried out in accordance with the "Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes" (Council Directive 2010/63/EU, 2010), and the study was approved by the Bioethics Commission of the National University of Pharmacy (protocol No. 4 from 02.10.2020) [18, 19].

The antidepressant activity were studied using the "despair" behavioral test designed to create a stressful state in experimental animals by the Porsolt forced swim test [13, 20, 21]. Mice were placed one by one in a narrow cylinder with a diameter of 10 cm and a height of about 25 cm, filled for 1/3 with water with a temperature of 20-24 C, so that the animal did not touch the bottom with its hind legs. The animal was observed for 5 minutes, during which behavioral reactions, such as the latent period of the first immobility (more than 5 seconds), the total duration of immobility (staying in a stationary state) interpreted as manifestation of depression were recorded. The depression index was calculated as the

ratio of the number of immobility episodes to the number of active swimming periods [22]. The antidepressant activity was determined by the formula:

$$AA, \% = \frac{T_c - T_e}{T_c} \times 100 \% \quad (1)$$

where  $T_c$  – is the average value of the duration of immobility of animals from the control group;  $T_e$  – is the average value of the duration of immobilization of experimental animals.

The tail suspension test is a “dry” analog of the Porsolt forced swim test and as a model of despair behavior is used to study the antidepressant activity [13, 23]. Usually, to reduce the risk of injury to animals in the test, mice are used, which are lighter in body weight than rats. The rodents were fixed by the tip of the tail to the tripod with the help of a patch so that the distance from the surface of the table to the nose of the animal was about 10 cm. The duration of immobility characterized by motionless hanging of the animal, and the latent period of the first immobility (the time interval from the beginning of the experiment when the animal actively tries to escape, to the transition to a stationary position) were recorded for 5 min. In addition, the number of episodes of immobility was counted. An increase in the total duration of immobility and the duration of the onset of the first immobility episode indicates the presence of antidepressant properties in the compound studied.

The results were presented as a mean value with standard deviation. The difference between groups was analyzed using Student's test (in case of normal distribution). Changes at  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

**Results and discussion.** The Porsolt forced swim test is the most common and most frequently used in pre-clinical studies of depression. It is based on the animal's desire to avoid a stressful situation, which is manifested by a decrease in the time spent in a stationary position in a cylinder filled with water. Moreover, this test is capable of detecting the antidepressant effect of APIs under conditions of acute administration, which allows for a quick assessment of their effectiveness [14, 24].

The results obtained in the forced swim test are shown in Table 1. In general, during the study, a decrease in the total duration of immobility, the main indicator of “despair” of animals, and an increase in the latent period of the first immobility episode were monitored. This may indicate the manifestation of antidepressant properties of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. The indicator of the antidepressant activity determined by formula (1) in groups of animals administered MA-253, MA-254 and MA-255 in all doses was higher among the groups studied. With an increase in the dose, the growth of the effect was monitored, and at the maximum dose it was 73 % (MA-253), 71 % (MA-254) and 74 % (MA-255) in relation to the control group ( $p < 0.05$ ). The use of the classic antidepressant imipramine prolonged the latent period of the onset of the first immobility of the animal and significantly reduced the total duration of immobility ( $p < 0.05$ ).

The depression index (Fig.) determined by the ratio of the number of immobility episodes to the number of active swimming periods was the lowest when MA-253 and MA-254 derivatives were used in the dose of 1 mg/kg, and was not statistically significantly different from that in the group receiving imipramine in the dose of 25 mg/kg.

Table 1

The effect of the derivatives studied on the parameters of the Porsolt forced swim test ( $M \pm m, n=6$ )

Animal group	Dose, mg/kg	The latent period of the first immobility episode, s	The total duration of immobility, s	AA, %
Control	-	79.5 ± 1.6	199.3 ± 2.6	-
MA-252	0.5	90.2 ± 1.4 #	168.7 ± 2.2 *#	15 %
	0.75	89.2 ± 1.6 #	153.3 ± 3.9 *#	23 %
	1.0	94.3 ± 1.1 *	119.7 ± 1.3 *#	40 %
MA-253	0.5	94.0 ± 1.1 *	88.7 ± 2.5 *#	56 %
	0.75	125.7 ± 1.2 *#	65.2 ± 2.3 *#	67 %
	1.0	126.2 ± 1.2 *#	54.7 ± 2.3 *	73 %
MA-254	0.5	107.7 ± 1.4 *	77.7 ± 3.5 *#	61 %
	0.75	111.8 ± 1.2 *#	66.2 ± 0.8 *#	67 %
	1.0	119.7 ± 1.5 *#	52.5 ± 3.0 *	71 %
MA-255	0.5	117.5 ± 1.2 *#	60.7 ± 2.5 *	70 %
	0.75	122.3 ± 1.1 *#	53.3 ± 1.3 *	73 %
	1.0	125.0 ± 0.9 *#	51.5 ± 3.6 *	74 %
MA-261	0.5	86.2 ± 1.3 #	117.8 ± 3.0 *#	41 %
	0.75	86.7 ± 1.6 #	65.7 ± 1.3 *#	67 %
	1.0	78.3 ± 1.3 #	75.5 ± 2.4 *#	62 %
Imipramine	25.0	101.3 ± 1.3 *	47.8 ± 0.9 *	76 %

\* Significant at  $p < 0.05$  compared to the control group; # Significant at  $p < 0.05$  compared to the group treated with imipramine.

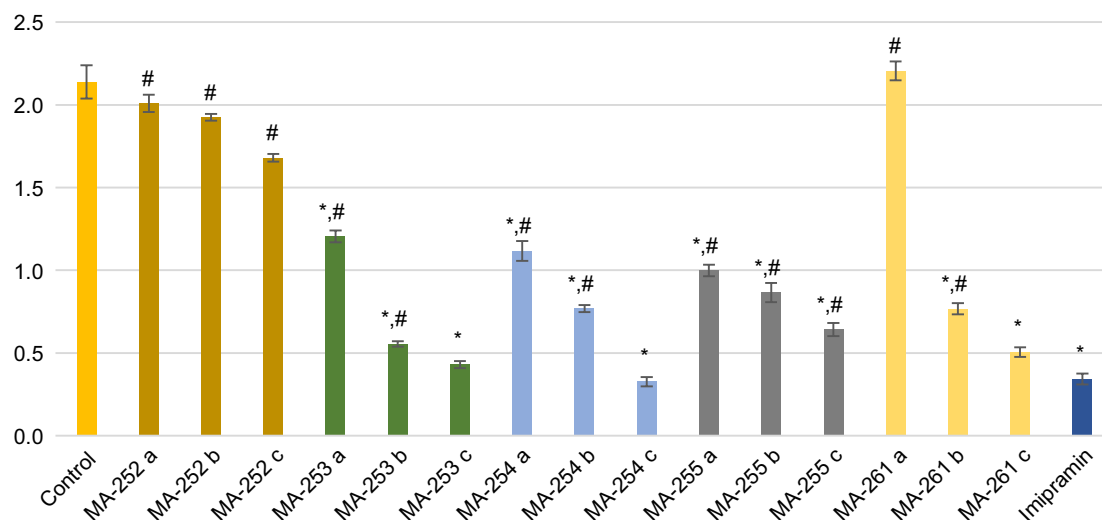


Fig. The index of depression of animals in the Porsolt forced swim test

Notes: The drug dose used was (a) 0.5 mg/kg, (b) 0.75 mg/kg, and (c) 1 mg/kg.

\* Significant at  $p < 0.05$  compared to the control group; # Significant at  $p < 0.05$  compared to the group treated with imipramine.

Cryan and the authors systematized data from studies of various antidepressants and other classes of psychotropic compounds in the Porsolt forced swim test where they noted that, for example, diazepam in various doses under conditions of acute administration did not affect the duration of immobility, moreover, in certain doses, it even prolonged it [14]. The absence of the antidepressant effect of diazepam in the dose of 22 mg/kg was observed by Methuku and colleagues, however, in the presence of  $\beta$ -carboline-3-carboxylate-tert-butyl ester, diazepam significantly reduced immobility time like the tricyclic antidepressant imipramine [25]. Studies by El Zahaf

and Elhwuegi showed that imipramine caused a significant dose-dependent reduction in duration by 56.3 % in relation to the control group. In turn, administration of doses of diazepam, vigabatrin, and zolpidem significantly increased the duration of immobility, and alprazolam in the dose of 5 mg/kg statistically significantly reduced the duration of immobility (74.9 % of the control group) [26]. Cardenas and authors investigated the anxiolytic- and antidepressant-like effects of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip in mice where they compared it with alprazolam in the doses of 0.03 and 0.062 mg/kg and showed that this benzodiazepine

Table 2

The effect of the derivatives studied on the behavior of animals in the tail suspension test ( $M \pm m$ ,  $n=6$ )

Animal group	Dose, mg/kg	The latent period of the first immobility episode, s	The number of immobility episodes	Duration of immobility, s
Control	-	10.5 $\pm$ 1.2	11.8 $\pm$ 0.4	195.2 $\pm$ 2.1
MA-252	0.5	28.7 $\pm$ 0.6 *#	7.8 $\pm$ 0.3 *	183.7 $\pm$ 1.9 #
	0.75	48.3 $\pm$ 2.7 *#	9.0 $\pm$ 0.3 *	179.8 $\pm$ 4.6 #
	1.0	29.2 $\pm$ 0.9 *#	11.0 $\pm$ 0.4 #	175.8 $\pm$ 1.0 *#
MA-253	0.5	29.8 $\pm$ 1.4 *#	10.5 $\pm$ 0.4 #	151.8 $\pm$ 4.3 *#
	0.75	47.3 $\pm$ 2.2 *#	8.2 $\pm$ 0.3 *	111.2 $\pm$ 2.9 *#
	1.0	55.5 $\pm$ 0.9 *#	6.2 $\pm$ 0.6 *	59.8 $\pm$ 3.7 *
MA-254	0.5	24.8 $\pm$ 1.9 *#	16.8 $\pm$ 0.5 *#	123.7 $\pm$ 1.8 *#
	0.75	29.8 $\pm$ 2.1 *#	11.5 $\pm$ 0.6 #	104.8 $\pm$ 1.4 *#
	1.0	49.0 $\pm$ 1.5 *#	8.0 $\pm$ 0.4 *	103.2 $\pm$ 1.4 *#
MA-255	0.5	39.2 $\pm$ 2.2 *#	15.0 $\pm$ 0.7 #	136.8 $\pm$ 2.4 *#
	0.75	24.8 $\pm$ 0.4 *#	15.7 $\pm$ 0.3 *#	135.5 $\pm$ 3.0 *#
	1.0	37.2 $\pm$ 1.4 *#	16.5 $\pm$ 0.6 *#	132.5 $\pm$ 1.1 *#
MA-261	0.5	16.0 $\pm$ 0.6 #	13.3 $\pm$ 0.4 #	148.8 $\pm$ 1.2 *#
	0.75	21.3 $\pm$ 0.5 *#	22.5 $\pm$ 0.7 *#	181.0 $\pm$ 2.7 #
	1.0	20.5 $\pm$ 0.7 *#	26.3 $\pm$ 0.8 *#	176.8 $\pm$ 2.2 *#
Imipramine	25.0	74.2 $\pm$ 1.3 *	6.3 $\pm$ 0.4 *	45.3 $\pm$ 1.1 *

\* Significant at  $p < 0.05$  compared to the control group; # Significant at  $p < 0.05$  compared to the group treated with imipramine.

derivative significantly reduced the immobility time during the forced swim test compared to the control group [27].

The tail suspension test confirms the hypothesis that an animal in an intractable situation exhibits two types of behavior: anxiety and immobility, i.e. search behavior characterized by the intense motor activity and energy expenditure, and the expectant behavior with immobility and energy conservation. Antidepressants are thought to shift the balance between these behaviors in favor of seeking [28]. The main aspect of the test is the behavioral assessment of feelings of hopelessness or helplessness regarding the loss of motivation to avoid an aversive situation, which corresponds to a depressed state in a person [12].

According to the results of the tail suspension test (Table 2), the 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives – MA-253, MA-254 and MA-255 demonstrated a noticeable decrease in the total duration of immobility by 69.4 %, 47.1 % and 33.1 %, respectively, in relation to the control group ( $p < 0.05$ ), as well as an increase in the latent period of the onset of the first immobility episode by several times. The introduction of imipramine in the dose of 25 mg/kg, in turn, led to a reduction in the period of immobility by 77.7 % compared to the indicator of the group of control animals ( $p < 0.05$ ).

Hal et al. synthesized new derivatives of 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepines and studied their antidepressant potential where compounds 2 and 5 with chloro- and nitro-substituents showed a significant reduction in the immobility time of animals as assessed by the forced swim and tail suspension tests [4]. The administration of diazepam (0.1 mg/kg) and agmatine (0.0001 mg/kg) showed a synergistic antidepressant effect affecting the duration of immobility in rats, while the administration

of diazepam alone had no effect [29]. The behavior of animals treated with imipramine in the dose of 15 mg/kg did not differ from the control group. The coadministration of 3,7-dimethyl-1-propargylxanthine, a caffeine analog, in the dose of 3 mg/kg with imipramine caused a reduction in immobility time in both behavioral tests [9].

The GABAergic system is involved in the pathophysiology of depression and anxiety. The reduction in the duration of immobilization in the forced swim and tail suspension tests may be explained by a possible action on  $\alpha 2$ -adrenergic receptors, which leads to an increase in the release of 5-HT, causing the antidepressant effect [26, 30]. Thus, substances that can have a positive allosteric effect on the GABAergic system can be useful in the treatment of anxiety-depressive conditions [31].

#### Conclusions and prospects for further research.

A decrease in the duration of immobility in mice injected with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives gives grounds to draw a conclusion that animals develop a state of “behavioral despair” and exhibit antidepressant properties. In particular, during the Porsolt forced swim test, it was found that MA-253, MA-254 and MA-255 derivatives in the doses of 1 mg/kg reduced the total duration of immobility and had a low depression index. A similar trend was observed in the tail suspension test where the above-mentioned compounds reliably prolonged the latent period of the first suspension and shortened the total period of the immobile state.

Therefore, it is advisable to further study the pharmacological effects of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives and determine their mechanisms of action.

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

## REFERENCES

1. Ravindran L. N., Stein M. B. The Pharmacologic Treatment of Anxiety Disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2010. Vol. 71, № 07. P. 839-854. DOI: 10.4088/jcp.10r06218blu.
2. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic / D. F. Santomauro et al. *The Lancet*. 2021. Vol. 398, № 10312. P. 1700-1712. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)02143-7.
3. Хаустова О. Тривожно-депресивні розлади в умовах дистресу війни в Україні. *Здоров'я України Інформація для спеціалістів охорони здоров'я*. 2023. URL: <https://health-ua.com/article/71710-trivozhnodepresivn-rozladiv-vumovah-distresu-vjni-vukran> (дата звернення: 19.12.2023).
4. Antidepressant Activities of Synthesized Benzodiazepine Analogues in Mice / F. U. Haq et al. *Brain Sciences*. 2023. Vol. 13, № 3. P. 523. DOI: 10.3390/brainsci13030523.
5. Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014 / G. A. Bushnell et al. *JAMA psychiatry*. 2017. Vol. 74, № 7. P. 747-755. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.
6. Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology / B. Lim et al. *International Clinical Psychopharmacology*. 2020. Vol. 35, № 5. P. 243. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000316.
7. Gryhoriev M. Retrospective analysis of the use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2023. Vol. 136, № 1. P. 125-130. DOI: 10.32345/USMYJ.1(136).2023.125-130.
8. Benzodiazepines: Their Use either as Essential Medicines or as Toxic Substances / E. Sanabria et al. *Toxics*. 2021. Vol. 9, № 2. P. 25. DOI: 10.3390/toxics9020025.
9. Antidepressant-Like Activity of Typical Antidepressant Drugs in the Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Mice Is Augmented by DMPX, an Adenosine A2A Receptor Antagonist / E. Poleszak et al. *Neurotoxicity Research*. 2018. Vol. 35, № 2. P. 344-352. DOI: 10.1007/s12640-018-9959-2.
10. Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice / H. A. Mahdijei et al. *NeuroToxicology*. 2023. Vol. 97. P. 101-108. DOI: 10.1016/j.neuro.2023.06.004.
11. Study of novel triazolo-benzodiazepine analogues as antidepressants targeting by molecular docking and ADMET properties prediction / A. Belhassan et al. *Heliyon*. 2019. Vol. 5, № 9. P. e02446. DOI: 10.1016/j.heliyon.2019.e02446.

12. Sahin Z. Assessment of commonly used tests in experimental depression studies according to behavioral patterns of rodents. *Medical Review*. 2023. Vol. 3, № 6. P. 526-531. DOI: 10.1515/mr-2023-0018.
13. Effect of simultaneous testing of two mice in the tail suspension test and forced swim test / H. Ueno et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, № 1. P. 9224. DOI: 10.1038/s41598-022-12986-9.
14. Cryan J. F., Mombereau C., Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2005. Vol. 29, № 4-5. P. 571-625. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009.
15. Боцула І. В., Кіреєв І. В., Кошовий О. М., Чебанов В. А. Вплив нових похідних 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів на м'язовий тонус гризунів Актуальні проблеми фармації та медицини: наука і практика. 2023. Т. 16, № 3. С. 217-222. DOI: 10.14739/2409-2932.2023.3.287999.
16. Application of nanofiber-based drug delivery systems in improving anxiolytic effect of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives / I. V. Botsula et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2024. Vol. 195. P. 106712. DOI: 10.1016/j.ejps.2024.106712.
17. Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzodiazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide-alkyne cycloaddition / M. O. Mazur et al. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. 17. P. 678-687. DOI: 10.3762/bjoc.17.57.
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*. 2010. L 256. P. 33-79.
19. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. 8th ed. Washington, D.C. : National Academies Press, 2011. DOI: 10.17226/12910.
20. Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments / R. D. Porsolt et al. *European Journal of Pharmacology*. 1978. Vol. 47, № 4. P. 379-391. DOI: 10.1016/0014-2999(78)90118-8.
21. Подольський І. М. Динаміка розвитку антидепресивного ефекту атристаміну при багаторазовому введенні. *Клінічна фармація*. 2019. Т. 23, № 1. С. 19-25. DOI: 10.24959/cphj.19.1488.
22. Пругло Є. С. Антидепресивна активність бензиліденових похідних 4-аміно-5-(алкіл-, арил-, гетерил)-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні проблеми фармації та медицини: наука і практика*. 2018. Т. 11, № 3. С. 296-302. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.3.145228.
23. Anti-depressant-like effect of sinomenine on chronic unpredictable mild stress-induced depression in a mouse model / S. Liu et al. *Medical Science Monitor*. 2018. Vol. 24. P. 7646-7653. DOI: 10.12659/MSM.908422.
24. Preclinical screening for antidepressant activity – shifting focus away from the Forced Swim Test to the use of translational biomarkers / F. Sewell et al. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021. Vol. 125, P. 105002. DOI: 10.1016/j.yrtph.2021.105002.
25. An antidepressant-related pharmacological signature for positive allosteric modulators of  $\alpha 2/3$ -containing GABAA receptors / K. R. Methuku et al. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2018. Vol. 170. P. 9-13. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.04.009.
26. El Zahaf N. A., Elhwuegi A. S. The effect of GABA mimetics on the duration of immobility in the forced swim test in albino mice. *Libyan Journal of Medicine*. 2014. Vol. 9, no 1. P. 23480. DOI: 10.3402/ljm.v9.23480.
27. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip (Asteraceae) in mice / J. Cárdenas et al. *Journal of ethnopharmacology*. 2017. 200. P. 22-30. DOI: 10.1016/j.jep.2017.02.023.
28. The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice / L. Steru et al. *Psychopharmacology*. 1985. Vol. 85, № 3. P. 367-370. DOI: 10.1007/bf00428203.
29. The involvement of GABAergic system in the antidepressant-like effect of agmatine / V.B. Neis et al. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020. Vol. 393, № 10. P. 1931-1939. DOI: 10.1007/s00210-020-01910-5.
30. Broderick P. A. Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: In vivo CA1, hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1997. Vol. 21, № 7. P. 1117-1140. DOI: 10.1016/S0278-5846(97)00103-6.
31. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*. 2012. Vol. 62, № 1. P. 42-53. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040.

## REFERENCES

1. Ravindran, L. N., Stein, M. B. (2010). The Pharmacologic Treatment of Anxiety Disorders: A Review of Progress. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 14308. doi: 10.4088/JCP.10r06218blu.
2. Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M. et al. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398(10312), 1700-1712. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7.
3. Khaustova, O. (2023). Tryvozhno-depresyivni rozlady v umovakh dystresu viiny v Ukraini. health-ua.com. Retrieved January, 17, 2024. Available at: <https://health-ua.com/article/71710-trivozhnodepresivn-rozladi-vumovah-distresu-vjni-vukran>.
4. Haq, F. U., Shoaib, M., Ali Shah, S. W., Hussain, H., Zahoor, M., Ullah, R. et al. (2023). Antidepressant Activities of Synthesized Benzodiazepine Analogues in Mice. *Brain Sciences*, 13(3), 523. doi: 10.3390/brainsci13030523.
5. Bushnell, G. A., Stürmer, T., Gaynes, B. N., Pate, V., Miller, M. (2017). Simultaneous Antidepressant and Benzodiazepine New Use and Subsequent Long-term Benzodiazepine Use in Adults With Depression, United States, 2001-2014. *JAMA psychiatry*, 74(7), 747-755. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1273.
6. Lim, B., Sproule, B. A., Zahra, Z., Sunderji, N., Kennedy, S. H., Rizvi, S. J. (2020). Understanding the effects of chronic benzodiazepine use in depression: a focus on neuropharmacology. *International Clinical Psychopharmacology*, 35(5), 243. doi: 10.1097/YIC.0000000000000316.
7. Hryhoriev, M. (2023). Retrospective analysis of the use of benzodiazepines in anxiety disorders. *Ukrainian Scientific Medical Youth Journal*, 136(1), 125-130. doi: 10.32345/USMJ.1(136).2023.125-130.
8. Sanabria, E., Cuenca, R. E., Esteso, M. Á., Maldonado, M. (2021). Benzodiazepines: Their Use either as Essential Medicines or as Toxic Substances. *Toxics*, 9(2), 25. doi: 10.3390/toxics9020025.

9. Poleszak, E., Szopa, A., Bogatko, K., Wyska, E., Wośko, S., Świąder, K. et al. (2019). Antidepressant-Like Activity of Typical Antidepressant Drugs in the Forced Swim Test and Tail Suspension Test in Mice Is Augmented by DMPX, an Adenosine A2A Receptor Antagonist. *Neurotoxicity Research*, 35(2), 344-352. doi: 10.1007/s12640-018-9959-2.
10. Amouzad Mahdirezai, H., Peeri, M., Azarbayjani, M. A., Masrour, F. F. (2023). Diazepam and exercise training combination synergistically reduces lipopolysaccharide-induced anxiety-like behavior and oxidative stress in the prefrontal cortex of mice. *NeuroToxicology*, 97, 101-108. doi: 10.1016/j.neuro.2023.06.004.
11. Belhassan, A., Zaki, H., Benlyas, M., Lakhlifi, T., Bouachrine, M. (2019). Study of novel triazolo-benzodiazepine analogues as antidepressants targeting by molecular docking and ADMET properties prediction. *Heliyon*, 5(9). doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02446.
12. Sahin, Z. (2023). Assessment of commonly used tests in experimental depression studies according to behavioral patterns of rodents. *Medical Review*, 3(6), 526-531. doi: 10.1515/mr-2023-0018.
13. Ueno, H., Takahashi, Y., Murakami, S., Wani, K., Matsumoto, Y., Okamoto, M. et al. (2022). Effect of simultaneous testing of two mice in the tail suspension test and forced swim test. *Scientific Reports*, 12, 9224. doi: 10.1038/s41598-022-12986-9.
14. Cryan, J. F., Mombereau, C., Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4), 571-625. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.03.009.
15. Botsula I. V., Kireiev I. V., Koshovyi O. M., Chebanov V. A. (2023). Vplyv novykh pokhidnykh 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepiniv na miazovyyi tonus hryzuviv *Aktualni problemy farmatsii ta medytsyny: nauka i praktyka*, 16(3), 217-222. doi: 10.14739/2409-2932.2023.3.287999.
16. Botsula, I., Schavikin, J., Heinämäki, J., Laidmäe, I., Mazur, M., Raal, A. et al. (2024). Application of nanofiber-based drug delivery systems in improving anxiolytic effect of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 195, 106712. doi: 10.1016/j.ejps.2024.106712.
17. Mazur, M. O., Zhelavskiy, O. S., Zviagin, E. M., Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Kolosov, M. A. et al. (2021). Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzodiazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide-alkyne cycloaddition. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17, 678-687. doi: 10.3762/bjoc.17.57.
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council on the protection of animals used for scientific purposes. (2010). *Official Journal of the European Communities*, L 256, 33-79.
19. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition. (2011). Washington, D.C. : National Academies Press. doi: 10.17226/12910.
20. Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379-391. doi: 10.1016/0014-2999(78)90118-8.
21. Podolskyi, I. M. (2019). Dynamika rozvytku antydepresyvnogo efektu atrystaminu pry bahatorazovomu vvedenni. *Klinichna farmatsiia*, 23(1), 19-25. doi: 10.24959/cphj.19.1488.
22. Pruhlo, Ye. S. (2018). Antydepresyvna aktyvnist benzylydenovykh pokhidnykh 4-amino-5-(alkil-, aryl-, heteryl)-1,2,4-triazol-3-ioniiv. *Aktualni problemy farmatsii ta medytsyny: nauka i praktyka*, 11, 3, 296-302. doi: 10.14739/2409-2932.2018.3.145228.
23. Liu, S., Xu, S., Wang, Z., Guo, Y., Pan, W., Shen, Z. (2018). Anti-Depressant-Like Effect of Sinomenine on Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression in a Mouse Model. *Medical Science Monitor*, 24, 7646-7653. doi: 10.12659/MSM.908422.
24. Sewell, F., Waterson, I., Jones, D., Tricklebank, M. D., Ragan, I. (2021). Preclinical screening for antidepressant activity – shifting focus away from the Forced Swim Test to the use of translational biomarkers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 125, 105002. doi: 10.1016/j.yrtph.2021.105002.
25. Methuku, K. R., Li, X., Cerne, R., Gleason, S. D., Schkeryantz, J. M., Tiruveedhula, V. V. N. P. B. et al. (2018). An antidepressant-related pharmacological signature for positive allosteric modulators of  $\alpha 2/3$ -containing GABAA receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 170, 9-13. doi: 10.1016/j.pbb.2018.04.009.
26. El Zahaf, N. A., Elhwuegi, A. S. (2014). The effect of GABA mimetics on the duration of immobility in the forced swim test in albino mice. *Libyan Journal of Medicine*, 9(1), 23480. doi: 10.3402/ljm.v9.23480.
27. Cárdenas, J., Reyes-Pérez, V., Hernández-Navarro, M., Dorantes-Barrón, A., Almazán, S., Estrada-Reyes, R. (2017). Anxiolytic- and antidepressant-like effects of an aqueous extract of *Tanacetum parthenium* L. Schultz-Bip (Asteraceae) in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 200, 22-30. doi: 10.1016/j.jep.2017.02.023.
28. Steru, L., Chermat, R., Thierry, B., Simon, P. (1985). The tail suspension test: a new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367-370. doi: 10.1007/BF00428203.
29. Neis, V. B., Rosado, A. F., Olescowicz, G., Moretti, M., Rosa, P. B., Platt, N., Rodrigues, A. L. S. (2020). The involvement of GABAergic system in the antidepressant-like effect of agmatine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(10), 1931-1939. doi: 10.1007/s00210-020-01910-5.
30. Broderick, P. A. (1997). Alprazolam, diazepam, yohimbine, clonidine: In vivo CA1, hippocampal norepinephrine and serotonin release profiles under chloral hydrate anesthesia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 21(7), 1117-1140. doi: 10.1016/S0278-5846(97)00103-6.
31. Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.040.

*Information about authors:*

Botsula I. V., postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: botsula.iv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-8699>

Kireyev I. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. e-mail: ivkireev@ukr.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>  
Mazur M. O., Engineer of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of the NAS of Ukraine. E-mail: mazur.m.a47@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3191-8493>

Chebanov V. A., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), professor, Corresponding Member of NAS of Ukraine, First Deputy General Director for Research of the State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" of the NAS of Ukraine. E-mail: chebanov@isc.kh.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7564-778X>

*Відомості про авторів:*

Боцула І. В., аспірантка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: botsula.iv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-8699>

Кіреєв І. В., доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ivkireev@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>

Мазур М. О., інженер відділу органічної та біоорганічної хімії, ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. E-mail: mazur.m.a47@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3191-8493>

Чебанов В. А., доктор хімічних наук, професор, член-кореспондент НАН України, перший заступник генерального директора з наукової роботи, ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України. E-mail: chebanov@isc.kh.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7564-778X>

*Надійшла до редакції 04.02.2024 р.*

## ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

### *Загальні вимоги до публікацій*

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім визначеним вимогам, наведеним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською 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 фармації, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

### **Вимоги до структури статті**

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить 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 напрямі.

**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 за текстом.

### *Подання 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 інтервала на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).
2. Ініціали та прізвища авторів.
3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка. Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою надрядкового знака.
4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом із пропусками.
5. Анотація подається двома мовами (українською, англійською), але спочатку мовою статті, у якій наведено 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 внесок/вплив/роль...”, “Схарактеризовано 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 зазначити 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 зазначається 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 кожну роботу в списку літератури повинно бути зроблено посилання в тексті статті.

Основу 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 вебресурси, 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 зазначати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (зазвичай 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 онлайн-сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliterationsia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються двома 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 редакційно-видавничого відділу НФаУ.

## ЗМІСТ / CONTENTS

Ю. М. Краснопольський РОЗВИТОК ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БІОТЕХНОЛОГІЇ В ХАРКОВІ: ДО 125-РІЧЧЯ ПІДПРИЄМСТВА «БІОЛІК» .....	3
Yu. M. Krasnopolsky / The development of pharmaceutical biotechnology in Kharkiv: to the 125th anniversary of "Biolik" enterprise	
М. І. Федоровська, А. В. Сініченко, Н. П. Половко ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВИГОТОВЛЕННЯ ВОДНИХ ВИТЯЖОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ВІДПОВІДНО ДО ВИМОГ НОРМАТИВНО-ПРАВОВИХ АКТІВ УКРАЇНИ І ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ .....	13
M. I. Fedorovska, A. V. Sinichenko, N. P. Polovko / A comparative analysis of compounding aqueous extracts from the medicinal plant raw material in accordance with the requirements of the regulatory legal acts of Ukraine and the European Union	
Н. В. Двінських, Н. В. Хохленкова, О. С. Калюжня, А. В. Соловійова, О. Г. Александрова ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ЖУВАЛЬНИХ ПАСТИЛОК З ПРОБІОТИЧНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ. 1. ОБҐРУНТУВАННЯ ДІЮЧОЇ РЕЧОВИНИ .....	22
N. V. Dvinskykh, N. V. Khokhlenkova, O. S. Kaliuzhnaia, A. V. Soloviiova, O.G. Aleksandrova / The study on the development of the composition of chewable lozenges with probiotic properties. 1. Substantiation of the active substance	
Al Sayasneh Mohammad, O. A. Ruban, I. V. Kovalevska, Y. S. Maslii, N. A. Herbina THE STUDY OF THE PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF RECTAL CREAM SAMPLES WITH THE CARROT EXTRACT AND RUTIN .....	28
Аль Саяснех Мохаммад, О. А. Рубан, І. В. Ковалевська, Ю. С. Маслій, Н. А. Гербіна / Дослідження фізико-хімічних властивостей зразків крему ректального з екстрактом моркви посівної та рутином	
О. О. Шмалько, Л. А. Боднар ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ У ЛАБОРАТОРНИХ УМОВАХ МІКРОЕМУЛЬСІЇ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПЕДІАТРІЇ .....	34
O. O. Shmalko, L. A. Bodnar / The substantiation of the composition and technology of obtaining a microemulsion in laboratory conditions for pediatric use	
Н. І. Дубель, Л. М. Грицик, А. Р. Грицик ОБҐРУНТУВАННЯ КОМПОЗИЦІЇ ФІТОЗБОРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРИВАНЬ ПАРОДОНТУ .....	42
N. I. Dubel, L. M. Grytsyk, A. R. Grytsyk / The substantiation of the composition of the phytospecies for the treatment of inflammatory periodontal diseases	
С. В. Холов, С. М. Мусозода, Д. В. Литкін, У. П. Юлдашева, Г. П. Кухтенко THE STUDY OF THE DIURETIC ACTIVITY AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF A DRY EXTRACT OF <i>SALVIA SCLAREA</i> L. GROWING IN TAJIKISTAN .....	51
С. В. Холов, С. М. Мусозода, Д. В. Литкін, У. П. Юлдашева, Г. П. Кухтенко / Вивчення діуретичної активності та фармакотехнологічних властивостей сухого екстракту <i>Salvia sclarea</i> L., вирощуваної в Таджикистані	
К. Є. Кисельова, Н. Ю. Бевз, О. О. Михайленко, М. І. Яромій, Л. І. Вишневська ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ЕКСТРАГЕНТА ДЛЯ ОТРИМАННЯ ВИЛУЧЕНЬ НАЗЕМНОЇ ЧАСТИНИ ЛЕСПЕДЕЦІ ДВОКОЛІРНОЇ .....	58
K. E. Kyselova, N. Yu. Bevz, O. O. Mykhailenko, M. I. Yaromiy, L. I. Vyshnevskya / The substantiation of the choice of an extractant for obtaining extractions of the overground part of <i>Lespedeza bicolor</i>	
А. О. Ярошенко, О. С. Шпичак, О. А. Рубан, Г. Д. Сліпченко, Є. А. Безрукавий ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК «ВІБУРНІКОР» ТА ТЕХНОЛОГІЯ ЇХ ВИРОБНИЦТВА .....	66
A. O. Yaroshenko, O. S. Shpychak, O. A. Ruban, H. D. Slipchenko, Ye. A. Bezrukaviy / The substantiation for the choice of excipients in the composition of "Viburnicor" tablets and the technology of their production	

- Л. А. Фуклева, О. О. Салій, О. П. Баула, Л. О. Пучкан, О. В. Гречана  
МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОГО ПЛАНУВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТУ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ РОЗРОБКИ  
СКЛАДУ МАЗІ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧАБРЕЦЮ ЗВИЧАЙНОГО ДЛЯ ВАГІНАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ..... 74  
L. A. Fukleva, O. O. Saliy, O. P. Baula, L. A. Puchkan, O. V. Hrechana / Methods of mathematical planning of the experiment  
and their use in the development of the composition of an ointment with the thyme essential oil for vaginal application
- М. В. Зарічкова, В. М. Толочко, Т. О. Артюх, В. Ю. Адонкіна, Д. Р. Зоїдзе  
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАХІВЦІВ ФАРМАЦІЇ В СУЧАСНИХ УМОВАХ..... 80  
M. V. Zarichkova, V. M. Tolochko, T. O. Artiukh, V. Yu. Adonkina, D. R. Zoidze / The study of the professional  
activity of pharmacy specialists in modern conditions
- І. В. Софронова, С. В. Жадько, Г. С. Бабічева  
ОЦІНКА ФАКТОРІВ ВНУТРІШНЬОФОРМОВОЇ ЛОЯЛЬНОСТІ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ОРГАНІЗАЦІЯХ..... 89  
I. V. Sofronova, S. V. Zhadko, G. S. Babicheva / Assessment of loyalty factors of employees in pharmaceutical organizations
- М. П. Носаченко, Т. В. Зборовська  
THE DEVELOPMENT OF ENERGY SAVING MEASURES AS A BASIS OF ENSURING ENERGY  
EFFICIENCY IN HIGHER EDUCATION INSTITUTIONS IN HEALTHCARE OF UKRAINE..... 97  
M. P. Nosachenko, T. V. Zborovska / Розробка заходів з енергозбереження як основа забезпечення  
енергоефективності закладів вищої освіти галузі охорони здоров'я України
- М. В. Марченко, О. Є. Богуцька, Я. С. Марченко  
РОЗРОБКА СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОГО ЗБОРУ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ..... 103  
M. V. Marchenko, O. Ye. Bohutska, Ya. S. Marchenko / Development of the composition and technology of the herbal  
mixture with the cerebroprotective action
- Ye. P. Bohuslavskyi  
A MODEL DESIGN FOR MANAGING TECHNOLOGICAL PARAMETERS AT THE STAGE  
OF THE PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF ANTIDIABETIC DRUGS IN THE FORM  
OF SOLID DOSAGE FORMS ..... 110  
Є. П. Богуславський / Проектування моделі управління технологічними параметрами на етапі  
фармацевтичної розробки протидіабетичних засобів у вигляді твердих лікарських форм
- С. А. Карпушина, С. В. Баярка, І. Й. Галькевич, С. І. Ігліцька, О. О. Алтухов, І. Є. Билів  
РОЗРОБКА УМОВ ІЗОЛЮВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТУ ПАРОКСЕТИНУ З БІОЛОГІЧНИХ РІДИН ..... 119  
S. A. Karpushyna, S. V. Baiurka, I. Y. Halkevych, S. I. Ihlitska, O. O. Altukhov, I. E. Bylov /  
Development of conditions for isolation of antidepressant paroxetine from biological fluids
- Е. Н. Керімлі, Ю. В. Керімов, Д. І. Ісаєв, П. В. Зульфугарова, Е. Ю. Ахмедов, О. Ю. Маслов  
THE STUDY OF SOME PHARMACOGNOSTIC ASPECTS OF *FERULA PERSICA* WILD. (*APIACEAE*)  
ROOTS IN THE FLORA OF AZERBAIJAN ..... 125  
Е. Керімлі, Ю. Керімов, Д. І. Ісаєв, П. В. Зульфугарова, Е. Ю. Ахмедов, О. Ю. Маслов /  
Вивчення деяких фармакогностичних аспектів коренів *Ferula persica* Wild. (*Apiaceae*) флори Азербайджану
- Т. В. Волошенюк  
ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕСОВИЙ РОЗЛАД У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ ТА ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ..... 131  
T. V. Volosheniuk / A post-traumatic stress disorder in military servicemen and war veterans
- І. В. Ботсула, І. В. Кіреєв, М. О. Мазур, В. А. Чебанов  
THE STUDY OF ANTIDEPRESSANT PROPERTIES OF NEW 1,2,3-TRIAZOLO-1,4-BENZODIAZEPINE  
DERIVATIVES..... 136  
І. В. Боцула, І. В. Кіреєв, М. О. Мазур, В. А. Чебанов / Дослідження антидепресивних властивостей нових  
похідних 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів
- ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ” ..... 144