НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ДП «ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ І МЕДИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ»
ДП «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ»

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 75, № 1

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

СІЧЕНЬ-ЛЮТИЙ
2020●Київ
ДП «Державний експертний центр МОЗ України»

З М І С Т

C O N T E N T

УДК 615.242:616.314.17(477)(048.8) DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.01

І. Ю. БОРИСЮК (https://orcid.org/0000-0003-2824-9118), д-р фарм. наук,
Л. М. УНГУРЯН (https://orcid.org/0000-0001-5391-9676), д-р фарм. наук, проф.,
Н. С. ФІЗОР (https://orcid.org/0000-0003-2204-9879), канд. фарм. наук, доцент,
О. І. БЄЛЯЄВА (https://orcid.org/0000-0001-6792-5911), канд. фарм. наук, доцент,
А. В. ЗАМКОВА (https://orcid.org/0000-0002-8647-9301), канд. біол. наук
Одеський національний медичний університет

ОГЛЯД УКРАЇНСЬКОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА З МЕТОЮ ОДЕРЖАННЯ НОВОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: маркетинговий аналіз, лікарські засоби, захворювання пародонта, апітерапія

I. Y. BORISYUK (https://orcid.org/0000-0003-2824-9118),
L. M. UNHURIAN (https://orcid.org/0000-0001-5391-9676),
N. S. FIZOR (https://orcid.org/0000-0003-2204-9879),
O. I. BIELYAIEVA (https://orcid.org/0000-0001-6792-5911),
A. V. ZAMKOVAYA (https://orcid.org/0000-0002-8647-9301)
Odesa National Medical University

OVERVIEW OF THE UKRAINIAN PHARMACEUITICAL MARKET OF MEDICATIONS FOR PERIODONTAL DISEASES TREATMENT IN ORDER TO OBTAIN A NEW DENTAL PRODUCT

Key words: marketing analysis, medicines, periodontal diseases, apitherapy

Серед найпоширеніших захворювань організму людини одне з перших місць займають хвороби ротової порожнини. Згідно з даними ВООЗ, близько 80% дорослого та 65% дитячого віку населення страждають від захворювань пародонта (ЗП), що свідчить про загальносоціальний аспект проблеми. Етіологічними чинниками запальних процесів ротової порожнини можуть бути такі загальні порушення організму, як захворювання серцево-судинної та ендокринної систем, захворювання крові, токсикоз у вагітних тощо [1].

На сьогодні важливою складовою лікувально-профілактичних заходів низки патологічних станів у стоматологічній практиці є лікарські засоби (ЛЗ) місцевої дії, серед яких широко використовують препарати рослинного походження в формі настоянок, настоїв, відварів тощо [2].

Відомо, що ЛЗ на основі природної сировини мають широкий спектр терапевтичної дії, незначну токсичність, можливість тривалого застосування без ризику виникнення серйозних побічних ефектів. Однак їх застосування часто дає тимчасовий ефект, що забезпечує короткочасну ремісію, зумовлену швидким зниженням концентрації лікарської речовини в осередку ураження через анатомо-фізіологічні особливості порожнини рота [3].

Чисельність факторів патогенезу хвороб пародонта зумовлює характер їх лікування – комплексність, а саме біологічно активні речовини ЛЗ спроможні чинити комплексну, різноспрямовану дію на ланки патогенезу означених захворювань [4].

У зв'язку з реєстрацією нових ЛЗ, поповненням переліку препаратів Державного реєстру ЛЗ і оновленням діючих, препарати стоматологічної спрямованості потребують різнобічного аналітичного вивчення, що сприяє необхідності пошуку нових активних фармацевтичних інгредієнтів та створенню на їх основі ефективних ЛЗ [5].

Тому актуальним є вивчення асортиментного складу ЛЗ для лікування та профілактики ЗП на фармацевтичному ринку України.

Метою дослідження було вивчення методів лікування ЗП, дослідження асортименту фармацевтичного ринку ЛЗ місцевої дії, що використовують для фармакотерапії ЗП із метою подальшого розроблення лікарської форми та визначення доцільності її використання в апітерапії ЗП і можливості зайняття нею певної ринкової ніші.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкти дослідження були дані Державного реєстру ЛЗ, дозволених до застосування в Україні станом на 01. 01. 2019 р., дані наукової літератури зі зазначеної проблеми. Аналіз ринку проведено за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) з урахуванням міжнародних непатентованих і торгових найменувань, лікарських форм, країни виробника. У роботі використовували статистичні, графічні, логічні та маркетингові дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Раціональна фармакотерапія запальних ЗП, як одних із найбільш розповсюджених стоматологічних захворювань серед різних вікових груп населення країн світу, включає в себе місцеве і загальне лікування з використанням ефективних консервативних, хірургічних, ортопедичних і фізіотерапевтичних методів [6].

Направленість лікувальних заходів представляє: етіотропну, патогенетичну, симптоматичну, замісну (заміщення порушених функцій) та реабілітаційну терапії.

Етіотропне лікування складається з усунення мікробної бляшки, зубних відкладень; нормалізації мікрофлори порожнини рота і шлунково-кишкового тракту (ШКТ); антибактеріальної терапії; лікування соматичної патології з участю лікарів-спеціалістів; коригування функції ШКТ, порушень ендокринної системи; раціонального харчування [7].

Патогенетичне лікування включає: протизапальне лікування, вплив на місцеві регулюючі фактори резорбції кісткової тканини альвеолярного гребня та на системні регулюючі фактори резорбції кісткової тканини, забезпечення оптимальних умов для стимулювання процесів репаративної регенерації тканин пародонта. [8].

Симптоматичне лікування передбачає здійснення професійної гігієни порожнини рота; механічну обробку зубів, включаючи зняття зубних відкладень і згладжування поверхні кореня; лікування гіперстезії твердих тканин зубів; усунення місцевих травмуючих факторів; лікування пародонтальних карманів; знеболення, іммобілізацію рухомих зубів, їх довгострокове шинування та ін.

Для проведення ефективного лікування хворих на ЗП вкрай важливо знати асортимент сучасного фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що можуть використовувати в фармакотерапії ЗП. Для визначення необхідного переліку лікарських препаратів ми керувалися наказом МОЗ України № 566 від 23. 11. 2004 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями "ортопедична стоматологія", "терапевтична стоматологія", "хірургічна стоматологія", "ортодонтія", "дитяча терапевтична стоматологія", "дитяча хірургічна стоматологія"».

Так, у протоколах лікування ЗП зазначено ЛЗ різних терапевтичних груп, зокрема: місцевознеболюючі, антисептичні, нітрофурани, протигрибкові, сульфаніламіди, нестероїдні протизапальні препарати, ферменти та інгібітори ферментів, вітаміни, антиоксидантні, кератолітичні, склерозуючі, антикоагулянти, кортикостероїди, гемокоректори, стимулятори метаболічних процесів, гіпосенсибілізуючі, біогенні стимулятори та рослинні протизапальні ЛЗ [9].

Маркетигові дослідження щодо асортименту лікарських препаратів, зокрема для стоматологічної практики, та його характеристики обмежені, що спонукає до проведення маркетингових досліджень і є важливим етапом для встановлення доцільності розроблення нових препаратів для терапії означених захворювань [10], а також є необхідним для вивчення попиту і потреб конкретних споживачів, так як на цій основі формують плани виробництва і постачання.

За даними офіційного сайту ДЕЦ МОЗ України станом на 01. 01. 2019 р. в Україні було зареєстровано 76 найменувань ЛЗ групи A01A, а за торговими назвами – 59 найменувань. За класифікаційною системою АТС основні засоби для місцевого застосування належать до групи A01A (табл. 1) [11, 12].

Таблиця 1

Класифікація та структура зареєстрованих (перереєстрованих) в Україні засобів місцевого застосування у стоматології

Назва групи	5-й рівень АТС-коду	Назва підгрупи препаратів	Кількість торгових назв	%
A01AB – протимікробні та антисептичні препарати для місцевого застосування у стоматології	A01A B03	Хлоргексидин	1	1,7
	A01A B11	Різні препарати	4	6,8
	A01A B12	Гексетидин	4	6,8
	A01A B18	Клотрімазол	1	1,7
	A01A B53	Хлоргексидин, комбінації	–	–
	A01A B67	Метронідазол, комбінації	6	10,2
A01AD – інші засоби для місцевого застосування в стоматології	A01A D02	Бензидамін	8	13,5
	A01A D11	Інші	35	59,3
Всього			59	100

Аналіз даних, наведених в табл. 1, свідчить, що ЛЗ групи A01A D11 займають на фармацевтичному ринку України близько 60% усіх зареєстрованих (перереєстрованих) в Україні засобів місцевого застосування в стоматології. Крім того, у вітчизняному асортименті відсутні препарати групи A01A B53 («Хлоргексидин, комбінації»).

Згідно з проаналізованими даними з офіційних джерел [11, 12] відзначено, що в Україні фармацевтичний ринок засобів для місцевої терапії стоматологічних захворювань представлено переважно препаратами вітчизняного виробника (60,5%), у той час як закордонні ЛЗ складають понад третини (39,5%) асортименту досліджуваної класифікаційної групи. Схематично розподіл досліджуваного сегмента лікарських препаратів відображено на рис. 1. Основними вітчизняними виробниками засобів для місцевого застосування в стоматології є: ПрАТ «Фармацевтична фабрика *“Віола”*», ТОВ «Фармацевтична компанія *“Здоров’я”*», ПАТ «Лубнифарм», ТОВ «Тернофарм».

Встановлено, що серед зареєстрованих ЛЗ на фармацевтичний ринок України постачається Польщею 5,3% та Індією 3,9%, які займають лідируючі позиції серед зарубіжних постачальників ЛЗ для застосування в стоматології. Менша кількість препаратів для стоматології представлена Францією, Швейцарією. По 1 одному препарату постачають Вірменія, Ізраїль, Боснія, Туреччина, Італія, Болгарія, Нідерланди.

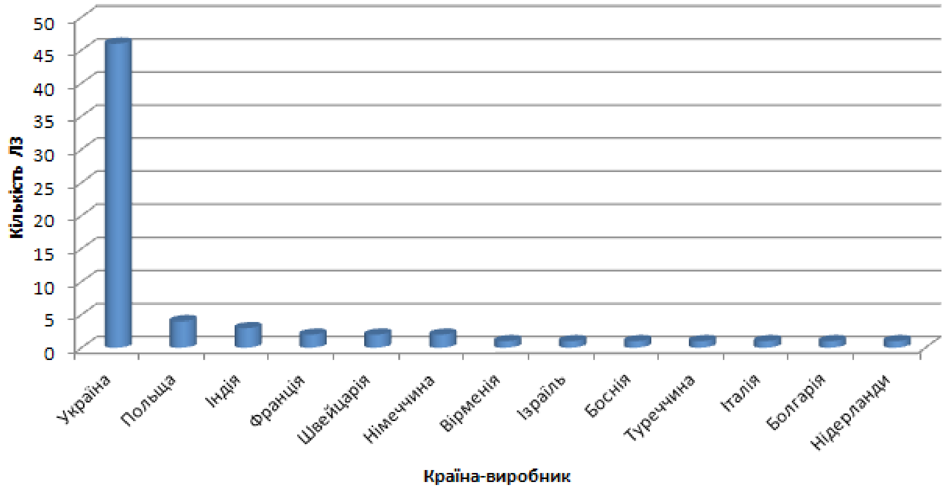


Рис 1. **Структуризація ринку препаратів групи А01А залежно від країни-виробника**

Нині світова фармацевтична промисловість випускає велику кількість місцевих засобів для використання в стоматології у таких формах: розчини, пігулки (таблетки), спреї, аерозолі, гелі, настоянки, рідкі екстракти, краплі, рідини та ін. Для більш детального вивчення досліджуваного асортименту фармацевтичного ринку препарати групи А01А піддали аналізу відносно форми випуску (рис. 2). Встановлено, що найпоширенішими у досліджуваній групі препаратів є розчини та гелі, частка яких сягає близько половини розглянутого асортименту – 47,4%.

Дещо менша кількість – це пачки – 14, аерозолі – 8, настоянки – 5, яких налічувалося 27 найменувань, тобто 35,5% від загальної кількості. Незначний відсоток належав таблеткам, краплям та екстрактам – близько десятої частини всіх ЛФ. Найменшу частку в переліку ліків складали інші ЛФ.

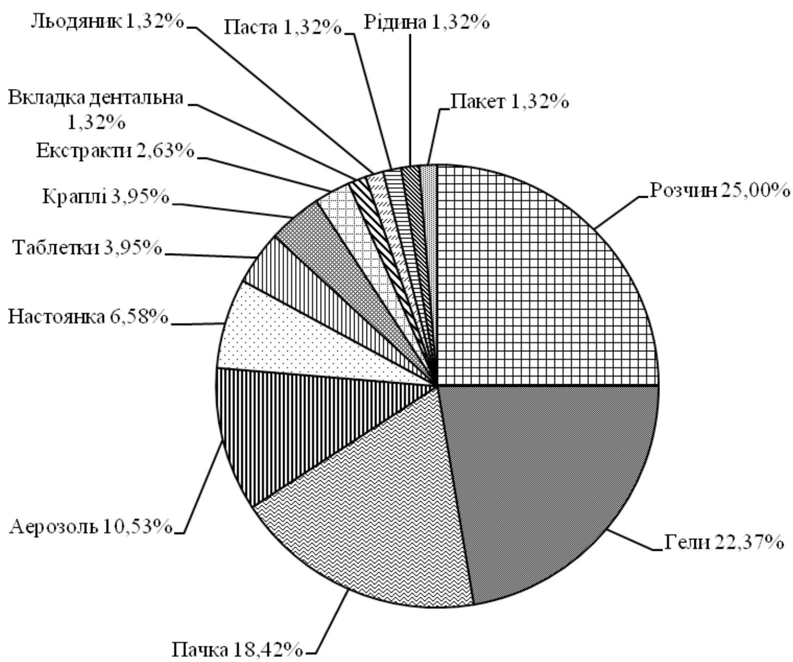


Рис. 2. **Розподіл лікарських засобів для місцевого застосування в стоматології за формою випуску**

Враховуючи, що для терапії захворювань пародонта важливим є комплексний підхід, препарати стоматологічної спрямованості мають забезпечувати вплив на різні ланки патогенезу захворювань. Станом на 2019 р., згідно з даними реєстру ЛЗ, Компендіум-2019 серед асортименту препаратів, які використовують в стоматології, ЛЗ, що містять продукти бджільництва (табл. 2) становлять лише 6,6% [11, 12].

Тому, актуальним на сьогодні є розроблення ефективних та безпечних ЛЗ на основі природної сировини для терапевтичної стоматології, зокрема на основі прополісу. Серед переваг ліків на основі продуктів бджільництва виділяють широкий спектр фармакологічної активності за рахунок поєднання у їх складі різних груп біологічно активних речовин (БАР) та м'яка дія.

Таблиця 2

Зареєстровані в Україні лікарські засоби на основі продуктів бджільництва для місцевого застосування в стоматології (2019 р.)

№ з/п	Назва	Лікарська форма	Склад діючих речовин	Виробник
1	ПРОПОСОЛ-КМ	Спрей для ротової порожнини по 25 г у балоні	1 балон містить прополісу 1,5 г	АТ «Стома», Україна
2	ПРОПОСОЛ	Аерозоль по 50 г у балоні аерозольному алюмінієвому	1 балон містить прополісу 2,1 г	АТ «Стома», Україна
4	ПРОПОСОЛ-Н	Спрей для ротової порожнини по 20 г або по 60 г у контейнері з механічним насосом	1 контейнер містить прополісу 1,2 г або 3,6 г	ТОВ «Мікрофарм», Україна
5	ПРОПОСОЛ-ЗДОРОВ'Я	Спрей для ротової порожнини по 25 г у балоні, по 50 г у флаконі	1 балон (25 г) містить фенольного гідрофобного препарату прополісу у перерахуванні на 100% вміст суми фенольних сполук 0,75 г, 1 флакон (50 г) містить фенольного гідрофобного препарату прополісу у перерахуванні на 100% вміст суми фенольних сполук 1,5 г	ТОВ з «Фармацевтична компанія "Здоров'я"», Україна

За даними літератури [13–15], лікарські препарати на основі продуктів бджільництва виявляють антимікробну, антимікотичну дії, стимулюють імунні та репаративні процеси, ефективні у разі лікування гострих і хронічних процесів ЗП.

Сучасна медицина використовує такі біологічні та фармакологічні дії прополісу: бактерицидну, бактеріостатичну, місцево анестезуючу, імунозміцнювальну, протитоксичну, протизапальну, противірусну, фунгіцидну (протигрибкову), дерматопластичну, кровоспинну, біостимулювальну [13].

Відомо, що продукти бджільництва – прополіс, пилок квітковий, бджолина отрута, мед, маточне молочко – є одними з багатьох джерел природної сировини для виробництва високоефективних лікарських засобів.

Прополіс (бджолиний клей, уза, смілка) представляє собою клейку речовину з приємним запахом, темно-коричневого кольору, гірку на смак, що збирається бджолами з різноманітних рослин. Хімічний склад прополісу неоднорідний: 50–60% смол і бальзамів, 30–40% воску, 5–10% пилку, 8–10% ефірної олії. У прополісі виявлено вітаміни – тіамін, нікотинова кислота, каротин; мінеральні речовини – кальцій, калій, натрій, магній, залізо, алюміній, фосфор та ін. [14–16].

Прополіс можна використовувати в терапії ЗП у силу своїх комплексних ефектів і функцій. Вважаємо, що дві його властивості відіграють важливу роль для отримання ефекту у разі лікування ЗП:

– бактерицидний ефект, який сприяє швидкій ліквідації мікробної флори;

– стимулюючий ефект на тканину ясен, що є істотним для видалення патологічного субстрату, характерного для пародонтиту.

Поєднання різних методів лікування стоматологічних хворих з апітерапією дає можливість створити той оптимальний енергетичний ресурс у хворого, на тлі якого різко підвищується ефект від застосування будь-якого методу лікування [17].

Таким чином, препарати на основі продуктів бджільництва становлять велику цінність, в першу чергу як загальнозміцнюючі ЛЗ, що підвищують життєвий тонус організму, стимулюють імунну систему і, тим самим, створюють умови для проведення специфічного лікування.

Висновки

1. Проаналізовано існуючий асортимент місцевих ЛЗ групи A01A, що застосовують у стоматології. Загальна кількість зареєстрованих на фармацевтичному ринку України – 76 найменувань, а за торговими назвами – 59 найменувань.

2. Встановлено, що вітчизняні виробники постачають 60,5% асортименту ЛЗ для місцевої терапії стоматологічних захворювань.

3. Аналіз асортименту за лікарськими формами свідчить, що найпоширенішими у досліджуваній групі препаратів є розчини та гелі, частка яких сягає близько половини розглянутого асортименту – 47,4%.

4. Визначено обмеженість асортименту ЛЗ, що містять продукти бджільництва, доля яких становить лише 6,6%.

5. Перспективним є виробництво оригінальних ЛЗ на основі прополісу на фармацевтичних підприємствах України за наявністю достатньої сировинної бази. Враховуючи вищезазначене, дослідження зі створення таких ЛЗ для лікування ЗП у терапевтичній стоматології є актуальним завданням фармації.

Список використаної літератури

1. *Кузенко Є. В., Романюк А. М.* Запальні захворювання пародонта: патогенез та морфогенез: монографія. – Суми: Сумський державний університет, 2016. – 127 с.

2. *Давтян Л. Л., Воронкіна А. С., Рева Д. В., Куколевська О. С.* Динаміка розвитку ринку стоматологічних лікарських засобів України // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 10–18.

3. *Романова Ю. Г., Кравченко Л. С., Герасимова І. В. та ін.* Результати клінічної апробації нового локального методу лікування в комплексній терапії запальних захворювань пародонта // Запорізький мед. журн. – 2017. – Т. 19. – № 4 (103). – С. 418–423. https://doi.org/10.14739/2310-1210. 2017.4.104920

4. *Годована О. І.* Сучасні основи етіології та патогенезу генералізованих дистрофічно-запальних захворювань пародонта з супутньою системною остеопенією // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 3 (1). – С. 35–41. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_3(1)__8

5. *Chandna P., Kumar A. V.* Complementary and Alternative Medicine (CAM): A Review of Propolis in Dentistry // Department American J. Phytomedicine and Clin. Therapeutics. – 2014. – V. 2 (4). – P. 670–685.

6. *Мельничук Г. М., Завербна Л. В., Мельничук А. С., Кашівська Р. С.* Медикаментозне лікування хвороб пародонта. Групи препаратів, механізм їх дії, показання та протипоказання до використання // Новини стоматології. – 2013. – № 3. – С. 82–87.

7. *Шманько В. В., Котик М. І., Микитів М. В.* Сучасні підходи до лікування хвороб пародонта і слизової оболонки порожнини рота // Вісн. наук. досліджень. – 2015. – № 4 – С. 71–74. https://doi.org/10.11603/1681-276X.2015.4.5649

8. *Мельник А. Л., Довга І. М., Христян Г. Є. та ін.* Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота // Клін. експеримент. патологія. – 2015. – № 1. – С. 215–220.

9. Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями «ортопедична стоматологія», «терапевтична стоматологія», «хірургічна стоматологія», «ортодонтія», «дитяча терапевтична стоматологія», «дитяча хірургічна стоматологія»: наказ МОЗ України від 23 лист. 2004 р. № 566. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html

10. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Порівняльний аналіз ринку дерматологічних лікарських засобів в Україні за 2013 та 2018 рр. // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 29. – С. 194–204.

11. Компендіум – лікарські препарати. URL: https://compendium.com.ua/atc/
12. Державний реєстр лікарських засобів. URL: http:// www.drlz.com.ua
13. *Тихонов О. І., Богдан Н. С., Шпичак О. С.* Перспектива створення напрямку «альтернативне лікарське забезпечення населення екстемпоральними препаратами продуктів бджільництва» // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (3). – С. 429–433. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRNZnpsnmapo_2014_23(3)__65
14. *Тихонов О. І., Коношевич Л. В., Кудрик Б. Т., Бобро С. Г.* Актуальність створення в Україні лікарських препаратів із продуктів бджільництва (апітерапія) // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2014. – Вип. 23 (3). – С. 434–439. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23(3)__66
15. *Радченко О. О.* Апітерапевтичні засоби: розробки і перспективи їх викорстання в інфекційній патології людини (огляд літератури) // Аннали Мечниківського інституту. – 2013. – № 1. – С. 12–16.
16. *Малахов В. О., Макеєва М. А., Кошелєва Г. М. та ін.* Використання методу апітерапії в реабілітації хворих // Фізична реабілітація та рекреаційно-оздоровчі технології. – 2016. – №1. – С. 61–65.
17. Апітерапія України. Зб. матеріалів V з’їзду апітерапевтів і апіконсультантів – бджолярів України з міжнар. участю спеціалістів в галузях медицини, фармації, апітерапії, бджільництва, косметології та харчової промисловості / За ред. академіка УАН О. І. Тихонова. – Харків, 2015. – 498 с.

References

1. *Kuzenko Y. V., Romanyuk A. M.* Zapalni zahvoryuvannya parodonta: patogenez ta morfogenez: monografiya. – Sumi: Sumskij derzhavnij universitet, 2016. – S. 127.
2. *Davtian L. L., Voronkina A. S., Reva D. V., Kukolevska O. S.* Dynamika rozvytku rynku stomatolohichnykh likarskykh zasobiv Ukrainy // Farmats. zh. – 2015. – № 6. – S. 10–18.
3. *Romanova Yu. H., Kravchenko L. S., Herasymova I. V. ta in.* Rezultaty klinichnoi aprobatsii novoho lokalnoho metodu likuvannia v kompleksnii terapii zapalnykh zakhvoriuvan parodonta // Zaporizkyi med. zh. – 2017. – T. 19. – № 4 (103). – S. 418–423. https://doi.org/10.14739/2310-1210. 2017.4.104920
4. *Hodovana O. I.* Suchasni osnovy etiolohii ta patohenezu heneralizovanykh dystrofichno-zapalnykh zakhvoriuvan parodontu z suputnoiu systemnoiu osteopeniieiu // Visn. problem biolohii i medytsyny. – 2017. – Vyp. 3 (1). – P. 35–41. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2017_3(1)__8
5. *Chandna P., Kumar A. V.* Complementary and Alternative Medicine (CAM): A Review of Propolis in Dentistry // Department American J. Phytomedicine and Clin. Therapeutics. – 2014. – V. 2 (4). – P. 670–685.
6. *Melnychuk H. M., Zaverbna L. V., Melnychuk A. S., Kashivska R. S.* Medykamentozne likuvannia khvorob parodonta. Hrupy preparativ, mekhanizm yikh dii, pokazannia ta protypokazannia do vykorystannia // Novyny stomatolohii. – 2013. – №3. – S. 82–87.
7. *Shmanko V. V., Kotyk M. I., Mykytiv M. V.* Suchasni pidkhody do likuvannia khvorob parodonta i slyzovoi obolonky porozhnyny rota // Visn. nauk. doslidzhen. – 2015. – № 4 – S. 71–74. https://doi.org/10.11603/1681-276Kh.2015.4.5649
8. *Melnyk A. L., Dovha I. M., Khrystian H. Ye. ta in.* Intehralna kharakterystyka infektsiino-zapalnykh zakhvoriuvan porozhnyny rota // Klin. ta eksperyment. patolohiia. – 2015. – № 1. – S. 215–220.
9. For approval the protocol of medical assistance for the specialties of «orthopedic dentistry», «therapeutic dentistry», «dental surgery», «orthodontics», «pediatric dentistry», «child dentistry»: Order of the Ministry of Health of Ukraine on November 23, 2004, № 566. URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20041123_566.html
10. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Porivnialnyi analiz rynku dermatolohichnykh likarskykh zasobiv v Ukraini za 2013 ta 2018 rr. // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – 2018. – Vyp. 29. – S. 194–204.
11. Kompendium – likarski preparaty. URL: https://compendium.com.ua/atc/
12. State register of medicines of Ukraine. URL: http://www.drlz.com.ua
13. *Tykhonov O. I., Bohdan N. S., Shpychak O. S.* Perspektyva stvorennia napriamku «alternatyvne likarske zabezpechennia naselennia ekstemporalnymy preparatamy produktiv bdzhilnytstva» // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – 2014. – Vyp. 23 (3). – S. 429–433. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRNZnpsnmapo_2014_23(3)__65
14. *Tykhonov O. I., Konoshevych L. V., Kudryk B. T., Bobro S. H.* Aktualnist stvorennia v Ukraini likarskykh preparativ iz produktiv bdzhilnytstva (apiterapiia) // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2014. – Vyp. 23 (3). – S. 434–439. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2014_23(3)__66
15. *Radchenko O. O.* Apiterapevtychni zasoby: rozrobky i perspektyvy yikh vykorstannia v infektsiinii patolohii liudyny (ohliad literatury) // Annaly Mechnykivskoho instytutu. – 2013. – №1. – S. 12–16.
16. *Malakhov V. O., Makeieva M. A., Koshelieva H. M. ta in.* Vykorystannia metodu apiterapii v reabilitatsii khvorykh // Fizychna reabilitatsiia ta rekreatsiino-ozdorovchi tekhnolohii. – 2016. – №1. – S. 61–65.
17. Apiterapiia Ukrainy. Zb. materialiv V zizdu apiterapevtiv i apikonsultantiv – bdzholiariv Ukrainy z mizhnarodnoiu uchastiu spetsialistiv v haluziakh medytsyny, farmatsii, apiterapii, bdzhilnytstva, kosmetolohii ta kharchovoi promyslovosti / Za red. akademika UAN O. I. Tykhonova. – Kharkiv, 2015. – 498 s.

Надійшла до редакції 29 жовтня 2019 р.
Прийнято до друку 19 грудня 2019 р.

І. Ю. Борисюк (https://orcid.org/0000-0003-2824-9118),
Л. М. Унгурян (https://orcid.org/0000-0001-5391-9676),
Н. С. Фізор (https://orcid.org/0000-0003-2204-9879),
О. І. Бєляєва (https://orcid.org/0000-0001-6792-5911),
А. В. Замкова (https://orcid.org/0000-0002-8647-9301)
Одеський національний медичний університет.

ОГЛЯД УКРАЇНСЬКОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА З МЕТОЮ ОДЕРЖАННЯ НОВОГО СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЗАСОБУ

Ключові слова: маркетинговий аналіз, лікарські засоби, захворювання пародонта, апітерапія

А Н О Т А Ц І Я

Хвороби ротової порожнини займають одне з перших місць серед найпоширеніших захворювань організму людини. Етіологічними чинниками запальних процесів ротової порожнини можуть бути деякі загальні порушення організму. На сьогодні важливою складовою лікувально-профілактичних заходів низки патологічних станів у стоматологічній практиці є лікарські засоби місцевої дії, серед яких широко використовують препарати рослинного походження, що відомі своїм широким спектром фармакологічної дії.

Метою дослідження було вивчення методів лікування захворювань пародонта, дослідження асортименту фармацевтичного ринку лікарських засобів місцевої дії, що використовують для фармакотерапії захворювань пародонта з метою подальшого розроблення лікарської форми та визначення доцільності її використання в апітерапії захворювання пародонта і можливості зайняття нею певної ринкової ніші.

Як об'єкти дослідження було використано дані з офіційних інформаційних джерел, зокрема Переліку зареєстрованих ЛЗ, дозволених до застосування в Україні станом на 01. 01. 2019 р. Аналіз ринку здійснено за класифікаційною системою АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) з урахуванням міжнародних непатентованих і торгових найменувань, лікарських форм, країни-виробника. Під час роботи було виконано статистичні, графічні, логічні та маркетингові дослідження.

Для визначення асортименту сучасного фармацевтичного ринку лікарських препаратів, що можна використовувати в фармакотерапії захворювань пародонта, було використано інформацію з наказу МОЗ України № 566 від 23. 11. 2004 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги за спеціальностями "ортопедична стоматологія", "терапевтична стоматологія", "хірургічна стоматологія", "ортодонтія", "дитяча терапевтична стоматологія", "дитяча хірургічна стоматологія"». За даними офіційного сайту ДЕЦ МОЗ України станом на 01. 01. 2019 р. в Україні було зареєстровано 76 найменувань лікарських засобів групи A01A, а за торговими назвами – 59 найменувань. За класифікаційною системою АТС основні засоби для місцевого застосування належать до групи A01A. Частка вітчизняних препаратів переважає іноземні та становить 60,5%.

Таким чином, існує обмеженість асортименту лікарських засобів із продуктів бджільництва, частка яких становить лише 6,6%. З'ясовано, що виробництво оригінальних лікарських засобів на основі прополісу на фармацевтичних підприємствах України, за наявністю достатньої сировинної бази, є актуальним питанням у фармації.

И. Ю. Борисюк (https://orcid.org/0000-0003-2824-9118),
Л. М. Унгурян (https://orcid.org/0000-0001-5391-9676),
Н. С. Физор (https://orcid.org/0000-0003-2204-9879),
О. И. Беляева (https://orcid.org/0000-0001-6792-5911),
А. В. Замковая (https://orcid.org/0000-0002-8647-9301)
Одесский национальный медицинский университет

ОБЗОР УКРАИНСКОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА С ЦЕЛЬЮ ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГО СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СРЕДСТВА

Ключевые слова: маркетинговый анализ, лекарственные средства, заболевания пародонта, апитерапия

А Н Н О Т А Ц И Я

Болезни ротовой полости занимают одно из первых мест среди самых распространенных заболеваний организма человека. Этиологическими факторами воспалительных процессов ротовой полости могут быть некоторые общие нарушения организма.

Сегодня важной составляющей лечебно-профилактических мероприятий ряда патологических состояний в стоматологической практике являются лекарственные средства местного действия, среди которых широко используют препараты растительного происхождения, которые известны своим широким спектром фармакологического действия.

Целью работы было изучение методов лечения заболеваний пародонта, исследование ассортимента фармацевтического рынка лекарственных средств местного действия, используемых для фармакотерапии заболеваний пародонта с целью дальнейшей разработки лекарственной формы и определения целесообразности ее использования в апитерапии заболеваний пародонта и возможности занятия им определенной рыночной ниши.

В качестве объектов исследования были использованы данные из официальных информационных источников, в частности Перечня зарегистрированных лекарственных средств, разрешенных к применению в Украине, состоянием на 01. 01. 2019 г. Анализ рынка был проведён по классификационной системе АТС (Anatomical Therapeutic Chemical classification system) с учётом международных непатентованных и торговых наименований, лекарственных форм, страны-производителя. Во время работы были проведены статистические, графические, логические и маркетинговые исследования.

Для определения ассортимента современного фармацевтического рынка лекарственных препаратов, которые могут быть применены в фармакотерапии заболеваний пародонта, была использована информация из приказа МЗ Украины № 566 от 23. 11. 2004 р. «Об утверждении протоколов оказания медицинской помощи по специальностям "ортопедическая стоматология", "терапевтическая стоматология", "хирургическая стоматология", "ортодонтия", "детская терапевтическая стоматология", "детская хирургическая стоматология"».

По данным официального сайта ГЭЦ МЗ Украины, по состоянию на 01. 01. 2019 р. в Украине было зарегистрировано 76 наименований лекарственных средств группы А01А, а по торговым названиям – 59 наименований. По классификационной системе АТС основные средства для местного применения относятся к группе А01А. Доля отечественных препаратов преобладает над импортными и составляет 60,5%.

Было обращено внимание на ограниченность ассортимента лекарственных средств на основе продуктов пчеловодства, доля которых составляет 6,6%. Установлено, что производство оригинальных лекарственных средств на основе прополиса на фармацевтических предприятиях Украины, при наличии достаточной сырьевой базы, является актуальным вопросом в фармации.

I. Y. Borisyuk (https://orcid.org/0000-0003-2824-9118),
L. M. Unhurian (https://orcid.org/0000-0001-5391-9676),
N. S. Fizor (https://orcid.org/0000-0003-2204-9879),
O. I. Bielyaieva (https://orcid.org/0000-0001-6792-5911),
A. V. Zamkovaya (https://orcid.org/0000-0002-8647-9301)
Odesa National Medical University

OVERVIEW OF THE UKRAINIAN PHARMACEUITICAL MARKET OF MEDICATIONS FOR PERIODONTAL DISEASES TREATMENT IN ORDER TO OBTAIN A NEW DENTAL PRODUCT

Key words: marketing analysis, medicines, periodontal diseases, apitherapy

A B S T R A C T

Oral diseases occupy the leading position among common disorders. The etiological factors of the inflammatory processes of the oral cavity can be some general disturbances of the body. Today, the topical medications are important component of the treatment and prophylactic measures of range of pathological conditions in dental practice. Among this type of medicines widely used herbal preparations, which are known for their broad spectrum of activity.

The aim of the research was to scrutiny the treatment methods for OD, to study the topical medications assortment of the pharmaceutical market of used in pharmacotherapy of OD with a view to further developing the dosage form and determining the feasibility of its use in the apitherapy of OD and the possibility of occupying it with certain market niche.

The data from official information sources, in particular, the List of registered drugs approved for use in Ukraine as of 01. 01. 2019 were used as the objects of study. Market analysis was carried out using the ATC classification system (Anatomical Therapeutic Chemical) taking into consideration international non-patented and trade names, dosage forms, country of manufacture. Statistical, graphic, logical and marketing studies were conducted during the work.

Information was used to determine the assortment of the modern pharmaceutical market of drugs that can be used in pharmacotherapy of OD, was the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 566 dated 11. 23. 2004. «On approval of protocols for the provision of medical care in the fields of "orthopedic dentistry", "therapeutic dentistry", "surgical dentistry", "orthodontics", "pediatric therapeutic dentistry" and "pediatric surgical dentistry"». According to the official website of the SEC of the Ministry of Health of Ukraine as of 01. 01. 2019, 76 drugs were registered as the A01A group and 59 drugs under trade names. According to the ATC classification system major topical medications belong to group A01A. The share of domestic drugs prevails over foreign ones and amounts to 60.5%.

Attention was drawn to the limited range of drugs from beekeeping products, whose share is only 6.6%. It has been found that the production of original propolis-based drugs at pharmaceutical enterprises of Ukraine with a sufficient raw material base is topical issue of pharmacy.

Електронна адреса для листування з авторами: lianau@ukr.net
(Унгурян Л. М.)

УДК 615.2/3.339.138(477)(438)(73) DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.02
М. Б. ДЕМЧУК (https://orcid.org/0000-0002-9105-2302), канд. фарм. наук, доцент,
Т. А. ГРОШОВИЙ (https://orcid.org/0000-0002-6427-2158), д-р фарм. наук, проф.,
Н. В. МАЛАНЧУК (https://orcid.org/0000-0002-0175-7502)
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК, ЩО ПРЕДСТАВЛЕНІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ РИНКАХ УКРАЇНИ, США ТА ПОЛЬЩІ

Ключові слова: лікарські плівки, трансдермальні терапевтичні системи, дослідження асортименту

M. B. DEMCHUK ((https://orcid.org/0000-0002-9105-2302),
T. A. GROSHOVYI (https://orcid.org/0000-0002-6427-2158),
N. V. MALANCHYK (https://orcid.org/0000-0002-0175-7502)
Horbachevsky Ternopil National Medical University

COMPARATIVE STUDY OF ASSORTMENT OF MEDICAL FILMS PRESENTED IN THE PHARMACEUTICAL MARKETS OF UKRAINE, USA AND POLAND

Key words: medical films, transdermal therapeutic systems, analysis of assortment

Значної популярності у світі набуває розроблення нових лікарських форм (ЛФ) із діючими речовинами, іммобілізованими на полімерних носіях – лікарських плівок (ЛП), що застосовують у різних напрямах медицини. Описані терапевтичні системи дають змогу швидко створювати бажану концентрацію діючої речовини (ДР) у крові чи тканинах протягом тривалого періоду часу, за необхідності – збільшувати її або припиняти дію в разі прояву побічного ефекту [1]. ЛП належать до аплікаційних ЛФ та призначені для введення в організм активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) крізь шкіру, тканини пародонта, слизову оболонку [2].

Найпоширенішими назвами цих ЛФ є трансдермальна терапевтична система (ТТС) або пластир, що являють собою еластичні лікарські засоби (ЛЗ) різного розміру, містять одну або більше ДР та призначені для їх перенесення через шкірний бар’єр у системний кровообіг при аплікації на непошкоджену шкіру [3].

Букальні, стоматологічні, оральні ЛП є різновидами ТТС. Оральні плівки – моно- або мультишарові пластини з відповідних матеріалів, які вміщують у порожнину рота, де вони швидко диспергуються. Після всмоктування через слизову оболонку ротової порожнини препарати надходять безпосередньо в системний кровообіг, минаючи шлунково-кишковий тракт [4, 5]. Букальні (защічні) плівки, що належать до мукоадгезивних ЛЗ, представлені у формі моно- або мультишарових пластин, призначені для системної абсорбції через букальну слизову оболонку протягом пролонгованого часу [6, 7]. Стоматологічні ЛП також є різновидом ТТС і застосовуються шляхом аплікації на слизову оболонку порожнини рота та пародонта для знеболювання при ураженнях епітеліальних тканин [7, 8].

Перевагою цих ЛФ є їх висока біодоступність, особливо у разі включення у їхній склад нерозчинних і гідрофобних ЛР, через можливість швидкого розпаду і розчинення. Значною перевагою використання ЛП є можливість їх вживання пацієнтами, що страждають на дисфагію. Цей розлад пов’язаний із багатьма захворюваннями, включаючи інсульт, хворобу Паркінсона, СНІД, тиреоїдектомію, променеву терапію, неврологічні розлади, зокрема церебральний параліч [9, 10].

Основними недоліками оральних плівок є те, що у їхній склад не можна вводити АФІ, які є нестабільними за рН ротової порожнини, подразнюють слизову оболонку чи мають гіркий смак, не можна вводити ДР у великих дозах; плівки потребують спеціальної упаковки з метою захисту від води та ударів. На характер засвоєння АФІ із ЛП впливають одночасне вживання їжі, рідин чи куріння [1, 2].

Фармацевтичні виробники представляють на світовий ринок досить широкий асортимент лікарських плівок, що містять різноманітні діючі речовини для застосування в різних сферах медицини.

Метою нашого дослідження стало виконання порівняльних досліджень асортименту лікарських засобів у формі плівок, що зареєстровані на фармацевтичних ринках України, США та Польщі.

Для порівняння обрано фармацевтичний ринок США, що є ключовим ринком за обсягами витрат на ЛЗ, зокрема на їх розроблення і впровадження, а також із врахуванням локалізації у цій країні ключових фармацевтичних виробників [11]. Фармацевтичний ринок Польщі лідирує за обсягами виробництва фармацевтичної продукції серед країн Центральної та Східної Європи [12].

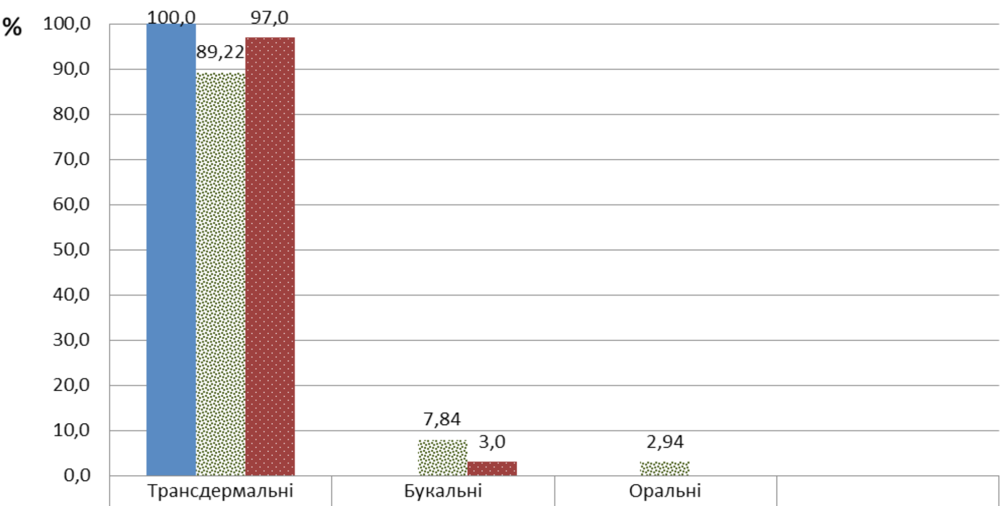
Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту препаратів, що представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку, здійснювали на основі інформації про зареєстровані ЛЗ на території України, розміщеної на сайті «Нормативно-директивні документи МОЗ України» [13]. Для вивчення сучасного стану польського та американського ринків використано дані онлайн-довідників [14–16]. Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані ЛЗ на території України, США та Польщі. Використано методи дослідження: узагальнення, систематизація, порівняльний аналіз.

Результати дослідження та обговорення

На фармацевтичному ринку України зареєстровано лише 24 ЛЗ у формі ТТС, або трансдермальних пластирів, що наносять на шкіру (рис. 1). Відсутні букальні та оральні ЛП.

Найбільша кількість ЛЗ у досліджуваній групі представлено на ринку США – 104 ЛП із урахуванням торгової назви. Асортимент ЛП на ринку США сформовано так: 89,22% – трансдермальні плівки, 7,84% асортименту – букальні та сублінгвальні плівки, 2,94% – оральні плівки (рис. 1). На ринку Польщі також основну частку займають ТТС, і лише 3% асортименту – букальні плівки.



	Трансдермальні	Букальні	Оральні	
Україна	100,0			
США	89,22	7,84	2,94	
Польща	97,0	3,0		

Рис. 1. **Розподіл асортименту лікарських плівок за місцем аплікації, що зареєстровані на фармацевтичних ринках України, США та Польщі**

Асортимент ЛП, що представлений на ринку України, досить обмежений. У їхній склад найчастіше вводять фентаніл (Фентаніл М Сандоз, Дюрогезік, Фентавера у різних дозуваннях). Також представлені ТТС, що містять нікотин (Нікоретте у трьох дозуваннях), естрадіол (Естрамон 50) та його комбінації (Евра, Аплік). У попередні роки були зареєстровані ТТС, що містили бупренорфін (Транстек), ротиготин (Неупро). Перелік міжнародних непатентованих назв лікарських речовин, що входять до складу плівок, наведено в таблиці.

На основі аналізу асортиментної політики фармацевтичних виробників ЛП, що представлені на ринку Польщі, встановлено, що до їхнього складу найчастіше включають фентаніл (Breakyl, Dolforin, Durogesic, Fenta MX), естрадіол (Dermestril, Estraderm MX, Estradot, Fem 7, Oesclim, Systen 50, Climara 50) та його комбінації (Estalis, Evra, Fem 7 Combi, Systen Conti, Systen Sequi), ривастигмін (Evertas, Exelon, Permente, Prometax, Rivaldo TDS), нікотин (Exmo, Nicopatch, Nicorette Invisipatch, Niquitin), бупренорфін (Buprendal, Kennaf, Norspan, Transtec), нітрогліцерин (Minitran), ротиготин (Neupro), лідокаїн (Emla Plaster, Lidokaina Grünenthal, Versatis) та його комбінації з тетракаїном (Rapydan). Компанією Meda Pharma GMBH & Co запропоновано букальні ЛП із фентанілом під торговою назвою Breakyl для знеболення при онкозахворюваннях. Інші проаналізовані плівки представлено у формі ТТС чи пластирів.

Т а б л и ц я

Перелік міжнародних непатентованих назв лікарських речовин, що входять до складу лікарських плівок

Міжнародна непатентована назва	Кількість лікарських засобів, що представлені на ринках		
	США	Польща	Україна
Фентаніл	48	19	18
Бупренорфін	2	6	0
Комбінація бупренорфіну з налоксоном	5	0	0
Естрадіол	10	18	2
Комбінація естрадіолу з норетістероном (норетиндроном)	1	2	0
Комбінація естрадіолу з норелегстромін	2	1	1
Комбінація естрадіолу з левоноргестрелом	1	1	0
Ривастигмін	3	10	0
Нікотин	5	6	3
Нітрогліцерин	7	2	0
Ротиготин	1	1	0
Метилфенідат	1	0	0
Гравісетрон	1	0	0
Скополамін	2	0	0
Тестостерон	3	0	0
Селегілін	1	0	0
Ондансетрон	1	0	0
Лідокаїн та його комбінації	1	4	0
Кетопрофен	1	0	0
Оксибутинін	2	0	0
Клонідин	5	0	0
Клобазам	1	0	0
Всього	**104**	**70**	**24**

Найширший асортимент ЛЗ у формі плівок представлено на ринку США, з урахуваннях лише торгових назв їх налічується 104 позиції. Найчастіше у склад ЛП вводять фентаніл, що відомі під торговими назвами Duragesic та Fentanyl для трансдермального застосування, а також Onsolis для букального всмоктування фармацевтичної компанії Biodelivery Sciences International Inc.

ТТС на основі естрадіолу представлено під торговими назвами Climara, Menostar, Minivelle, Vivelle, Vivelle-dot, Esclim, Estraderm, Fempatch, Estradiol. Також зареєстровано плівки для трансдермального застосування, що містять поєднання естрадіолу з норетістероном (Combipatch, Noven Pharmaceuticals Inc.), естрадіолу з норелегстроміном (Ortho Evra (Janssen Pharmaceuticals Inc), Xulane (Mylan Technologies Inc.)), естрадіолу з левоноргестрелом (Climara Pro, Bayer Healthcare Pharmaceuticals Inc).

Трансдермальні плівки нітрогліцерину запропоновано на ринок США під торговими назвами Minitran, Nitro-Dur, Transderm-nitro та ін. Досить широким є асортимент ЛП для трансдермального застосування на основі нікотину, що відомі як Habitrol, Nicoderm CQ, Nicotrol, Prostep. По декілька пропозицій запропоновано ЛП на основі ривастигміну (Exelon, Rivastigmine), тестостерону (Androderm, Testoderm, Testoderm TTS), оксибутиніну (Oxytrol, Oxybutynin), скополаміну (Transderm Scop), клонідину (Catapres-tts-1, Clonidine). ЛП на основі бупренорфіну гідрохлориду представлено як для трансдермального (Butrans), так і для букального застосування (Belbuca). Також представлено ЛП, що містять поєднання бупренорфіну з налоксоном (Bunavail, Suboxone) для букального застосування та (Cassipa) для сублінгвального застосування. Зареєстровано по одному найменуванню ЛП для трансдермального застосування на основі ротиготину (Neupro), селегеліну (Emsam), гравісетрону (Sancuso), метилфенідату (Daytrana). Також зареєстровано по одному найменуванню оральних ЛП на основі ондасетрону (Zuplenz), кетопрофену (Nexcede), клобазаму (Sympazan) і букального застосування на основі лідокаїну (Dentipatch).

На фармацевтичному ринку США більше 51% розроблених ЛП використовують для купірування больового синдрому різного генезу (фентаніл, бепренорфін і його комбінації з налоксоном). У замісній гормональній терапії для лікування проявів та симптомів недостатності естрогену у жінок після природної або штучної менопаузи застосовують естрадіол та його комбінації, що запропоновані у формі плівок. Для зняття нападів стенокардії присутні на ринку ТТС із нітрогліцерином (6,9%). Препарати ривастигміну, ротиготину, селегіліну використовують для лікування хвороби Паркінсона, деменції і хвороби Альцгеймера. Також серед проаналізованого асортименту представлено ЛП для попередження виникнення блювоти за цитотоксичної хіміотерапії (ондасетрон, скополамін, гравісетрон). У склад ЛП вводять діючі речовини, що використовують у лікуванні епілепсії, синдрому дефіциту уваги з проявами гіперактивності, артеріальної гіпертензії, нікотинової залежності, для корекції дефіциту тестостерону, нестабільності функції сечового міхура та ін. (рис. 2).

ЛП на ринку України представлено виключно іноземними виробниками із Німеччини (65%), Ірландії (10%), Бельгії (10%), Греції (5%), Великобританії (5%), США (5%), що зображено на рис. 3. На ринок Польщі ЛЗ у формі плівок імпортуються з інших країн, а саме із Німеччини (52,17%), Данії (9,78%), Франції (8,7%), Великобританії (4,35%), Угорщини (3,26%), Італії (3,26%), Нідерландів (2,17%), США (2,17%), Румунії (2,17%), Ісландії, Фінляндії, Болгарії, Бельгії, Швеції, Австрії, Ірландії (по 1,09% асортименту).

Асортимент ЛП у США представлено виробниками із Німеччини (14,4%), Бельгії (7,2%), Австралії (5,5%), Мексики (5,15%), Ірландії (4,12%), Індії (2,06%), Японії, Мальти, Швейцарії, Франції, Великобританії (по 1,03%). Частка вітчизняних виробників лікарських плівок у США становить 56,7%.

Рис. 2. Р**озподіл лікарських плівок, що представлені на ринку США, за їх призначенням**

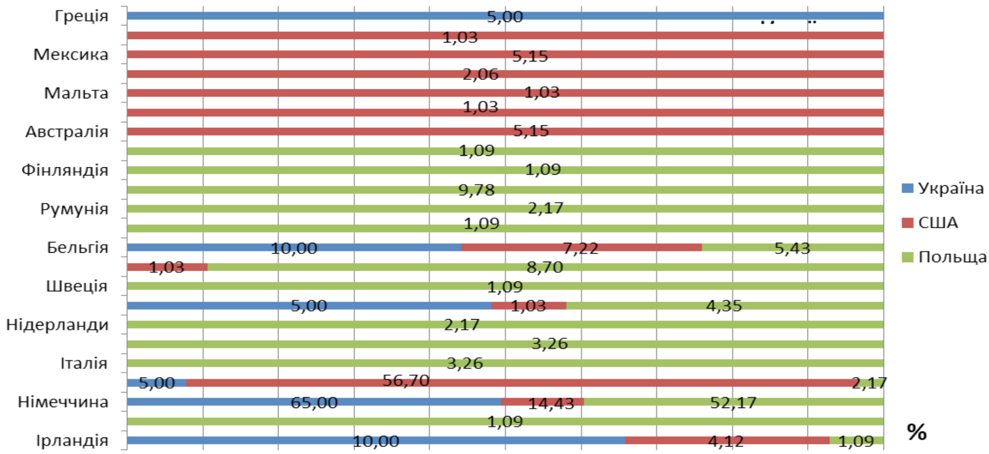


Рис. 3. **Країни-виробники лікарських плівок, що зареєстровані в Україні, США, Польщі**

Виконані дослідження свідчать про перспективу розширення вітчизняного асортименту лікарських засобів шляхом розроблення і впровадження нових форм, а саме лікарських плівок, що знайшли широке застосування у різних галузях фармації.

Висновки

1. Проаналізовано асортимент лікарських плівок, що представлений на фармацевтичних ринках України, США, Польщі. Встановлено, що станом на листопад 2019 р. в Україні зареєстровано 24 ЛЗ, в Польщі – 70 ЛЗ, а у США – 104 препарати у формі лікарських плівок.

2. На фармацевтичному ринку України зареєстровано ЛЗ у формі трансдермальних терапевтичних систем або пластирів. Не зареєстровано букальних та оральних лікарських плівок. На ринку США асортимент сформовано на 89,2% трансдермальними плівками, 7,8% – букальні плівки, 2,9% – оральні плівки. На ринку Польщі також основну частку займають ТТС, і лише 3% асортименту – букальні плівки.

3. Під час дослідження встановлено, що найчастіше у склад лікарських плівок вводять такі діючі речовини як фентаніл, бупренорфін, естрадіол, нікотин, нітрогліцерин, ривастигмін, ротиготин, тестостерон, скополамін, оксибутинін та інші.

4. Встановлено, що на ринку США частка виробників лікарських плівок вітчизняного виробництва становить 55,79%. На інших ринках національні виробники не пропонують лікарських плівок, що є передумовою для розроблення цих лікарських форм вітчизняного виробництва.

Список використаної літератури

1. *Sandeep Karkia, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na et al.* Thin films as an emerging platform for drug delivery // Asian J. Pharmac. Sci. – 2016. – V. 11, Is. 5. – P. 559–574. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004

2. *Kathpalia H., Patil A.* Formulation and evaluation of orally disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride // Indian J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 79 (2). – P. 204–211.

3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-ге вид. – Харків: ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

4. *Irfan M., Rabel S., Bukhtar Quratulain et al.* Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system // Saudi Pharmac. J. – 2016. – V. 24, Is. 5. – P. 537–546. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024

5. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Застосування полімерів у технології лікарських плівок // Зб. наук. праць співроб. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2013. – Вип. 22, Кн. 4. – С. 369–376.

6. *Давтян Л. Л., Власенко І. О., Дульцева О. В. та ін.* Дослідження способу введення наночасток у основу полімерних плівок // Зб. наук. праць «Проблеми військової охорони здоров'я». – 2012. – Вип. 31. – С. 315–319.

7. *Gunjan Shrivastava, Pankaj Kumar Singh, Roshni Fatima Rizvi et al.* A novel approach for buccal drug delivery system – fast dissolving film // World j. pharmacy and pharmaceutical sci. – 2015. – Is. 4 (10). – P. 1744–1760.

8. *Тимченко І. М., Давтян Л. Л., Власенко І. О. та ін.* Обґрунтування фармакокінетичних показників лікарських плівок для задач математичного моделювання // Мед. інформатика та інженерія. – 2011. – № 1. – С. 45–47.

9. *Himansu Bhusan Samal, Itishree Jogamaya Das, Ch. Niranjan Patra et al.* Design and in vitro evaluation of curcumin dental films for the treatment of periodontitis // Asian J. of Pharmac. – 2017 (Suppl). – N 11 (3). – P. 579–587.

10. *Mahboob M. B. H., Riaz T., Jamshaid M. et al.* Oral Films: A Comprehensive Review // Inter. Current Pharmac. J. – 2016. – V. 5 (12). – P. 111–117.

11. Глобальный фармрынок через 5 лет: прогноз до 2023 г. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.apteka.ua/article/497978

12. The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures, 2019. EFPIA [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf

13. Нормативно-директивні документи МОЗ України / Міністерство охорони здоров'я України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://mozdocs.kiev.ua/

14. Centrum Informacji o Leku [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://leki-informacje.pl/rejestracje

15. Онлайн довідник Pharmindex [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://pharmindex.pl

16. U. S. Drug and Food Administration [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.accessdata.fda.gov.

References

1. *Sandeep Karkia, Hyeongmin Kim, Seon-Jeong Na et al.* Thin films as an emerging platform for drug delivery // Asian J. Pharmac. Sci. – 2016. – V. 11, Is. 5. – P. 559–574. https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.05.004

2. *Kathpalia H., Patil A.* Formulation and evaluation of orally disintegrating films of levocetirizine dihydrochloride // Indian J. Pharm. Sci. – 2017. – V. 79 (2). – P. 204–211.

3. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / Ukr. nauk. farmakopeinui tsentr yakosti likarskykh zasobiv. – 2 vyd. – Kharkiv: DP «Ukr. nauk. farmakopeinui tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.

4. *Irfan M., Rabel S., Bukhtar Quratulain et al.* Orally disintegrating films: A modern expansion in drug delivery system // Saudi Pharmac. J. –2016. – V. 24, Is. 5. – P. 537–546. https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.02.024

5. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Zastosuvannia polimeriv u tekhnolohii likarskykh plivok // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO imeni P. L. Shupyka. – K., 2013. – Vyp. 22, Kn. 4. – S. 369–376.

6. *Davtian L. L., Vlasenko I. O., Dultseva O. V. ta in.* Doslidzhennia sposobu vvedennia nanochastok u osnovu polimernykh plivok // Zb. nauk. prats «Problemy viiskovoi okhorony zdorovia». – 2012. – Vyp. 31. – S. 315–319.

7. *Gunjan Shrivastava, Pankaj Kumar Singh, Roshni Fatima Rizvi et al.* A novel approach for buccal drug delivery system – fast dissolving film // World j. pharmacy and pharmaceutical sci. – 2015. – Iss. 4 (10). – P. 1744–1760.

8. *Tymchenko I. M., Davtian L. L., Vlasenko I. O. ta in.* Obgruntuvannia farmakokinetychnykh pokaznykiv likarskykh plivok dlia zadach matematychnogo modeliuvannia // Med. informatyka ta inzheneriia. – 2011. – № 1. – S. 45–47.

9. *Himansu Bhusan Samal, Itishree Jogamaya Das, Ch. Niranjan Patra et al.* Design and in vitro evaluation of curcumin dental films for the treatment of periodontitis // Asian J. Pharmac. – 2017 (Suppl). – N 11 (3). – P. 579–587.

10. *Mahboob M. B. H., Riaz T., Jamshaid M. et al.* Oral Films: A Comprehensive Review // Inter. Current Pharmac. J. – 2016. – V. 5 (12). – P. 111–117.

11. Globalnyy farmrinok cherez 5 let: prognoz do 2023 g. Retrieved from: https://www.apteka.ua/article/497978

12. The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. The Pharmaceutical Industry in Figures, 2019. EFPIA Retrieved from: https://www.efpia.eu/media/412931/the-pharmaceutical-industry-in-figures-2019.pdf

13. Ministry of Health of Ukraine. Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy. Retrieved from: http://mozdocs.kiev.ua

14. Sait «Centrum Informacji o Leku». Retrieved from: http://leki-informacje.pl/rejestracje

15. Onlayn dovidnyk. Pharmindex. Retrieved from: http://pharmindex.pl

16. U. S. Drug and Food Administration Retrieved from: https://www.accessdata.fda.gov.

Надійшла до редакції 25 листопада 2019 р.
Прийнято до друку 22 грудня 2019 р.

М. Б. Демчук (https://orcid.org/0000-0002-9105-2302),
Т. А. Грошовий (https://orcid.org/0000-0002-6427-2158),
Н. В. Маланчук (https://orcid.org/0000-0002-0175-7502)
Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ПЛІВОК, ЩО ПРЕДСТАВЛЕНІ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ РИНКАХ УКРАЇНИ, США ТА ПОЛЬЩІ

Ключові слова: лікарські плівки, трансдермальні терапевтичні системи, дослідження асортименту

А Н О Т А Ц І Я

Значної популярності у світі набуває розроблення лікарських плівок, що містять діючі речовини, іммобілізовані на полімерних носіях. Лікарські плівки належать до аплікаційних форм та призначені для введення в організм активних фармацевтичних інгредієнтів крізь шкіру, тканини пародонта, слизову оболонку рота. Виділяють трансдермальні терапевтичні системи, а також букальні, стоматологічні та оральні плівки. Фармацевтичні виробники представляють на світовий ринок досить широкий асортимент лікарських плівок, що містять різні діючі речовини.

Метою нашого дослідження стало виконання порівняльних досліджень асортименту лікарських засобів у формі лікарських плівок, що зареєстровані на фармацевтичних ринках України, США та Польщі. Об'єктом дослідження була інформація про зареєстровані лікарські засоби на території України, США та Польщі. Використано методи дослідження: узагальнення, систематизація, порівняльний аналіз.

Проаналізовано асортимент лікарських плівок, що представлений на фармацевтичних ринках України, США, Польщі. Встановлено, що станом на листопад 2019 р. в Україні зареєстровано 24 лікарські засоби, в Польщі – 70, а у США – 104 препарати у формі лікарських плівок. На фармацевтичному ринку України зареєстровано лікарські засоби у формі трансдермальних терапевтичних систем або пластирів. Не зареєстровано букальних та оральних лікарських плівок. Лікарські плівки на ринку України представлено виключно іноземними виробниками із Німеччини (65%), Ірландії (10%), Бельгії (10%), Греції (5%), Великобританії (5%), США (5%). На ринку США асортимент сформовано на 89,2% трансдермальними плівками, 7,8% – букальні плівки, 2,9% – оральні плівки. На ринку Польщі також основну частку займають трансдермальні терапевтичні системи, і лише 3% асортименту – букальні плівки. Під час дослідження встановлено, що найчастіше у склад лікарських плівок вводять такі діючі речовини як фентаніл, бупренорфін, естрадіол, нікотин, нітрогліцерин, ривастигмін, ротиготин, тестостерон, скополамін, оксибутинін та інші. Встановлено, що на ринку США частка виробників лікарських плівок вітчизняного виробництва становить 55,79%. Українські фармацевтичні виробники не пропонують лікарських плівок, що є передумовою для розроблення цих лікарських форм вітчизняного виробництва.

М. Б. Демчук (https://orcid.org/0000-0002-9105-2302),
Т. А. Грошовой (https://orcid.org/0000-0002-6427-2158),
Н. В. Маланчук (https://orcid.org/0000-0002-0175-7502)
Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АССОРТИМЕНТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПЛЕНОК, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РЫНКАХ УКРАИНЫ, США И ПОЛЬШИ

Ключевые слова: лекарственные пленки, трансдермальные терапевтические системы, исследование ассортимента

А Н Н О Т А Ц И Я

Большую популярность в мире приобретает разработка лекарственных пленок, содержащих действующие вещества, иммобилизованные на полимерных носителях. Лекарственные пленки относятся к аппликационным формам и предназначены для введения в организм активных фармацевтических ингредиентов через кожу, ткани пародонта, слизистую оболочку рта. Выделяют трансдермальные терапевтические системы, а также буккальные, стоматологические и оральные пленки. Фармацевтические про-

изводители представляют на мировой рынок довольно широкий ассортимент лекарственных пленок, содержащих различные действующие вещества.

Целью нашего исследования стало проведение сравнительных исследований ассортимента лекарственных пленок, которые зарегистрированы на фармацевтических рынках Украины, США и Польши. Объектом исследования была информация о зарегистрированных лекарственных средствах на территории Украины, США и Польши. Использованы методы исследования: обобщение, систематизация, сравнительный анализ.

Проанализирован ассортимент лекарственных пленок, представленных на фармацевтических рынках Украины, США, Польши. Установлено, что по состоянию на ноябрь 2019 г. в Украине зарегистрированы 24 лекарственные пленки, в Польше – 70, а в США – 104 препарата в форме лекарственных пленок. На фармацевтическом рынке Украины зарегистрированы лекарственные средства в форме трансдермальных терапевтических систем или пластырей. Не зарегистрированы буккальные и оральные лекарственные пленки. Лекарственные пленки на рынке Украины представлены исключительно иностранными производителями из Германии (65%), Ирландии (10%), Бельгии (10%), Греции (5%), Великобритании (5%), США (5%).

На рынке США ассортимент сформирован на 89,2% трансдермальными пленками, 7,8% – буккальные пленки, 2,9% – оральные пленки. На рынке Польши также основную долю занимают трансдермальные терапевтические системы, и лишь 3% ассортимента – буккальные пленки. В ходе исследования установлено, что чаще всего в состав лекарственных пленок вводят такие действующие вещества как фентанил, бупренорфин, эстрадиол, никотин, нитроглицерин, ривастигмин, ротиготин, тестостерон, скополамин, оксибутинин и другие.

Установлено, что на рынке США доля производителей лекарственных пленок отечественного производства составляет 55,79%. Украинские фармацевтические производители не предлагают лекарственных пленок, что является предпосылкой для разработки этих лекарственных форм отечественного производства.

M. B. Demchuk (https://orcid.org/0000-0002-9105-2302),
T. A. Groshovyi (https://orcid.org/0000-0002-6427-2158),
N. V. Malanchyk (https://orcid.org/0000-0002-0175-7502)
Horbachevsky Ternopil National Medical University

COMPARATIVE STUDY OF ASSORTMENT OF MEDICAL FILMS PRESENTED IN THE PHARMACEUTICAL MARKETS OF UKRAINE, USA AND POLAND

Key words: medical films, transdermal therapeutic systems, analysis of assortment

A B S T R A C T

The development of medical films containing active substances immobilized on polymeric carriers become significantly popular in the world. Medical films belong to the application forms and designed for injection of active pharmaceutical ingredients through the skin, periodontal tissue, the mucous membrane of the mouth. There are transdermal therapeutic systems, including buccal, dental and oral films. Pharmaceutical manufacturers present a wide range of medicinal films containing various active ingredients on the world market.

The purpose of our study was to conduct a comparison of the range of medicines in the form of medical films registered in the pharmaceutical markets of Ukraine, USA, and Poland. The object of the study was information on registered drugs in Ukraine, the USA, and Poland. The applied methods of study include generalization, systematization, and comparative analysis.

The range of medicinal films presented in the pharmaceutical markets of Ukraine, the USA, and Poland is analyzed. It is found that as of November 2019, there were 24 medicinal films registered in Ukraine, 70 medicinal films in Poland, and 104 medicinal films in the USA. Medicines in the form of transdermal therapeutic systems or patches have been registered in the pharmaceutical market of Ukraine. No buccal and oral drug films have been registered. In the Ukrainian market medicinal films are exclusively represented by foreign manufacturers from Germany (65%), Ireland (10%), Belgium (10%), Greece (5%), United Kingdom (5%), and the United States (5%).

The largest range of medical films is presented in the USA: 89.2% transdermal films, 7.8% – buccal films, 2.9% – oral films. In the Polish market, transdermal therapeutic systems also account for the largest share, with only 3% of the range being buccal films. In this study, we found that the active substances such as fentanyl, buprenorphine, estradiol, nicotine, nitroglycerin, rivastigmine, rotigotine, testosterone, scopolamine, oxybutynin, and others are most often introduced into drug films. It is found that in the US market the share of domestic manufacturers of medical films is 55.79%. Ukrainian pharmaceutical manufacturers do not offer medical films, which is a prerequisite for the development of those domestic dosage forms.

Електронна адреса для листування з авторами: *pavljukm@tdmu.edu.ua*
(Демчук М. Б.)

УДК 615.1:658.8]:658.11(477) DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.03
Н. В. АЛЄКПЕРОВА [1] (https://orcid.org/0000-0001-9880-9542), канд. фарм. наук, доцент,
М. А. ГУБАР [2] (https://orcid.org/0000-0001-6588-0932),
Н. М. САХНАЦЬКА [1] (https://orcid.org/0000-0003-4693-4717)
[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2] Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ХОЛІСТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ В ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ УКРАЇНИ

Ключові слова: холістичний маркетинг, фармацевтична компанія, маркетинг взаємовідносин, внутрішній маркетинг, інтегрований маркетинг, соціально-відповідальний маркетинг

N. V. ALIEKPEROVA [1] (https://orcid.org/0000-0001-9880-9542),
M. A. GUBAR [2] (https://orcid.org/0000-0001-6588-0932),
N. M. SAKHNATSKA [1] (https://orcid.org/0000-0003-4693-4717)
[1] Bogomolets National Medical University, Kyiv
[2] Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

RESEARCH ON THE USING OF THE HOLISTIC MARKETING CONCEPT IN THE ACTIVITY OF UKRAINIANPHARMACEUTICAL COMPANY

Key words: holistic marketing, pharmaceutical company, relationship marketing, internal marketing,integrated marketing, socially responsible marketing

Підвищення добробуту народу України та поліпшення здоров’я нації нерозривно пов’язані з досягненнями фармацевтичної галузі у створенні та виведенні на ринок якісних та доступних лікарських засобів. Фармацевтичний ринок є одним із ключових у системі галузевих ринків, а тим паче, стосується сфери охорони здоров`я країни, де основним критерієм ефективності є створення умов для збереження та примноження здоров’я й благополуччя населення. Виходячи із сутності сучасних маркетингових концепцій, необхідно враховувати індивідуальні потреби кожного споживача та максимально їх задовольняти для забезпечення лояльності, налагодження та підтримки з ним взаємовигідних відносин. З метою довгострокового розвитку фармацевтичних компаній та досягнення бажаних результатів доцільно використовувати всеохоплюючий, цілісний підхід. Це включає в себе розуміння доцільності інтеграції всіх процесів в організації та за її межами, що сприяє створенню сприятливих умов для забезпечення населення України ефективними, доступними та якісними ліками.

Новим маркетинговим підходом, що дає змогу швидко адаптувати фармацевтичні підприємства до мінливого зовнішнього середовища, можна вважати холістичний маркетинг. Слід зауважити на цілісності концепції холістичного маркетингу, коли всі його складові елементи розглядаються як система, а їх взаємодія впливає на ефективність усього процесу. А основною метою цього процесу є задоволення потреб споживачів у ефективній, безпечній та доступній фармацевтичній продукції. Об’єднання зусиль усіх суб’єктів фармацевтичного ринку в одному напряму створює для споживачів найвищу цінність – підвищення показників здоров’я та якості життя [1].

Теоретичний аналіз сучасної літератури свідчить про наявність наукових досліджень, в яких представлено результати вивчення сутності холістичного маркетингу як сучасної концепції. Концептуальні засади холістичного маркетингу було закладено в працях американських вчених Е. Бейнхокера [2], Ф. Котлера та К. Келлера [3]. Серед українських вчених основні аспекти холістичного маркетингу застосовували у своїх працях О. О. Криковцев [4], Н. В. Герасимяк [5] та ін. Але ці дослідження не стосувалися вивчення фармацевтичного ринку в контексті концепції холістичного маркетингу.

Метою роботи є аналіз використання складових холістичного маркетингу в діяльності фармацевтичного виробничого підприємства України та розроблення моделі для впровадження цієї концепції в діяльність підприємств фармацевтичного профілю.

Для реалізації цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Дослідити концепцію холістичного маркетингу та її складові за допомогою огляду літератури.

2. Проаналізувати ступінь та специфіку використання фармацевтичним виробничим підприємством України складових холістичного маркетингу.

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні було використано контент-аналіз, метод опитування, логічний та системний аналіз. Об'єктом дослідження елементів холістичного маркетингу були дані наукової літератури на паперових та електронних носіях.

Щоб оцінити, наскільки досліджувана компанія дійсно використовує складові елементи холістичного маркетингу в своїй діяльності, потрібно здійснити аналіз на базі підприємства. Для цього було обрано кількісний метод дослідження – опитування співробітників компанії стосовно використання чотирьох складових холістичного маркетингу. Як об'єкт дослідження обрано співробітників досліджуваної фармацевтичної компанії, так як згідно з Bhattacherjee (2012) [6] співробітники однієї або двох компаній можуть бути основою вибірки – дослідити думки всіх співробітників обраної галузі є нереалістичним. Вибірка складалася з 35 осіб – співробітників компанії (менеджерів та спеціалістів), що безпосередньо прийняли участь в опитуванні. Було обрано метод простої випадкової вибірки, що згідно з Walliman (2017) [7] є надійним методом, що, як правило, використовують, коли вибірка є однорідною та уніфікованою. Обсяг вибірки у даному дослідженні є відносно невеликими, але згідно з Kumar (2019) [8], якщо популяція є відносно однорідною стосовно досліджуваних характеристик, то навіть невелика вибірка може забезпечити надійний та релевантний результат. Докладну інформацію про респондентів подано в табл. 1.

Таблиця 1

Відомості про респондентів досліджуваної фармацевтичної виробничої компанії

Характеристика респондентів	Відомості про респондентів
Загальна кількість	35 осіб: чоловіків – 20%, жінок – 80%
Вік	25–34 роки – 42,9% 35–44 роки – 40% 45–54 роки – 14,3% 55–64 роки – 2,8%
Посади, які займають респонденти	Керівник департаменту, керівник відділу, регіональний менеджер, менеджер, медичний представник, торговий представник, фахівець, спеціаліст, інструктор виробничого навчання, провізор
Час, протягом якого працюють респонденти в компанії	До 1 року – 17,1% Від 1 до 5 років – 57,1% Від 6 до 10 років – 14,3% Від 11 до 15 років – 2,9% Довше, ніж 15 років – 8,6%
Рівень освіти	Середня спеціальна – 5,7% Незакінчена вища – 2,9% Вища освіта – 91,4%
Напрям освіти	Медична – 28,6% Економічна – 25,7% Фармацевтична – 20% Педагогічна – 8,6% Біологічна – 5,7% Технічна – 5,7% Філологічна – 2,9% Психологічна – 2,9% Юридична – 2,9%

Отже, переважна більшість респондентів – це жінки віком 25–44 років, які працюють у компанії від 1 до 5 років, мають вищу медичну, фармацевтичну або економічну освіту. Як правило, респонденти займають керівні посади в різних відділах або безпосередньо залучені до просування продукції компанії.

Результати дослідження та обговорення

Перш за все з'ясуємо, що означає сам термін «холізм», від якого походить «холістичний маркетинг». Холізм (англ. holism, з грец. – цілий, увесь) – напрям сучасної західної філософії, що розглядає цілісність світу як наслідок творчої активності містичного поля цілісності – «холістського поля» [9].

Аналізуючи дані літератури, можна зазначити, що існують розбіжності щодо включення в концепцію холістичного маркетингу різних компонентів, оскільки, наприклад, Wijaya [10] зосереджується на трьох його компонентах, а саме: соціально-відповідальному маркетингу, інтегрованому маркетингу та внутрішньому маркетингу. Інші науковці, такі як Pop&Vladoi [11], наголошують, що існують чотири складові холістичного маркетингу: соціально-відповідальний маркетинг, інтегрований маркетинг, внутрішній маркетинг і маркетинг взаємовідносин.

Аналіз інформації свідчить, щонайчастіше у літературі зустрічається 4-компонентна концепція, за якою холістичний маркетинг містить у собі чотири компоненти: маркетинг відносин, інтегрований маркетинг, внутрішній маркетинг і соціально-відповідальний маркетинг [3, 4, 11] (рис. 1).

Рис. 1. **Компоненти холістичного маркетингу [3, 4, 11]**

Однією зі складових холістичного маркетингу є внутрішній маркетинг – забезпечення прийняття і розуміння місії, цілей та бачення розвитку компанії усіма працівниками, а особливо її вищим керівництвом. Він спрямований на задоволення потреб та узгодження інтересів персоналу та акціонерів підприємства. Внутрішній маркетинг стимулює працівників до високого рівня обслуговування клієнтів. У далекоглядних успішних компаніях розуміють, що внутрішня маркетингова діяльність не менш важлива за зовнішній маркетинг. Немає сенсу обіцяти належний рівень обслуговування, якщо працівники компанії не готові його забезпечити [12].

Маркетинг відносин спрямований на встановлення тісних економічних, технічних і соціальних зв'язків із партнерами. Він передбачає задоволення потреб споживачів при узгодженні інтересів ключових стейкхолдерів [13]. Побудова ефективних взаємовідносин із партнерами є основою для формування стійких ринкових позицій компанії. Повноцінні взаємовідносини з зацікавленими сторонами дають змогу отримати як економічні, так і неекономічні переваги, на підставі яких фармацевтичні підприємства розробляють комплексні маркетингові стратегії для формування довгострокових відносин у системі «постачальник–виробник–посередник–споживач».

Інтегрований маркетинг базується на просуванні та наданні цінності товару, а всі маркетингові заходи об'єднуються для досягнення максимального результату. У компанії мають бути інтегровані системи управління попитом, ресурсами та партнерськими мережами. Інтегрований маркетинг можна вважати інструментальною складовою, покликаною об'єднати маркетингові заходи попередніх систем та забезпечити їх координацію для досягнення синергетичного ефекту [14].

Холістичний маркетинг включає також соціально-відповідальний маркетинг – розуміння етичного, екологічного, правового й соціального контекстів маркетингових заходів і програм. Вплив маркетингової діяльності не обмежується компанією і її споживачами, а стосується суспільства в цілому. Соціальна відповідальність також передбачає з боку компаній увагу до тієї ролі, яку вони відіграють або можуть відігравати у забезпеченні добробуту суспільства. Соціально-відповідальний маркетинг спрямований на одночасне задоволення потреб споживача, виробника (в особі власників) та суспільства [15].

Втілення концепції холістичного маркетингу у діяльність фармацевтичних підприємств утруднено такими факторами, як наявність вузькоспеціалізованих маркетингових підрозділів, діяльність яких не інтегрована для досягнення загальної мети організації, відсутність баз даних клієнтів, програм лояльності, недостатній рівень кваліфікації персоналу і т. і. [14]. Втім, успішна реалізація принципів холістичного маркетингу залежить від грамотної та спланованої стратегії, розуміння менеджментом та співробітниками напрямів її втілення в діяльність фармацевтичної компанії з мотивованим очікуванням покращення показників діяльності організації як у короткостроковій, так і в довгостроковій перспективі.

Дослідження використання принципів холістичного маркетингу здійснювали на базі української фармацевтичної виробничої компанії – товариства з обмеженою відповідальністю (ТОВ) «Юрія-Фарм». Вибір цього суб'єкта не є випадковим, адже в нього спостерігається тенденція до постійного росту. Так, за даними Helicopter View, приріст продажів ТОВ «Юрія-Фарм» за 9 місяців 2019 року у вартісному еквіваленті становив 15%, що дало змогу компанії зайняти 2,35% фармацевтичного ринку України [16]. Зараз продукція корпорації «Юрія-Фарм» забезпечує повний спектр інфузійних рішень широкого кола захворювань та покриває близько 60% потреб лікувально-профілактичних закладів у госпітальних розчинах. Впроваджуючи інноваційні технології на виробництві, компанія першою в Україні налагодила промислове виробництво парентеральних препаратів як у скляних флаконах та полімерних контейнерах, так і в інших лікарських формах [17].

Перший блок питань у розробленій анкеті був присвячений такому компоненту холістичного маркетингу як **внутрішній маркетинг** та аналізу розуміння персоналом досліджуваної компаніїїї місії, бачення та цінностей. Компанія, співробітники якої досліджуються в цій роботі, сформулювала свою місію таким чином: створювати унікальні рішення для оздоровлення та лікування людей у всьому світі. Ця місія частково відображається у баченні: компанія – міжнародна спеціалізована фармацевтична корпорація, яка здатна змінювати стиль у фармацевтичному бізнесі для кращого лікування та оздоровлення людей у всьому світі. Варто підкреслити, що в 2013 році компанія «Юрія-Фарм» оголосила перехід від національної до міжнародної корпорації, що й було відображено в її новому баченні. Декларовані цінності компанії – це підприємництво, досяжність, ріст, партнерство. Необхідно проаналізувати, чи розуміють співробітники цінності своєї компанії. Відповіді розділились: відповідь «так» дали 91,4% опитаних; «скоріше так, ніж ні» – 5,7%; «скоріше ні, ніж так» – 2,9% (рис. 2). При цьому 85,7% опитаних цілком поділяють корпоративні цінності, а 14,3% – скоріше поділяють, аніж ні.

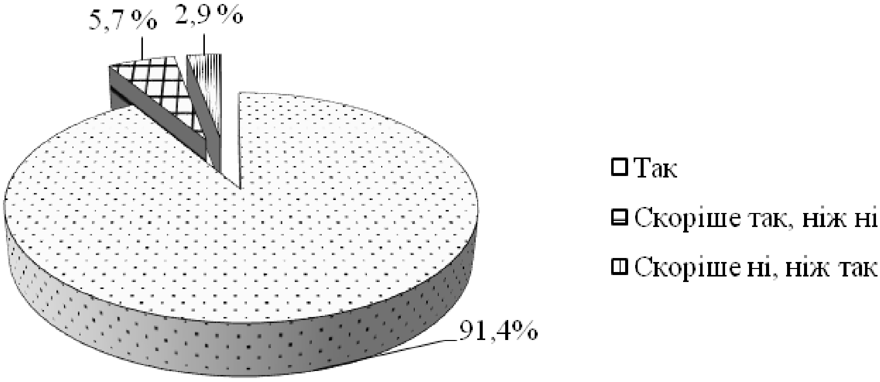


Рис. 2. **Розподіл відповідей респондентів на питання «Чи розумієте Ви цінності своєї компанії?»**

Отримані результати також можуть свідчити про те, що працівники компанії дійсно розуміють та розділяють цінності компанії, в якій працюють, та орієнтовані на ефективну роботу для розвитку і досягнення цілей організації. Але в час стрімких змін і викликів, які вимагають негайної та адекватної відповіді, все більш актуальним постає питання лідерства та лідерських якостей команди. Так, згідно з результатами опитування, 45,7% опитаних вважають, що їхня компанія сприяє розвитку у них лідерських якостей, не так в цьому впевнені приблизно ж стільки – 42,9%. 5,7% відмітили, що їм важко відповісти на це питання, а інші думають, що компанія не сприяє цьому (рис. 3).

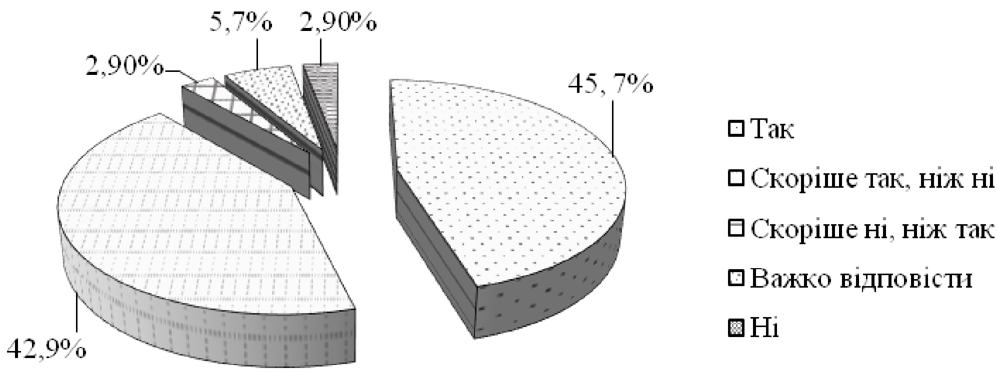


Рис. 3. **Розподіл відповідей респондентів на питання: «Чи сприяє компанія, де Ви працюєте, розвитку у Вас лідерських якостей?»**

Незважаючи на те, що респонденти скоріше позитивно оцінили стимулювання в них розвитку лідерських якостей, керівництву компанії слід звертати на це подальшу увагу. А саме: створювати корпоративний клімат, спрямований на розвиток лідерських якостей, стимулювати інтелектуальний потенціал співробітників, звертати увагу на персоніфікацію потреб, ставити амбітні та водночас досяжні організаційні цілі та інше.

Будь-яка організація безпосередньо контактує із соціумом і надзвичайно важливо, щоб цей контакт приносив взаємну користь обом сторонам. Фармацевтичні компанії, продукція яких безпосередньо впливає на стан здоров’я та якість життя людей, також мають усвідомлювати важливість розвитку суспільства та громади. Безумовно, виробництво якісних, ефективних та безпечних ліків вже є реалізацією соціальної програми фармацевтичної компанії, але на сьогодні цього замало, необхідно налагоджувати зв'язки зі всіма партнерами на ринку, піклуватися про розвиток добробуту у суспільстві тощо. Все це дасть змогу фармацевтичним компаніям стабільно розвиватися саме у довгостроковій перспективі.

Для того, щоб оцінити, наскільки компанія дотримується **соціально-відповідального маркетингу**, респондентам було задане питання: «Чи має компанія додатково турбуватись про суспільство (громаду), де вона працює?»

Думають, що має і, більше того, вважають це прямим обов`язком їхньої організації 37,1% опитаних співробітників. Майже половина (54,3%) підтримує тезу, що організація має піклуватися про суспільство, але це не є її прямим обов'язком. Не мають своєї думки з цього приводу тільки 5,7% (рис. 4).

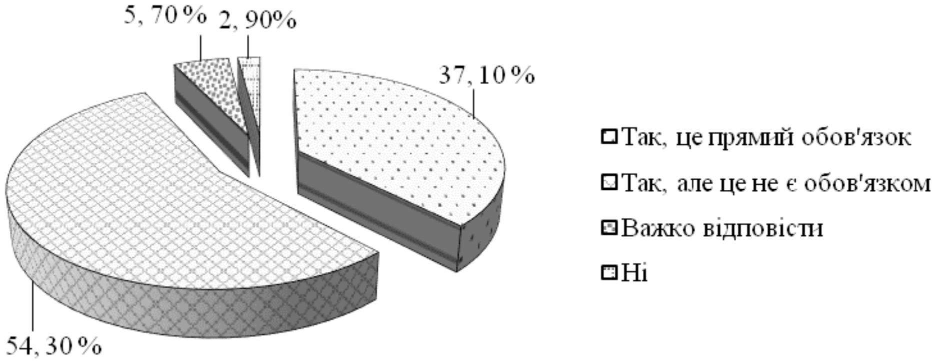


Рис. 4. **Розподіл відповідей респондентів на питання: «Чи має компанія додатково турбуватись про суспільство (громаду), де вона працює?»**

Респонденти також висловили свою думку з приводу того, яким чином компанія могла би поліпшити життя нашого суспільства (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл відповідей респондентів на питання про роль досліджуваної фармацевтичної компанії в поліпшенні життя суспільства

Захід	% підтримки
Знизити ціни і тим самим зробити свої препарати більш доступними	28,6
Запровадити програму допомоги в зоні операції об'єднаних сил (ООС)	8,6
Займатися благодійністю (благодійні ярмарки, фонди)	25,7
Розпочати просвітницьку роботу серед суспільства з приводу тих чи інших хвороб, стилю життя і стану навколишнього середовища	57,1
Запустити проекти щодо охорони навколишнього середовища	31,4
Спонсорство різноманітних заходів для молоді (у т. ч. наукових та спортивних)	31,4
Підтримувати молодих науковців (у т. ч. у державних науково-дослідних інститутах)	51,4
Популяризувати науку (безкоштовні лекторії для всіх охочих)	31,4
Співпрацювати з навчальними закладами (стажування і практики для студентів, спільні науково-дослідні проекти)	77,1

Як свідчать результати дослідження, найбільшу підтримку мають такі ідеї: співпраця з навчальними закладами – близько 77% відмітили таку ініціативу, просвітницька робота серед суспільства (57,1%) та підтримка молодих науковців (51,4%). Очевидно те, що всі ці варіанти спрямовані переважно на підтримку талановитої молоді, що потенційно змогла би працювати у корпорації. Тому керівництву компанії слід звертати подальшу увагу та розширювати соціальні програми, спрямовані на розвиток науки, підтримку молодих науковців, просвітницькі заходи серед населення, спонсорство, розвиток «зеленого маркетингу» тощо. Як відзначав Пітер Друкер: «Компанія має бути організована таким чином, щоб дії, спрямовані на отримання вигоди, давали змогу їй автоматично виконувати соціальні зобов'язання» [18].

Інтеграція роботи співробітників у рамках такої складової холістичного маркетингу як **інтегрований маркетинг** дає змогу виконувати великі за обсягом завдання більш якісно та за коротший проміжок часу. Такий ефект досягається тому, що залучається порівняно велика кількість фахівців, робота яких доповнює один одного. Варто відзначити, що питання про необхідність узгодженості дій у роботі компанії отримало однозначні позитивні відповіді з боку респондентів [19].

Згідно з результатами опитування, тільки 3% респондентів, а це можна вважати статистичною похибкою, не співпрацюють з іншими структурними підрозділами компанії. Майже половина опитаних співробітників співпрацюють з іншими відділами за потреби, а 34% респондентів постійно взаємодіють із робітниками інших підрозділів (рис. 5).

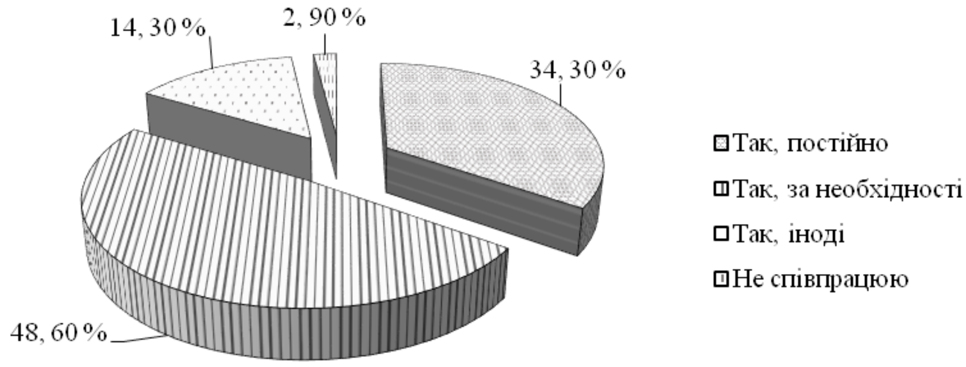


Рис. 5. **Розподіл відповідей респондентів на питання: «Чи співпрацюєте Ви з іншими відділами і як часто?»**

Але для реалізації холістичного маркетингу треба звертати увагу не тільки на інтеграцію функціональних процесів в організації, а також на побудову продуктивних та результативних відносин компанії зі своїми зовнішніми партнерами (стейкхолдерами) – **маркетинг взаємовідносин.** Це забезпечує прогресивний розвиток компанії. Виникає необхідність не тільки розуміти, хто є основними стейкхолдерами (з англ. stakeholder – «власник частки») організації та яким чином із ними працювати, але й адекватно оцінювати їх потреби та очікування. Для того, щоб зрозуміти, з якими зовнішніми партерами співпрацює досліджувана фармацевтична виробнича компанія, ми проаналізували відповіді респондентів (табл. 3).

Таблиця 3

Частота співпраці респондентів із зовнішніми партнерами

Партнери	% осіб, які співпрацюють із ними
Державні регуляторні органи	25,7
Постачальники	51,4
Оптові компанії	31,4
Роздрібні компанії	28,6
Кінцеві покупці	40
Медичні установи	54,3
Науково-дослідні інститути	17,1
Навчальні заклади	45,7
Мій відділ не має партнерів	0

Так, більшість опитаних співробітників співпрацюють із медичними установами (54,3%) та постачальниками (51,4%). Менш за все респонденти співпрацюють з науково-дослідними установами, державними регуляторними органами та оптовими компаніями. Найкращі стосунки у респондентів, згідно з результатами опитування, склалися з оптовими компаніями (83,4%), медичними установами (90,1%), постачальниками (85,7%) та кінцевими покупцями. Найгірше оцінені стосунки з роздрібними компаніями (54,6%) та науково-дослідними інститутами (55,6%).

Незважаючи на те, що респонденти оцінили відносини між компанією та її основними зовнішніми партнерами скоріше позитивно, тим не менш варто працювати й надалі. Компанії доцільно виявляти не тільки власні потреби та бажані результати при взаємовідносинах з партнерами, але й аналізувати їх потреби, очікування та інтереси (стейкхолдер-аналіз).

Підсумовуючи, треба відмітити, що для ефективного задоволення потреб споживачів у якісній, ефективній, безпечній та доступній фармацевтичній продукції необхідно комплексно використовувати усі складові холістичного маркетингу. Це забезпечує довгостроковий та стабільний розвиток фармацевтичної компанії, її адаптивність до факторів зовнішнього середовища та конкурентоспроможність. Схематично модель холістичного маркетингу для фармацевтичного виробничого підприємства подано на рис. 6.

Перспективними напрямами подальших досліджень є адаптація холістичного маркетингу до існуючих реалій фармацевтичного ринку й розроблення практичних рекомендацій для підприємств із використанням холістичного підходу у побудові стратегії маркетингу.

Висновки

1. Холістичний маркетинг є запорукою довгострокового та успішного розвитку фармацевтичного виробничого підприємства, так як забезпечує клієнтоорієнтовність компанії та її стабільний розвиток у майбутньому.

2. Внутрішній маркетинг спрямований на заохочення співробітників до реалізації маркетингових ініціатив та сприянню задоволеності клієнтів. Так, 91,4% опитаних працівників досліджуваної компанії розуміють цінності своєї компанії, а майже 86% – цілком їх поділяють, що сприяє корпоративній орієнтованості на ефективну роботу для досягнення цілей організації.

3. Соціально-відповідальний маркетинг забезпечує врахування інтересів не тільки цільових ринків, а також і суспільства в цілому. Співробітники досліджуваної компанії переважно поділяють думку, що варто враховувати інтереси суспільства (68,6%). А серед основних напрямів виділили співпрацю з навчальними закладами, просвітницьку роботу серед суспільства та підтримку молодих науковців.

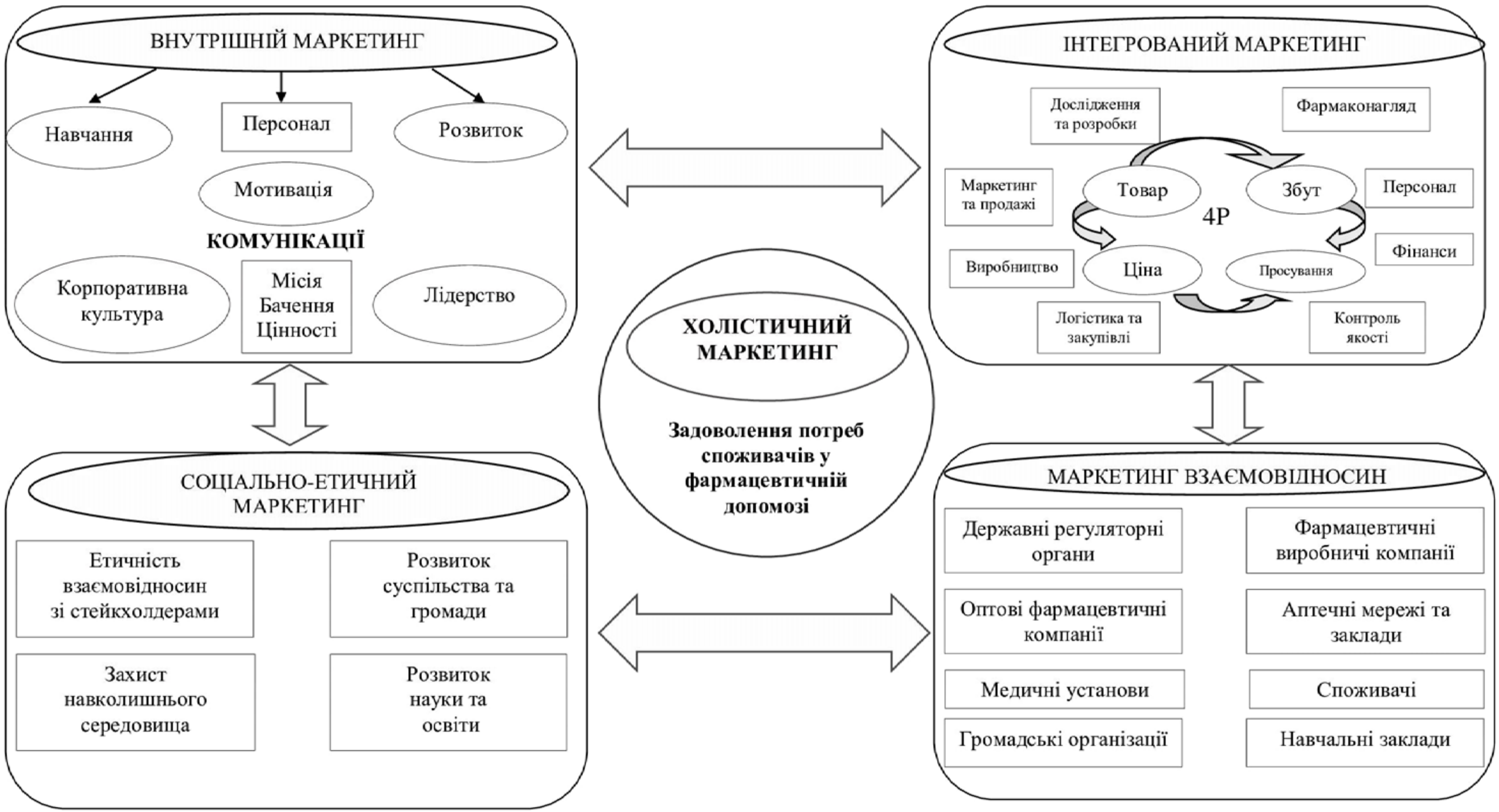


Рис. 6. **Модель холістичного маркетингу на прикладі фармацевтичної виробничої компанії**

4. Інтегрований маркетинг спрямований на координацію функціональних процесів в організації для створення додаткової цінності для клієнтів. Так, тільки 3% респондентів не співпрацюють з іншими відділами, то ж це може вказувати на загальне розуміння цілісності їхньої організації та важливості кожного елементу у цілій системі.

5. Маркетинг взаємовідносин спрямований на створення стабільних та довгострокових взаємодій зі стейкхолдерами. Так, згідно з отриманими результатами, більшість опитаних співробітників співпрацюють із медичними установами (54,3%) та постачальниками (51,4%). Найкращі відносини у компанії склалися з оптовими компаніями, медичними установами, постачальниками та кінцевими покупцями.

6. Розроблена модель холістичного маркетингу для фармацевтичних компаній спрямована на ефективну взаємодію всіх складових цієї концепції з метою забезпечення споживачів якісними, доступними, ефективними та безпечними лікарськими засобами.

Список використаної літератури

1. *Малий В. В.* Сучасна концепція фармацевтичного маркетингу: холістичний підхід // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 4. – С. 40–46.

2. *Beinhocker E. D.* The Origin of Wealth: Evolution, Complexity, and the Radical Remaking of Economics. – Boston: Harvard Business Review Press, 2007. – 544 p.

3. *Kotler P., Keller K.* Marketing Management, Global Edition, 15th Edition. – USA: Pearson Higher Ed, 2015. – 832 p.

4. *Криковцев А. А.* Холистический маркетинг в системе бизнес-взаимодействий предприятий // Маркетинг і менеджмент інновацій. – 2011. – № 4. – С. 85–89.

5. *Герасимяк Н. В.* Холістичний маркетинг як нова парадигма розвитку маркетингу // Ефективна економіка. – 2012 [Електронний ресурс] – Режим доступу: http://www.http://economy.nayka.com.ua/index.php?operation= 1&iid=1280

6. *Bhattacherjee A.* Social Science Research: Principles, Methods, and Practices. – 2012. – 156 p.

7. *Walliman N.* Research Methods: The Basics // Routledge. – 2017. – 246 p. https://doi.org/10.4324/9781315529011

8. *Kumar R.* Research Methodology: A Step-by-Step Guide for Beginners // SAGE Publications Ltd. – 2019. – 528 p.

9. *Patwardhan A.* A partial theory of holistic firm-level marketing capability: An empirical investigation // J. Management and Marketing Res. – 2014. – N 16. – P. 1–46.

10. *Wijaya W., Eristia L., Ihalauw J.* The Application of Environmentally Friendly Technology-Based System through Three Holistic Marketing Components: A Case Study // J. Aplikasi Manajemen. – 2011. – N 9 (2). – P. 353–360.

11. *Pop N. A., Vladoi A. D.* The marketer – A complex specialist, a man of concept, decision and action // Amfiteatru Economic. – 2009. – N 11 (25). – P. 9–20.

12. *Ruiz-Alba R., Soares A., Rodriguez-Molina M., Dolores F.* Servitization strategies from customers' perspective: the moderating role of co-creation // J. Business & Industrial Marketing. – 2018. – N 3. – P. 628–642. https://doi.org/10.1108/JBIM-02-2017-0028

13. *Sartor M., Guido O.* Quality Management: Tools, Methods and Standards. – 2019. – 312 p. https://doi.org/10.1108/978-1-78769-801-720191002

14. *Mirzaei A., Carter R., Schneider R.* Marketing activity in the community pharmacy sector – A scoping review // Res. in Social and Administrative Pharm. – 2018. – N 18. – P. 127–137 https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.03.056

15. *Enyinda I., Mbah C., Ogbuehi O.* Building pharmaceutical relationship marketing and social media impact: An empirical analysis // Inter. J. Pharmac. Healthcare Marketing. – 2018. – N 12. – 198–230 p. https://doi.org/10.1108/IJPHM-02-2017-0007

16. Аптечный рынок Украины по итогам 9 мес 2019 г. Helicopter View // Щотижневик «Аптека». – 2019 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.apteka.ua/article/519677

17. Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм» [Електронний ресурс] – Режим доступу: https://www.uf.ua/ua/

18. *Питер Друкер.* Друкер на каждый день 366 советов успешному менеджеру (перевод с английского А. Рыбянец) / П. Друкер, М. Джозеф. – М.: «Манн, Иванов и Фербер», 2013. – 432 с.

19. *Алекперова Н. В., Сахнацкая Н. Н.* Использование элементов холистического маркетинга в деятельности фармацевтических компаний // Наука и инновация. – № 3 – 2019. – С. 24–28.

R e f e r e n c e s

1. *Malyi V. V.* Suchasna kontseptsiia farmatsevtychnoho marketynhu: kholistychnyi pidkhid // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2014. – № 4. – S. 40–46.

2. *Beinhocker E. D.* The Origin of Wealth: Evolution, Complexity, and the Radical Remaking of Economics. – Boston: Harvard Business Review Press, 2007. – 544 p.

3. *Kotler P., Keller K.* Marketing Management, Global Edition, 15th Edition. – USA: Pearson Higher Ed, 2015. – 832 p.

4. *Krykovtsev A. A.* Kholystycheskyi marketynh v systeme byznes-vzaymodeistvyi predpryiatyi // Marketynh i menedzhment innovatsii. – 2011. – № 4. – S. 85–89.

5. *Herasymiak N. V.* Kholistychnyi marketynh yak nova paradyhma rozvytku marketynhu // Efektyvna ekonomika. – 2012 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://www.http://economy.nayka.com.ua/index.php?operation= 1&iid=1280

6. *Bhattacherjee A.* Social Science Research: Principles, Methods, and Practices / Anol Bhattacherjee. – 2012. – 156 p.

7. *Walliman N.* Research Methods: The Basics // Routledge. – 2017. – 246 p. [Elektronniy resurs]. https://doi.org/10.4324/9781315529011

8. *Kumar R.* Research Methodology: A Step-by-Step Guide for Beginners // SAGE Publications Ltd. – 2019. – 528 p.

9. *Patwardhan A.* A partial theory of holistic firm-level marketing capability: An empirical investigation // J. Management and Marketing Res. – 2014. – N 16. – P. 1–46.

10. *Wijaya W., Eristia L., Ihalauw J.* The Application of Environmentally Friendly Technology-Based System through Three Holistic Marketing Components: A Case Study // J. Aplikasi Manajemen. – 2011. – N 9 (2). – P. 353–360**.**

11. *Pop N. A., Vladoi A. D.* The marketer – A complex specialist, a man of concept, decision and action // Amfiteatru Economic. – 2009. – N 11 (25). – P. 9–20.

12. *Ruiz-Alba R., Soares A., Rodriguez-Molina M., Dolores F.* Servitization strategies from customers' perspective: the moderating role of co-creation // J. Business & Industrial Marketing. – 2018. – N 3. – P. 628–642. https://doi.org/10.1108/JBIM-02-2017-0028

13. *Sartor M., Guido O.* Quality Management: Tools, Methods and Standards. – 2019. – 312 p. https://doi.org/10.1108/978-1-78769-801-720191002

14. *Mirzaei A., Carter R., Schneider R.* Marketing activity in the community pharmacy sector – A scoping review // Res. in Social and Administrative Pharm. – 2018. – N 18. – P. 127–137. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.03.056

15. *Enyinda I., Mbah C., Ogbuehi O.* Building pharmaceutical relationship marketing and social media impact: An empirical analysis // Inter. J. Pharmac. Healthcare Marketing. – 2018. – N 12. – P. 198–230. https://doi.org/10.1108/IJPHM-02-2017-0007

16. Aptechnyiy ryinok Ukrainyi po itogam 9mes 2019 g.: Helicopter View // Schotizhnevik «Apteka». – 2019 [Elektronniy resurs]. – Rezhym dostupu: https://www.apteka.ua/article/519677

17. Farmatsevtichnakorporatsiya «Yuriya-Farm» [Elektronniy resurs]. – Rezhym dostupu: https://www.uf.ua/ua/

18. *Piter Druker***.** Druker na kazhdyiy den 366 sovetov uspeshnomu menedzheru (perevod c angliyskogo A. Ryibyanets) / P. Druker, M. Dzhozef. – M.: «Mann, Ivanov i Ferber», 2013. – 432 s.

19. *Alekperova N. V., Sakhnatskaya N. N.* Ispolzovanie elementov kholisticheskogo marketinga v deyatelnosti farmatsevticheskikh kompaniy // Nauka i innovatsiya. – № 3 –2019. – S. 24–28.

Надійшла до редакції 12 грудня 2019 р.
Прийнято до друку 16 січня 2020 р.

Н. В. Алєкперова [1] (https://orcid.org/0000-0001-9880-9542),
М. А. Губар [2] (https://orcid.org/0000-0001- 6588-0932),
Н. М. Сахнацька [1] (https://orcid.org/0000-0003-4693-4717)
[1] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ
[2] Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ КОНЦЕПЦІЇ ХОЛІСТИЧНОГО МАРКЕТИНГУ В ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПАНІЇ УКРАЇНИ

Ключові слова: холістичний маркетинг, фармацевтична компанія, маркетинг взаємовідносин, внутрішній маркетинг, інтегрований маркетинг, соціально-відповідальний маркетинг

А Н О Т А Ц І Я

Новим маркетинговим підходом, що дає змогу швидко адаптувати фармацевтичні підприємства до мінливого зовнішнього середовища, можна вважати холістичний маркетинг. Ця концепції складається з елементів, взаємодія яких впливає на задоволення потреб споживачів у ефективній, безпечній та доступній фармацевтичній продукції.

Метою роботи є аналіз використання складових холістичного маркетингу на прикладі фармацевтичного виробничого підприємства України та розроблення моделі для впровадження цієї концепції в діяльність підприємств фармацевтичного профілю.

У дослідженні було використано контент-аналіз, метод опитування, логічний та системний аналізи.

Дослідження здійснювали на базі української фармацевтичної виробничої компанії – ТОВ «Юрія-Фарм». Виконано опитування співробітників компанії стосовно використання елементів холістичного маркетингу. Відповідно до результатів анкетування, переважна більшість респондентів – жінки віком 25–44 років, які працюють у компанії від 1 до 5 років, мають вищу медичну, фармацевтичну або економічну освіту. Як правило, респонденти займають керівні посади в різних відділах або безпосередньо залучені до просування продукції компанії. Виявлено, що 91,4% респондентів розуміють цінності компанії, а 85,7% цілком їх поділяють. Майже половина респондентів вважають, що політика компанії сприяє розвитку їхніх лідерських якостей (внутрішній маркетинг). 68,6% співробітників впевнені, що у діяльності компанії варто враховувати інтереси суспільства, роблячи акцент на розвиток науки та підтримку талановитої молоді (соціально-відповідальний маркетинг). Визначено, що лише 34% респондентів постійно взаємодіють із працівниками інших підрозділів (інтегрований маркетинг). Більшість опитаних співробітників співпрацюють із медичними закладами (54,3%) та постачальниками (51,4%). Найкращі стосунки у респондентів склалися з оптовими компаніями, медичними закладами, постачальниками та кінцевими покупцями (маркетинг взаємовідносин). Незважаючи на те, що респонденти оцінили відносини між компанією та її основними зовнішніми партнерами скоріше позитивно, тим не менш варто працювати й надалі.

Розроблено модель холістичного маркетингу для її впровадження в діяльність фармацевтичних компаній з метою забезпечення населення України доступними, ефективними та безпечними лікарськими засобами. Перспективним напрямом подальших досліджень є адаптація концепції холістичного маркетингу до існуючих реалій фармацевтичного ринку й розроблення практичних рекомендацій із використання холістичного підходу у побудові маркетингової стратегії.

Н. В. Алекперова [1] (https://orcid.org/0000-0001-9880-9542),
М. А. Губар [2] (https://orcid.org/0000-0001-6588-0932),
Н. Н. Сахнацкая [1] (https://orcid.org/0000-0003-4693-4717)
[1] Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев
[2] Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

ИССЛЕДОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОНЦЕПЦИИ ХОЛИСТИЧЕСКОГО МАРКЕТИНГА В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ УКРАИНЫ

Ключевые слова: холистический маркетинг, фармацевтическая компания, маркетинг взаимоотношений, внутренний маркетинг, интегрированный маркетинг, социально-ответственный маркетинг

А Н Н О Т А Ц И Я

Новым маркетинговым подходом, который позволяет быстро адаптировать фармацевтические предприятия к изменениям внешней среды, можно считать холистический маркетинг. Эта концепция состоит из элементов, взаимодействие которых влияет на удовлетворение потребностей населения в эффективной, безопасной и доступной фармацевтической продукции.

Целью работы является анализ использования составляющих холистического маркетинга на примере фармацевтического производственного предприятия Украины и разработка модели для внедрения этой концепции в деятельность предприятий фармацевтического профиля.

В исследовании были использованы контент-анализ, метод опроса, логический и системный анализ.

Исследование выполняли на базе украинской фармацевтической производственной компании – ООО «Юрия-Фарм». Был проведен опрос сотрудников компании относительно использования элементов холистического маркетинга. Согласно результатам анкетирования, большинство респондентов – женщины в возрасте 25–44 года, работающие в компании от 1 до 5 лет, имеющие высшее медицинское, фармацевтическое или экономическое образование. Как правило, респонденты занимают руководящие должности в различных отделах или непосредственно вовлечены в продвижение продукции компании. Обнаружено, что 91,4% респондентов понимают ценности компании, а 85,7% полностью их разделяют. Почти половина респондентов считает, что политика компания способствует развитию их лидерских качеств (внутренний маркетинг). 68,6% сотрудников уверены, что в деятельности компании следует учитывать интересы общества, делая акцент на развитие науки и поддержку талантливой молодежи (социально-ответственный маркетинг). Определено, что только 34% респондентов постоянно взаимодействуют с сотрудниками других подразделений организации (интегрированный маркетинг). Большинство сотрудников, которые участвовали в опросе, сотрудничают с медицинскими учреждениями (54,3%) и поставщиками (51,4%). Наиболее продуктивные отно-

шения у респондентов сложились с оптовыми компаниями, медицинскими учреждениями, поставщиками и конечными покупателями (маркетинг взаимоотношений). Несмотря на то, что респонденты оценили отношения между компанией и ее основными внешними партнерами скорее положительно, тем не менее стоит работать в этом направлении.

Разработана модель холистического маркетинга для ее внедрения в деятельность фармацевтических компаний с целью обеспечения населения Украины доступными, эффективными и безопасными лекарственными средствами. Перспективным направлением дальнейших исследований является адаптация концепции холистического маркетинга к существующим реалиям фармацевтического рынка и разработка практических рекомендаций по использованию холистического подхода в построении маркетинговой стратегии.

N. V. Aliekperova [1] (https://orcid.org/0000-0001-9880-9542),
M. A. Gubar [2] (https://orcid.org/0000-0001-6588-0932),
N. M. Sakhnatska [1] (https://orcid.org/0000-0003-4693-4717)
[1] *Bogomolets National Medical University, Kyiv*
[2] *Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv*

RESEARCH ON THE USING OF THE HOLISTIC MARKETING CONCEPT IN THE ACTIVITY OF UKRAINIAN PHARMACEUTICAL COMPANY

Key words: holistic marketing, pharmaceutical company, relationship marketing,internal marketing,integrated marketing, socially responsible marketing

A B S T R A C T

A new marketing approach that allows pharmaceutical companies to successfully adapt to the changing external environment can be considered as a holistic marketing. This concept consists of interacting elements influences on the consumers'satisfaction in effective, safe and available pharmaceutical products.

The aim of the work is the analysis of application of the holistic marketing elements on the example of Ukrainian pharmaceutical manufacturing enterprise and the model development for this concept implementation in the activity of pharmaceutical companies.

Materials and methods: content analysis, survey method, logical and system analysis.

The research is conducted based on Ukrainian pharmaceutical manufacturing company– LLC «Yuria-Pharm». The survey of company`s employees on the use of holistic marketing elements has been carried out. According to the results, the vast majority of respondents are women from 25 to 44, with work experience in the company up to 5 years, with higher medical, pharmaceutical or economic education. As a rule, respondents hold senior positions in the different departments or directly involved in promotion of the company's products.According to results obtained, 91.4% respondents understand the values of the company, and 85.7% completely share them. Almost half of respondents suppose that company policy supports their leadership traits development (internal marketing). 68.6% employees sure that the company should take into account the interests of society, focusing on the development of scientific research and support of gifted youth (socially responsible marketing).It has determined that only 34% respondents are constantly interacting with other departments' employees (integrated marketing).The vast majority of employees cooperate with health facilities (54.3%) and suppliers (51.4%).The respondents have the most productive relations with wholesale companies, health facilities, suppliers and customers (relationship marketing).Respondents estimate relations between the company and its key stakeholders rather positively. Nevertheless, it is worth working in this direction.

The model of holistic marketing for its implementation in the activities of pharmaceutical companies for provision of the population in Ukraine with available, effective and safe medicines has been developed. The perspective direction of future research is the adaptation of the holistic marketing concept to the current realities of pharmaceutical market and the practical recommendations formulation regarding the holistic approach in the creation of a marketing strategy.

Електронна адреса для листування з авторами: sakhnatskaya@ukr.net
(Сахнацька Н. М.)

УДК 616.24-002-085.281.8-035:615.1:330.133.7:330.131.5:338.5
DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.04

С. О. СОЛОВЙОВ (https://orcid.org/0000-0003-2681-7417), канд. біол. наук, доцент,
В. В. ТРОХИМЧУК (https://orcid.org/0000-0001-9994-8931), д-р фарм. наук, проф.,
І. В. ДЗЮБЛИК (https://orcid.org/0000-0003-4320-8250), д-р мед. наук, проф.
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, вітаглутам, фармакоекономіка, моделювання

S. O. SOLOVIOV (https://orcid.org/0000-0003-2681-7417),
V. V. TROKHYMCHUK (https://orcid.org/0000-0001-9994-8931),
I. V. DZIUBLYK (https://orcid.org/0000-0003-4320-8250)
Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACOECONOMIC RESEARCH OF PHARMACOTHERAPY SCHEMES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH THE INCLUSION OF ANTIVIRAL DRUGS

Key words: community-acquired pneumonia, vitaglutam, pharmacoeconomics, modeling

Пневмонія на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. В Україні в структурі гострої і хронічної бронхолегеневої патології негоспітальні пневмонії (НП) стоять на першому місці: захворюваність дорослих на НП становить близько 500 на 100 тис. населення, а смертність – 10 на 100 тис. населення, констатуючи майже 2% летальних випадків. Ця патологія характеризується високою захворюваністю з тенденцією до подальшого зростання, зокрема і серед осіб молодого віку, а також збільшенням частоти затяжного перебігу захворювання, тривалою втратою працездатності, збільшенням кількості важких форм і загрозою розвитку ускладнень [1–4]. Відповідно до сучасних поглядів, основною і найчастішою причиною НП є бактеріальні збудники. Разом із тим, результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено займають друге місце в етіології НП [5]. На сьогодні з успіхом у комплексній терапії захворювань респіраторного тракту застосовують противірусну терапію, яка дає змогу зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень. Це підтверджується світовим і вітчизняним досвідом застосування противірусних препаратів як із прямим механізмом дії (засоби, що пригнічують різні стадії репродукції вірусу), так і з опосередкованим (через оптимізацію імунної відповіді). Основним вимогам до противірусного препарату повною мірою відповідає відносно новий противірусний препарат вітаглутам (торгова назва Інгавірин, J05AX за АТХ-класифікацією; реєстраційне посвідчення: UA/10409/01/01; Наказ МОЗ № 728 від 04. 04. 2019 р.), активний компонент якого – імідазолілетанамід пентандіової кислоти, є низькомолекулярним з’єднанням, аналогом природного пептидоаміну, що виділений із нервової тканини морського молюску *Aplysia californica*. У низці експериментальних досліджень показано інгібуючу дію вітаглутаму на репродукцію вірусів грипу А і В, парагрипу, аденовірусів, а також вірусів, які спричинюють респіраторно-синцитіальну інфекцію. Крім того, встановлено вплив цього препарату на показники неспецифічної імунної відповіді [6, 7].

Метою дослідження був фармакоекономічний аналіз додаткової противірусної фармакотерапії НП зі застосуванням вітаглутаму на основі математичного моделювання.

М а т е р і а л и   т а   м е т о д и   д о с л і д ж е н н я

В основі аналізу ефективності фармакотерапії НП із включенням вітаглутаму були ретроспективні дані 114 хворих із вірусно-бактеріальною НП середньотяжкого перебігу, у яких захворювання починалося з ГРВІ та через 4–7 днів ускладнювалося пневмонією. Всі вони були працівниками «закритого» колективу – спеціальної транспортної служби м. Чернігова. Особливість цього контингенту полягала в тому, що він був однорідним за статтю (чоловіки становили 100%). За віком пацієнти у досліджуваній вибірці мали такий розподіл: 78,07 ± 0,72% – у віковій групі 18–30 років; 13,16 ± 0,34% – у віковій групі 31–60 років; 8,77 ± 0,28% – у віковій групі > 60 років. Вибірка пацієнтів була однорідною за місцем знаходження та термінами виникнення захворювання. Об'єктом дослідження під час виконання фармакоекономічної оцінки надання фармацевтичної допомоги хворим НП були медичні карти стаціонарного хворого. Медичні карти відбиралися в хронологічній послідовності на підставі дати звернення за медичною допомогою, зазначеної в журналі реєстрації звернень за медичною допомогою та/або статистичних картах обліку звернень. Хворих методом рандомізації було розподілено на дві підгрупи залежно від технології емпіричної антимікробної хіміотерапії. У 1-ї основної підгрупи (48 пацієнтів) антибіотики поєднували з противірусним препаратом вітаглутамом, а у 2-ї, контрольної (66 пацієнтів) – використовували тільки антибактеріальну терапію. В обох підгрупах антибіотикотерапія була однаковою: приблизно половина хворих кожної підгрупи отримувала захищений амінопеніцилін (в/в), а інші – цефалоспорин III покоління (в/в або в/м). Кожен із цих антибіотиків поєднували з пероральним макролідом. Після стабілізації процесу (через 3–4 доби) цю антибіотикотерапію замінювали відповідно на пероральний прийом захищеного амінопеніциліну або цефалоспорину II покоління.

Таким чином, 26 (52,0%) особам 1-ї підгрупи і 29 (51,8%) – 2-ї підгрупи призначали внутрішньовенно амоксицилін/клавуланат (Аугментин, фірми «GSK», Велика Британія) у дозі 1,2 г 3 рази на добу впродовж 3–4 діб у комбінації з пероральною формою азитроміцину (Сумамед, фірми «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 год до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальна терапія була продовжена пероральною формою амоксициліну/клавуланату (Аугментин, фірми «GSK», Велика Британія) в дозі 1 000 мг 2 рази на добу незалежно від прийому їжі. Інші хворі 1-ї та 2-ї підгруп (відповідно, 49,1% та 48,5%) отримували парентерально (в/в або в/м) цефтриаксон (Цефтриаксон, фірми «Дарниця», Україна) у дозі 2 г 1 раз на добу впродовж 3–4 діб у комбінації з пероральною формою азитроміцину (Сумамед, фірми «Тева», Ізраїль) у дозі 500 мг 1 раз на добу за 1,5 год до прийому їжі протягом 3 діб. Після цього антибактеріальна терапія була продовжена пероральною формою цефуроксиму аксетилу (Зіннат, фірми «GSK», Велика Британія) у дозі 500 мг 2 рази на добу під час прийому їжі. Хворим першої підгрупи додатково до антибактеріальної терапії з першого дня лікування призначали емпірично (до отримання результатів вірусологічного дослідження) вітаглутам у дозі 90 мг 1 раз на добу незалежно від прийому їжі протягом 5–7 діб (в середньому 5,3 доби).

До кожної однорідної за певними ознаками групи пацієнтів пропонувалося застосування фармакоекономічної моделі на основі аналізу «вартості захворювання», який є базовим методом фармакоекономічної оцінки [8–11] і враховує ефективність проведеної фармакотерапії, уособлену у досягненні одужання з використанням різних технологій фармакотерапії при наявності і відсутності вірусної інфекції.

За запропонованим підходом очікувані витрати EC_A при виборі базової технології фармакотерапії (фармакотерапія А) визначаються як:

$$EC_A = D_A\overline{C} \ , \tag{1}$$

де D_A – тривалість перебування в лікарні (тривалість інфекційного захворювання) залежно від обраної технології фармакотерапії A;

$\overline{C}$ – середні витрати одного дня базисної терапії.

Додаткові витрати C_T при включенні досліджуваного фармацевтичного препарату в схему фармакотерапії мали бути збалансовані досягненням рівня ефективності, що виражається в зменшенні днів госпіталізації з урахуванням середніх витрат $\overline{C}$ на один день базисної терапії. Тоді очікувані витрати EC_B при виборі альтернативної технології фармакотерапії (фармакотерапія B) може бути визначено як зважена величина для двох випадків (вірусна інфекція відсутня або присутня), з урахуванням відповідних ймовірностей їх виникнення:

$$EC_B = D_B\overline{C} + C_T \ , \tag{2}$$

де D_B – тривалість перебування в лікарні (тривалість інфекційного захворювання) залежно від обраної технології фармакотерапії B;

$\overline{C}$ – середні витрати одного дня базисної терапії;

C_T – витрати на додаткову терапію (у випадку альтернативної технології фармакотерапії B).

Наступним кроком є визначення критеріїв порівняльного вибору кожної з альтернатив. Просте перетворення правила прийняття рішень щодо витрат дає змогу отримати універсальний фармакоекономічний критерій, за яким визначається раціональність впровадження нової технології фармакотерапії. Цей критерій є повністю еквівалентними стандартним правилам з точки зору фармакоекономіки, але має перевагу в тому, що однозначно визначає можливість прийняття рішення тільки в площині витрат. Використовуючи такий підхід, можливо уникнути деяких проблем, що виникають при визначенні коефіцієнту ефективності витрат, оскільки простіше розрахувати криві прийнятності, використовуючи тільки загальні витрати, ніж розподіли витрат і ефективності. Технологія фармакотерапії B домінує відносно технології фармакотерапії A, якщо очікувані витрати на технологію фармакотерапії B є меншими за відповідні очікувані витрати у разі застосування технології фармакотерапії A:

$$Ec_B < Ec_A \tag{3}$$

$$D_B \cdot \overline{C} + C_T < D_A \cdot \overline{C} \ . \tag{4}$$

Із виразу (4) можливо вивести універсальний фармакоекономічний критерій включення противірусного препарату в схему фармакотерапії хворих із НП. Отже, це буде доцільним, якщо відношення витрат на додаткову фармакотерапію та середніх витрат одного дня базисної терапії буде меншим за різницю очікуваної кількості днів госпіталізації у разі застосування технології фармакотерапії A та B, відповідно (граничні відносні витрати):

$$\frac{c_T}{\overline{C}} < D_A - D_B \ . \tag{5}$$

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена фармакотерапія сприяла досягненню позитивних результатів для обох альтернатив. Водночас термін досягнення позитивних результатів в обох групах достовірно відрізнявся. Так, в основній групі він становив 14,6 ± 0,6 днів, а в контрольній – 16,8 ± 0,9 днів (рис. 1).

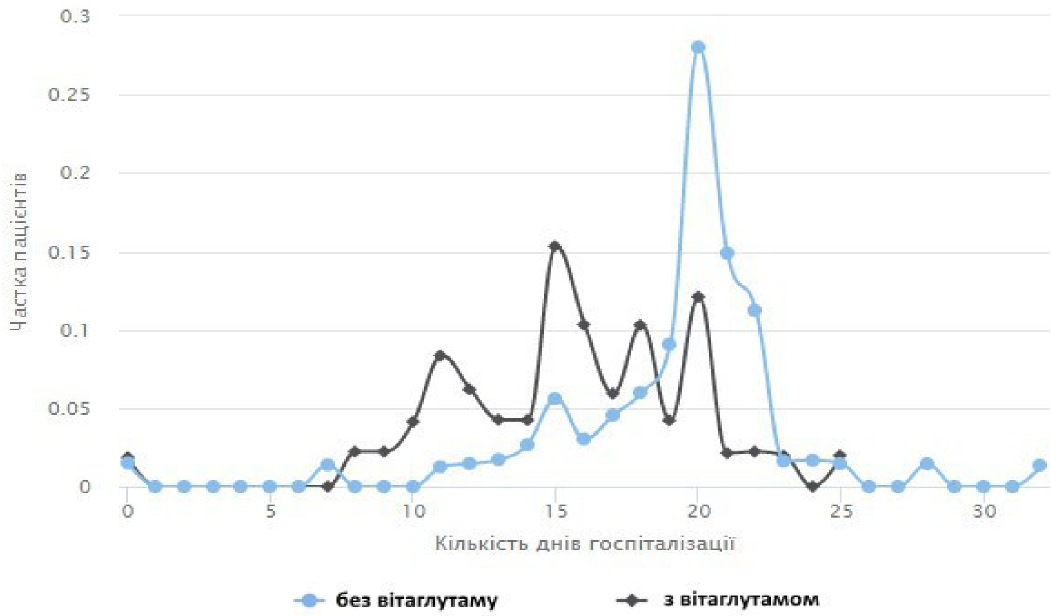


Рис 1. **Розподіл днів госпіталізації в обох досліджуваних групах пацієнтів із НП (без застосування вітаглутаму – D_A, зі застосуванням вітаглутаму – D_B)**

Оскільки дні госпіталізації для обох груп пацієнтів є випадковими величинами, доцільним було проведення ймовірнісного моделювання з генерацією 1 000 випадкових пар D_A та D_B та їх різниці в Microsoft Excel відповідно до їх розподілів за ретроспективними даними (рис. 1). Результати моделювання свідчать, що серед 27% симуляцій граничне значення відносних витрат $\frac{C_T}{\bar{C}}$ буде негативним – абсолютне домінування базисної технології фармакотерапії. Проте, для 73% змодельованих результатів було визначено позитивне граничне значення відносних витрат із очікуваним значенням – 3,55 (рис. 2). Це означає, що в середньому застосування вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії для хворих із НП є обґрунтованим, якщо витрати на додаткову фармакотерапію (C_T) не перевищуватимуть величину, що у 3,5 раза більша за витрати на один день базисної терапії $\bar{C}$.

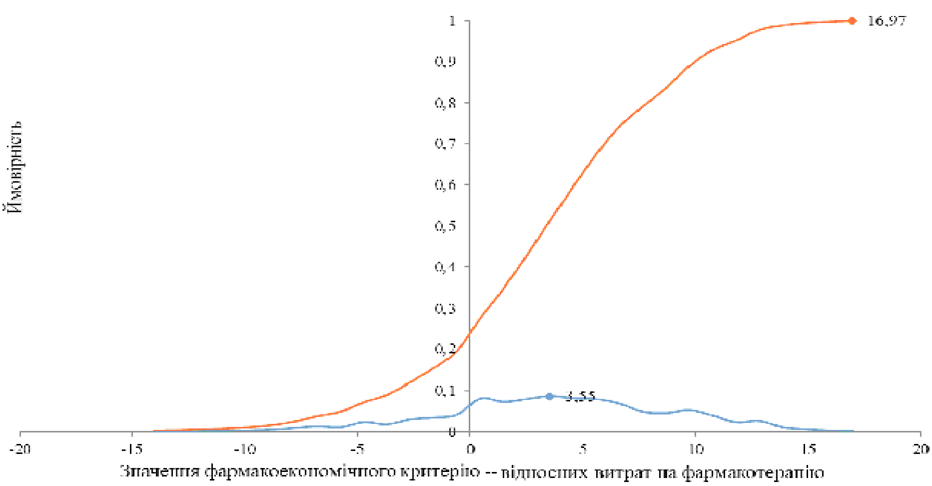


Рис 2. **Функція ймовірності граничного відношення витрат – фармакоекономічний критерій включення противірусного препарату в схему фармакотерапії хворих із НП**

Висновки

1. Основу фармакотерапії хворих із НП має становити антибактеріальна терапія, завжди емпірична і диференційована залежно від тяжкості захворювання, наявності супутньої патології та попереднього прийому антибактеріальних засобів. Разом із тим, результати виконаних за останні роки досліджень переконливо свідчать про раціональність включення противірусних препаратів у схему фармакотерапії хворих із НП.

2. Запропоновано метод прийняття рішення щодо вибору раціональної технології фармакотерапії НП на основі посиленого математичним моделюванням фармакоекономічного аналізу «вартості захворювання», який є базовим методом економічної оцінки і враховує ефективність проведеної фармакотерапії.

3. Фармакоекономічне моделювання засвідчило, що застосування вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії НП є обґрунтованим, якщо витрати на додаткову противірусну фармакотерапію будуть меншими за витрати на один день базисної терапії, збільшені в 3,5 раза.

Список використаної літератури

1. *Декун Т. Ю., Соколова І. Є., Ювко А. В. та ін.* Етіологічні особливості негоспітальної пневмонії у хворих різних вікових груп // Вісн. проблем біології і медицини. – 2017. – Вип. 2. – С. 241–245.

2. *Фещенко Ю. І., Голубовська О. А., Гончаров К. А. та ін.* Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (проект клінічних настанов) // Укр. пульмонол. журн. – 2012. – № 4. – С. 5–17.

3. *Musher D. M., Thorner A. R.* Community-acquired pneumonia // New Engl. J. Med. – 2014. – № 371. – С. 1619–1628. https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885

4. *Wunderink R. G., Waterer G. W.* Clinical practice. Community-acquired pneumonia // New Engl. J. Med. – 2014. – N 370. – P. 543. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214869

5. *Дзюблик О. Я., Дзюблик І. В., Сухін Р. Є.* Спектр вірусних збудників у хворих на негоспітальну пневмонію // Укр. пульмонол. журн. – 2010. – № 1. – С. 27–30.

6. *Дзюблик О. Я.* Негоспітальні інфекції нижніх дихальних шляхів. – Вінниця: ТОВ «Меркк'юрі-Поділля». – 2016. – 255 с.

7. *Дзюблик Я. О., Слєсаренко О. П.* Оптимізація антимікробної хіміотерапії у хворих на негоспітальну пневмонію вірусно-бактеріальної етіології // Укр. пульмонол. журн. – 2013. – № 4. – С. 19–24.

8. *Соловйов С. О., Дзюблик І. В., Заліська О. М., Сахно Г. О.* Аналітичне обґрунтування включення противірусного препарату в схему лікування пацієнтів з підозрою на гостре вірусне захворювання // Аннали Мечниковського інституту. – 2016. – № 4. – С. 18–26.

9. *Піняжко О. Б., Заліська О. М.* Теоретичні основи і напрями використання мультикритеріального аналізу рішень у фармацевтичній галузі України відповідно до європейського вектору реформування // Фармац. часопис. – 2015. – № 2. –С. 119–123. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760

10. *Заліська О. М.* Фармакоекономіка і раціональне використання ліків. Навч. посіб. для провізорів-інтернів та провізорів-слухачів закл. (ф-тів) післядиплом. освіти / За ред. *Б. Л. Парновського*; Львів. нац. мед. ун-т ім. Данила Галицького. – Львів: Афіша, 2014. – 250 с.

11. *Піняжко О. Б., Заліська О. М.* Методичні підходи до проведення оцінки технологій охорони здоров'я в Україні на основі європейської моделі // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2015. – Т. 1, № 2. – С. 44–54.

References

1. *Dekun T. Yu., Sokolova I. Ye., Yuvko A. V. ta in.* Etiolohichni osoblyvosti nehospital′noyi pnevmoniyi u khvorykh riznykh vikovykh hrup // Visn. problem biolohiyi i medytsyny. – 2017. – Vip. 2. – S. 241–245.

2. *Feshchenko Yu. I., Holubovs'ka O. A., Honcharov K. A. ta in.* Nehospital′na pnevmoniya u doroslykh osib: etiolohiya, patohenez, klasyfikatsiya, diahnostyka, antybakterial′na terapiya (proekt klinichnykh nastanov) // Ukr. pul′monol. Zhur. – 2012. – № 4. – S. 5–17.

3. *Musher D. M., Thorner A. R.* Community-acquired pneumonia // New Engl. J. Med. – 2014. – № 371. – С. 1619–1628. https://doi.org/10.1056/NEJMra1312885

4. *Wunderink R. G., Waterer G. W.* Clinical practice. Community-acquired pneumonia // N Engl. J. Med. – 2014. – N 370. – P. 543. https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214869

5. *Dzyublyk, O. Ya.* Spektr virusnykh zbudnykiv u khvorykh na nehospital′nu pnevmoniyu // Ukr. pul′monol. Zhurn. – 2010. – № 1. – S. 27–30.

6. *Dzyublyk O. Ya.* Nehospital′ni infektsiyi nyzhnikh dykhal′nykh shlyakhiv. – Vinnytsya: «Merkk'yuri-Podillya». – 2016.– 255 s.

7. *Dzyublyk Ya. O., Slyesarenko O. P.* Optymizatsiya antymikrobnoyi khimioterapiyi u khvorykh na nehospital'nu pnevmoniyu virusno-bakterial'noyi etiolohiyi // Ukr. pul'monol. Zhurn. – 2013. – № 4. – S. 19–24.

8. *Soloviov S. O., Dzyublyk I. V., Zalis'ka O. M., Sakhno H. O.* Analitychne obgruntuvannya vklyuchennya protyvirusnoho preparatu v skhemu likuvannya patsiyentiv z pidozroyu na hostre virusne zakhvoryuvannya // Annaly Mechnykovs'koho instytutu. – 2016. – № 4. – S. 18–26.

9. *Pinyazhko O. B., Zalis'ka O. M.* Teoretychni osnovy i napryamy vykorystannya mul'tykryterial'noho analizu rishen' u farmatsevtychniy haluzi Ukrayiny vidpovidno do yevropeys'koho vektora reformuvannya // Farmats. Chasopys. 2015. – № 2. – C. 119–123. https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.2.4760

10. *Zalis'ka O. M., Parnovs'ky B. L.* Farmakoekonomika i ratsional'ne vykorystannya likiv. Navch. posib. dlya provizoriv-interniv ta provizoriv-slukhachiv zakl. (f-tiv) pislyadyplom. osvity. – L'viv: Afisha, 2014. – 250 s.

11. *Pinyazhko O. B., Zalis'ka O. M.* Metodychni pidkhody do provedennya otsinky tekhnolohiy okhorony zdorov"ya v Ukrayini na osnovi yevropeys'koyi modeli // Sotsial'na farmatsiya v okhoroni zdorov"ya. – 2015. – T. 1, № 2. – S. 44–54.

Надійшла до редакції 5 січня 2020 р.
Прийнято до друку 21 січня 2020 р.

С. О. Соловйов (https://orcid.org/0000-0003-2681-7417),
В. В. Трохимчук (https://orcid.org/0000-0001-9994-8931),
І. В. Дзюблик (https://orcid.org/0000-0003-4320-8250)
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПІЇ НЕГОСПІТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ ІЗ ВКЛЮЧЕННЯМ ПРОТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, вітаглутам, фармакоекономіка, моделювання

А Н О Т А Ц І Я

Пневмонія на початку XXI століття залишається важливою медико-соціальною проблемою. В Україні в структурі гострої і хронічної бронхолегеневої патології негоспітальні пневмонії стоять на першому місці. Відповідно до сучасних поглядів, основною і найчастішою причиною негоспітальної пневмонії є бактеріальні збудники. Разом з тим, результати проведених за останні роки численних мікробіологічних досліджень переконливо свідчать про те, що віруси впевнено займають друге місце в етіології негоспітальних пневмоній. На сьогодні з успіхом у комплексній терапії захворювань респіраторного тракту застосовують противірусну терапію, яка дає змогу зменшити тяжкість перебігу захворювання та мінімізувати ризик розвитку ускладнень.

Мета роботи – фармакоекономічний аналіз додаткової противірусної фармакотерапії негоспітальної пневмонії зі застосуванням вітаглутаму на основі математичного моделювання.

В основі аналізу ефективності фармакотерапії з включенням вітаглутаму були ретроспективні дані 114 хворих із вірусно-бактеріальною негоспітальною пневмонією середньотяжкого перебігу. Хворих методом рандомізації було розподілено на дві підгрупи залежно від технології емпіричної антимікробної хіміотерапії. У 1-ї основної підгрупі (48 пацієнтів) антибіотикотерапію поєднували з противірусним препаратом вітаглутамом, а у 2-ї, контрольної, (66 пацієнтів) – використовували тільки антибактеріальну терапію. Для кожної однорідної за певними ознаками групи пацієнтів пропонували застосування фармакоекономічної моделі на основі аналізу «вартості захворювання», який є базовим методом фармакоекономічної оцінки і враховує ефективність проведеної фармакотерапії, усоблену у досягненні одужання з використанням різних технологій фармакотерапії при наявності і відсутності вірусної інфекції.

Аналіз результатів клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень свідчить, що проведена фармакотерапія сприяла досягненню позитивних результатів для обох альтернатив. Водночас термін досягнення позитивних результатів в обох групах пацієнтів достовірно відрізнявся. Фармакоекономічне моделювання для когорти з 1 000 умовних пацієнтів із негоспітальною пневмонією засвідчило, що у 27% випадків буде домінуючою стратегія невключення вітаглутаму в схему фармакотерапії хворих із негоспітальною пневмонією. Проте, для 73% змодельованих результатів було визначено граничне співвідношення витрат – 16,97, а середнє – 3,55. Це означає, що в середньому застосування вітаглутаму як додаткової противірусної фармакотерапії є обґрунтованим, якщо витрати на додаткову противірусну фармакотерапію будуть менші за величину, що у 3,5 раза перевищує витрати на один день базисної терапії. Виконані за останні роки дослідження переконливо свідчать про раціональність включення противірусних препаратів у схему фармакотерапії хворих із негоспітальною пневмонією.

С. А. Соловьев (https://orcid.org/0000-0003-2681-7417),
В. В. Трохимчук (https://orcid.org/0000-0001-9994-8931),
И. В. Дзюблик (https://orcid.org/0000-0003-4320-8250)
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ СХЕМ ФАРМАКОТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ С ВКЛЮЧЕНИЕМ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Ключевые слова: внебольничная пневмония, витаглутам, фармакоэкономика, моделирование

А Н Н О Т А Ц И Я

Пневмония в начале XXI века остается важной медико-социальной проблемой. В Украине в структуре острой и хронической бронхолегочной патологии внебольничные пневмонии стоят на первом месте. Согласно современным воззрениям, основной и наиболее частой причиной внебольничных пневмоний являются бактериальные возбудители. Вместе с тем, результаты проведенных за последние годы многочисленных микробиологических исследований убедительно говорят о том, что вирусы уверенно занимают второе место в этиологии внебольничных пневмоний. Сегодня с успехом в комплексной терапии заболеваний респираторного тракта применяют противовирусную терапию, которая позволяет уменьшить тяжесть течения заболевания и минимизировать риск развития осложнений.

Цель роботы – фармакоэкономический анализ на основе математического моделирования дополнительной противовирусной фармакотерапии внебольничной пневмонии с применением витаглутама.

В основе анализа эффективности фармакотерапии с включением витаглутама были ретроспективные данные 114 больных с вирусно-бактериальной внебольничной пневмонией среднетяжелого течения. Больные методом рандомизации были разделены на две подгруппы в зависимости от технологии эмпирической антимикробной химиотерапии. В 1-й основной подгруппе (48 пациентов) антибиотикотерапию сочетали с противовирусным препаратом витаглутамом, а во 2-й, контрольной (66 пациентов) – использовали только антибактериальную терапию. Для каждой однородной по определенным признакам группы пациентов предлагали применение фармакоэкономической модели на основе анализа «стоимости заболевания», которая является базовым методом фармакоэкономической оценки и учитывает эффективность проведенной фармакотерапии, выраженную в достижении выздоровления с использованием различных технологий фармакотерапии при наличии и отсутствии вирусной инфекции.

Анализ результатов клинико-лабораторных и рентгенологических исследований показал, что проведенная фармакотерапия способствовала достижению положительных результатов для обеих альтернатив. В то же время срок достижения положительных результатов в обеих группах пациентов достоверно отличался. Проведенное фармакоэкономическое моделирование для когорты из 1 000 условных пациентов с внебольничной пневмонией показало, что в 27% случаев будет доминирующей стратегия невключения витаглутама в схему фармакотерапии больных с внебольничной пневмонией. Однако для 73% смоделированных результатов было определено предельное соотношение затрат – 16,97, а среднее – 3,55. Это означает, что в среднем применение витаглутама в качестве дополнительной противовирусной фармакотерапии является обоснованным, если расходы на дополнительную противовирусную фармакотерапию будут меньше величины, которая в 3,5 раза превышает расходы на один день базисной терапии. Проведенные за последние годы исследования убедительно свидетельствуют о рациональности включения противовирусных препаратов в схему фармакотерапии больных с внебольничной пневмонией.

S. O. Soloviov (https://orcid.org/0000-0003-2681-7417),
V. V. Trokhymchuk (https://orcid.org/0000-0001-9994-8931),
I. V. Dziublyk (https://orcid.org/0000-0003-4320-8250)
Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education, Kyiv

PHARMACOECONOMIC RESEARCH OF PHARMACOTHERAPY SCHEMES OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH THE INCLUSION OF ANTIVIRAL DRUGS

Key words: community-acquired pneumonia, vitaglutam, pharmacoeconomics, modeling

A B S T R A C T

In the early 21st century, pneumonia remains an important medical and social problem. In Ukraine, within the structure of acute and chronic bronchopulmonary pathologies, community-acquired pneumonia (CAP) is at the forefront. According to contemporary views, the main and most common cause of CAP is bacterial pathogens. Meanwhile, the outcomes of numerous microbiological studies carried out in recent years strongly suggest that viruses definitely rank second in the etiology of CAP. Today, as the complex therapy of respiratory tract diseases proved to be successful, antiviral therapy is used, allowing to reduce the severity of the disease and to minimize the risk of complications.

Goal – pharmacoeconomic analysis of additional antiviral pharmacotherapy of CAP with the use of vitaglutam based on mathematical modeling.

The efficacy analysis of pharmacotherapy with the inclusion of vitaglutam was based on the retrospective data of 114 patients with viral-bacterial moderate-flow CAP. Patients were randomly assigned to two subgroups depending on the technology of empirical antimicrobial chemotherapy. In the 1st main subgroup (48 patients), antibiotic therapy was combined with the vitaglutam antiviral drug, whereas in the 2nd control group (66 patients) only antibacterial therapy was used. For each homogeneous group of patients, the application of a pharmacoeconomic model based on a «cost of disease» analysis was proposed, which is a basic method of pharmacoeconomic assessment and takes into account the efficiency of the conducted pharmacotherapy, expressed in the achievement of recovery using various technologies of pharmacotherapy in the presence and absence of a viral infection.

Analysis of the results of clinical, and laboratory, and radiological studies showed that pharmacotherapy contributed to the positive results for both options. Meanwhile, time to achieve positive results in both groups of patients was significantly different. Pharmacoeconomic modeling, conducted for a group of 1000 simulated patients with CAP, revealed that in 27% of cases the strategy of non-inclusion of vitaglutam in pharmacotherapy scheme for patients with CAP will be dominant. However, for 73% of the simulated results, a maximum cost ratio of 16.97 was established, with an average value being 3.55. Thus, on average, the use of vitaglutam as additional antiviral pharmacotherapy is reasonable if the cost of additional antiviral pharmacotherapy is less than 3.5 times the cost per day of baseline therapy. Studies conducted in recent years have convincingly demonstrated the rationality of antiviral drugs inclusion in the pharmacotherapy scheme for patients with CAP.

Електронна адреса для листування з авторами: solovyov.nmape@gmail.com
(Соловйов С. О.)

УДК 615.453.6:615.22 DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.05

Н. С. БЕГЕЙ (https://orcid.org/0000-0003-3913-6266),
О. В. ТРИГУБЧАК (https://orcid.org/0000-0001-9140-3064), канд. фарм. наук, доцент
АТ «Фармак», м. Київ

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

Ключові слова: допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники, дисперсійний аналіз, ранжовані ряди переваг

N. S. Behei (https://orcid.org/0000-0003-3913-6266),
O. V. Tryhubchak (https://orcid.org/0000-0001-9140-3064)
Farmak JSC, Kyiv

PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCHES FOR DEVELOPMENT OF TABLETS COMPOSITION WITH AMLODIPIN AND ENALAPRIL

Key words: excipients, pharmaco-technological parameters, dispersion analysis, ranked rows of benefits

В Україні відзначається один із найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі, що становить 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 населення.

Відповідно до інформаційного бюлетеня ВООЗ, однією з 10 провідних причин смерті у світі є артеріальна гіпертензія (1,1 млн. осіб) і ця кількість із кожним роком збільшується [3].

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують препарати, що діють на ренін-ангіотензинову систему, сечогінні препарати, блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію та периферичні вазодилататори, які відрізняються дозою, діючою речовиною та механізмом дії [7].

У більшості випадків монотерапія є неефективною, тому потребує поєднання декількох речовин із різних фармакотерапевтичних груп. У схеми лікування артеріальної гіпертензії найчастіше включають еналаприл. Він блокує перетворення ангіотензину I на ангіотензин II, що призводить до пригнічення активності ренін-ангіотензинової системи, крім цього, зменшується вивільнення норадреналіну, збільшується утворення брадикініну та вазодилатуючих простагландинів, сповільнюється вивільнення альдостерону та покращується нирковий кровообіг (зменшується затримка натрію) [5]. Одним із найчастіше призначуваних препаратів є амлодипін, належить до дигідропіридинів 3-го покоління і має найбільш універсальний механізм дії в області кальцієвих каналів клітинних мембран. Незважаючи на загальний механізм дії антагоністів кальцію – блокування повільних кальцієвих каналів L-типу в клітинах гладеньких м'язів судинної стінки і кардіоміоцитах, амлодипін має переваги щодо впливу на кальцієві канали і зв'язується не тільки з дигідропіридиновими місцями зв'язування («рецепторами»), а й із «рецепторами», чутливими до інших недигідропіридинових антагоністів кальцію [6]. Тому доцільним є розроблення комбінованих таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Метою цієї роботи було вивчити вплив допоміжних речовин (ДР) на фармакотехнологічні показники (ФТП) напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Матеріали та методи дослідження

У ході роботи використовували еналаприлу малеат фірми Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd (Китай) та амлодипін бесилат фірми Anek Prayog (Індія). Досліджувані ДР згрупували у 6 факторів за функціональним призначенням (табл. 1).

Таблиця 1

Фактори та їх рівні, що вивчали під час розроблення таблеток амлодипіну з еналаприлом

Фактор	Рівень фактора
A – наповнюючі речовини	a_1 – МКЦ 101 a_2 – сахароза a_3 – кальцію гідрофосфат a_4 – крохмаль кукурудзяний a_5 – крохмаль прежелатинозований
B – розпушуючі речовини	b_1 – натрію кроскармелоза b_2 – повідон К 17 b_3 – повідон XL-10 b_4 – натрію крохмаль гліколят b_5 – крохмаль картопляний
C – зв'язуючі речовини	c_1 – крохмаль прежелатинізований c_2 – макрогол 20 c_3 – повідон К 17 c_4 – повідон К 30 c_5 – гіпромелоза Е 5
D – ковзні речовини	d_1 – аеросил 200 d_2 – аероперл 300 d_3 – тальк d_4 – неусілін US-2 d_5 – аеросил+тальк (1:1)
E – змащувальні речовини	e_1 – магнію стеарат e_2 – кальцію стеарат e_3 – кислота стеаринова e_4 – натрію стеарилфумарат e_5 – ПЕГ 4000
F – стабілізуючі речовини	f_1 – натрію гідрокарбонат f_2 – кислота малеїнова f_3 – кислота лимонна f_4 – магнію карбонат f_5 – кислота молочна

Для реалізації експерименту використовували метод математичного планування на основі гіпер-греко-латинського квадрату другого порядку [4]. План експерименту наведено у табл. 2.

Отримання таблеток здійснювали методом пресування з попередньою вологою грануляцією [2].

У грануляті досліджували втрату в масі під час висушування [1]. Таблетну масу випробовували згідно з фармакопейними методиками за показниками – насипна густина, густина після ущільнення, текучість, кут відкосу [8]. Для таблеток визначали такі ФТП: однорідність маси, стійкість таблеток до роздавлювання, стираність та розпадання. Методики дослідження описано у Державній фармакопеї України [8].

Експериментальні результати піддавали дисперсійному аналізу, на основі якого будували ранжовані ряди переваг і робили висновки про вплив ДР на ФТП.

Результати дослідження та обговорення

Результати дослідження ФТП напівпродуктів та таблеток наведено в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження ФТП напівпродуктів та таблеток амлодипіну з еналаприлом

	A	B	C	D	E	F	y_1	y_1’	y_2	y_2’	y_3	y_3’	y_4	y_4’	y_5	y_5’	y_6	y_6’	y_7	y_7’	y_8	y_8’	y_9	y_9’	y_{10}	y_{10}’
1	a_1	b_1	c_1	d_1	e_1	f_1	2,57	2,35	0,259	0,267	0,331	0,332	45,8	49,3	46,1	45,8	5	5	1,69	1,73	202,6	273,2	0,02	0,02	11,25	11,82
2	a_1	b_2	c_2	d_2	e_2	f_2	0,52	0,92	0,323	0,318	0,416	0,407	36,5	36,0	44,1	42,1	5	4	1,28	1,93	218,7	221,4	0,01	0,02	48,00	45,00
3	a_1	b_3	c_3	d_3	e_3	f_3	2,73	2,22	0,310	0,319	0,385	0,385	27,3	30,1	41,0	42,9	5	4	0,69	0,79	199,5	249,4	0,02	0,05	35,00	32,00
4	a_1	b_4	c_4	d_4	e_4	f_4	2,80	3,03	0,263	0,274	0,332	0,331	28,0	31,6	41,5	39,3	5	4	0,89	0,85	204,8	251,4	0,04	0,19	60,00	60,00
5	a_1	b_5	c_5	d_5	e_5	f_5	0,56	0,77	0,305	0,294	0,381	0,362	33,6	38,3	44,3	43,7	5	5	0,87	0,72	170,2	168,8	0,04	0,01	37,00	40,00
6	a_2	b_1	c_2	d_3	e_4	f_5	0,99	1,08	0,518	0,512	0,631	0,634	16,0	17,1	43,0	41,6	4	4	1,05	0,92	140,0	150,0	0,23	0,25	10,00	12,00
7	a_2	b_2	c_3	d_4	e_5	f_1	0,76	0,98	0,704	0,698	0,808	0,786	8,3	8,2	39,6	39,0	4	4	2,22	2,01	146,8	139,1	0,27	0,26	4,98	5,10
8	a_2	b_3	c_4	d_5	e_1	f_2	0,61	0,53	0,620	0,618	0,704	0,701	10,3	10,8	38,4	38,3	5	5	0,94	0,62	127,2	126,4	0,28	0,31	7,30	7,75
9	a_2	b_4	c_5	d_1	e_2	f_3	0,96	0,96	0,545	0,538	0,635	0,626	11,8	11,4	39,9	41,4	5	5	1,13	1,00	144,8	144,1	0,32	0,31	8,12	8,37
10	a_2	b_5	c_1	d_2	e_3	f_4	1,59	1,44	0,633	0,667	0,736	0,729	8,5	7,6	38,9	39,9	2	2	3,89	4,16	63,5	63,5	1,62	1,80	5,03	5,10
11	a_3	b_1	c_3	d_5	e_2	f_4	1,22	1,36	0,711	0,726	0,853	0,849	9,3	9,7	38,6	39,5	4	5	0,49	0,47	81,6	81,7	0,16	0,18	9,48	9,67
12	a_3	b_2	c_4	d_1	e_3	f_5	2,89	2,41	0,791	0,780	0,914	0,907	10,0	9,8	37,9	39,0	4	5	0,5	0,73	75,5	74,9	0,21	0,22	60,00	60,00
13	a_3	b_3	c_5	d_2	e_4	f_1	1,39	1,25	0,664	0,662	0,796	0,781	8,3	8,2	40,8	39,6	4	5	1,02	1,04	149,6	146,8	0,09	0,13	6,10	6,37
14	a_3	b_4	c_1	d_3	e_5	f_2	0,51	0,81	0,685	0,672	0,818	0,823	7,9	8,0	39,1	39,9	4	5	0,87	1,1	104,5	105,4	0,18	0,15	2,63	2,77
15	a_3	b_5	c_2	d_4	e_1	f_3	1,00	1,27	0,780	0,779	0,927	0,925	8,2	8,5	40,1	38,5	4	5	0,46	0,56	56,6	57,8	0,25	0,24	28,33	24,18
16	a_4	b_1	c_4	d_2	e_5	f_3	1,81	2,02	0,516	0,516	0,678	0,669	26,3	26,1	42,9	43,7	4	4	0,84	1,14	18,9	18,5	2,85	2,30	3,17	2,72
17	a_4	b_2	c_5	d_3	e_1	f_4	2,43	1,96	0,491	0,509	0,616	0,610	23,9	27,7	41,6	41,4	4	4	0,71	1,13	11,4	11,7	4,25	4,58	8,63	9,90
18	a_4	b_3	c_1	d_4	e_2	f_5	2,34	1,69	0,490	0,472	0,626	0,607	29,2	28,6	41,0	40,3	2	3	1,6	1,6	10,0	10,0	7,76	6,84	1,05	1,15
19	a_4	b_4	c_2	d_5	e_3	f_1	2,57	2,59	0,567	0,562	0,668	0,656	33,2	34,4	41,1	41,5	3	3	0,43	0,54	19,0	18,7	1,81	1,22	1,37	1,43
20	a_4	b_5	c_3	d_1	e_4	f_2	2,49	2,61	0,427	0,428	0,502	0,501	25,7	25,8	44,8	43,3	4	5	1,21	1,52	17,7	17,8	3,84	3,84	2,98	3,22
21	a_5	b_1	c_5	d_4	e_3	f_2	2,00	1,75	0,574	0,582	0,672	0,686	12,3	11,7	41,1	43,8	3	3	0,99	1,05	21,2	20,0	1,24	1,85	6,70	6,75
22	a_5	b_2	c_1	d_5	e_4	f_3	1,77	1,91	0,531	0,532	0,593	0,595	12,2	12,8	41,3	41,6	4	4	1,11	1,12	26,5	26,4	0,77	0,75	9,70	10,67
23	a_5	b_3	c_2	d_1	e_5	f_4	1,18	1,57	0,602	0,603	0,690	0,687	16,6	14,1	39,6	40,3	3	3	0,82	1,05	10,0	10,0	4,90	4,83	2,23	2,60
24	a_5	b_4	c_3	d_2	e_1	f_5	2,49	2,44	0,588	0,606	0,682	0,683	11,2	11,0	42,4	39,3	4	4	1,08	0,81	17,0	17,7	1,89	1,80	4,17	4,25
25	a_5	b_5	c_4	d_3	e_2	f_1	1,11	1,77	0,640	0,672	0,755	0,773	10,4	10,0	43,7	42,6	2	3	1,96	1,16	10,0	10,0	9,44	7,97	2,78	3,15

П р и м і т к и: y_1 і y_1’ – втрата в масі під час висушування грануляту першої і другої серії, %; y_2 і y_2’ – насипна густина таблетної маси першої і другої серії, г/мл; y_3 і y_3’ – густина після ущільнення таблетної маси першої і другої серії, г/мл; y_4 і y_4’ – текучість таблетної маси першої і другої серії, с/100 г; y_5 і y_5’ – кут природнього укосу таблетної маси першої і другої серії, °; y_6 і y_6’ – зовнішній вигляд таблеток першої і другої серії, бали; y_7 і y_7’ – однорідність маси першої і другої серії, %; y_8 і y_8’ – стійкість таблеток до роздавлювання першої і другої серії, Н; y_9 і y_9’ – стираність першої і другої серії, %; y_{10} і y_{10}’ – розпадання першої і другої серії, хв.

Під час статистичного оброблення експериментальних даних встановлено, що групи досліджуваних речовин впливають на результати втрати в масі під час висушування гранулятів таким чином: A > C > F > B.

Експериментальні результати підтверджують, що серед наповнювачів сахароза забезпечує цей показник на рівні 0,99%. Гранулят, до складу якого входив кальцію гідрофосфат, мав середню втрату в масі під час висушування 1,41%. Гранулят із крохмалем прежелатинозованим характеризувався значенням 1,80%, МКЦ 101 – 1,85%, а крохмалем кукурудзяним – 2,25%.

За результатами дисперсійного аналізу вплив зв'язуючих речовин на втрату в масі під час висушування можна представити у вигляді такої нерівності: макрогол 20 (1,37%) > гіпромелоза Е 5 (1,40%) > крохмаль прежелатинізований (1,70%) > повідон К 30 (1,90%) > повідон К 17 (1,93%).

При оцінюванні впливу стабілізуючих речовин на втрату в масі під час висушування встановлена така послідовність: кислота малеїнова (1,28%) > кислота лимонна (1,67%) > натрію гідрокарбонат (1,73%) > кислота молочна (1,77%) > магнію карбонат (1,86%). Це свідчить про переваги кислоти малеїнової.

Ранжований ряд переваг розпушувачів для втрати в масі під час висушування має вигляд: b_5 (1,46%) > b_3 (1,55%) > b_2 (1,66%) > b_1 (1,72%) > b_4 (1,92%). Це свідчить про переваги крохмалю картопляного.

Результати статистичної обробки даних дослідження насипної густини показали статистичну значущість усіх вивчених факторів у такій послідовності: A > E > C > B > F > D.

Ряд переваг для фактора А (наповнюючі речовини) має вигляд: кальцію гідрофосфат > сахароза > крохмаль прежелатинозований > крохмаль кукурудзяний > МКЦ 101 (рис. 1).

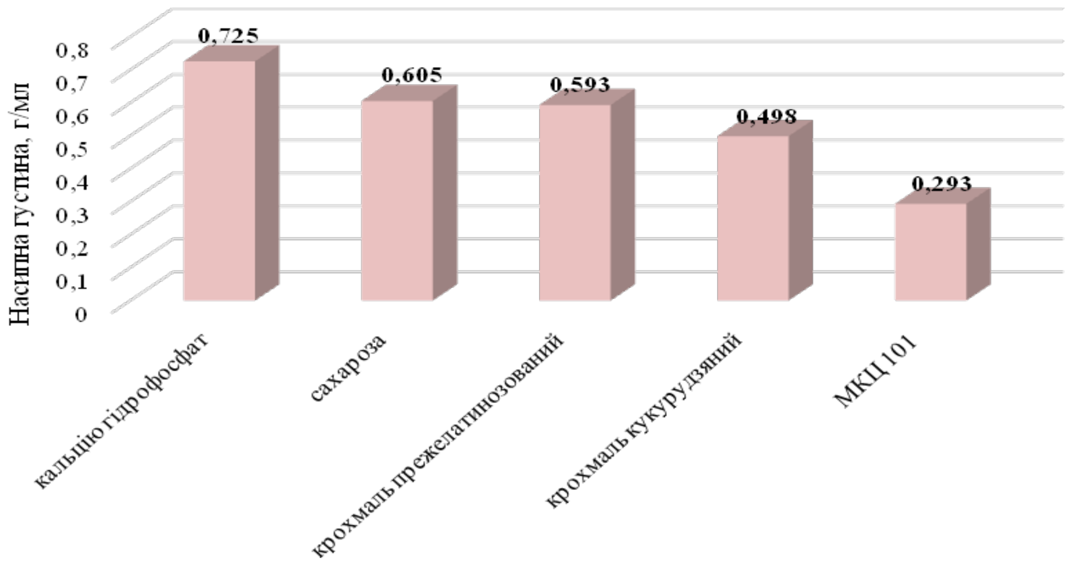


Рис. 1. **Вплив наповнюючих речовин на насипну густину таблетної маси амлодипіну з еналаприлом**

При дослідженні впливу на насипну густину таблетної маси змащувальних речовин отримано таку послідовність: кислота стеаринова (0,579 г/мл) > ПЕГ 4000 (0,560 г/мл) > магнію стеарат (0,552 г/мл) > кальцію стеарат (0,544 г/мл) > натрію стеарилфумарат (0,481 г/мл). Таким чином, кислота стеаринова має найбільш позитивний вплив на насипну густину таблетної маси.

Серед зв'язуючих речовин повідон К 30 забезпечує найкращі показники насипної густини таблетної маси на рівні 0,569 г/мл. Дещо гірші результати спостерігали у разі додавання до порошків макроголу 20 (0,556 г/мл), повідону К 17 (0,552 г/мл), крохмалю прежелатинізованого (0,521 г/мл), найгірші значення – з гіпромелозою Е 5 (0,516 г/мл).

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: повідон К 17 (0,568 г/мл) > крохмаль картопляний (0,563 г/мл) > повідон XL-10 (0,536 г/мл) > натрію крохмаль гліколят (0,530 г/мл) > натрію кроскармелоза (0,518 г/мл). Отже, домінуючий вплив на цей показник має повідон К 17, а найгірший – натрію кроскармелоза.

Ранжований ряд переваг стабілізуючих речовин, які впливають на насипну густину, має такий вигляд: f_1 (0,570 г/мл) > f_4 (0,548 г/мл) > f_3 (0,537 г/мл) = f_5 (0,536 г/мл) > f_2 (0,525 г/мл). Це свідчить про переваги натрію гідрокарбонату.

Результати показали, що найкращу плинність таблетної маси забезпечує неусілін US-2 (0,562 г/мл). Інші ковзні ДР менше впливають на насипну густину таблетної маси: аероперл 300 – 0,549 г/мл, аеросил + тальк (1:1) – 0,547 г/мл, тальк – 0,533 г/мл. Найгірша плинність відзначається у таблетної маси з аеросилом 200 – 0,524 г/мл.

Вплив факторів на густину після ущільнення таблетної маси можна продемонструвати в такій послідовності: A > E > C > D > B > F.

Графічне зображення впливу наповнюючих речовин на густину після ущільнення таблетної маси еналаприлу та амлодипіну проілюстровано на рис. 2.

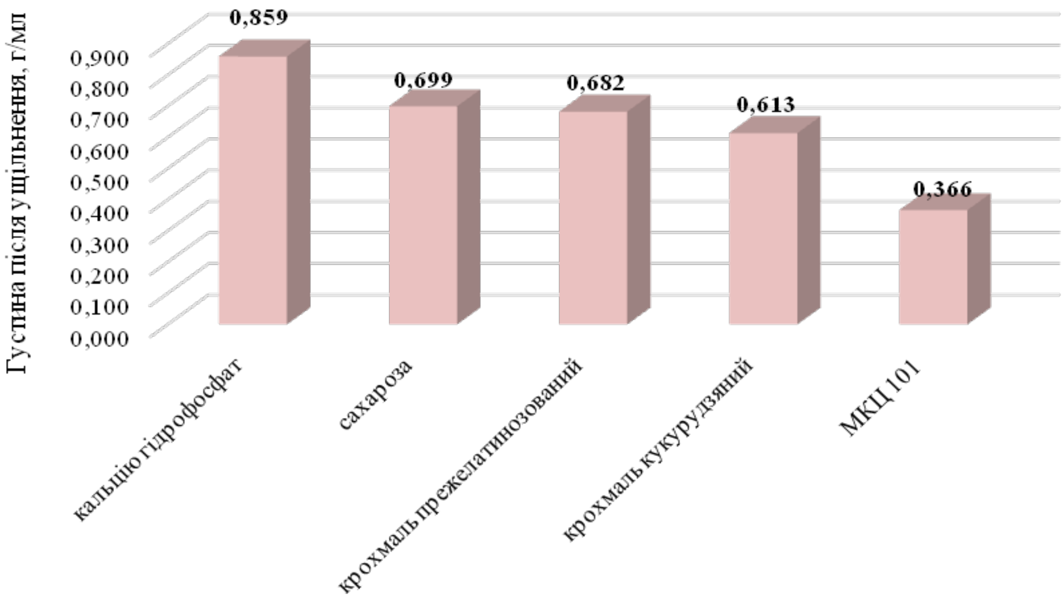


Рис. 2. **Залежність густини після ущільнення таблетної маси амлодипіну та еналаприлу від природи наповнюючих речовин**

Лідером серед наповнюючих речовин, що впливає на цей показник, є кальцій гідрофосфат. У разі введення сахарози густина після ущільнення порошку зменшується. Далі за впливом на цей показник є крохмаль прежелатинізований та крохмаль кукурудзяний. МКЦ 101 проявляє найменш суттєвий вплив на величину густину після ущільнення таблетної маси.

Залежність густини після ущільнення таблетної маси від природи змащувальних речовин наведено на рис. 3.

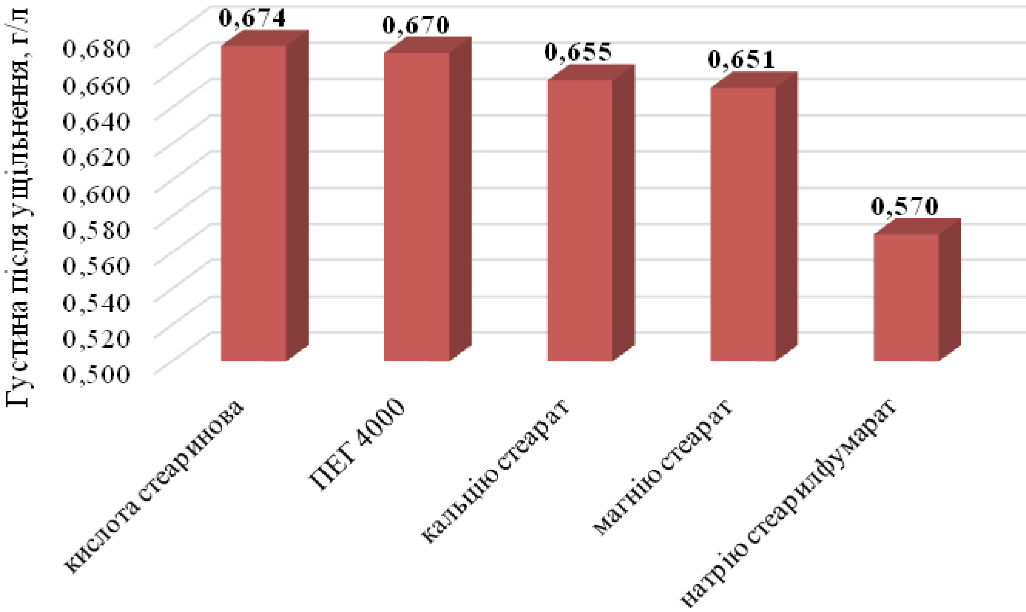


Рис. 3. **Вплив змащувальних речовин на густину після ущільнення таблетної маси амлодипіну з еналаприлом**

Виходячи з експериментальних результатів, зроблено висновок, що найбільше на густину після ущільнення таблетної маси впливають кислота стеаринова і ПЕГ 4000, далі за впливом йдуть кальцію та магнію стеарат, натрію стеарилфумарат найменше впливає на цей показник.

Серед зв'язуючих речовин найбільшу густину після ущільнення таблетної маси забезпечував повідон К 30 (0,676 г/мл). Дещо нижчі показники спостерігалися у серіях, до складу яких входили макрогол 20 (0,664 г/мл) та повідон К 17 (0,643 г/мл). Їм поступалися крохмаль прежелатинізований (0,619 г/мл) та гіпромелоза Е 5 (0,617 г/мл).

Ряд переваг для фактора D (ковзні речовини) має такий вигляд: неусілін US-2 (0,670 г/мл) > аероперл 300 (0,658 г/мл) > тальк (0,643 г/мл) > аеросил+тальк (1:1) (0,636 г/мл) > аеросил 200 (0,613 г/мл). Таким чином, найбільшу густину після ущільнення таблетної маси забезпечує неусілін US- 2.

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: b_2 (0,665 г/мл) > b_5 (0,659 г/мл) > b_3 (0,636 г/мл) = b_1 (0,634 г/мл) > b_4 (0,625 г/мл), тобто таблетної маса, яка вміщувала повідон К 17 мала найкращі показники густини після ущільнення, а з натрію крохмаль гліколятом – найгірші.

Ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд: $f_1 > f_4$ (f_5, f_3) > f_2. Найбільший вплив на густину після ущільнення має натрію гідрокарбонат (0,669 г/мл). Йому поступаються магнію карбонат (0,643 г/мл), кислота молочна (0,643 г/мл) та кислота лимонна (0,642 г/мл). Найменший вплив проявляє кислота малеїнова (0,623 г/мл).

Під час проведення дисперсійного аналізу встановлено, що для текучості таблетної маси значущість факторів розташована в послідовності: A > C > D > B > F > E.

Залежність текучості таблетної маси від природи наповнювачів наведено на рис. 4.

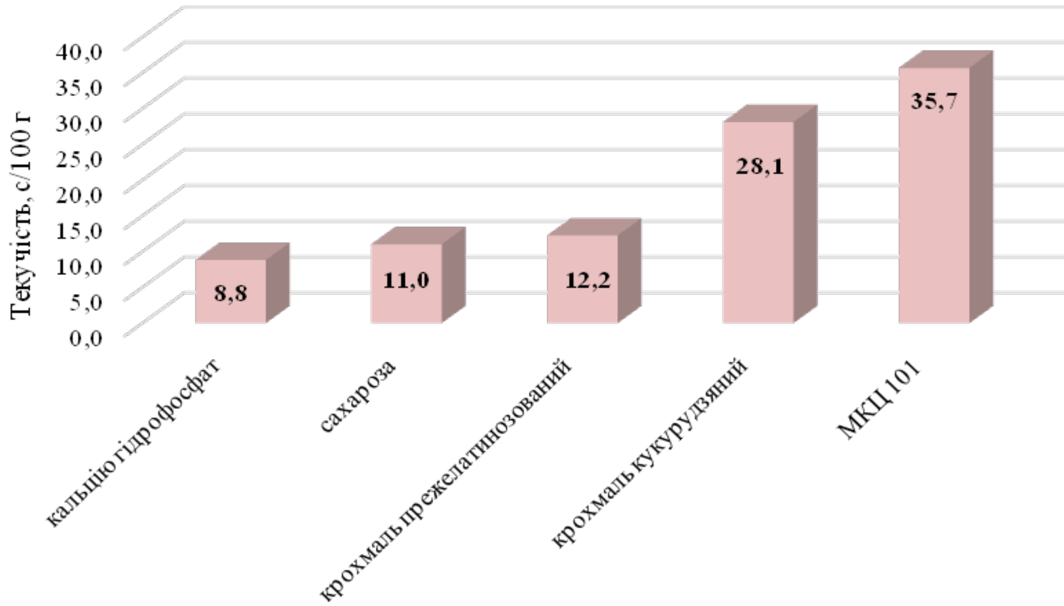


Рис. 4. **Залежність текучості таблетної маси амлодипіну та еналаприлу від природи наповнювачів**

Виходячи з результів, зроблено висновок, що лідером виступає кальцію гідрофосфат. Сахароза та крохмаль прежелатинозований виявляють менший вплив. Найгірші результати текучості показали серії, які вміщували крохмаль кукурудзяний та МКЦ 101.

Серед зв'язуючих речовин повідон К 17 забезпечує найнижчі показники текучості таблетної маси (16,7 с/100 г). Дещо вищі результати спостерігали у разі додавання повідона К 30 (17,3 с/100 г) та гіпромелози Е 5 (18,7 с/100 г). Найвищі значення характерні для крохмалю прежелатинізованого (21,0 с/100 г) та макроголу 20 (22,1 с/100 г).

Експериментальні результати підтверджують, що неусілін US-2 призводить до отримання найкращих результатів текучості таблетної маси (17,4 с/100 г). Тальк забезпечує цей показник на рівні 17,9 с/100 г, аероперл 300 – на рівні 18,0 с/100 г. Їм поступається аеросил+тальк (1:1) (20,5 с/100 г). Найгірші значення текучості спостерігали при введенні аеросилу 200 (22,0 с/100 г).

Ранжований ряд переваг розпушуючих речовин за впливом на текучість таблетної маси можна представити у вигляді нерівності: крохмаль картопляний (17,7 с/100 г) > повідон XL-10 (18,4 с/100 г) > повідон К 17 (18,5 с/100 г) > натрію крохмаль гліколят (18,9 с/100 г) > натрію кроскармелоза (22,4 с/100 г).

Серед стабілізуючих речовин найкращі показники текучості забезпечує кислота лимонна (17,5 с/100 г). Інші речовини цієї групи демонструють менший вплив на цей показник: магнію карбонат – 17,7 с/100 г, кислота малеїнова – 18,5 с/100 г, кислота молочна – 20,5 с/100 г та натрію гідрокарбонат – 21,6 с/100 г.

Ранжований ряд переваг змащувальних речовин за впливом на текучість таблетної маси має такий вигляд: e_3 (18,5 с/100 г) = e_4 (18,6 с/100 г) = e_5 (18,7 с/100 г) > e_2 (19,3 с/100 г) > e_1 (20,7 с/100 г). Це свідчить про переваги кислоти стеаринової, натрію стеарилфумарату і ПЕГ 4000.

Результати дисперсійного аналізу з визначення кута природнього укосу таблетної маси показали, що вплив факторів можна продемонструвати в такій послідовності: A > B > F > D.

Ранжований ряд переваг наповнювачів, які впливають на кут природнього укосу, має такий вигляд: кальцію гідрофосфат (39,30°) > сахароза (40,00°) > крохмаль прежелатинозований (41,57°) > крохмаль кукурудзяний (42,16°) > МКЦ 101 (43,08°).

Експериментальні результати підтверджують, що повідон XL-10 приводить до отримання найкращих результатів кута природнього укосу (40,22°). Натрію крохмаль гліколят забезпечує цей показник на рівні 40,54°, повідон К 17 – на рівні 40,76°. Їм поступається крохмаль картопляний (41,98°). Найгірші значення кута природнього укосу були у таблетної маси у разі додавання натрію кроскармелози (42,61°).

Ранжований ряд переваг для фактора F (стабілізуючі речовини) має такий вигляд: $f_4 > f_5 > f_3 > f_2 > f_1$. Найкращий вплив на кут природнього укосу має магнію карбонат (40,06°). Йому поступаються кислота кислота молочна (41,25°), кислота лимонна (41,33°), малеїнова (41,49°). Найгірший вплив проявляє натрію гідрокарбонат (41,98°).

Серед ковзних речовин найкращий кут природнього укосу забезпечує неусілін US-2 (40,42°). Гірші результати показують таблетні маси, до яких додавали аеросил+тальк (1:1) (40,83°), аероперл 300 (41,37°) та тальк (41,68°). Найгірші результати були у таблетної маси із аеросилом 200 (41,81°).

Результати статистичного оброблення оцінки зовнішнього вигляду таблеток амлодипіну з еналаприлом показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності: A > E > F > D (C).

Лідером серед наповнювачів за впливом на зовнішній вигляд таблеток була МКЦ 101 (4,7 балів). Меншою мірою впливають кальцію гідрофосфат (4,5 бали) та сахароза (4,0 бали). Найгірші результати показали таблетки, які вміщували крохмаль кукурудзяний (3,6 бали) та крохмаль прежелатинозований (3,3 бали).

Залежність типу змащувальних речовин на зовнішній вигляд таблеток відображає нерівність: магнію стеарат (4,5 бали) > натрію стеарилфумарат (4,3 бали) > ПЕГ 4000 (4,1 бали) > кальцію стеарат (3,8 бали) > кислота стеаринова (3,4 бали).

Серед стабілізуючих речовин перевагу отримала кислота лимонна (4,4 бали). За впливом на зовнішній вигляд таблеток їй поступаються кислота малеїнова (4,3 бали), кислота молочна (4,0 бали), натрію гідрокарбонат (3,8 бали), магнію карбонат (3,6 бали).

Ранжований ряд зв’язуючих речовин має такий вигляд: c_3 (c_5) > $c_4 > c_2 > c_1$. Найкращий зовнішній вигляд забезпечує повідон К 17 та гіпромелоза Е 5, на рівні 4,3 бали. Таблетки, які вміщували повідон К 30, поступаються результатом (4,1 бали). Найгірші значення показали таблетки, які вміщували макрогол 20 (3,8 бали) та крохмаль прежелатинізований (3,6 бали).

Ранжований ряд для ковзних речовин має такий вигляд: $d_1 > d_5 > d_3 > d_2 > d_4$. Із результатів випливає, що найкращий зовнішній вигляд таблеток забезпечує аеросил 200 (4,4 бали) та аеросил+тальк (1:1) (4,3 бали). Гірші результати були у серіях, які вміщували тальк (3,9 бали), аероперл 300 (3,8 бали) та неусілін US-2 (3,7 бали).

За впливом на однорідність маси таблеток досліджувані фактори можна проранжувати таким чином: C > A > D > B > F > E.

Найкращу однорідність маси таблеток серед зв’язуючих речовин забезпечує макрогол 20 (± 0,90%). У разі введення до складу повідона К 30 відхилення середньої маси таблетки збільшується до ± 0,96%. У разі введення гіпромелози Е 5 досліджуваний показник становить ± 0,97%. За впливом на однорідність маси повідон К 17 (± 1,13%) має переваги над крохмалем прежелатинізованим (± 1,89%).

Ранжований ряд переваг для наповнювачів за впливом на однорідність маси таблеток має такий вигляд: кальцію гідрофосфат (± 0,72%) > крохмаль кукурудзяний (± 1,07%) > крохмаль прежелатинозований (± 1,12%) > МКЦ 101 (± 1,14%) > сахароза (± 1,79%).

Дослідження вплив ковзних речовин на однорідність маси таблеток свідчить, що у разі додавання аеросил+тальк (1:1) однорідність маси таблететок становить ± 0,73%, тальку – ± 1,04%. У разі додавання неусіліну US-2 однорідність маси погіршується і становить ± 1,22%, а аеросилу 200 – ± 1,14%. Найгірші показники показали таблетки, до яких додавали аероперл 300 (± 1,72%).

Ранжовний ряд для розпушувачів виглядає таким чином: $b_4 > b_3 > b_1 > b_2 > b_{5.}$ Найкращі результати отримали серії, які вміщували натрію крохмаль гліколят (± 0,87%). Йому поступаються повідон XL-10 (±1,02 %) та натрію кроскармелоза (1,04%). Найгірші результати отримали таблетки, які вміщували повідон К 17 (± 1,27%) та крохмаль картопляний (± 1,65%).

Під час дослідження впливу стабілізуючих речовин спостерігали, що найкращу однорідність маси (± 0,88%) забезпечує кислота лимонна. За впливом на цей показник кислота молочна (± 0,99%) має переваги над кислотою малеїновою (± 1,15%). У разі додавання натрію гідрокарбонату (± 1,38%) та магнію карбонату (± 1,45%) отримано найгірші значення.

Вплив змащувальних речовин за показником однорідність маси таблеток відображає нерівність: магнію стеарат (± 0,97%) > натрію стеарилфумарат (± 1,07%) > ПЕГ 4000 (± 1,16%) > кальцію стеарат (± 1,26%) > кислота стеаринова (± 1,38%).

За впливом на стійкість таблеток до роздавлювання досліджувані фактори можна проранжувати таким чином: A > B > F > E.

Результати дисперсійного аналізу даних по стійкості таблеток до роздавлювання свідчать, що на цей показник найбільше впливає природа наповнюючих речовин. МКЦ 101 (216,0 Н) має переваги над сахарозою (124,5 Н) та кальцію гідрофосфатом (93,4 Н). Найгірші результати були у серіях, які вміщували крохмаль прежелатинозований (16,9 Н) та крохмаль кукурудзяний (15,4 Н).

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: $b_3 > b_4 > b_1 > b_2 > b_5$. З результатів видно, що найкращу стійкість до роздавлювання забезпечує повідон XL-10 (103,9 Н) та натрію крохмаль гліколят (102,7 Н). Гірші результати були у серіях, які вміщували натрію кроскармелозу (100,8 Н), повідон К 17 (95,2 Н) та крохмаль картопляний (63,6 Н).

Лідером серед стабілізуючих речовин за впливом на стійкість таблеток до роздавлювання був натрію гідрокарбонат (111,6 Н). Меншою мірою впливає кислота малеїнова (98,0 Н) та кислота лимонна (94,3 Н). Найгірші результати показали таблетки, які вміщували кислоту молочну (83,4 Н) та магнію карбонат (79,0 Н).

Залежність природи змащувальних речовин на зовнішній вигляд таблеток відображає нерівність: натрію стеарилфумарат (113,1 Н) > кальцію стеарат (93,2 Н) > магнію стеарат (90,2 Н) > ПЕГ 4000 (89,2 Н) > кислота стеаринова (80,5 Н).

Вплив досліджуваних ДР на стираність таблеток виражає нерівність: A > B > E > D > F > C.

Найнижчі показники стираності таблеток забезпечує додавання у таблетну масу МКЦ 101 (0,04%). За впливом на цей показник кальцію гідрофосфат (0,18%) має переваги над сахарозою (0,57%). У разі додавання до порошкової суміші крохмалю прежелатинозованого (3,54%) та крохмалю кукурудзяного (3,93%) отримували найвищу стираність таблеток (рис. 5).

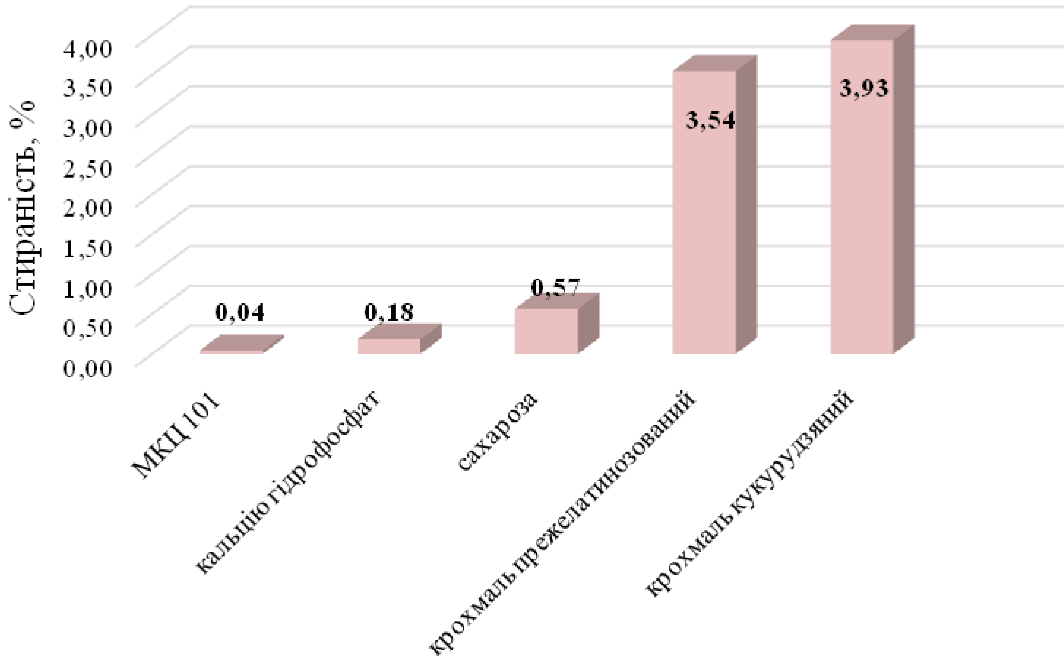


Рис. 5. **Залежність стираності таблеток еналаприлу з амлодипіном від природи наповнювачів**

Ранжований ряд для розпушуючих речовин має такий вигляд: $b_4 > b_1 > b_2 > b_3 > b_5$. Таким чином, найменшу стираність забезпечує натрію крохмаль гліколят (0,79%), найвищу – крохмаль картопляний (2,91%). Натрію кроскармелоза забезпечує стираність таблеток на рівні 0,91%, повідон К 17 – 1,13%, повідон XL-10 – 2,52%.

Серед змащувальних речовин кислота стеаринова та натрію стеарилфумарат забезпечує найнижчі показники стираності на рівні 1,00% та 1,01% відповідно. Дещо вищі результати спостерігали у разі додавання до порошків магнію стеарату (1,36%) та ПЕГ 4000 (1,58%), найвищі значення – з кальцію стеаратом (3,30%).

Вплив ковзних речовин на стираність таблеток відображає нерівність: аеросил 200 (1,85%) = неусілін US-2 (1,89%) > тальк (2,71%) > аеросил+тальк (1:1) (0,55%) > аероперл 300 (1,25%).

Лідером серед стабілізуючих речовин, що впливають на цей показник, є кислота лимонна (0,79%). У разі введення кислоти малеїнової (1,17%) стираність таблеток збільшується. Далі за впливом на цей показник є кислота молочна (1,93%) та натрію гідрокарбонат (2,12%). Таблетки, до яких додавали магнію карбонат, проявляють найбільшу стираність (2,26%).

Ранжовний ряд для розпушувачів виглядає таким чином: $c_3 > c_5 > c_2 > c_1 > c_4$. Найкращі результати отримали серії, які вміщували повідон К 17 (1,23%). Йому поступаються гіпромелоза Е 5 (1,28%) та макрогол 20 (1,38%). Найгірші результати отримали таблетки, які вміщували крохмаль прежелатинізований (1,99%) та повідон К 30 (2,38%).

Результати статистичного оброблення даних розпадання таблеток еналаприлу з амлодипіном показали, що на цей показник впливають досліджувані фактори в такій послідовності: A > C > B > F > E > D.

На рис. 6 зображено залежність розпадання від природи наповнювачів.

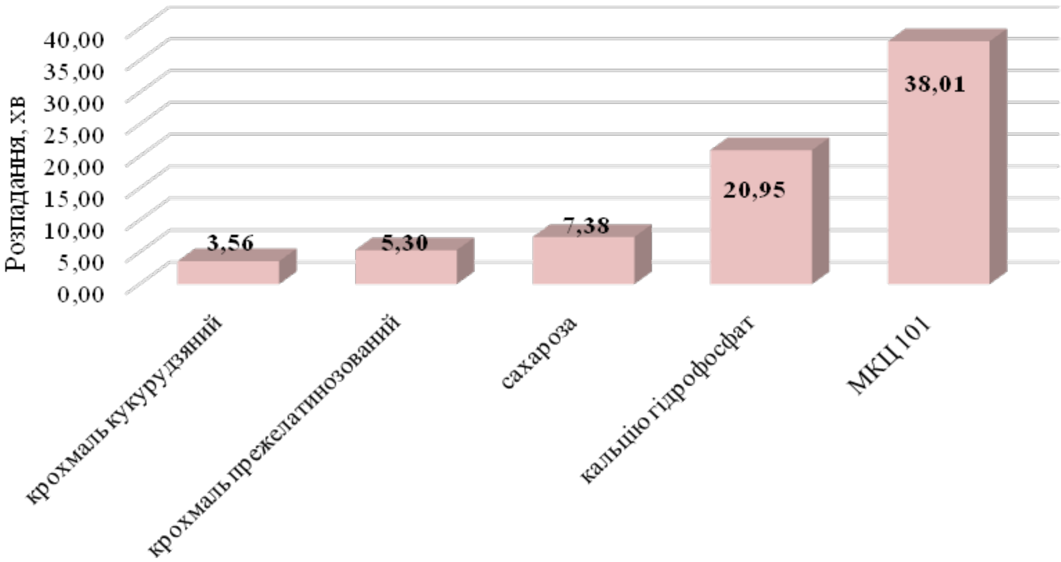


Рис. 6. **Вплив наповнюючих речовин на розпадання таблеток**

Найнижчі показники часу розпадання забезпечує додавання крохмалю кукурудзяного. За впливом на цей показник крохмаль прежелатинозований має переваги над сахарозою та кальцію гідрофосфатом. У разі додавання до суміші для таблетування МКЦ 101 відзначено найдовший час розпадання таблеток.

Із рис. 7 видно, що найкраще значення розпадання забезпечує додавання крохмалю прежелатинізованого, найгірше – повідона К 30.

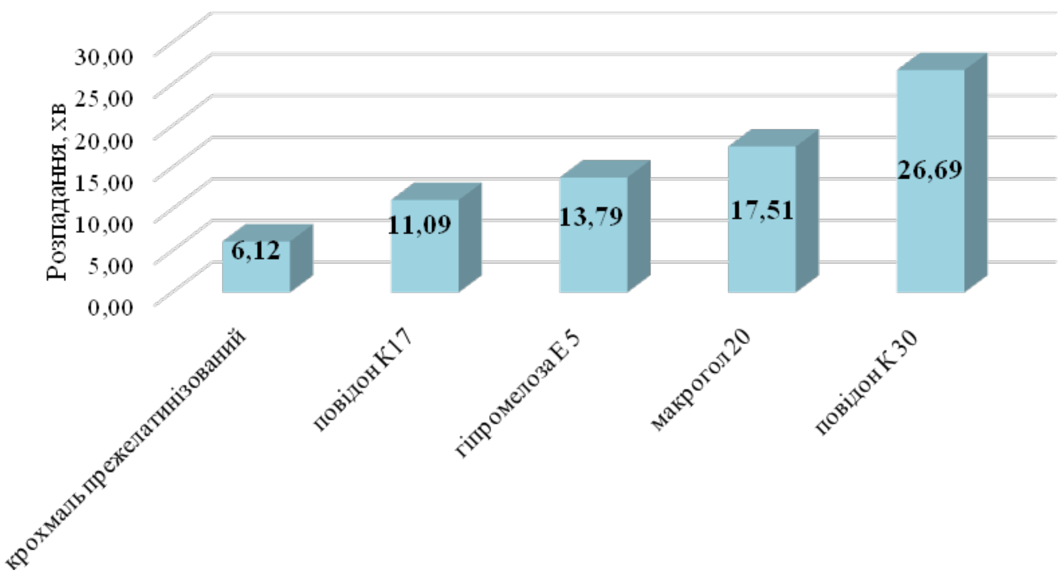


Рис. 7. **Діаграма залежності часу розпадання таблеток еналаприлу з амлодипіном від природи зв'язуючих речовин**

Детальну характеристику впливу досліджуваних речовин із групи розпушуючих речовин на розпадання таблеток ілюструє рис. 8.

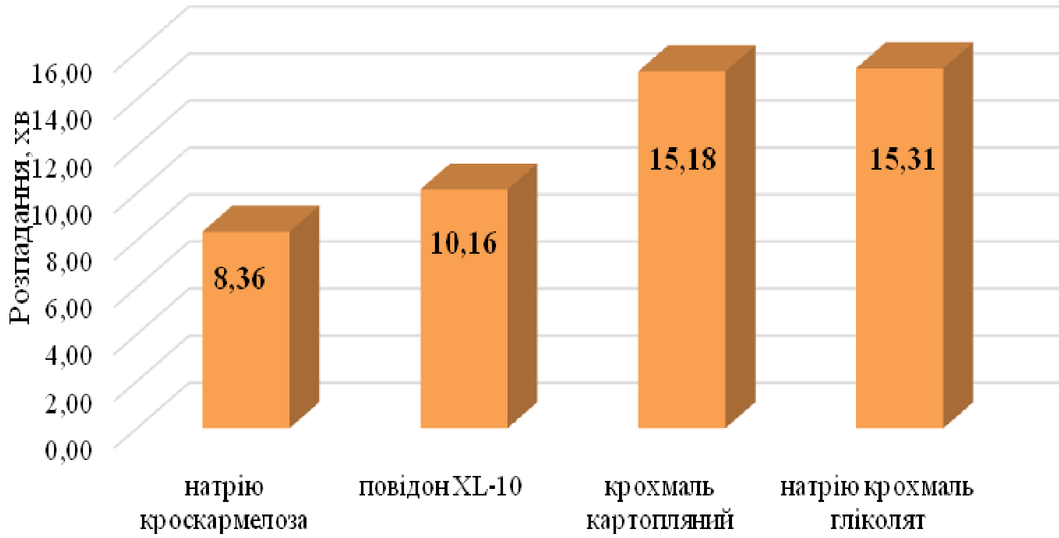


Рис. 8. **Вплив розпушуючих речовин на розпадання таблеток з еналаприлом та амлодипіном**

Для стабілізуючих речовин ранжований ряд має такий вигляд: $f_1 > f_2 > f_3 > f_4 > f_5$ (рис. 9).

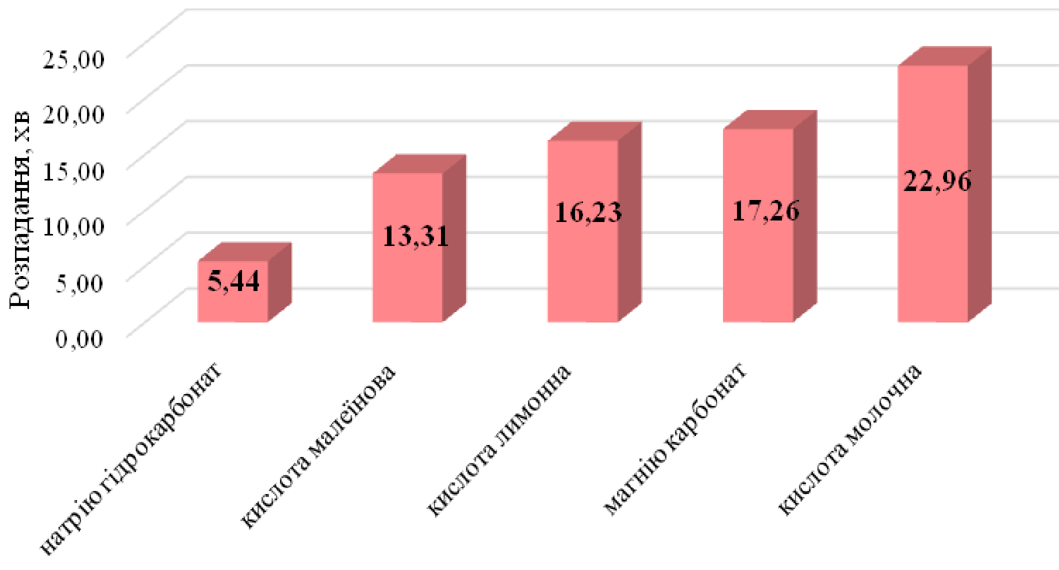


Рис. 9. **Залежність часу розпадання таблеток від природи стабілізуючих речовин**

Серед ковзних речовин переваги за впливом на розпадання описуються такою нерівністю: тальк (11,89 хв) > аероперл 300 (12,99 хв) > аеросил+тальк (1:1) (13,44 хв) > аеросил 200 (17,06 хв) > неусілін US-2 (19,82 хв).

Під час дослідження впливу змащуючих речовин спостерігали найшвидше розпадання таблеток (10,32 хв) за використання ПЕГ 4000. За впливом на цей показник магнію стеарат (11,76 хв) має переваги над кальцію стеаратом (13,68 хв). У разі додавання натрію стеарилфумарату (18,10 хв) та кислоти стеаринової (21,34 хв) час розпадання таблеток подовжується.

В и с н о в к и

1. Вивчено вплив 30-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранул (втрата в масі під час висушування), таблетних мас (текучість, кут природного укосу, насипну густину, густину після ущільнення) та таблеток (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання).

2. За допомогою шестифакторного експерименту гіпер-греко-латинського квадрата другого порядку вивчено вплив 6-ти якісних факторів на основні відгуки (показники) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

3. Побудовано ранжовані ряди переваг впливу допоміжних речовин на 10 відгуків (показників) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for Qulity of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – 4034 p.

2. *Kara D. D., Krishna V. T., Pai G. K.* A Review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques // J. Global Pharma Technol. – 2017. – V. 10, N 9. – P. 05–10.

3. Cardiovascular diseases / World Health Organization [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/

4. *Грошовий Т. А., Марценюк В. П., Кучеренко Л. І. та ін.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / За ред. *Т. А. Грошового*. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2008. – 368 с.

5. *Дзяк Г. В.* Комбінована терапія артеріальної гіпертензії // Внутрішня медицина. Спец. наук.-практ. журн. – 2008. – № 3 (9). – С. 8–12 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article/4671

6. *Леонова М. В.* Клиническая фармакология и клиническая эффективность амлодипина // Данные доказательной медицины. Мед. совет. – 2014. – № 12. – С. 25–32.

7. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії: Артеріальна гіпертензія. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12. – Назва з екрану: Наказ МОЗ України від 24. 05. 2012 р. № 384.

8. Державна фармакопея України: в 3т. / 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.

R e f e r e n c e s

1. European Pharmacopoeia / European Directorate for Qulity of Medicines & Health Care. 9.0th ed. – Strasbourg, 2016. – 4034 p.

2. *Kara D. D., Krishna V. T., Pai G. K.* A Review on Manufacturing of Tablets by Using Various Granulation Techniques // J. Global Pharma Technol. – 2017. – V. 10, N 9. – P. 05–10.

3. Cardiovascular diseases / World Health Organization [Electronic resource]. – 2019. – Mode of access: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/

4. *Hroshovyi T. A., Martseniuk V. P., Kucherenko L. I. ta in.* Matematychne planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. – Ternopil: TDMU «Ukrmedknyha», 2008. – 368 s.

5. *Dziak H. V.* Kombinovana terapiia arterialnoi hipertenzii // Vnutrishnia medytsyna. Spets. nauk.-prakt. zhurn. – 2008. – № 3 (9). – S. 8–12 [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: http://www.mif-ua.com/archive/article/4671

6. *Leonova M. V.* Klynycheskaia farmakolohyia y klynycheskaia эffektyvnost amlodypyna // Dannyie dokazatelnoi medytsyny. Med. sovet. – 2014. – № 12. – S. 25–32.

7. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry arterialnii hipertenzii: Arterialna hipertenziia. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, ekstrenoi ta vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy [Elektronnyi resurs]. – Rezhym dostupu: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0384282-12. – Nazva z ekranu: Nakaz MOZ Ukrainy vid 24. 05. 2012 r. № 384.

8. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likar-skykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.

Надійшла до редакції 8 листопада 2019 р.
Прийнято до друку 9 грудня 2019 р.

Н. С. Бегей (https://orcid.org/0000-0003-3913-6266),
О. В. Тригубчак (https://orcid.org/0000-0001-9140-3064)
АТ «Фармак», м. Київ

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ ТАБЛЕТОК АМЛОДИПІНУ З ЕНАЛАПРИЛОМ

Ключові слова: допоміжні речовини, фармакотехнологічні показники, дисперсійний аналіз, ранжовані ряди переваг

А Н О Т А Ц І Я

В Україні відзначається один із найвищих показників смертності від серцево-судинних захворювань у Європі, що становить 772,1 випадків серед чоловіків та 440,9 серед жінок на 100 000 населення.

Для лікування артеріальної гіпертензії використовують препарати, які відрізняються дозою, діючою речовиною та механізмом дії. У більшості випадків монотерапія є неефективною, тому потребує поєднання декількох речовин із різних фармакотерапевтичних груп. У схеми лікування артеріальної гіпертензії найчастіше включають еналаприл та амлодипін. Тому доцільним є розроблення комбінованих таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Метою роботи було вивчити вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

У ході роботи досліджувані допоміжні речовини згрупували у 6 факторів за функціональним призначенням. Для реалізації експерименту використовували метод математичного планування. Одержання таблеток здійснювали методом пресування з попередньою вологою грануляцією. Дослідження виконували згідно з фармакопейними методиками. Статистичне оброблення даних здійснювали методом дисперсійного аналізу.

Під час експерименту було вивчено вплив 30-ти допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості гранул (втрата в масі під час висушування), таблетних мас (текучість, кут природного укосу, насипну густину, густину після ущільнення) та таблеток (однорідність маси, стійкість до роздавлювання, стираність та розпадання). Вивчено вплив 6-ти якісних факторів на основні відгуки (показники) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном. Побудовано ранжовані ряди переваг впливу допоміжних речовин на 10 відгуків (показників) гранул, порошкових мас і таблеток еналаприлу з амлодипіном.

У результаті роботи вивчено вплив допоміжних речовин на фармакотехнологічні показники напівпродуктів та таблеток еналаприлу з амлодипіном.

Н. С. Бегей (https://orcid.org/0000-0003-3913-6266),
О. В. Тригубчак (https://orcid.org/0000-0001-9140-3064)
АО «Фармак», г. Киев

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ РАЗРАБОТКЕ СОСТАВА ТАБЛЕТОК АМЛОДИПИНА С ЭНАЛАПРИЛОМ

Ключевые слова: вспомогательные вещества, фармако-технологические показатели, дисперсионный анализ, ранжированные ряды преимуществ

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине отмечается один из самых высоких показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в Европе, составляющий 772,1 случаев среди мужчин и 440,9 среди женщин на 100 000 населения.

Для лечения артериальной гипертензии используют препараты, которые отличаются дозой, действующим веществом и механизмом действия. В большинстве случаев монотерапия неэффективна, поэтому требует сочетание нескольких веществ из различных фармакотерапевтических групп. В схемы лечения артериальной гипертензии чаще всего включают эналаприл и амлодипин. Поэтому целесообразной является разработка комбинированных таблеток эналаприла с амлодипином.

Целью работы было изучить влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели полупродуктов и таблеток эналаприла с амлодипином.

В ходе работы исследуемые вспомогательные вещества сгруппировали в 6 факторов по функциональному назначению. Для реализации эксперимента использовали метод математического планирования. Получение таблеток осуществляли методом прессования с предыдущей влажной грануляцией. Исследования проводили согласно фармакопейным методикам. Статистическую обработку данных осуществляли методом дисперсионного анализа.

Во время эксперимента было изучено влияние 30-ти вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства гранул (потеря в массе при высушивании), таблетной массы (текучесть, угол естественного откоса, насыпную плотность, плотность после уплотнения) и таблеток (однородность массы, устойчивость к раздавливанию, истираемость и распад). Изучено влияние 6-ти качественных факторов на основные отзывы (показатели) гранул, порошковых масс и таблеток эналаприла с амлодипином. Построенные ранжированные ряды преимуществ влияния вспомогательных веществ на 10 отзывов (показателей) гранул, порошковых масс и таблеток эналаприла с амлодипином.

В результате работы изучено влияние вспомогательных веществ на фармако-технологические показатели полупродуктов и таблеток эналаприла с амлодипином.

N. S. Behei (https://orcid.org/0000-0003-3913-6266),
O. V. Tryhubchak (https://orcid.org/0000-0001-9140-3064)
Farmak SC, Kyiv

PHARMACO-TECHNOLOGICAL RESEARCHES FOR DEVELOPMENT OF TABLETS COMPOSITION WITH AMLODIPIN AND ENALAPRIL

Key words: excipients, pharmaco-technological parameters, dispersion analysis, ranked rows of advantage

A B S T R A C T

Ukraine has one of the highest mortality rates from cardiovascular diseases in Europe, accounting for 772.1 cases among men and 440.9 among women per 100 000 population.

Antihypertensive drugs are different in dose, active substance and mechanism of action. Monotherapy is ineffective in most cases, therefore it requires a combination of several substances from different pharmacotherapeutic groups. Enalapril and amlodipine are the most often included in treatment regimens for hypertension. Therefore it is advisable to develop combined tablets with enalapril and amlodipine.

The aim of the work was to study the effects of excipients on the pharmaco-technological parameters of intermediates and tablets with enalapril and amlodipine.

During the work the studied excipients were grouped into 6 factors according to their functional purpose. The experiment was based on the method of mathematical planning. The tablets were prepared by compression after wet granulation. The studies were carried out according to pharmacopoeial methods. Statistical data processing was performed by dispersion analysis.

During the experiment it was studied the effects of 30 excipients on the pharmaco-technological properties of granules (loss on drying), tablet mass (fluidity, angle of inclination, bulk density, tapped density) and tablets (uniformity of mass, hardness, friability and disintegration). The effect of 6 qualitative factors on the main reviews (indicators) of granules, powder masses and tablets with enalapril and amlodipine was studied. It is showed by ranked rows of advantages for the influence of excipients on 10 reviews (indicators) of granules, powder masses and tablets with enalapril and amlodipine.

As a result of the study, the effects of excipients on the pharmaco-technological parameters of intermediates and tablets with enalapril and amlodipine were studied.

Електронна адреса для листування з авторами: *n. behei@farmak.ua*
(Бегей Н. С.)

УДК 541.182.644:615.322 DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.06
Т. А. ШОСТАК [1] (https://orcid.org/0000-0002-96790400), канд. фарм. наук,
Н. В. ДІЛАЙ [2] (https://orcid.org/0000-0002-3943-3693), канд. фарм. наук
[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
[2] ПАТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», м. Львів

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ГЕЛЮ З КОМПЛЕКСНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТРАВИ ЗВІРОБОЮ І КВІТОК НАГІДОК

Ключові слова: консерванти, гель, мікробіологічна чистота, мікробіологічні дослідження, комплексний густий екстракт трави звіробою та квіток нагідок

T. A. SHOSTAK [1] (https://orcid.org/0000-0002-96790400),
N. V. DILAY [2] (https://orcid.org/0000-0002-3943-3693)
[1] Danylo Galytskyy Lviv National Medical University
[2] PJSC «Halychpharm» of Corporation «Arterium», Lviv

DEVELOPMENT OF METHODS AND THE STUDY OF MICROBIOLOGICAL PURITY OF THE GEL OF A COMPLEX DENSE EXTRACT OF HYPERICUM HERBS AND CALENDULA FLOWERS

Key words: preserving agents, gel, microbiological purity, microbiological studies, complex dense extract of hypericum herbs and calendula flowers

---

У фармацевтичному виробництві до складу лікарських засобів (ЛЗ) на гідрофільній основі, які містять компоненти природного походження, для попередження ризику зміни функціональних характеристик унаслідок мікробної контамінації включають різноманітні консерванти. Основна мета введення консервантів у ЛЗ – захист від мікробіологічного ураження в процесі зберігання та застосування. Оскільки мікробне забруднення може викликати інфікування пацієнта або псування засобу, антимікробні консерванти призначені для запобігання розмноження мікроорганізмів та зниження мікробного навантаження або обмеження їх мікробної забрудненості.

Забруднення ЛЗ може відбуватися у процесі виробництва, зберігання і використання, що призводить до зменшення їх терапевтичної активності та стабільності. У цих вимогах обов’язковим критерієм якості є мікробіологічна чистота (МБЧ) [1].

Особливість визначення МБЧ для ЛЗ, які мають антимікробні властивості, полягає у можливості виявити мікроорганізми, які були пригнічені внаслідок бактеріостатичної дії (зменшення росту мікроорганізмів).

Мета роботи полягала у розробленні методики та вивченні МБЧ гелю з комплексним густим екстрактом (КГЕ) трави звіробою і квіток нагідок та підтвердженні ефективності обраних консервантів, що дасть змогу знизити ризики мікробного забруднення ЛЗ протягом терміну його використання.

Матеріали та методи дослідження

Завдяки проведеним раніше дослідженням розроблено гель, до складу якого входить КГЕ трави звіробою і квіток нагідок, для лікування ранових процесів у другій і третій фазах та при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота [2]. Як основу було обрано природній гелеутворювач – камедь гуару, яка є стабільна у широкому інтервалі pH (від 3 до 12), термостабільна, стійка при додаванні низки речовин (етанолу, кислот, лугів, електролітів) та її широко використовують при створенні м’яких лікарських форм для лікування ран, виразок, опіків та нанесенні на слизові оболонки [2, 3].

Був вивчений асортимент найпоширеніших консервантів, дозволених для використання у фармації. У склад гелю було введено суміш антимікробних консервантів метил- і пропілпарагідроксибензоату (3:1) у концентраціях, рівних половині максимально допустимих у складі косметичних засобів [2]. Визначення ефективності консервантів у гелі з КГЕ трави звіробою та квіток нагідок виконували згідно з ДФУ 2.0 п. 5.1.4 [4].

Під час валідації методики випробування визначення МБЧ враховували критерій прийнятності за ДФУ 2.0, визначали точність проведення експерименту, специфічність, межу виявлення та робасність [4].

Для встановлення *критерію прийнятності* визначали: загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) – не більше 10^2 КУО в 1 г, загальне число дріжджових і пліcеневих грибів (ТYMC) – не більше 10^1 КУО в 1 г, відсутність *Staphylococcus aureus* в 1 г, відсутність *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г.

Точність проведення експерименту підтверджували за результатами кількості колоній відповідного тест-штаму, які виросли на густому живильному середовищі. Різниця між кількістю клітин на двох паралельних чашках Петрі відповідала *відносному стандартному відхиленню (RSD)*:

$$RSD = \sqrt{\frac{\Sigma(N_i - N_{\text{середнє}})^2}{N^2_{\text{середнє}} \cdot (n-1)}} \cdot 100\%,$$

де N_i – досліджувана чашка Петрі;

$N_{\textit{середнє}} = \sum N_i/n$, середнє значення числа КУО на двох паралельних чашках Петрі;

N – кількість паралельних чашок Петрі.

Відносне стандартне відхилення (RSD) має відповідати заданим межам.

Специфічність методики вивчали шляхом кількісної оцінки мікроорганізмів у присутності досліджуваних зразків.

Межу виявлення встановлювали на основі коефіцієнта придатності, К ≥ 50%, який обраховували за формулою:

$$\text{К} = \frac{\text{КУО, одержане з дослідним зразком}}{\text{КУО, одержане в позитивному контролі}} \cdot 100\%.$$

Цей коефіцієнт дає змогу виявити досліджувані мікроорганізми в об’ємі зразка при зазначених умовах експерименту, тобто, підтвердити присутність або відсутність певного мікроорганізму в об’ємі зразка.

Робасність оцінювали на підставі вивчення впливу малих, контрольованих змін на результати дослідження.

Дослідження проводили в асептичних умовах відповідно до діючої ДФУ 2.0. Умови проведення випробування регулярно контролювали шляхом аналізу проб, відібраних відповідним чином у робочій зоні, паралельним проведенням негативних дослідів.

Як тест-мікроорганізми згідно з вимогами ДФУ використовували *Staphylococcus aureus* АТСС 6538*, Bacillus subtilis* АТСС 6633, *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027*, Candida albicans* АТСС 10231, *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404.

Для валідації методики використовували однодобові культури тест-штамів бактерій, які вирощували у соєво-казеїновому бульйоні, 48-годинну культуру *Candida albicans* АТСС 10231 та 7-добову *Aspergillus brasiliensis* АТСС 16404, які вирощували на відповідному густому живильному середовищі сабуро-декстрозному агарі.

Суспензію тест-мікроорганізмів для інокуляції з концентрацією близько 1 000 КУО/мл готували методом серійних розведень у буферному розчині з натрію хлоридом і пептоном рН 7,0.

Результати дослідження та обговорення

На підставі попередніх досліджень для нейтралізації антимікробної дії зразка обрано нейтралізатори лецитин та полісорбат-80 шляхом додавання їх до розчинника (фосфатний буферний розчин).

Перевірка придатності методики визначення загального числа життєздатних мікроорганізмів. Підготовка зразка: 10 г досліджуваного зразка вміщували у стерильний мірний посуд, доводили об'єм до 100 мл фосфатним буферним розчином, що містив 10 г/л лецитину, 50 г/л полісорбату-80, 1 г/л гістидину гідрохлориду (розведення 1:10), вносили стерильні буси для гомогенізації та ретельно перемішували до однорідного розподілу *(Зразок 1)*.

Визначення загального числа аеробних мікроорганізмів (TAMC). По 1 мл *Зразка 1* вносили паралельно на дві порожні чашки Петрі та інокулювали відповідними монокультурами аеробних мікроорганізмів по 0,01 мл суспензії з концентрацією 10 000 КУО/мл (аналогічні процедури проводили відносно всіх використовуваних мікроорганізмів – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Candida albicans* ATCC10231, *Aspergillus brasiliensis* ATTC 16404). Після цього додавали по 20 мл розплавленого та охолодженого до 45 °С соєво-казеїнового агару, акуратно перемішували. Інкубували за температури 33 ± 1 °С протягом трьох-п'яти діб. Результати подано в табл. 1.

Визначення загального числа дріжджових та плісеневих грибів (TYMC). По 1 мл *Зразка 1* вносили паралельно на дві порожні чашки Петрі та інокулювали відповідними монокультурами дріжджових та плісеневих грибів (подано в табл. 1) по 0,01 мл суспензії з концентрацією 10 000 КУО/мл (аналогічні процедури проводили відносно всіх використовуваних мікроорганізмів – *Candida albicans* ATCC 10231, *Aspergillus brasiliensis* ATTC 16404). Після цього додавали по 20 мл розплавленого та охолодженого до 45 °С сабуро-декстрозного агару, акуратно перемішували. Інкубували за температури 23 ± 1 °С протягом п'яти діб. Результати наведено у табл. 1.

Позитивний контрольний дослід. Контроль культури проводили, повторюючи всі процедури за винятком внесення досліджуваного зразка; замість досліджуваного зразка використовували фосфатний буферний розчин із натрію хлоридом і пептоном pH 7,0.

Негативний контрольний дослід. Для контролю умов випробування проводили негативний контрольний дослід, використовуючи вибраний розчинник замість випробуваного зразка. Ріст мікроорганізмів має бути відсутнім.

Відповідно до вимог ДФУ 2.0 окремі види мікроорганізмів мають виявлятися за допомогою індикативних тестів, що наведено у табл. 2. Цю методику, яка дає змогу виявити досліджувані мікроорганізми, наведено нижче.

Випробування на наявність Staphylococcus aureus. 10 мл *Зразка 1* вносили у 100 мл соєво-казеїнового бульйону та інокулювали 0,1 мл монокультури бактерій *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 із концентрацією 1 000 КУО/мл. Інкубацію проводили за температури 33 ± 1 °С протягом 18–24 год. Результати наведено у табл. 3.

Після завершення періоду інкубації проводили пересів на чашки з манітно-сольовим агаром. Інкубували за температури 33 ± 1 °С від 18 до 72 год.

Випробування на наявність Pseudomonas aeruginosa. 10 мл *Зразка 1* вносили у 100 мл соєво-казеїнового бульйону та інокулювали 0,1 мл монокультури бактерій *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 із концентрацією 1 000 КУО/мл. Інкубацію проводили за температури 33 ± 1 °С протягом 18–24 год.

Таблиця 1

Визначення мікробіологічної чистоти та протигрибкової активності

Досліджуваний зразок	**Тест-штами мікроорганізмів**						
	Соєво-казеїновий агар					**Сабуро-декстрозний агар**	
	***Staphylococcusaureus* ATCC6538**	***Bacillussubtilis* ATCC 6633**	***Pseudomonasaeruginosa* ATCC 9027**	***Candida albicans* ATCC10231**	***Aspergillusbrasiliensis* ATCC 16404**	***Candida albicans* ATCC10231**	***Aspergillusbrasiliensis* ATCC 16404**
Дослід 1	89/92	94/92	39/37	90/91	48/43	85/89	47/45
RSD, %	2,34	1,52	3,72	0,78	7,77	3,25	3,07
Дослід 1 Позитивний контрольний	84/88	96/99	41/38	88/89	48/49	86/90	46/43
RSD, %	3,29	2,18	5,37	0,80	1,46	3,21	4,77
К, %	***105,2***	***95,4***	***96,2***	***102,3***	***93,8***	***98,9***	***103,4***
Дослід 1 Негативний контрольний	<1 / <1					<1 / <1	
Дослід 2	68/65	29/30	67/70	61/65	33/30	68/67	32/33
RSD, %	3,19	2,40	3,10	4,49	6,73	1,05	2,18
Дослід 2 Позитивний контрольний	70/71	32/30	65/68	64/67	31/31	65/63	34/32
RSD, %	1,00	4,56	3,19	3,24	0,00	2,21	4,29
К, %	94,3	95,2	103,0	96,2	101,6	105,5	98,5
Дослід 2 Негативний контрольний	<1 / <1					<1 / <1	
Дослід 3	75/74	42/45	55/56	46/48	38/40	45/43	42/40
RSD, %	0,95	4,88	1,27	3,01	3,63	3,21	3,45
Дослід 3 Позитивний контрольний	78/74	44/45	59/57	45/45	43/40	47/44	39/41
RSD, %	3,72	1,59	2,44	0,00	5,11	4,66	3,54
К, %	***98,0***	***97,8***	***95,7***	***104,4***	***94,0***	***96,7***	***102,5***
Дослід 3 Негативний контрольний	<1 / <1					<1 / <1	

Після завершення періоду інкубації проводили пересів на чашки з цетримідним агаром. Інкубували за температури 33 ± 1 °С від 18 до 72 год. Результати наведено у табл. 3.

Придатність методики визначали при порівняльній оцінці кількості КУО тест-культур у дослідженні зі зразком та позитивному контролі. Відсутність антимікробної дії зразка вважали підтвердженою, оскільки при підрахунку колоній тест-мікроорганізмів, що виросли на густому середовищі, їх кількість у досліді зі зразком та позитивному контролі не відрізнялася більше, ніж у 2 рази.

Таблиця 2

Досліджувані тест-мікроорганізми

Випробування на наявність	**Живильне середовище**	**Властивості**	**Тест-мікроорганізми**
Staphylococcus aureus	соєво-казеїновий бульйон	Ростові	*S. aureus*
	манітно-сольовий агар	ростові та індикативні	*S. aureus*
Pseudomonas aeruginosa	соєво-казеїновий бульйон	Ростові	*P. aeruginosa*
	цетримідний агар	ростові та індикативні	*P. aeruginosa*

Правильність проведення експерименту було підтверджено за результатами кількості колоній відповідного тест-штаму, які виросли на густому живильному середовищі (контрольний дослід – кількість клітин в 0,1 мл). Результати дослідження подано в табл. 1 та 3.

Оцінку результатів досліджень проводили після інкубації протягом 1–3 днів для бактерій та 2–5 днів для грибів. Отримані результати вважали дійсними, так як внесена кількість клітин мікроорганізмів була 10100 КУО на об’єм зразка субстанції.

Таблиця 3

Результати придатності розробленої методики щодо *Staphylococcus aureus* АТСС 6538 та *Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027

Дослідний зразок	**Метод посіву**	**Тест-мікроорганізми**	
		***Pseudomonas aeruginosa* АТСС 9027 в 1 г**	***Staphylococcus aureus* АТСС 6538 в 1 г**
Дослід 1	Прямий посів	+++	+++
Позитивний контрольний дослід 1	«	+++	+++
Негативний контрольний дослід 1	«	- - -	- - -
Дослід 2	«	+++	+++
Позитивний контрольний дослід 2	«	+++	+++
Негативний контрольний дослід 2	«	- - -	- - -
Дослід 3	«	+++	+++
Позитивний контрольний дослід 3	«	+++	+++
Негативний контрольний дослід 3	«	- - -	- - -

Примітка: «+++» – наявність росту мікроорганізмів; «- - - » – відсутність росту мікроорганізмів.

Висновки

1. Нами обґрунтовано, розроблено та перевірено методику вивчення мікробіологічної чистоти досліджуваного гелю з комплексним густим екстрактом трави звіробою та квіток нагідок, яка полягає в усуненні антимікробної дії досліджуваного зразка, визначенні точності проведення експерименту, специфічності, методі виявлення, робасності та міцності, незважаючи на його антибактеріальну дію, а також для визначення ефективності антимікробних консервантів.

2. Встановлено, що використання запропонованої методики знижує ризики невиявлення або неналежного виявлення потенційних мікроорганізмів, пригнічених внаслідок антимікробної дії.

3. При визначенні мікробіологічної чистоти у досліджуваному зразку не виявлено *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г; загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО в 1 г; загальне число дріжджових і плісеневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО в 1 г. За ступенем мікробного навантаження зразок відповідає вимогам ДФУ 2.0. до оромукозних ЛЗ та для нашкірного застосування.

Список використаної літератури

1. *Бавикіна М. Л., Вишневська Л. І., Осолодченко Т. П., Мегалінський В. Л.* Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки вагінального гелю // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2016. − № 1 (45). − С. 8–13.

2. Засіб із комплексним густим екстрактом трави звіробою та квіток нагідок для лікування ранових процесів у другій і третій фазах та при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота у формі гелю. Пат. UA. 124954 U Україна, МПК A61K 36/00, A61K 36/38, A61K 9/00.; Заяв. 27. 11. 2017; Опубл. 25. 04. 2018, Бюл. № 8.

3. *Половко Н. П., Башура А. О., Башура О. Г.* Дослідження гелів гуарової камеді // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. − 2012. − № 2 (9). − С. 94–96.

4. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. − Т. 1. − 1128 с.

References

1. *Bavykina M. L., Vyshnevska L. I., Osolodchenko T. P., Mehalinskyi V. L.* Doslidzhennia antymikrobnoi aktyvnosti konservantiv z metoiu rozrobky vahinalnoho heliu // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2016. − № 1 (45). − S. 8–13.

2. Zasib iz kompleksnym hustym ekstraktom travy zviroboiu ta kvitok nahidok dlia likuvannia ranovykh protsesiv u druhii i tretii fazakh ta pry zakhvoriuvanniakh slyzovoi obolonky porozhnyny rota u formi heliu. Pat. UA. 124954 U Ukraina, MPK A61K 36/00, A61K 36/38, A61K 9/00.; Zaiav. 27. 11. 2017; Opubl. 25. 04. 2018, Biul. № 8.

3. *Polovko N. P., Bashura A. O., Bashura O. H.* Doslidzhennia heliv huarovoi kamedi // Aktualni pytannia farmatsevtychnoi i medychnoi nauky ta praktyky. − 2012. − № 2 (9).− S. 94–96.

4. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP pidpryiemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». − 2014. − T. 1. − 1128 s.

Надійшла до редакції 30 грудня 2019 р.
Прийнято до друку 16 січня 2020 р.

Т. А. Шостак [1] (https://orcid.org/0000-0002-96790400),
Н. В. Ділай [2] (https://orcid.org/0000-0002-3943-3693)
[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
[2] ПАТ «Галичфарм» корпорації «Артеріум», м. Львів

РОЗРОБЛЕННЯ МЕТОДИКИ ТА ОСОБЛИВОСТІ ВИВЧЕННЯ МІКРОБІОЛОГІЧНОЇ ЧИСТОТИ ГЕЛЮ З КОМПЛЕКСНИМ ГУСТИМ ЕКСТРАКТОМ ТРАВИ ЗВІРОБОЮ І КВІТОК НАГІДОК

Ключові слова: консерванти, гель, мікробіологічна чистота, мікробіологічні дослідження, комплексний густий екстракт трави звіробою та квіток нагідок

А Н О Т А Ц І Я

У фармацевтичному виробництві до складу лікарських засобів на гідрофільній основі, які містять компоненти природного походження, для попередження ризику зміни функціональних характеристик унаслідок мікробної контамінації включають консерванти, які призначені для запобігання розмноження мікроорганізмів та зниження мікробного навантаження або обмеження їх мікробної забрудненості. Тому обов'язковим критерієм якості лікарських засобів є мікробіологічна чистота.

Мета роботи полягала у розробленні методики та вивченні мікробіологічної чистоти гелю з комплексним густим екстрактом (КГЕ) трави звіробою і квіток нагідок та підтвердженні ефективності обраних консервантів, що дають змогу знизити ризики мікробного забруднення лікарського засобу упродовж терміну його використання.

На основі проведених раніше досліджень розроблено гель, до складу якого входить КГЕ трави звіробою та квіток нагідок для лікування ранових процесів у другій та третій фазах та при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота. Як основу було обрано природній гелеутворювач – камедь гуарову. У склад гелю також було введено суміш антимікробних консервантів метил- і пропілпарагідроксибензоату (3:1) для посилення його антимікробної дії.

У результаті досліджень уперше проведено фармацевтичну розробку складу гелю з КГЕ трави звіробою та квіток нагідок з використанням структурно-механічних і технологічних досліджень. Нами обґрунтовано, розроблено та перевірено методику випробування мікробіологічної чистоти запропонованого гелю. При обґрунтуванні методики випробування на мікробіологічну чистоту враховували критерій прийнятності за ДФУ 2.0. Новизна визначення мікробіологічної чистоти полягає в усуненні антимікробної дії досліджуваного зразка, визначенні точності проведення експерименту, специфічності, методі виявлення, робасності та міцності. Використання запропонованої методики знижує ризики невиявлення або неналежного виявлення потенційних мікроорганізмів, пригнічених внаслідок антимікробної дії.

Придатність методики визначали за порівняльної оцінки кількості колонієутворюючих одиниць (КУО) тест-культур у дослідженні зі зразком та позитивному контролі. Методика є придатною для визначення мікробіологічної чистоти досліджуваного зразка, а також для визначення ефективності антимікробних консервантів. При застосуванні цієї методики антимікробна дія зразка повністю усувається. При визначенні мікробіологічної чистоти у зразку не виявлено *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г, загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не більше 10^2 КУО в 1 г, загальне число дріжджових і плісеневих грибів (ТУМС) не більше 10^1 КУО в 1 г. За ступенем мікробного навантаження зразок відповідає вимогам ДФУ 2.0. до оромукозних лікарських засобів та для нашкірного застосування.

Т. А. Шостак [1] (https://orcid.org/0000-0002-96790400),
Н. В. Дилай [2] (https://orcid.org/0000-0002-3943-3693)
[1] Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
[2] ПАТ «Галичфарм» корпорации «Артериум», г. Львов

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ И ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ ГЕЛЯ С КОМПЛЕКСНЫМ ГУСТЫМ ЭКСТРАКТОМ ТРАВЫ ЗВЕРОБОЯ И ЦВЕТКОВ КАЛЕНДУЛЫ

Ключевые слова: консерванты, гель, микробиологическая чистота, микробиологические исследования, комплексный густой экстракт травы зверобоя и цветков календулы

А Н Н О Т А Ц И Я

В фармацевтическом производстве в состав лекарственных средств на гидрофильной основе, которые содержат компоненты природного происхождения, для предупреждения риска изменения функциональных характеристик вследствие микробной контаминации включают консерванты, которые предназначены для предотвращения размножения микроорганизмов и снижения микробной нагрузки или ограничения их микробной загрязненности. Поэтому обязательным критерием качества лекарственных средств является микробиологическая чистота. Цель работы заключалась в разработке методики и изучении микробиологической чистоты геля с комплексным густым экстрактом (КГЭ) травы зверобоя и цветков календулы и подтверждении эффективности выбранных консервантов, позволяющих снизить риски микробного загрязнения лекарственного средства в течение срока его использования.

На основе проведенных ранее исследований разработан гель, в состав которого входит КГЭ травы зверобоя и цветков календулы для лечения раневых процессов во второй и третьей фазах и при заболеваниях слизистой оболочки полости рта. В качестве основы был выбран природный гелеобразователь – камедь гуаровая. В состав геля также была введена смесь антимикробных консервантов метил- и пропилпарагидроксибензоата (3: 1) для усиления его антимикробного действия.

В результате исследований впервые проведена фармацевтическая разработка состава геля с КГЭ травы зверобоя и цветков календулы с использованием структурно-механических и технологических исследований. Нами обоснована, разработана и проверена методика испытания микробиологической чистоты предложенного геля. При обосновании методики испытания микробиологической чистоты учитывали критерий приемлемости по ГФУ 2.0. Новизна определения микробиологической чистоты состоит в устранении антимикробного действия исследуемого образца, определении точности проведения эксперимента, специфичности, методе выявления, робасности и прочности. Использование предложенной методики снижает риски невыявления или ненадлежащего выявления потенциальных микроорганизмов, угнетенных вследствие антимикробного действия.

Пригодность методики определяли по сравнительной оценке количества колониеобразующих единиц (КОЕ) тест-культур в исследовании с образцом и положительном контроле. Методика пригодна для определения микробиологической чистоты исследуемого образца, а также для определения эффективности антимикробных консервантов. При применении этой методики антимикробное дей-

ствие образца полностью устраняется. При определении микробиологической чистоты в образце не обнаружены *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г, общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) не более 10^2 КОЕ в 1 г, общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТYМС) не более 10^1 КОЕ в 1 г. По степени микробной нагрузки образец соответствует требованиям ГФУ 2,0. к оромукозним лекарственным средствам и для накожного применения.

T. A. Shostak [1] (https://orcid.org/0000-0002-96790400),
N. V. Dilay [2] (https://orcid.org/0000-0002-3943-3693)
[1] *Danylo Galytskyy Lviv National Medical University*
[2] *PJSC «Halychpharm» of Corporation «Arterium», Lviv*

DEVELOPMENT OF METHODS AND THE STUDY OF MICROBIOLOGICAL PURITY OF THE GEL OF A COMPLEX DENSE EXTRACT OF HYPERICUM HERBS AND CALENDULA FLOWERS

Key words: preserving agents, gel, microbiological purity, microbiological studies, complex dense extract of hypericum herbs and calendula flowers

A B S T R A C T

In pharmaceutical industry antimicrobial preservatives that restrict multiplication of microorganisms and decrease bioburden are usually added in composition of hydrophilic medicines that include components of natural origin to prevent possible risks of functional changes in drugs characteristics caused by microbial contamination. Therefore, microbiological purity (MBP) is a crucial criteria for medicines quality. The purpose of the work was to develop the MBP testing methodology for complex gel containing dense extract of hypericum herbs and calendula flowers using structural-mechanical and technological studies.

Methodology for MBP testing of proposed gel was developed and justified considering criteria given in State Pharmacopoeia of Ukraine 2.0. Originality of MPT methodology consists in the gel's antimicrobial action neutralization to decrease possible risks of false results occurrence (including microorganisms inhibited by antimicrobial action of the gel).

The applicability of the methodology was determined comparing the number of test cultures CFUs in presence of gel under specified condition with number of CFUs in positive control. The methodology is suitable for microbiological purity testing of the sample, as well as for the Preservatives Efficacy Testing (PET). When applying the developed methodology, the antimicrobial action of the sample is completely eliminated. While developing the MPT methodology compliance with following acceptance criteria was confirmed for tested sample: Absence of *Staphylococcus aureus* (in 1 g); Absence of *Pseudomonas aeruginosa* (in 1 g); Total aerobic microbial count (TAMC) – 10^2 CFU per 1 g; Total combined yeasts and molds count (TYMC) – 10^1 CFU per 1 g. All the tested samples met the requirements of the 2.0. version of State Pharmacopoeia of Ukraine for non-sterile dosage forms for oromucosal and dermal use.

Електронна адреса для листування з авторами: *t_shostak8@ukr.net*
(Шостак Т. А.)

УДК 615.451.1:636.09].074:543.42.062 DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.07

Н. М. БОРИСЕНКО (https://orcid.org/0000-0001-8228-7110),
К. П. МЄДВЄДЄВА (https://orcid.org/0000-0001-7260-5728), канд. фарм. наук,
С. О. ВАСЮК (https://orcid.org/0000-0002-1569-9374), д-р фарм. наук, проф.,
І. В. БУШУЄВА (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900), д-р фарм. наук, проф.,
В. В. ПАРЧЕНКО (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900), д-р фарм. наук, проф.
Запорізький державний медичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРИФУЗОЛУ В 2,5% ІН'ЄКЦІЙНОМУ РОЗЧИНІ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Ключові слова: спектрофотометрія, трифузол, ін'єкційний розчин, кількісне визначення

N. N. BORISENKO (https://orcid.org/0000-0001-8228-7110),
K. P. MEDVEDEV (https://orcid.org/0000-0001-7260-5728),
S. A. VASYUK (https://orcid.org/0000-0002-1569-9374),
I. V. BUSHUEVA (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900),
V. V. PARCHENKO (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)
Zaporizhzhia State Medical University

QUANTITATIVE DETERMINATION OF TRIFUZOL IN THE 2.5% INJECTION SOLUTION BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

Key words: spectrophotometry, trifuzol, injection solution, quantitative determination

Не завжди достатня ефективність лікування поширених захворювань органів дихання, системи кровотворення, системи травлення сільськогосподарської худоби, домашніх тварин за допомогою існуючих препаратів та наявність гострої потреби в розширенні арсеналу вітчизняних лікарських ветеринарних засобів, які виявляли б противірусну, протизапальну дії та мали б низьку токсичність, спонукали до пошуку, створення та вдосконалення існуючих ветеринарних лікарських засобів. Лікарський засіб у формі 2,5%-го ін'єкційного розчину, що містить як активну речовину похідне 1,2,4-триазолу – піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, виявляє достатньо високий рівень протизапальної, противірусної, а також імуномодулювальної дії [2].

Аналіз ветеринарних лікарських препаратів – найважливіший етап у системі забезпечення контролю якості медикаментозної продукції. Протягом усього періоду придатності ветеринарного лікарського засобу потрібні різноманітні методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин. І, незважаючи на те, що спектрофотометрія в УФ-області не відрізняється високою специфічністю та селективністю, експресність цих методів дає змогу широко використовувати їх для рутинного контролю якості лікарських засобів.

Розробка експресної та простої у виконанні методики кількісного визначення трифузолу вже була запропонована в інших прописах [1]. Згідно з вимогами ДФУ будь-яка аналітична методика, яка буде вирішувати офіційні задачі, має бути валідована [3]. Інакше не можливо бути впевненим у коректності одержаних результатів. Валідацію не можна виконати для загальної методики. Валідуватися може лише конкретна методика для конкретної лікарської форми.

Метою роботи стали розроблення та валідація методики кількісного спектрофотометричного визначення трифузолу у складі 2,5%-го ін'єкційного розчину за власним поглинанням, згідно з ДФУ, за такими валідаційними характеристиками як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування та робасність [4].

М а т е р і а л и   т а   м е т о д и   д о с л і д ж е н н я

Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання. Об'єкт дослідження – ветеринарний засіб трифузолу у формі 2,5%-го ін'єкційного розчину.

Як розчинники використовували воду очищену, 0,1 М розчини NaOH та HCl, як стандарт – робочий стандартний зразок трифузолу.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні ABT-120-5DM, мірний посуд класу А.

Загальна методика кількісного визначення трифузолу. Аліквоту трифузолу (0,025 г) вміщують у мірну колбу на 100,00 мл та доводять водою очищеною до позначки, перемішують. 2,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу ємністю 25,00 мл, доводять розчинником до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину (води очищеної) при аналітичній довжині хвилі 278 нм.

Визначення трифузолу у 2,5%-му ін'єкційному розчині. 1,00 мл ін'єкційного розчину вміщують у мірну колбу ємністю 100,00 мл, доводять водою до позначки, перемішують. Після цього 2,00 мл одержаного розведення переносять у мірну колбу на 25,00 мл, доводячи розчинником до позначки, ретельно перемішують. Абсорбцію вимірюють на фоні компенсаційного розчину (води очищеної) при аналітичній довжині хвилі 278 нм. Паралельно виконують дослід із 2,00 мл розчину порівняння трифузолу. Розрахунок вмісту діючої речовини здійснюють за загальноприйнятою формулою.

Р е з у л ь т а т и   д о с л і д ж е н н я   т а   о б г о в о р е н н я

На етапі розроблення методики, під час вибору розчинника враховували розчинну здатність, стабільність розчинів у часі й кількість утворенного продукту реакції (за максимальним значенням оптичної густини). Тому вивчали воду очищену, 0,1 М розчини NaOH та HCl. У разі використання 0,1 М розчину HCl як розчинника, досліджувана речовина випадає в осад, а у разі 0,1 М розчину NaOH – спектр поглинання й стабільність розчину в часі були ідентичні з використанням води очищеної як розчинника, тому й перевагу було надано саме воді очищеній (рис. 1).

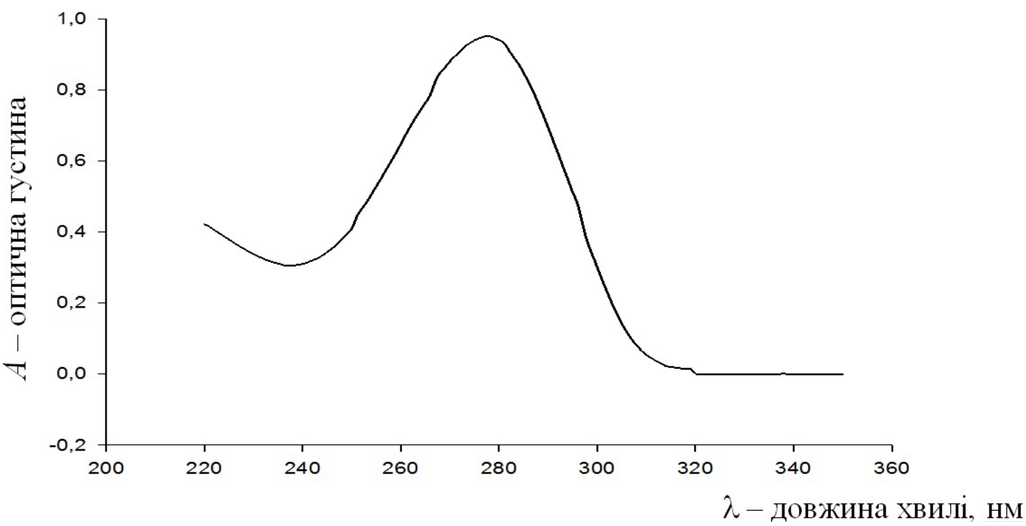


Рис. 1. **УФ-спектр абсорбції трифузолу у воді очищеній**

Специфічність. Специфічність встановлювали прямим підходом, готуючи розчин плацебо (розчин NaCl у воді очищеній у кількості, заданої відповідно до пропису) [2]. Вимірювали оптичну густину (A_{blank}) розчину плацебо, роблячи 3 вимірювання з вийманням кювети. Паралельно вимірювали оптичну густину (A_{st}) розчину порівняння.

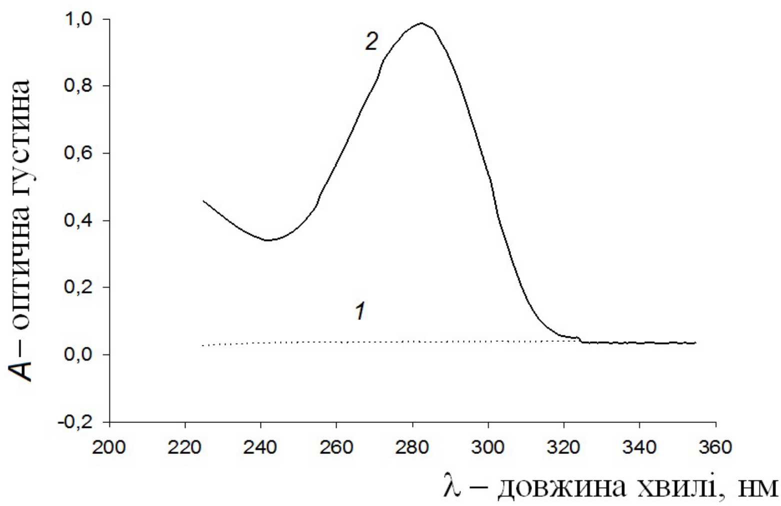


Рис. 2. **Спектри поглинання оптичної густини досліджуваного розчину (*2*) і розчину натрію хлориду (*1*)**

Як випливає з рис. 2, фонове поглинання є несуттєвим, тому методиці притаманна достатня специфічність.

Лінійність. Лінійність – це спроможність методики (у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону світлопоглинання) отримувати результати, прямо пропорційні концентрації (кількості) аналізованої речовини (рис. 3).

Параметри лінійної залежності розрахували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів [4]. За даними, наведеними в табл. 1, лінійність методики підтверджується в усьому інтервалі концентрацій.

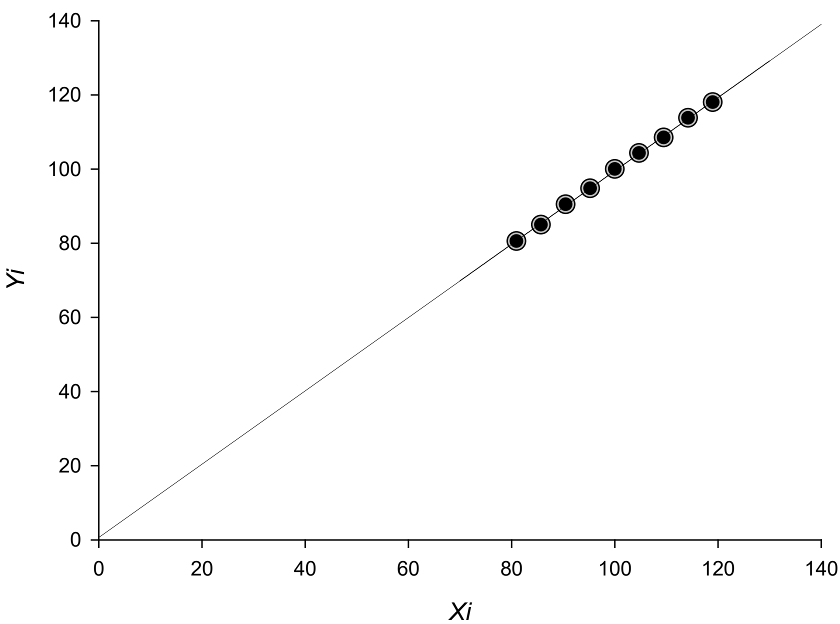


Рис. 3. **Графік лінійної залежності оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини**

Т а б л и ц я 1

Параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (Sb)$	0,9886 ± (0,0098)	–	–
$a \pm (Sa)$	0,6466 ± (0,9844)	a ≤ t(95%;7)·Sa = 1,865	Відповідає
$S_{x,0}$ (%)	0,3639	$\leq_{\Delta} As$(%)/t(95%;7) = 1,689	Відповідає
r	0,9997	≥ 0,9328	Відповідає

Прецизійність. Прецизійність методики кількісного визначення виражає ступінь близькості або ступінь розкиду результатів між серіями вимірювань, виконаних в передбачених методикою умовах. Точність встановлювали на рівні збіжності [3]. Для вивчення збіжності здійснювали дев'ять визначень у кожному випадку (три концентрації (наважки)/три повтори). Паралельно вимірювали абсорбцію стандартного розчину трифузолу. Згідно з вимогами ДФУ розраховано такі метрологічні характеристики прецизійності, як середнє значення ($\overline{Z}$ %), відносне стандартне відхилення (S_Z, %) та відносний довірчий інтервал (Δ%) (табл. 2). У всіх випадках однобічний довірчий інтервал не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності.

Т а б л и ц я 2

Визначення прецизійності та правильності методики кількісного визначення

Прецизійність на рівні збіжності		
Величини	**Критерії (для допусків 90–110%)**	**Значення та висновок**
Середнє, $\overline{Z}$ %	–	100,9
Відносне стандартне відхилення, S_Z, %	≤ 1,69	1,05 Відповідає
Відносний довірчий інтервал Δ% = t (95%, 8)·S_Z%	≤ 3,20	1,95 Відповідає
Правильність методом добавок		
Середнє, $\overline{Z}$ %	—	100,1
Відносне стандартне відхилення, S_Z, %	≤ 1,69	0,167 Відповідає
Відносний довірчий інтервал Δ% = t (95%, 8)·S_Z%	≤ 3,20	0,310 Відповідає
Систематична похибка $\delta_{tot} = \lvert\overline{Z} - 100\rvert$	—	0,100
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta_{tot} \leq \Delta\%/3$	≤ 0,103	Відповідає

Правильність. Щоб виявити та уникнути можливих систематичних похибок, які можуть виникнути в процесі впливу допоміжних речовин, що входять до складу лікарської форми, визначають правильність методики. Правильність встановлювали методом добавок [5, 6].

Виходячи з того, що правильність є характеристикою близькості середнього результату величини, що вивчається, до істинного значення, одержані в результаті аналізу дані виражали у відсотках від доданої кількості, розраховували середнє значення та виконували статистичну обробку результатів відносно теоретичного значення 100%. Систематична похибка δ_{tot} не перевищує критерій незначущості $\delta_{tot} \leq \Delta\%/3$, тому методика є правильною (табл. 2).

Робасність. На етапі розроблення методики здійснювали перевірку стабільності аналізованого розчину і розчину порівняння. Експериментально встановлено, що розчини стабільні протягом щонайменше 60 хв.

Повна невизначеність аналітичної методики кількісного визначення. Прогноз повної невизначеності результатів методу кількісного визначення був проведений для оцінки коректності відтворення розробленої методики в інших лабораторіях. Його значення має бути меншим за максимально допустиму невизначеність (Δ_{As}).

Формула для розрахунку прогнозу повної невизначеності:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta^2_{SP} + \Delta^2_{FAO}} \ ,$$

де Δ_{SP} – невизначеність пробопідготовки;

Δ_{FAO} – прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції (0,70%).

Прогноз невизначеності пробопідготовки наведено в табл. 3.

Таблиця 3

Прогноз невизначеності пробопідготовки методики визначення вмісту трифузолу у 2,5%-му ін’єкційному розчині

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Досліджуваний розчин		
Взяття аліквоти 2,5%-го ін’єкційного розчину піпеткою на 1 мл	1	0,74%
Доведення до об’єму в мірній колбі ємністю 100 мл	100	0,12%
Взяття аліквоти розведення напівфабрикату-розчину піпеткою на 2 мл	2	0,57%
Доведення до об’єму в мірній колбі ємністю 25 мл	25	0,23%
Розчин порівняння		
Взяття наважки СЗ трифузолу	m_0	0,2 мг/25 мг ·100% = 0,80%
Доведення до об’єму в мірній колбі ємністю 100 мл	100	0,12%
Взяття аліквоти розведення розчину піпеткою на 2 мл	2	0,57%
Доведення до об’єму в мірній колбі ємністю 25 мл	25	0,23%
$\Delta_{SP} = \sqrt{0{,}74^2 + 0{,}12^2 + 0{,}57^2 + 0{,}23^2 + 0{,}032^2 + 0{,}12^2 + 0{,}57^2 + 0{,}23^2} = 1{,}40\ \%$		

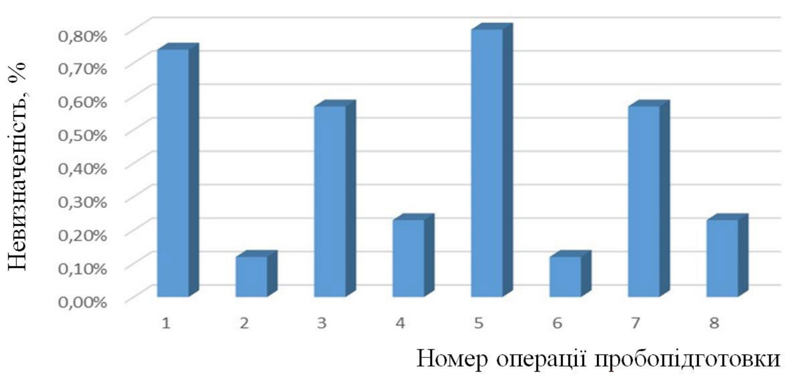


Рис. 4. **Розподілення невизначеності пробопідготовки за операціями для кількісного визначення трифузолу у 2,5%-му ін’єкційному розчині**

Із рис. 4 випливає, що найвагомішу невизначеність у пробопідготовку вносять операції: 5 – взяття наважки стандартного зразка трифузолу, а також 1, 3 та 7 – взяття аліквоти піпетками 1,00 та 2,00 мл. Таке розподілення невизначеності пробопідготовки є цілком характерним для кількісного визначення лікарських засобів.

Отже, прогнозована повна невизначеність аналізу (1,56%) не перевищує максимально допустиму невизначеність методики (3,20%) і методика зможе бути відтворена в інших лабораторіях [4].

В и с н о в о к

Здійснено розроблення та валідацію спектрофотометричної методики кількісного визначення трифузолу у складі 2,5%-го ін’єкційного розчину згідно зі стандартизованою процедурою валідації методом стандарту. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками як лінійність, специфічність, прецизійність, правильність та робасність методика є валідною.

С п и с о к   в и к о р и с т а н о ї   л і т е р а т у р и

1. *Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін*. Якісне та кількісне визначення піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетату в 1% та 2,5% розчинах // Запорізький мед. журн. – 2009. – Т. 11, № 3. – С. 111–113.

2. Протизапальний та противірусний ветеринарний лікарський засіб. Пат. 136984 України: МПК (2019.01) A61K 31/4196 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01) A61P 29/00 A61P 31/12 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01). № u 2019 02184; Заявл. 04. 03. 2019; Опубл. 25. 09. 2019, Бюл. № 18.

3. Державна Фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с. http://sphu.org/viddil-dfu

4. *Гризодуб А. И*. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Харьков: ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. –396 с.

5. *Гризодуб А. И.* Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // Фармаком. – 2002. – № 3. – С. 42–50.

6. *Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Денисенко Н. Н. и др.* Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // Фармаком. – 2004. – № 3. – С. 3–17.

R e f e r e n c e s

1. *Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. ta in*. Yakisne ta kil`kisne vyznachennya piperydyniy 2-[5-(furan-2-il)-4-fenil-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatu v 1% ta 2,5% rozchynakh // Zaporiz`kyy med. zhurn. – 2009. – T. 11. – № 3. – S. 111–113.

2. Protyzapal`nyy ta protyvirusnyy veterynarnyy likars`kyy zasib. Pat. 136984 Ukrayiny: MPK (2019.01) A61K 31/4196 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01) A61P 29/00 A61P 31/12 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01). № u 2019 02184; Zayavl. 04. 03. 2019; Opubl. 25. 09. 2019, Byul. № 18.

3. Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny: v 3 t. / DP «Ukrayins`kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars`kykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrayins`kyy naukovyy farmakopeynyy tsentr yakosti likars`kykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s. http://sphu.org/viddil-dfu

4. *Hryzodub A. Y.* Standartyzovannye protsedury valydatsyy metodyk kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. – Khar’kov: HP «Ukraynskyy nauchnyy farmakopeynyy tsentr kachestva lekarstvennykh sredstv», 2016. –396 s.

5. *Hryzodub A. Y.* Valydatsyya spektrofotometrycheskykh metodyk kolychestvennoho analyza lekarstvennykh sredstv v sootvet·stvyy s trebovanyyamy HFU // Farmakom. – 2002. – № 3. – S. 42–50.

6. *Grizodub A. I., Leont’yev D. A., Denisenko N. N. i dr.* Standartizovannaya protsedura validatsii metodik kolichestvennogo analiza lekarstvennykh sredstv metodom standarta // Farmakom. – 2004. – № 3. – S. 3–17.

Надійшла до редакції 10 січня 2020 р.
Прийнято до друку 16 січня 2020 р.

Н. М. Борисенко (https://orcid.org/0000-0001-8228-7110),
К. П. Мєдвєдєва (https://orcid.org/0000-0001-7260-5728),
С. О. Васюк (https://orcid.org/0000-0002-1569-9374),
І. В. Бушуєва (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900),
В. В. Парченко (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)
Запорізький державний медичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ТРИФУЗОЛУ В 2,5% ІН'ЄКЦІЙНОМУ РОЗЧИНІ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Ключові слова: спектрофотометрія, трифузол, ін'єкційний розчин, кількісне визначення

А Н О Т А Ц І Я

Не завжди достатня ефективність лікування поширених захворювань органів дихання, системи кровотворення, системи травлення сільськогосподарської худоби та домашніх тварин за допомогою існуючих препаратів та наявність гострої потреби в розширенні арсеналу вітчизняних лікарських ветеринарних засобів, які виявляли б противірусну, протизапальну дії та мали б низьку токсичність, спонукали до пошуку, створення та вдосконалення існуючих ветеринарних лікарських засобів. Лікарський засіб у формі 2,5%-го ін'єкційного розчину, що містить як активну речовину похідне 1,2,4-триазолу – піперидиній 2-[5-(фуран-2-іл)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо]ацетат, виявляє достатньо високий рівень протизапальної, противірусної, а також імуномодулювальної дії. Арсенал вітчизняних ветеринарних лікарських засобів із вищезазначеною активністю на сьогодні є обмеженим.

Аналіз ветеринарних лікарських препаратів – найважливіший етап у системі забезпечення контролю якості медикаментозної продукції. Протягом усього періоду придатності лікарського засобу потрібні різноманітні методи ідентифікації та кількісного визначення діючих речовин. І не зважаючи на те, що спектрофотометрія в УФ-області не відрізняється високою специфічністю та селективністю, експресність даних методів дає змогу широко використовувати їх для рутинного контролю якості лікарських засобів.

У дослідженні використано робочий стандартний зразок трифузолу, 2,5%-й ін'єкційний розчин трифузолу, як розчинник – вода очищена.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM.

Метою нашої роботи стали розроблення та валідації нової, експресної методики кількісного визначення трифузолу в складі 2,5%-го ін'єкційного розчину в УФ-області.

Запропонований метод заснований на вимірюванні оптичної щільності водного розчину сполуки за 278 нм. Методика була успішно валідована за такими характеристиками як лінійність, прецизійність, правильність, специфічність і робасність, згідно з вимогами ДФУ. Аналіз прогнозованої повної невизначеності аналізу показав відтворення методики і можливість її застосування в інших лабораторіях.

Валідацію методики кількісного визначення трифузолу в складі 2,5%-го ін'єкційного розчину виконано згідно з вимогами ДФУ. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками як лінійність, специфічність, прецизійність, правильність і робасність методика є коректною.

Н. Н. Борисенко (https://orcid.org/0000-0001-8228-7110),
К. П. Медведева (https://orcid.org/0000-0001-7260-5728),
С. А. Васюк (https://orcid.org/0000-0002-1569-9374),
И. В. Бушуева (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900),
В. В. Парченко (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)
Запорожский государственный медицинский университет

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТРИФУЗОЛА В 2,5% ИНЪЕКЦИОННОМ РАСТВОРЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

Ключевые слова: спектрофотометрия, трифузол, инъекционный раствор, количественное определение

А Н Н О Т А Ц И Я

Не всегда достаточная эффективность лечения распространенных заболеваний органов дыхания, системы кроветворения, пищеварительной системы сельскохозяйственного скота и домашних животных с помощью существующих препаратов и наличие острой необходимости в расширении арсенала отечественных лекарственных ветеринарных средств, которые проявляли бы противовирусное, противовоспалительное действие и имели бы низкую токсичность, побуждали к поиску, созданию и усовершенствованию существующих ветеринарных лекарственных средств.

Лекарственное средство в форме 2,5%-го инъекционного раствора, содержащее в качестве активного вещества производное 1,2,4-триазола – пиперидин 2-[5-(фуран-2-ил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-илтио] ацетат, проявляет достаточно высокий уровень противовоспалительной, противовирусной, а также иммуномодулирующей активности. Арсенал отечественных ветеринарных лекарственных средств с вышеуказанной активностью в настоящее время является ограниченным.

Анализ ветеринарных лекарственных препаратов – важнейший этап в системе обеспечения контроля качества лекарственной продукции. В течение всего периода хранения лекарственного средства

нужны различные методы идентификации и количественного определения действующих веществ. Несмотря на то, что спектрофотометрия в УФ-области не отличается высокой специфичностью и селективностью, экспрессность этих методов позволяет их широко использовать для рутинного контроля качества лекарственных средств.

В исследовании использованы рабочий стандартный образец трифузола, 2,5%-й инъекционный раствор трифузола, в качестве растворителя – вода очищенная.

Аналитическое оборудование: спектрофотометр Specord 200, весы электронные АВТ-120-5DM.

Целью нашей работы стали разработка и валидация новой, експрессной методики количественного определения трифузола в составе 2,5%-го инъекционного раствора в УФ-области.

Предложенный метод основан на измерении оптической плотности водного раствора соединения при 278 нм. Методика была успешно валидирована по таким характеристикам как линейность, прецизионность, правильность, специфичность и робасность, согласно требованиям ГФУ. Анализ прогнозируемой полной неопределенности анализа показал воспроизведение методики и возможность ее применения в других лабораториях.

Проведена валидация методики количественного определения трифузола в составе 2,5% инъекционного раствора согласно требованиям ГФУ.

Доказано, что по таким валидационным характеристиками как линейность, специфичность, прецизионность, правильность и робасность методика является корректной.

N. N. Borisenko (https://orcid.org/0000-0001-8228-7110),
K. P. Medvedev (https://orcid.org/0000-0001-7260-5728),
S. A. Vasyuk (https://orcid.org/0000-0002-1569-9374),
I. V. Bushueva (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900),
V. V. Parchenko (https://orcid.org/0000-0002-5336-3900)
Zaporizhzhia State Medical University

QUANTITATIVE DETERMINATION OF TRIFUZOL IN THE 2.5% INJECTION SOLUTION BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

Key words: spectrophotometry, trifuzol, injection solution, quantitative determination

A B S T R A C T

The effectiveness of the treatment of common diseases of the respiratory system, hematopoietic system, digestive system of livestock and domestic animals with the help of existing drugs is not always sufficient, and there is an urgent need to expand the arsenal of domestic veterinary medicinal products that would exhibit antiviral, anti-inflammatory and low toxicity, prompted to search, create and improve existing veterinary medicines.

A medicine in the form of a 2.5% injection solution containing, as an active substance, a 1,2,4-triazole derivative – piperidine 2-[5-(furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-ylthio] acetate exhibits a fairly high level of anti-inflammatory, antiviral, and immunomodulating effects. The arsenal of domestic veterinary drugs with the above activity is currently limited.

The analysis of veterinary medicinal products is the most important stage in the system for ensuring the quality control of medicinal products.

During the entire storage period of the drug, various methods of identification and quantification of the active substances are needed. And despite the fact that spectrophotometry in the UV region is not very specific and selective, the expressness of these methods allows them to be widely used for routine quality control of drugs.

Development and validation of a method for the quantitative determination of trifuzole in a 2.5% injection solution according to its own absorption.

The study used a working standard sample of trifuzol 2.5% injection solution of trifuzol, as a solvent – purified water.

Analytical equipment: Specord 200 spectrophotometer, electronic balance AVT-120-5DM.

The aim of our work was the development and validation of a new, express method for the quantitative determination of trifuzol in the composition of a 2.5% injection solution in the UV region. The proposed method is based on measuring the optical density of an aqueous solution of a compound at 278 nm. The technique was successfully validated for such characteristics as linearity, precision, correctness, specificity and robustness, according to the requirements of HFCs. The analysis of the predicted total uncertainty of the analysis showed the reproduction of the method and the possibility of its application in other laboratories.

The validation of the method for the quantitative determination of trifuzol in the composition of a 2.5% injection solution according to the requirements of HFCs was carried out. It is proved that according to such validation characteristics as linearity, specificity, precision, correctness and robustness, the technique is correct.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net
(Борисенко Н. М.)

УДК 543.544.5.068.7 DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.08
О. Д. ВОЙТЮК [1] (https://orcid.org/0000-0002-0391-4380),
А. В. ЄГОРОВА [2] (https://orcid.org/0000-0002-6979-553X), д-р хім. наук, проф.,
Ю. В. СКРИПИНЕЦЬ [2] (https://orcid.org/0000-0001-5826-1914), канд. хім. наук,
С. М. КАШУЦЬКИЙ [1] (https://orcid.org/0000-0001-8075-757X),
І. В. УМЕЦЬКА [1] (https://orcid.org/0000-0002-6716-6713)
[1] Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса
[2] Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ВЕРХ-ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ФЕНОКСИЕТАНОЛУ – КОМПОНЕНТА МИЙНО-ДЕЗІНФЕКЦІЙНОГО ЗАСОБУ «ІНЦИДІН ПРО»

Ключові слова: валідація, феноксиетанол, ВЕРХ, мийно-дезінфекційний засіб

O. D. VOITIUK [1] (https://orcid.org/0000-0002-0391-4380),
A. V. YEGOROVA [2] (https://orcid.org/0000-0002-6979-553X),
Yu. V. SCRYPYNETS [2] (https://orcid.org/0000-0001-5826-1914),
S. N. KASHUTSKYY [1] (https://orcid.org/0000-0001-8075-757X),
I. V. UMETSKAYA [1] (https://orcid.org/0000-0002-6716-6713)
[1] «INTERCHEM SLC», Odesa
[2] Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa

HPLC DETERMINATION OF RESIDUAL AMOUNTS OF PHENOXYETHANOL – A COMPONENT OF THE WASHING AND DISINFECTING AGENT «INCIDIN PRO»

Key words: validation, phenoxyethanol, HPLC, washing and disinfecting agent

Сучасне виробництво лікарських препаратів визначається вимогами, зазначеними у «Good Manufacturing Practice for Medicinal Products (GMP)» (належна виробнича практика) [1], важливим компонентом якої є санітарне оброблення технологічного обладнання.

Сучасні дезінфекційні засоби, які використовують для санітарного оброблення технологічного обладнання, є багатокомпонентними. До них входять не лише діючі речовини дезінфекційних засобів, а й поверхнево-активні речовини, стабілізатори тощо. Застосування таких засобів дає змогу поєднати в одній операції миття та дезінфекцію. У разі порушення режимів заключного змивання цих засобів із поверхонь технологічного обладнання є ймовірність потрапляння їх до фармацевтичної продукції. Ця проблема в Україні є практично невивченою внаслідок відсутності ефективних методів визначення мікроконцентрацій деззасобів.

Мийно-дезінфекційний засіб «Інцидін Про (Incidin Pro)» застосовують для очищення фармобладнання (пуансонів таблетпресів). Склад засобу, вміст діючих та допоміжних речовин, мас. %: N,N-біс-(3-амінопропіл) додециламін – 8,0%, бензалконій хлорид – 7,5%, феноксиетанол (ФЕ) – 10,0% (діючі речовини) та допоміжні речовини: комплексоутворюючі агенти, регулятори pH, інгібітори корозії, вода демінералізована – до 100% [2]. Здійснено аналіз ризиків та визначено компонент для детектування залишкових кількостей цього мийно-дезінфекційного засобу – феноксиетанол (МАСО – 2,9 мкг/мл).

Враховуючи суперечливий і не повністю пояснений вплив феноксиетанолу на здоров’я людини, дуже важливо розробити методи його визначення. З цією метою застосовують переважно хроматографічні методи: високоефективна рідинна та газова хроматографія. У рідинній хроматографії використовують спектрофотометричне детектування в УФ-діапазоні [3, 4] та у разі газової хроматографії – тандемну мас-спектрометрію [5].

Також відомий вольтаметричний метод ідентифікації та визначення феноксиетанолу у фармацевтичних та косметичних препаратах [6]. Вимірювання виконують за допомогою диференціальної імпульсної вольтаметрії на платиновому мікроелектроді у крижаній оцтовій кислоті, що містить ацетонітрил (20%, об/об).

Мета цієї роботи полягає у розробленні простої у виконанні, експресної, селективної ВЕРХ-методики визначення залишкових кількостей феноксиетанолу – компонента мийно-дезінфекційного засобу «Інцидін Про» у змивах.

Матеріали та методи дослідження

Об’єкт дослідження – феноксиетанол – компонент мийно-дезінфекційного засобу «Інцидін Про». Для кількісного визначення застосовували метод високоефективної рідинної хроматографії. Хроматографування здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity 2D LC System (США) з УФ-детектором. Для приготування рухомої фази, розчинів порівняння активних компонентів застосовували ацетонітрил (кваліфікації для ВЕРХ, MERCK), воду для хроматографії. У роботі використовували реактиви кваліфікації не нижче ч. д. а.

Значення pH розчинів вимірювали за допомогою pH-метру Seven Easy Mettler Toledo (Китай) із скляним електродом. Аналітичні електронні ваги серії ED 124 S фірми Sartorius (Німеччина).

Методика

Випробовуваний розчин. Промивну воду фільтрують крізь мембранний фільтр (0,20 мкм; RC).

Розчин для перевірки придатності хроматографічної системи. 0,200 г феноксиетанолу (CAS 122-99-6) вміщують у мірну колбу ємністю 200,0 мл, доводять об’єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують. 1,0 мл одержаного розчину вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять об’єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують. 0,5 мл одержаного розчину вміщують в мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять об’єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують.

Розчини використовують свіжоприготовленими.

Визначення виконують хроматографічно на рідинному хроматографі з УФ-детектором за таких умов: колонка з нержавіючої сталі розміром 0,10 м х 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії (3,5 мкм); рухома фаза А – 6,8 г калію дигідрофосфату вміщують у мірну колбу ємністю 1 000,0 мл, розчиняють в 800 мл води для хроматографії, доводять об’єм розчину тим самим розчинником до позначки і перемішують; доводять 0,1 М розчином калію гідроксиду до pH 5,5; рухома фаза В – ацетонітрил. Співвідношення рухомих фаз змінюється відповідно до програми градієнта (таблиця). Температура колонки – 30 ^{o}C; об’єм інжекції – 50 мкл; детектування за довжини хвилі 210 нм.

Хроматографічна система вважається придатною, якщо співвідношення сигнал/системний пік (розрахована за формулою сигнал/шум) для піка феноксиетанолу і прилеглого системного піка з хроматограми розчину для перевірки придатності становить не менше 2 (при розрахунку не враховують системні піки з часом утримування до 2, 4 хв).

Таблиця

Програма градієнта

Час, хв	Рухома фаза А, % об/об	Рухома фаза В, % об/об	Швидкість рухомої фази, мл/хв
0–3,0	40	60	0,5
3,0–3,2	40→30	60→70	0,5→2,0
3,2–6,0	30	70	2,0
Post time 2 мин			

Концентрацію феноксиетанолу, в мікрограмах на мілілітр, у випробовуваному розчині визначають за градуювальним графіком.

Перевірка лінійності і діапазону використання методики

Побудова градуювального графіка

Вихідний розчин феноксиетанолу. 0,200 г феноксиетанолу (CAS 122-99-6) вміщують у мірну колбу ємністю 200,0 мл, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують.

Розчин феноксиетанолу (1). 10,0 мл вихідного розчину феноксиетанолу вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують (100 мкг/мл).

Розчин феноксиетанолу (2). 1,0 мл вихідного розчину феноксиетанолу вміщують у мірну колбу ємністю 100,0 мл, доводять об'єм розчину водою для хроматографії до позначки і перемішують (10 мкг/мл).

У мірні колби ємністю 100,0 мл вміщують 0,5; 1,0; 2,0; 3,0; 4,0 мл розчину феноксиетанолу (2) і 1,0; 2,0; 5,0; 10,0 мл розчину розчину феноксиетанолу (1) і доводять об'єм до позначки водою для хроматографії, отримуючи розчини з вмістом феноксиетанолу по 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 1,0; 2,0; 5,0 і 10,0 мкг/мл.

Хроматографують отримані розчини за умов, зазначених у розділі «Методика визначення». За одержаними результатами будують градуювальний графік, відкладаючи на осі абсцис значення концентрації феноксиетанолу, в мікрограмах на мілілітр, а по осі ординат – значення площ піків феноксиетанолу. На рис. 1 наведено лінійну залежність для визначення феноксиетанолу, яка описується рівнянням:

$$S = 2{,}14713 + 242{,}00976\ x,$$

де x – вміст феноксиетанолу в розчині, в мікрограмах на мілілітр;
S – площа піка феноксиетанолу.

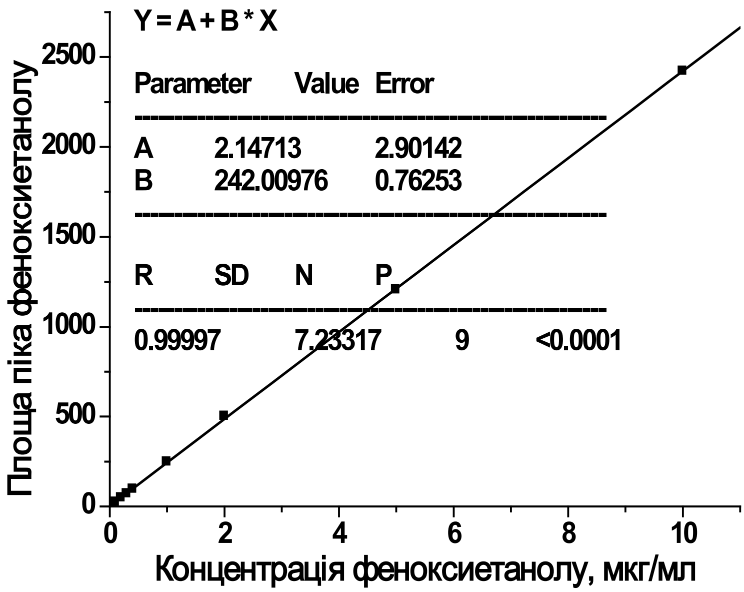


Рис. 1. **Градуювальний графік для визначення феноксиетанолу**

Градуювальний графік лінійний у діапазоні концентрацій феноксиетанолу 0,05–10,0 мкг/мл, межа виявлення (МВ) становить 0,04 мкг/мл.

$$МВ = 3{,}3 \cdot s/S = 3{,}3 \cdot 2{,}90142/242{,}00976 = 0{,}04\ мкг/мл,$$

де σ – стандартне відхилення вільного члена;

S – тангенс кута нахилу градуювальної прямої.

Результати дослідження та обговорення

Експериментально встановлено оптимальні умови аналізу: тип сорбенту, склад елюента та його градієнт, довжину хвилі і час детектування – для забезпечення виходу з колонки всіх компонентів (включаючи допоміжні речовини), селективного визначення феноксиетанолу, мінімізації часу аналізу. Методику розроблено відповідно до методичних та метрологічних вимог [7] та валідовано за такими показниками: специфічність, лінійність, межа кількісного визначення.

На рис. 2, 3 наведено хроматограми води і розчинів із різними концентраціями феноксиетанолу.

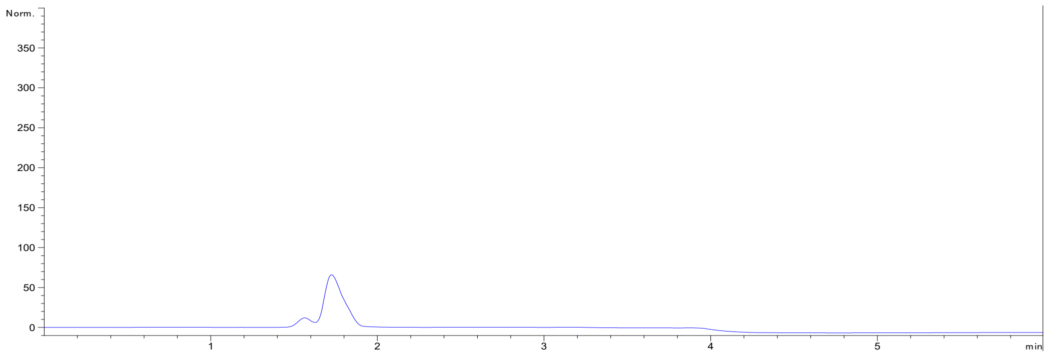


Рис. 2. **Хроматограма води**

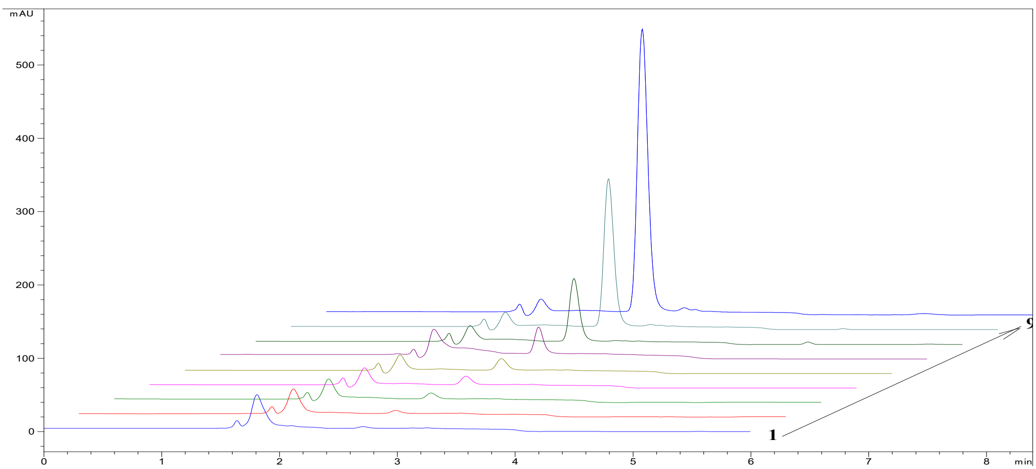


Рис. 3. **Хроматограма розчинів феноксиетанолу (0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 1,0; 2,0; 5,0 і 10,0 мкг/мл), одержаних для побудови градуювального графіку**

Перевірка специфічності

Специфічність методики заснована на можливості достовірно визначати вміст феноксиетанолу в змивах, що досягається шляхом використання зовнішнього стандарту – феноксиетанолу (CAS 122-99-6). На хроматограмі води (рис. 2) відсутні піки, які заважають визначенню феноксиетанолу. На хроматограмі розведеного (у 4 000 рази) розчину мийно-дезінфікуючого засобу «Інцидін Про», одержаної при дотриманні умов хроматографування, час утримування піка феноксиетанолу (рис. 4) збігається з часом утримування феноксиетанолу на хроматограмах градуювальних розчинів феноксиетанолу (рис. 3), що підтверджує його ідентичність.

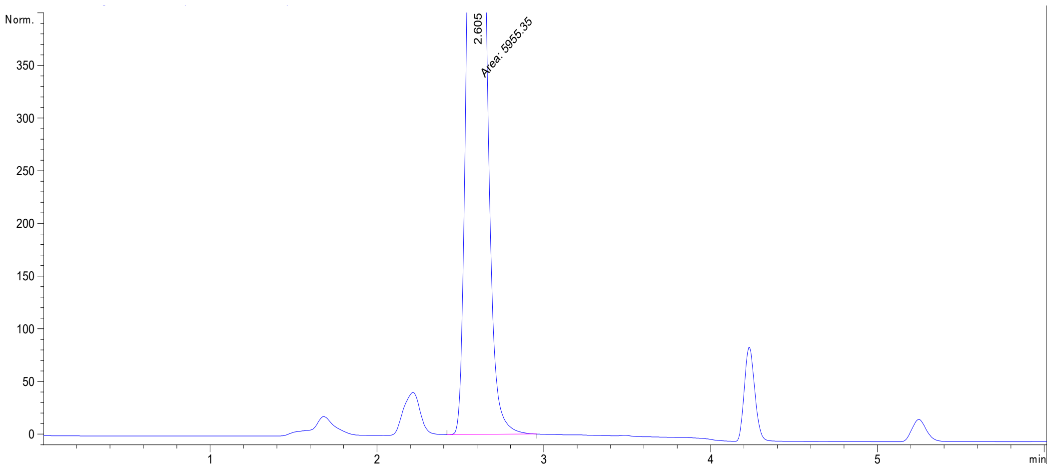


Рис. 4. **Хроматограма розведеного (в 4 000 рази) розчину мийно-дезінфікуючого засобу «Інцидін Про»**

Здійснено аналіз ризиків та визначено компонент для детектування залишкових кількостей цього засобу – феноксиетанол (МАСО – 2,9 мкг/мл). Із градуювального графіку встановлено, що межа виявлення феноксиетанолу – 0,04 мкг/мл.

Висновки

1. Запропоновано та валідовано просту у виконанні, експресну та селективну ВЕРХ-методику для виявлення на технологічному обладнанні залишкових кількостей феноксиетанолу – компонента мийно-дезінфекційного засобу та встановлення його концентрації у змивах.

2. Експериментально встановлено оптимальні умови аналізу: тип сорбенту, склад елюента та його градієнт, довжину хвилі і час детектування – для забезпечення виходу з колонки всіх компонентів (включаючи допоміжні речовини), селективного визначення феноксиетанолу, мінімізації часу аналізу. Методику валідовано за такими показниками: специфічність, лінійність, межа кількісного визначення.

Список використаної літератури

1. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) (27 September 2017) // https://doi.org/10.1002/9781118971147.ch19

2. Методичні вказівки щодо застосування засобу «Інцидін Про (Incidin Pro)» з метою дезінфекції та достерилізаційного очищення. – К., 2015. – 27 с.

3. *Sharma B., Joseph A., Sood A.* A simple and rapid method for quantifying 2-phenoxyethanol in diphtheria, tetanus and w-pertussis vaccine // Biologicals. – 2008. – V. 36, N 1. – P. 61–63. https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2007.05.005

4. *Shabir G. A., Bradshaw T. K., Shar G. Q., Arain S. A.* Development and validation of a RPLC method for the determination of 2-phenoxyethanol in senselle lubricant formulation // Indian J. Pharm. Sci. – 2010. – V. 72, N 3. – P. 312–317. https://doi.org/10.4103/0250-474X.70476

5. *Klimankova E., Riddellova K., Hajslova J., Poustka J., Kolarova J., Kocourek V.* Development of an SPME–GC–MS/MS procedure for the monitoring of 2-phenoxyethanol in anaesthetised fish // Talanta. – 2008. – V. 75, N 4. – P. 1082–1088. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.035

6. *Jakubczyk M., Michalkiewicz S.* First Voltammetric Method of Phenoxyethanol Determination in Pharmaceutical and Cosmetic Preparations // J. Electrochem. Soc. – 2019. – V. 166, N 8. – P. H291–H296. https://doi.org/10.1149/2.05219008jes

7. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014–2015.

R e f e r e n c e s

1. ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs) (27 September 2017) // https://doi.org/10.1002/9781118971147.ch19

2. Metodicshni vkazivki schodo zastosuvannya zasobu «IntsidIn Pro (Incidin Pro)» z metoyu dezInfektsIYi ta dosterilIzatsIynogo ochischennya. – K., 2015. – 27 s.

3. *Sharma B., Joseph A., Sood A.* A simple and rapid method for quantifying 2-phenoxyethanol in diphtheria, tetanus and w-pertussis vaccine // Biologicals. – 2008. – V. 36, N 1. – P. 61–63. https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2007.05.005

4. *Shabir G. A., Bradshaw T. K., Shar G. Q., Arain S. A.* Development and validation of a RPLC method for the determination of 2-phenoxyethanol in senselle lubricant formulation // Indian J. Pharm. Sci. – 2010. – V. 72, N 3. – P. 312–317. https://doi.org/10.4103/0250-474X.70476

5. *Klimankova E., Riddellova K., Hajslova J., Poustka J., Kolarova J., Kocourek V.* Development of an SPME–GC–MS/MS procedure for the monitoring of 2-phenoxyethanol in anaesthetised fish // Talanta. – 2008. – V. 75, N 4. – P. 1082–1088. https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.035

6. *Jakubczyk M., Michalkiewicz S.* First Voltammetric Method of Phenoxyethanol Determination in Pharmaceutical and Cosmetic Preparations // J. Electrochem. Soc. – 2019. – V. 166, N 8. – P. H291–H296. https://doi.org/10.1149/2.05219008jes

7. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014–2015.

Надійшла до редакції 14 листопада 2019 р.
Прийнято до друку 13 січня 2020 р.

О. Д. Войтюк [1] (https://orcid.org/0000-0002-0391-4380),
А. В. Єгорова [2] (https://orcid.org/0000-0002-6979-553X),
Ю. В. Скрипинець [2] (https://orcid.org/0000-0001-5826-1914),
С. М. Кашуцький [1] (https://orcid.org/0000-0001-8075-757X),
І. В. Умецька [1] (https://orcid.org/0000-0002-6716-6713)
[1] Товариство з додатковою відповідальністю ТДВ «ІНТЕРХІМ», м. Одеса
[2] Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського НАН України, м. Одеса

ВЕРХ-ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ФЕНОКСИЕТАНОЛУ – КОМПОНЕНТА МИЙНО-ДЕЗІНФЕКЦІЙНОГО ЗАСОБУ «ІНЦИДІН ПРО»

Ключові слова: валідація, феноксиетанол, ВЕРХ, мийно-дезінфекційний засіб

А Н О Т А Ц І Я

Обов'язковою умовою забезпечення якості лікарських препаратів є їх виробництво згідно з правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», належна виробнича практика), однією з найважливіших вимог якої є очищення обладнання.

Сучасні дезінфекційні засоби, які використовують для санітарного оброблення технологічного обладнання, є багатокомпонентними. До них входять не лише діючі речовини дезінфекційних засобів, а й поверхнево-активні речовини, стабілізатори. У разі порушення режимів заключного змивання цих засобів із поверхонь технологічного обладнання є ймовірність потрапляння їх до фармацевтичної продукції. Ця проблема в Україні є практично невивченою внаслідок відсутності ефективних методів визначення мікроконцентрацій деззасобів.

Мийно-дезінфекційний засіб «Інцидін Про» (діючі речовини: N,N-біс-(3-амінопропіл) додециламін, бензалконій хлорид, феноксиетанол) застосовують для очищення фармобладнання. Проведено аналіз ризиків та визначено компонент для детектування залишкових кількостей цього засобу – феноксиетанол (MACO – 2,9 мкг/мл).

Мета цієї роботи полягає у розробленні простої у виконанні, експресної, селективної ВЕРХ-методики визначення залишкових кількостей феноксиетанолу у змивах.

Об'єкт дослідження – феноксиетанол – компонент мийно-дезінфекційного засобу «Інцидін Про». Для кількісного визначення застосовували метод високоефективної рідинної хроматографії. Хроматографування здійснювали на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity 2D LC System (США) з УФ-детектором. Експериментально встановлено оптимальні умови аналізу: хроматографічна колонка (0,10 м x 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії (3,5 мкм)), склад елюента та його градієнт, температура колонки (30 °C), довжина хвилі (210 нм) і час детектування, необхідні для забезпечення виходу з колонки всіх компонентів (включаючи допоміжні речовини), селективного визначення феноксиетанолу, мінімізації часу аналізу. Методику валідовано за такими показниками: специфічність, лінійність, межа кількісного визначення. Специфічність методики заснована на можливості достовірно визначати вміст феноксиетанолу в змивах, що досягається шляхом використання зовнішнього стандарту. З градуювального графіку встановлено, що межа виявлення феноксиетанолу – 0,04 мкг/мл. Розроблена методика може бути рекомендована для визначення залишкових кількостей феноксиетанолу у разі контролю якості очищення фармобладнання.

О. Д. Войтюк[1] (https://orcid.org/0000-0002-0391-4380),
А. В. Егорова[2] (https://orcid.org/0000-0002-6979-553X),
Ю. В. Скрипинец[2] (https://orcid.org/0000-0001-5826-1914),
С. Н. Кашуцкий[1] (https://orcid.org/0000-0001-8075-757X),
И. В. Умецкая[1] (https://orcid.org/0000-0002-6716-6713)
[1] *Общество с дополнительной ответственностью ОДО «ИНТЕРХИМ», г. Одесса*
[2] *Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, г. Одесса*

ВЭЖХ-ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСТАТОЧНЫХ КОЛИЧЕСТВ ФЕНОКСИЭТАНОЛА – КОМПОНЕНТА МОЮЩЕ-ДЕЗИНФИЦИРУЮЩЕГО СРЕДСТВА «ИНЦИДИН ПРО»

Ключевые слова: валидация, феноксиэтанол, ВЭЖХ, моюще-дезинфицирующее средство

А Н Н О Т А Ц И Я

Обязательным условием обеспечения качества лекарственных препаратов является их производство в соответствии с правилами GMP («Good Manufacturing Practice for Medicinal Products», надлежащая производственная практика), одним из важнейших требований которой является очистка оборудования. Современные дезинфицирующие средства, которые используют для санитарной обработки технологического оборудования, являются многокомпонентными. В их состав входят не только действующие вещества дезинфицирующих средств, но и поверхностно-активные вещества, стабилизаторы. В случае нарушения режимов заключительного смывания этих средств с поверхностей технологического оборудования существует вероятность попадания их в фармацевтическую продукцию. Эта проблема в Украине практически не изучена из-за отсутствия эффективных методов определения микроконцентраций дезсредств.

Моюще-дезинфецирующее средство «Инцидин Про» (действующие вещества: N,N-бис-(3-аминопропил) додециламин, бензалкония хлорид, феноксиэтанол) применяют для очистки фармоборудования. Проведен анализ рисков и определен компонент для детектирования остаточных количеств этого средства – феноксиэтанол (МАСО – 2,9 мкг/мл).

Цель этой работы заключается в разработке простой в исполнении, экспрессной, селективной ВЭЖХ-методики определения остаточных количеств феноксиэтанола в смывах.

Объект исследования – феноксиэтанол – компонент моюще-дезинфицирующего средства «Инцидин Про». Для количественного определения применен метод высокоэффективной жидкостной хроматографии. Хроматографирование осуществляли на жидком хроматографе Agilent 1260 Infinity 2D LC System (США) с УФ-детектором. Экспериментально установлены оптимальные условия анализа: хроматографическая колонка (0,10 м х 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильним для хроматографии (3,5 мкм)), состав элюента и его градиент, температура колонки (30 °С), длина волны (210 нм) и время детектирования, необходимые для обеспечения выхода из колонки всех компонентов (включая вспомогательные вещества), селективного определения феноксиэтанола, минимизации времени анализа. Методика валидирована по таким показателям: специфичность, линейность, предел количественного определения. Специфичность методики основана на возможности достоверно определять содержание феноксиэтанола в смывах, что достигается путем использования внешнего стандарта. Из градуировочного графика установлено, что предел обнаружения феноксиэтанола – 0,04 мкг/мл. Разработанная методика может быть рекомендована для определения остаточных количеств феноксиэтанола при контроле качества очистки фармоборудования.

O. D. Voitiuk [1] (https://orcid.org/0000-0002-0391-4380),
A. V. Yegorova [2] (https://orcid.org/0000-0002-6979-553X),
Yu. V. Scrypynets [2] (https://orcid.org/0000-0001-5826-1914),
S. N. Kashutskyy [1] (https://orcid.org/0000-0001-8075-757X),
I. V. Umetskaya [1] (https://orcid.org/0000-0002-6716-6713)
[1] *«INTERCHEM SLC», Odesa*
[2] *Bogatsky Physico-chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa*

HPLC DETERMINATION OF RESIDUAL AMOUNTS OF PHENOXYETHANOL – A COMPONENT OF THE WASHING AND DISINFECTING AGENT «INCIDIN PRO»

Key words: validation, phenoxyethanol, HPLC, washing and disinfecting agent

A B S T R A C T

A prerequisite for ensuring the quality of medicines is their production in accordance with the rules of GMP (Good Manufacturing Practice for Medicinal Products), one of the most important requirements of which is equipment cleaning. Modern disinfectants that are used for the sanitary processing of technological equipment are multicomponent. These include not only the active substances of disinfectants, but also surfactants, stabilizers. In case of violation of the regimes of final washing of these agents from the surfaces of technological equipment, there is a possibility of their introduction into pharmaceutical products. This problem in Ukraine is practically unexplored due to the lack of effective methods for determining the microconcentrations of disinfectants.

Washing and disinfecting agent «Incidin Pro» (active ingredients: N,N-bis- (3-aminopropyl) dodecylamine, benzalkonium chloride, phenoxyethanol) is used to clean pharmaceutical equipment. A risk analysis was carried out and a component for detecting residual amounts of this agent – phenoxyethanol (MACO – 2.9 μg/ml) was determined.

The aim of this work is to develop an easy-to-use, express, selective HPLC method for determining residual amounts of phenoxyethanol in washes.

Object of study – phenoxyethanol – a component of washing and disinfecting agent «Incidin Pro». For quantitative determination, high performance liquid chromatography was used. Chromatography was performed on an Agilent 1260 Infinity 2D LC System liquid chromatograph (USA) with a UV detector. The optimal conditions for the analysis were experimentally established: chromatographic column (0.10 m x 4.6 mm, filled with octadecylsilyl silica gel for chromatography (3.5 μm)), eluent composition and its gradient, column temperature (30 °C), wavelength (210 nm) and detection time are required to ensure that all components (including excipients) are exited from the column, selective determination of phenoxyethanol, and minimization of analysis time. The methodology is validated by the following parameters: specificity, linearity, limit of quantification. The specificity of the method is based on the ability to reliably determine the content of phenoxyethanol in the washes, which is achieved by using an external standard. The calibration graph shows that the detection limit of phenoxyethanol is 0.04 μg/ml. The developed method can be recommended for determination of residual quantities of phenoxyethanol in quality control of cleaning of pharmaceutical equipment.

Електронна адреса для листування з авторами: yegorova@interchem.com.ua
(Єгорова А. В.)

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 615.322:[582.998.16-119.2:547.814.5] DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.09

І. Ф. ДУЮН [1] (https://orcid.org/0000-0003-1134-2543),
О. В. МАЗУЛІН [1] (https://orcid.org/0000-0002-3177-5218), д-р фарм. наук, проф.,
Г. В. МАЗУЛІН [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388), канд. фарм. наук,
Т. В. ОПРОШАНСЬКА [2] (https://orcid.org/0000-0002-3992-7183), канд. фарм. наук, доцент
[1] Запорізький державний медичний університет
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ХІМІЧНИЙ СКЛАД ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ ДЕРЕВІЮ ПОДОВОГО (*ACHILLEA MICRANTHOIDES* KLOK.)

Ключові слова: деревій подовий, трава, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія

I. F. DUYUN [1] (https://orcid.org/0000-0003-1134-2543),
O. V. MAZULIN [1] (https://orcid.org/0000-0002-3177-5218),
G. V. MAZULIN [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
T. V. OPROSHANSKA [2] (https://orcid.org/ 0000-0002-3992-7183)
[1] Zaporizhzhia State Medical University
[2] National University of Pharmacy, Kharkiv

THE CHEMICAL COMPOSITION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS *ACHILLEA MICRANTHOIDES* KLOK. HERBS

Key words: *Achillea micranthoides* Klok., herb, flavonoids, hydroxycinnamic acids, TLC, HPLC

Рід *Achillea* L. (Деревій) відносять до родини *Asteraceae* L. (Айстрові), триби *Anthemideae* Cass., подтриби *Anthemidiae* O. Hoffm. Він дуже широко розповсюджений у Північній півкулі, де на сьогодні ідентифіковано до 140 видів. Відрізняється надзвичайною морфологічною різноманітністю, яка у світі нараховує більш ніж 200 представників. У сучасній флорі України налічують понад 23 видів роду *Achillea* L. [1]. У науковій та народній медицині їх широко застосовують для прискорення загоєння ран, зупинення кровотеч різної етіології, як протизапальні, антигельмінтні засоби [2, 3]. Види роду *Achillea* L. є фармакопейними, їх застосують в Україні, Британії, Швейцарії, Румунії, Швеції, Фінляндії.

Великий теоретичний і практичний інтерес для заготівлі, вирощування в спеціалізованих господарствах та одержання протизапальних та ранозагоювальних лікарських засобів мають види пізнього терміну цвітіння (липень–жовтень), які накопичують найбільші концентрації біологічно активних речовин. До них слід віднести деревій подовий (*Achillea micranthoides* Klok.).

Деревій подовий – багаторічна трав'яниста рослина зі стрижневим коренем, більш-менш короткими підземними пагонами і безрозетковими моноциклічними надземними пагонами. Стебла нечисленні, прямостоячі або від підстави висхідні, 10–45 см висотою, прості або тільки вгорі розгалужені, разом із листям негусто волохаті, опушені довгими, звивистими волосками. Листя перисто-розсічені, у контурі довгасті або довгасто-еліптичні, завдовжки 1–17 см, завширшки 0,4–2,5 см [1]. Стрижні листя 1–1,8 мм завширшки, починаючи від середини з нечисленними проміжними часточками між основними сегментами. Вони несуть проміжні часточки між основними сегментами. Листя безплідних пагонів і нижні стеблові з черешками завдовжки 1–8 см, починаючи з середини стебла листя з вушками з цільних або перисто-розсічених часточок і з укороченими облиствленими гілочками в пазухах. Сегменти листя розгалужені, не налягають один на одного, в контурі яйцеподібні, довгасті, рідше довгасто-ланцетні. Поверхня листя з обох боків покрита точкове-ямчастими залозами. Кошики численні, у негустоскладних щитках. Загальне квітколоже від випуклого до конічного. Обгортки яйцеподібні, 3–4 мм завдовжки, 2–2,5 мм завширшки. Листочки їх яйцеподібні, довгасто-еліптичні. Язички крайових квіток напівокруглі, 9,5–1 мм завдовжки, 1–1,6 мм завширшки, з трьома округлими зубцями нагорі, світло-жовті. Сім'янки яйцеподібні, на верхівці усічені, гладкі, розміром 1 х 0,3–0,5 мм. Зростає по степових луках на південному сході і південному заході степової зони України.

Траву *Achillea micranthoides* Klok. використовують для приготування настоїв, що мають гемостатичну дію для зупинки кишкових, легеневих, носових, маткових, гемороїдальних кровотеч [4–6]. Вона підвищує секреторну активність шлунка, розширює жовчні протоки. Призначають при гіпоацидному гастриті, виразкових хворобах шлунка та дванадцятипалої кишки. Фармакологічна активність препаратів із трави *Achillea micranthoides* Klok. зумовлена високим вмістом біологічно активних речовин, зокрема флавоноїдів та гідроксикоричних кислот [7–9]. Флавоноїди – це найчисленніший клас природних поліфенольних сполук, яким властива різноманітна активність та нетоксичність [10, 11]. Вони еволюційно пристосовані до організму людини, саме цим і зумовлена їх антиоксидантна, гемостатична, гепатопротекторна фармакологічна активність [2, 7, 9].

Гідроксикоричні кислоти – це фенольні сполуки з бензольним кільцем, зв'язаним із карбоксильною етиленовою групою. Вони мало токсичні та виявляють виражену противірусну, імуномодулювальну, антигістамінну, антиоксидантну, спазмолітичну, гепатозахисну, жовчогінну та антимікробну дію [12, 13].

На сьогодні компонентний склад та кількісний вміст поліфенольних сполук у рослинній сировині деревію подового майже не досліджено. Стандартизація рослинної сировини потребує удосконалення. У Державній фармакопеї України 2 вид. у монографії «Деревій (*Millefolii herba*)» для трави деревію звичайного також не передбачено визначення якісного складу та кількісного вмісту поліфенольних сполук, що зумовлює актуальність досліджень у цьому напрямі [14].

Метою нашої роботи було дослідження складу поліфенольних сполук (флавоноїдів та гідроксикоричних кислот) у траві деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok.) під час цвітіння (липень–вересень).

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження було обрано повітряно-суху рослинну сировину – траву деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok.). Заготівлю здійснювали у південних та східних регіонах України під час цвітіння (липень–вересень 2017 р.), відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2.0 [15]. Сушіння робили у сушильний шафі Termolab СНОЛ 24/350 (Україна) за температури не вище 30–35 °С протягом 10 год.

Якісне визначення поліфенольних сполук здійснювали методом ТШХ на пластинках «Silufol UV-254», «Silufol UV-366», «Sorbfil» ПТСХ-А-УФ і «Merk silicagel F_{254}». Використовували системи: бензол–етилацетат–кислота оцтова–формамід (70:30:2:1), етилацетат–кислота оцтова–вода очищена (10:2:3), кислота оцтова льодяна–вода очищена–н-бутанол (17:17:66).

Паралельно аналізували робочі стандартні зразки (РСЗ). Хроматограми висушували за допомогою сушарки УСП-2 ООО «ИМИД» (Російська Федерація) та проглядали в УФ-світлі.

Але слід зазначити, що найперспективнішим є метод ВЕРХ на мікрокапілярних колонках, який дає можливість виконувати розділення досліджуваних компонентів, ідентифікацію їхнього якісного складу та визначення кількісного вмісту [13].

Аналіз здійснювали на хроматографі Agilent Technogies (модель 1100), із проточним вакуумним дегазатором G1379A, чотирьохканальним насосом градієнта низького тиску G13111A, автоматичним інжектором G1313A, термостатом колонок G13116A та діодноматричним детектором G1316A (Японія).

Методика: 1,0 г (точна наважка) подрібненої рослинної сировини (d = 0,1 мм) вносили в колбу ємністю 100 мл, додавали 25 мл спирту етилового 96%-го, нагрівали на киплячому водяному огрівнику ВБ-4 micromed (t = 70–80 °С) протягом 15 хв. Одержані витяги фільтрували в мірну колбу ємністю 100 мл.

Екстракцію повторювали ще двічі в таких самих умовах по 30 мл протягом 15 хв. Розчини охолоджували, об'єднані витяги фільтрували крізь фільтр «блакитна стричка» у колбу ємністю 100 мл, запобігаючи потраплянню рослинної сировини на фільтр, який потім промивали 10 мл спирту етилового 96%-го. 5 мл витягу вносили до мірної колби ємністю 50 мл і доводили об'єм тим самим розчинником до позначки. Одержаний розчин вводили у хроматографічну колонку приладу ZORBAX-SB C-18 розміром 2,1 × 150 мм, заповнену октадецилсилільним сорбентом із діаметром зерен 3,5 мкм. Як рухому фазу використовували: кислоту трифтороцтову 0,2%-ву, метанол безв. та суміш кислоти трифтороцтової 0,2%-ї зі спиртом метиловим 70%-м. Режим хроматографування: швидкість подачі рухомої фази – 0,25 мл/хв; робочий тиск елюента – 240–300 кПа; температура термостата колонки – 32 °С; об'єм проби – 5 мкл. Параметри детектування: масштаб вимірювань 1,0; час сканування 0,5 сек; параметри зняття спектра – діапазон 190–600 нм; довжина хвилі 313 нм, 350 нм. Результати досліджень піддавали статистичній обробці за допомогою програми Statistica версії 13 Copyright 1984-2018 TIBCO Software Inc. Для усіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності $p < 0,05$ (95%).

Результати дослідження та обговорення

Результати ВЕРХ-аналізу якісного складу та кількісного вмісту поліфенольних сполук у траві деревію подового під час цвітіння наведено у таблиці та на рисунку. Запропонована методика є досить ефективною для визначення сполук та нетривалою за часом виконання.

Встановлено, що трава *Achillea micranthoides* Klok. під час цвітіння накопичує біологічно активні флавоноїди (до 1,176 ± 0,122%) та гідроксикоричні кислоти (до 0,807 ± 0,071%). У складі ідентифікованих флавоноїдів переважають сполуки: апігенін-7,4'-ди-О-глюкозид, кверцетин-3-О-рутинозид, лютеолін-6-С-глюкозид, лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид, апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид.

У складі гідроксикоричних кислот найбільший вміст визначено для хлорогенової та кавової кислоти.

Отримані результати свідчать про перспективність створення фітопрепаратів із вираженою антиоксидантною, гемостатичною та гепатопротекторною активністю з трави деревію подового. Доцільно впровадження методик ТШХ та ВЕРХ для визначення якісного складу та кількісного вмісту поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. для включення до монографії ДФУ для розширення сировинної бази рослинної сировини деревію звичайного.

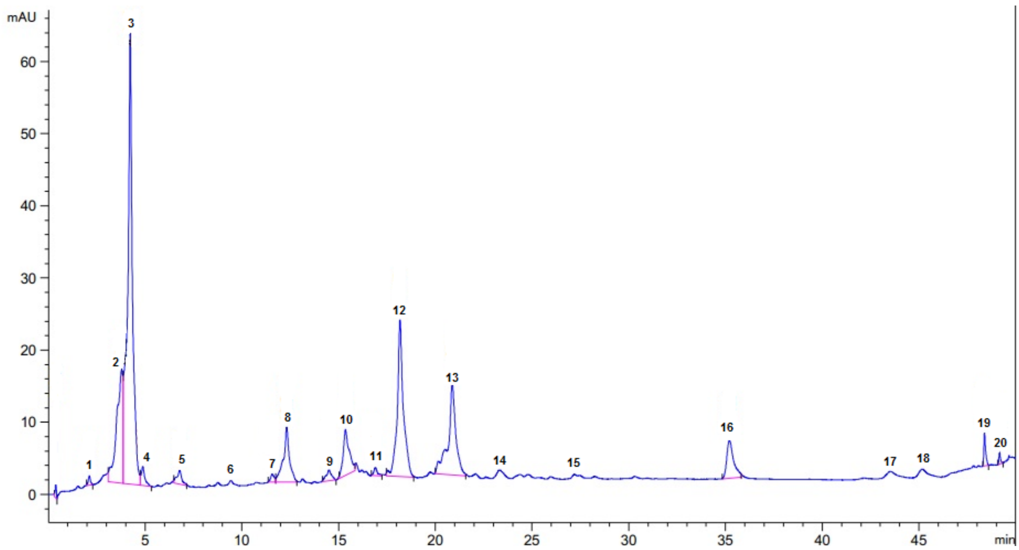


Рис. **Хроматографічний профіль (ВЕРХ) поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok.:**
1 – п-кумарова кислота; 2 – кавова кислота; 3 – хлорогенова кислота; 4 – ізохлорогенова кислота; 5 – неохлорогенова кислота; 6 – криптохлорогенова кислота; 7 – ізовітексин; 8 – лютеолін-6-С-глюкозид; 9 – лютеолін-7,3´-ди-О-глюкозид; 10 – кверцетин-3-О-рутинозид; 11 – ізорамнетін-О-ацетилгексозид; 12 – апігенін-7,4´-ди-О-глюкозид; 13 – лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид; 14 – 3,4-О-дикавоїлхінна кислота; 15 – розмаринова кислота; 16 – апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид; 17 – апігенін-5-О-β-D-глюкопіранозид; 18 – кемпферол; 19 – лютеолін; 20 – апігенін

Т а б л и ц я

Результати визначення кількісного вмісту поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok., м. Солоне, Дніпропетровська обл., липень–вересень 2017 р. ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$)%, *n* = 10 *

№ з/п	Назва сполуки	Кількісний вміст, %	Час утримання, хв	λ_{max}, нм
1	п-Кумарова кислота	0,006 ± 0,0001	2,49	210; 226; 295 пл.; 310
2	Кавова кислота	0,256 ± 0,027	3,91	218; 240; 324; 298 пл.
3	Хлорогенова кислота	0,401 ± 0,332	4,50	218; 242; 326; 297 пл.
4	Ізохлорогенова кислота	0,050 ± 0,004	4,91	219; 235; 245; 300; 329 пл.
5	Неохлорогенова кислота	0,051 ± 0,004	6,82	218; 245; 300; 326
6	Криптохлорогенова кислота	0,006 ± 0,0001	9,41	218; 245; 300; 326
7	Ізовітексин	0,007 ± 0,0001	11,81	233; 270; 337
8	Лютеолін-6-С-глюкозид	0,201 ± 0,012	12,40	256; 265; 346
9	Лютеолін-7, 3´-ди-глюкозид	0,021 ± 0,003	14,41	255; 266; 349
10	Кверцетин-3-О-рутинозид	0,212 ± 0,016	15,31	259; 369
11	Ізорамнетін-О-ацетил-гексозид	0,013 ± 0,002	16,82	254; 357
12	Апігенін-7,4´-ди-О-глюкозид	0,382 ± 0,054	18,30	267; 339
13	Лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид	0,153 ± 0,026	20,85	255; 267; 348

№ з/п	Назва сполуки	Кількісний вміст, %	Час утримання, хв	λ_{max}, нм
14	3,4-О-дикавоїлхінна кислота	0,026 ± 0,004	23,40	220; 245; 300; 326
15	Розмаринова кислота	0,011 ± 0,002	27,35	215; 275; 325
16	Апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид	0,101 ± 0,013	35,61	268; 339
17	Апігенін-5-О-β-D-глюкопіранозид	0,026 ± 0,005	43,62	265; 336
18	Кемпферол	0,027 ± 0,005	45,31	267; 369
19	Лютеолін	0,025 ± 0,004	48,52	242; 254; 266; 291; 350
20	Апігенин	0,008 ± 0,0001	49,30	267; 296; 338
Сума флавоноїдів, %		1,176 ± 0,122		
Сума гідроксикоричних кислот, %		0,807 ± 0,071		

П р и м і т к а: * – $p < 0{,}05$.

В и с н о в к и

1. За допомогою ТШХ- та ВЕРХ-методів аналізу встановлено присутність і кількісний вміст біологічно активних поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. пізнього терміну заготівлі (липень–вересень).

2. Ідентифіковано до 8 флавоноїдів (1,176 ± 0,122%) та 6 гідроксикоричних кислот (0,807 ± 0,071%).

3. Присутність поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. свідчить про перспективність створення фітопрепаратів на її основі з вираженою протизапальною, антиоксидантною, гемостатичною та гепатопротекторною активністю.

4. Отримані дані свідчать про необхідність впровадження методик якісного та кількісного визначення поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. до монографії ДФУ.

С п и с о к в и к о р и с т а н о ї л і т е р а т у р и

1. *Доброчаева Д. Н., Котов М. И., Прокудин Ю. Н. и др.* Определитель высших растений Украины. – К.: Наукова думка, 1987. – 548 с.

2. *Зверев Я. Ф.* Флавоноиды глазами фармаколога. Особенности и проблемы фармакокинетики // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 4–11. https://doi.org/10.17816/RCF1545-13

3. *Турсыматова О. И., Дильмаханова М. М.* Биологическая активность флавоноидов // Наука и Мир. – 2015. – Т. 1, № 5. – С. 28–29.

4. *Agar O. T., Dicmen M., Ozturk N. et al.* Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected Achillea L. Species Growing in Turkey // Molecules. – 2015. – V. 20, Is. 10. – P. 17976–18000. https://doi.org/10.3390/molecules 201017976

5. *Ashtiani M., Nabatchian F., Galavi H. R. et al.* Effect of Achillea wilhelmsii extract on expression of the human telomerase reverse transcriptase mRNA in the PC3 prostate cancer cell line // Biomed. Rep. – 2017. – V. 7, N 3. – P. 251–256. https://doi.org/10.3892/br.2017.956

6. *Salahipour M. H., Hasanzadeh S., Malekinejad H.* Ameliorative effects of Achillea millefolium inflorescences alcoholic extract against nicotine-induced reproductive failure in rat // Exp. Toxicol. Pathol. – 2017. – V. 69, N 7. – P. 504–516. https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.04.012

7. *Куркин В. А., Куркина А. В., Авдеева Е. В.* Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 11. – С. 1897–1901.

8. *Ayoobi F., Shamsizadeh A., Fatemi I. et al.* Bio-effectiveness of the main flavonoids of Achillea millefolium in the pathophysiology of neurodegenerative disorders – a review // Iran. J. Basic. Med. Sci. – 2017. – V. 20, N 6. – P. 604–612. https://doi.org/10.22038 /IJBMS.2017.8827

9. *Ali S. I., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V.* Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review // Phytother. Res. – 2017. – V. 31, N 8. – P. 1140–1161. https://doi.org/10.1002/ptr.5840

10. *Dujun I. F., Mazulin O. V., Smoilovska G. P., Mazulin G. V.* Phytochemical Composition of Polyphenolic Compounds of *Achillea Collina* (Becker Ex Rchb.) // Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. – V. 2. – Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2017. – P. 69–85.

11. *Hosseini M., Sarker S., Akbarzadeh A.* Chemical composition of the essential oils and extracts of Achillea species and their biological activities: A review // J. Ethnopharmacol. – 2017. – V. 199. – P. 257–315. https://doi.org/10.1016/j.jep.2017. 02.010

12. *Верниковская Н. А., Темердашев З. А.* Идентификация и хроматографическое определение фенольних соединений в тысячелистнике обыкновенном // Аналитика и контроль. – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 188–195.

13. *Kyslychenko O. A.* Flavonoids determination in the abover ground part of *Achillea millefolium* // Укр. мед. альманах. – 2014. – Т. 17, № 3. – С. 46–48.

14. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 416 с. ISBN 978-966-96478-9-4

15. Державна фармакопея України: в 3 т. /ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с. ISBN 978-966-97390-0-1

References

1. *Dobrochaeva D. N., Kotov M. I., Prokudin Yu. N. i dr.* Opredelitel vyisshih rasteniy Ukrainyi. – K.: Naukova dumka, 1987. – 548 s.

2. *Zverev Ya. F.* Flavonoidyi glazami farmakologa. Osobennosti i problemyi farmakokinetiki // Obzoryi po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. – 2017. – T. 15, N 2. – S. 4–11. https://doi.org/10.17816/RCF1545-13

3. *Tursyimatova O. I., Dilmahanova M. M.* Biologicheskaya aktivnost flavonoidov // Nauka i Mir. – 2015. – T. 1, N 5. – S. 28–29.

4. *Agar O. T., Dicmen M., Ozturk N. et al.* Comparative Studies on Phenolic Composition, Antioxidant, Wound Healing and Cytotoxic Activities of Selected Achillea L. Species Growing in Turkey // Molecules. – 2015. – V. 20, Iss. 10. – P. 17976–18000. https://doi.org/10.3390/molecules 201017976

5. *Ashtiani M., Nabatchian F., Galavi H. R. et al.* Effect of Achillea wilhelmsii extract on expression of the human telomerase reverse transcriptase mRNA in the PC3 prostate cancer cell line // Biomed. Rep. – 2017. – V. 7, N 3. – P. 251–256. https://doi.org/10.3892/br.2017.956

6. *Salahipour M. H., Hasanzadeh S., Malekinejad H.* Ameliorative effects of Achillea millefolium inflorescences alcoholic extract against nicotine-induced reproductive failure in rat // Exp. Toxicol. Pathol. – 2017. – V. 69, N 7. – P. 504–516. https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.04.012.

7. *Kurkin V. A., Kurkina A. V., Avdeeva E. V.* Flavonoidyi kak biologicheski aktivnyie soedineniya lekarstvennyih rasteniy // Fundamentalnyie issledovaniya. – 2013. – N 11. – S. 1897–1901.

8. *Ayoobi F., Shamsizadeh A., Fatemi I. et al.* Bio-effectiveness of the main flavonoids of Achillea millefolium in the pathophysiology of neurodegenerative disorders – a review // Iran. J. Basic. Med. Sci. – 2017. – V. 20, N 6. – P. 604–612. https://doi.org/10.22038 /IJBMS.2017.8827

9. *Ali S. I., Gopalakrishnan B., Venkatesalu V.* Pharmacognosy, Phytochemistry and Pharmacological Properties of *Achillea millefolium* L.: A Review // Phytother. Res. – 2017. – V. 31, N 8. – P. 1140–1161. https://doi.org/10.1002/ptr. 5840

10. *Dujun I. F., Mazulin O. V., Smoilovska G. P., Mazulin G. V.* Phytochemical Composition of Polyphenolic Compounds of *Achillea Collina* (Becker Ex Rchb.) // Development and modernization of medical science and practice: experience of Poland and prospects of Ukraine: Collective monograph. – V. 2. – Lublin: Izdevnieciba «Baltija Publishing», 2017. – P. 69–85.

11. *Hosseini M., Sarker S. D., Akbarzadeh A.* Chemical composition of the essential oils and extracts of Achillea species and their biological activities: A review // J. Ethnopharmacol. – 2017. – V. 199. – P. 257–315. https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.02.010

12. *Vernikovskaya N. A., Temerdashev Z. A.* Identifikatsiya i hromatograficheskoe opredelenie fenolnih soedineniy v tyisyachelistnike obyiknovennom // Analitika i kontrol. – 2012. – T. 16, N 2. – S. 188–195.

13. *Kyslychenko O. A.* Flavonoids determination in the abover ground part of Achillea millefolium // Ukr. med. almanakh. – 2014. – T. 17, N 3. – S. 46–48.

14. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukr. nauk. farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukr. nauk. farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 416 s. ISBN 978-966-96478-9-4

15. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukr. nauk. farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s. ISBN 978-966-97390-0-1

Надійшла до редакції 11 грудня 2019 р.
Прийнято до друку 18 січня 2020 р.

І. Ф. Дуюн [1] (https://orcid.org/0000-0003-1134-2543),
О. В. Мазулін [1] (https://orcid.org/0000-0002-3177-5218),
Г. В. Мазулін [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
Т. В. Опрошанська [2] (https://orcid.org/0000-0002-3992-7183)
[1] Запорізький державний медичний університет
[2] Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ХІМІЧНИЙ СКЛАД ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ ДЕРЕВІЮ ПОДОВОГО (*ACHILLEA MICRANTHOIDES* KLOK.)

Ключові слова: деревій подовий, трава, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти, тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія

А Н О Т А Ц І Я

Для створення сучасних фітопрепаратів перспективними є лікарські рослини, які містять флавоноїди та гідроксикоричні кислоти. Для цих поліфенольних сполук характерно структурне різноманіття, нетоксичність, широкий спектр фармакологічної активності. Актуальною є проблема розроблення нових сучасних інструментальних методів досліджень. У науковій та народній медицині види роду деревій (*Achillea* L.) родини *Asteraceae* L. широко застосовують для прискорення загоєння ран, зупинення кровотеч різної етіології, як протизапальні, антигельмінтні засоби. Теоретичний та практичний інтерес має деревій подовий (*Achillea micranthoides* Klok.). Рослина поширена у південних регіонах країн Чорноморського та Середземноморського басейну, Європі, Україні. Тривалий вегетаційний період сприяє накопиченню біологічно активних флавоноїдів та гідроксикоричних кислот.

Метою роботи було дослідження складу поліфенольних сполук (флавоноїдів та гідроксикоричних кислот) у траві деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok.) під час цвітіння (липень–вересень).

Об'єктом дослідження була трава деревію подового, яку заготовлено у південних та східних регіонах України в 2017 р. Дослідження поліфенольних сполук здійснено методами ТШХ та ВЕРХ. Для ВЕРХ застосовували пристрій Agilent Technogies (Model 1100) (Japan). Хроматографічна колонка ZORBAX-SB C-18, l = 2,1×150 мм, заповнена октадецилсилільним сорбентом із діаметром зерен 3,5 мкм. Рухома фаза: кислота трифтороцтова 0,2%-ва, метанол безв. та суміш кислоти трифтороцтової 0,2%-ї зі спиртом метиловим 70%-м; довжина хвилі – 313 нм, 350 нм.

Під час цвітіння встановлено присутність та кількісний вміст 8 флавоноїдів (до 1,176 ± 0,122%) та 6 гідроксикоричних кислот (до 0,807 ± 0,071%). У складі ідентифікованих флавоноїдів переважають сполуки: апігенін-7,4′-ди-О-глюкозид, кверцетин-3-О-рутинозид, лютеолін-6-С-глюкозид, лютеолін-7-О-β-D-глюкопіранозид, апігенін-7-О-β-D-глюкопіранозид. У складі гідроксикоричних кислот найбільший вміст визначено для хлорогенової та кавової кислот.

Одержані результати свідчать про перспективність створення фітопрепаратів із трави деревію подового з вираженою протизапальною, антиоксидантною, кровоспинною та гепатопротекторною активністю. Доцільно впровадження методик ТШХ та ВЕРХ для визначення якісного складу та кількісного вмісту поліфенольних сполук у траві *Achillea micranthoides* Klok. для включення до монографії ДФУ.

И. Ф. Дуюн [1] (https://orcid.org/0000-0003-1134-2543),
А. В. Мазулин [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
Г. В. Мазулин [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
Т. В. Опрошанская [2] (https://orcid.org/0000-0002-3992-7183)
[1] Запорожский государственный медицинский университет
[2] Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПОЛИФЕНОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В ТРАВЕ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ПОДОВОГО (*ACHILLEA MICRANTHOIDES* KLOK.)

Ключевые слова: тысячелистник подовый, трава, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты, тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография

А Н Н О Т А Ц И Я

Для создания современных фитопрепаратов перспективными являются лекарственные растения, содержащие флавоноиды и гидроксикоричные кислоты. Для этих полифенольных соединений характерно структурное разнообразие, нетоксичность, широкий спектр фармакологической активности. Актуальной проблемой является разработка новых современных инструментальных методов исследований. В научной и народной медицине виды рода тысячелистник (*Achillea* L.) семейства *Asteraceae* L. широко используют для ускорения заживления ран, остановки кровотечений различной этиологии, в качестве противовоспалительных, антигельминтных средств. Теоретический и практический интерес представляет тысячелистник подовый (*Achillea micranthoides* Klok.). Растение распространено в южных регионах стран Черноморского и Средиземноморского бассейнов, Европе, Украине. Длительный вегетационный период способствует накоплению биологически активных флавоноидов и гидроксикоричных кислот.

Целью работы было изучение состава полифенольных соединений (флавоноидов и гидроксикоричных кислот) в траве тысячелистника подового (*Achillea micranthoides* Klok.) во время цветения (июнь–сентябрь).

Объектом исследования была трава тысячелистника подового, заготовленная в южных и восточных регионах Украины в 2017 г. Изучение полифенольных соединений проведено методами ТСХ та ВЭЖХ. Для ВЭЖХ использовали прибор Agilent Technogies (Model 1100) (Japan). Хроматографическая колонка ZORBAX-SB C-18, l = 2,1×150 мм, заполненная октадецильным сорбентом с диаметром зерен 3,5 мкм. Подвижная фаза: кислота трифторуксусная 0,2%-я, метанол безв. и смесь кислоты трифторуксусной 0,2%-й с метиловым спиртом 70%-м; длина волны – 313 нм, 350 нм.

В период цветения установлено присутствие и количественное содержание 8 флавоноидов (до 1,176 ± 0,122%) и 6 гидроксикоричных кислот (до 0,807 ± 0,071%). В составе идентифицированных флавоноидов преобладают соединения: апигенин-7,4′-ди-О-глюкозид, кверцетин-3-О-рутинозид, лютеолин-6-С-глюкозид, лютеолин-7-О-β-D-глюкопиранозид, апигенин-7-О-β-D-глюкопиранозид. В составе гидроксикоричных кислот наивысшее содержание установлено для хлорогеновой и кофейной кислот.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности создания фитопрепаратов из травы тысячелистника подового с выраженной противовоспалительной, антиоксидантной, гемостатической и гепатопротекторной активностью. Обосновано внедрение методик ТСХ и ВЭЖХ для определения качественного состава и количественного содержания полифенольных соединений в траве *Achillea micranthoides* Klok. для включения в монографию ГФУ.

I. F. Duyun [1] (https://orcid.org/0000-0003-1134-2543),
O. V. Mazulin [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
G. V. Mazulin [1] (https://orcid.org/0000-0002-4227-7388),
T. V. Oproshanska [2] (https://orcid.org/0000-0002-3992-7183)
[1] *Zaporizhzhia State Medical University*
[2] *National University of Pharmacy, Kharkiv*

THE CHEMICAL COMPOSITION OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS *ACHILLEA MICRANTHOIDES* KLOK. HERBS

Key words: *Achillea micranthoides* Klok., herb, flavonoids, hydroxycinnamic acids, TLC, HPLC

A B S T R A C T

For obtain modern herbal remedies, medicinal plants containing flavonoids and hydroxycinnamic acids are promising. These polyphenolic compounds are characterized by structural diversity, non-toxicity, a wide range of pharmacological activity. An actual problem is the development of new modern instrumental research methods. In scientific and folk medicine the genus *Achillea* L. of the *Asteraceae* L. family are widely used to accelerate wound healing, stop bleeding of various etiologies, as anti-inflammatory and anthelmintic agents. The herb of *Achillea micranthoides* Klok. has theoretical and practical interest. The plant is distributed in the southern regions of the Black Sea and Mediterranean countries, Europe, Ukraine. A long growing season contributes to the accumulation of biologically active polyphenolic compounds from groups of flavonoids and hydroxycinnamic acids.

The aim of the work was to study the composition of polyphenolic compounds (flavonoids and the hydroxycinnamic acids) in the herbs of the *Achillea micranthoides* Klok. during flowering (june-september).

The object of research was herb of *Achillea micranthoides* Klok. Harvesting was carried out in south and oust regions of Ukraine during flowering (June–September, 2017). The investigation of polyphenolic compounds were performed by TLC and HPLC methods. HPLC analyzes were performed using an Agilent Technogies (Model 1100) (Japan). The chromatographic column ZORBAX-SB C-18 measuring 2.1×150 mm, filled with octadecylsilyl sorbent, with a grain diameter of 3.5 microns were used. The systems as the mobile phase: trifluoroacetic acid 0,2%, methanol anhydrous and a mixture of trifluoroacetic acid 0,2% with methanol 70% were used; wave length 313 nm, 350 nm.

During the flowering period, the presence and quantitative content were established 8 flavonoids (up to 1,176 ± 0,122%) and 6 hydroxycinnamic acids (up to 0,807 ± 0,071%). The identified flavonoids are dominated by compounds: apigenin-7,4’-di-O-glucoside, quercetin-3-O-rutinoside, luteolin-6-C-glucoside, luteolin-7-O-β-D-glucopyranoside, apigenin-7-O-β-D-glucopyranoside. The highest content in the composition of hydroxycinnamic acids was found for chlorogenic and caffeic acids.

The obtained results to be used for perspective modern herbal remedies from *Achillea micranthoides* Klok. herb with anti-inflammatory, antioxidative, haemostatic and hepatoprotective activities. The qualitative and quantitative determination methods of polyphenolic compounds in *Achillea micranthoides* Klok. herb may be used to the State Ukraine Pharmacopoeia monographs.

Електронна адреса для листування з авторами: mavgnosy@ukr.net
(Мазулін О. В.)

НОВИНИ ЗІ СВІТОВОГО КОНГРЕСУ МІЖНАРОДНОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ ФЕДЕРАЦІЇ (IDF)

Світовий Конгрес Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF) – найзначніша глобальна подія щодо цукрового діабету та один із найбільших медичних конгресів у світі. Конгрес IDF, який відбувся з 3 по 6 грудня 2019 р. в Бусані (Південна Корея) став унікальним форумом для обміну знаннями та найкращою практикою щодо профілактики, освіти та лікування цукрового діабету. Завдяки інноваційній, різноманітній та захоплюючій науковій програмі, симпозіумам, виставці Конгрес IDF приваблює та мобілізує міжнародне діабетичне співтовариство. Конгрес допомогає активізувати співпрацю, зв'язки та політичні дії, які необхідні для того, щоб поставити цукровий діабет на перше місце у глобальній програмі охорони здоров'я та поліпшити життя людей, які страждають на це захворювання, зменшити його вплив на суспільство.

Редактор «Фармацевтичного журналу» доцент Власенко Ірина прийняла активну участь у конгресі IDF, разом із колегами представила постерну доповідь, модерувала сессію щодо доступності діабетичної допомоги у Європі та була задіяна у программі підготовки молодих лідерів діабетичного руху.

Власенко Ірина та президент IDF професор Нам Чо

За день до початку конгрессу IDF відбулася Генеральна Асамблея IDF, на якій Власенко Ірину було обрано Вице-президентом International Diabetes Federation (IDF) на період 2019–2021 р.

Чотириденна наукова програма конгресу включила в себе 8 паралельних сесій, в яких взяли участь близько 300 доповідачів, а також близько 1 000 постерних доповідей.

На конгесі було представлено оновлену версія Атласу IDF. В Атлас включено дані досліджень із 138 країн, і для ще 73 інформацію екстраполювали з сусідніх держав із подібними демографічними показниками. В цілому в ньому відображені відомості про понад 93% населення планети. Експерти відзначають, що темпи зростання захворюваності на цукровий діабет починають поступово знижуватися, принаймні в країнах із високим рівнем доходу, і в більшості регіонів ситуація стабільна. Найбільше зростання захворюваності припало на період 1990–2005 рр. Однак поточні тенденції стабілізації захворюваності в деяких країнах не означають, що можна припинити превентивну роботу, яка дала такі результати.

Найбільш значуща статистика згідно з даними Атласу:

• число хворих на цукровий діабет у віці 20–79 років на 2019 р. становить приблизно 463 млн. осіб, близько половини (232 млн.) не знають про своє захворювання. Серед людей старше 65 років діабет у 136 млн. осіб;

• фахівці передбачають, що у разі збереження поточних трендів урбанізації і приросту населення чисельність людей з цукровим діабетом у 2025, 2030 і 2045 рр. становитиме 438, 578 і 700 млн. відповідно;

• у 2019 р. загальна сума витрат на лікування діабету сягає 760 млрд. дол. США, це близько 10% від усіх витрат на охорону здоров'я. Країнами з найбільшими витратами на лікування цукрового діабету в 2019 р. стали США, Китай і Бразилія;

• кількість людей у віці 20–79 років з порушенням толерантності до глюкози в світі налічується близько 374 млн.;

• кількість смертей унаслідок цукрового діабету за 2019 р. налічує 4,2 млн., що становить 11,3% від усіх смертей у світі;

• статистика по цукровому діабету 1 типу майже повністю представлена дітьми і підлітками, їх налічується понад 1,1 млн. по всьому світу. Незважаючи на зниження швидкості приросту захворювання в деяких європейських країнах, щорічний приріст залишається на рівні 3,4%.

З огляду на тісний зв'язок цукрового діабету і серцево-судинних захворювань, увагу організаторів конгресу було сфокусовано на Міжнародних рекомендаціях по цукровому діабету 2 типу та застосуванні нових груп препаратів, таких як SGLT2i і GLP1**,** в першій лінії терапії перед метформіном (для пацієнтів із атеросклеротичної серцево-судинною патологією або пацієнтів з високим/дуже високим кардіоваскулярним ризиком, які раніше приймали лікарські препарати), як було раніше опубліковано в нових рекомендаціях ESC 2019. Із 2007 р. подібні керівництва випускають під егідою двох товариств – Європейського кардіологічного товариства і Європейського товариства з вивчення цукрового діабету. В оновленому документі багато позицій перегукуються з такими в рекомендаціях із первинної профілактики серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертонії, реваскуляризації міокарда, дисліпідемії та хронічного коронарного синдрому. В рамках цієї актуальної теми було організовано симпозіум, присвячений 60-річному досвіду застосування метформіну.

Окрім того, представлено дані вчених, які виявили нові механізми дії метформіну, що широко застосовують для лікування цукрового діабету. На сьогодні метформін – препарат, що найчастіше призначають для лікування цукрового діабету 2 типу в світі. Цей препарат дає можливість людям із діабетом 2 типу знизити рівень глюкози в крові і підвищити чутливість до інсуліну значною мірою за рахунок зменшення кількості глюкози, що виділяється печінкою в кров. Але в останні роки вчені і лікарі були заінтриговані ідеєю його потенційного впливу на старіння у здорових людей. У лабораторних умовах метформін збільшує тривалість життя тварин, які отримують цей препарат. Ці дослідження показують, що метформін не тільки знижує рівень глюкози в крові, але і зменшує запалення і спричинює інші клітинні ефекти, які впливають на старіння. Раніше єдиним відомим біохімічним механізмом, який активізувався метформіном, був шлях AMPK (AMP-активована протеинкиназа), який змінює метаболізм у клітині у разі нестачі нутрієнтів. Однак вчені давно припускали, що метформін може зачіпати більше шляхів і, якщо визначити всі механізми дії метформіну, це допоможе використовувати його переваги без недоліків. Щоб краще вивчити властивості метформіну, команда Інституту Солка (США) розробила нову методику скринінгу для вивчення кіназ, набору білків, які виконують роль вимикачів різних механізмів у клітинах і можуть бути контрольовані метформіном. Використовуючи цю технологію, дослідники змогли розшифрувати сотні регулюючих подій, які можуть вплинути на здорове старіння. Дослідники змогли скласти карту різних перемикань, які відбуваються в організмі, коли метформін впливає на кінази. Вони виявили, що метформін активує несподівані кінази і шляхи, багато з яких не залежать від AMPK. Зокрема, вчені виявили дві недостатньо добре вивчені кінази (протеинкиназа D і MAPKAPK2), які, мабуть, впливають на тривалість життя і здоров'я. Фактично метформін в даний час тестується в численних великомасштабних клінічних випробуваннях як ліки, що збільшує тривалість життя, але механізм впливу метформіну на здоров'я і старіння неясний. Поточне дослідження свідчить, що протеинкиназа D і MAPKAPK2 можуть бути двома механізмами в забезпеченні цих терапевтичних ефектів, й ідентифікує нові мішені і клітинні процеси, регульовані AMPK, які також можуть мати вирішальне значення для позитивних ефектів метформіну. Одержані дані представляють собою значний крок до визнання метформіну як лікарського засобу, що можна призначати для лікування вікових захворювань.

Згідно з даними опитування компанії T1International, в США набагато частіше, ніж в інших країнах з високим рівнем доходу, люди з цукровим діабетом 1-го типу скорочують прийом інсуліну через його високу вартість. В онлайн-опитуванні 2018 р. брали участь 1 478 респондентів із 90 країн. Про скорочення прийому інсуліну в зв'язку з високими витратами повідомили 18% учасників. При цьому в США така практика була поширена серед близько 26% респондентів порівняно з 6,5% учасників з інших країн з високим рівнем доходу і 10,9% – в державах з низьким і середнім рівнем доходу. Крім того, велика частка опитаних економила на засобах по вимірюванню рівня глюкози в крові. У США і в країнах із низьким і середнім рівнем доходу так поступали 38,6% і 55,5% опитаних відповідно, тоді як у країнах із високим рівнем доходу – 17,2%. Про те, що вони не отримують фінансове покриття витрат на товари і послуги для хворих на цукровий діабет 1 типу від держави, повідомили 66,2% респондентів. Багато натомість покладаються на підтримку сім'ї і друзів, благодійні та некомерційні організації. У США зафіксовано найнижчий рівень державної підтримки (5,5%) порівняно з іншими країнами з високим рівнем доходу (30,8%). Виходячи з одержаних результатів, експерти наголосили на необхідності конкретних заходів для усунення практики скорочення прийому інсуліну через його високу вартість, яка може призвести до летальних наслідків.

Міжнародна федерація діабету (IDF) – це організація, що об'єднує понад 240 національних асоціацій діабету в 168 країнах. Вона представляє інтереси зростаючої кількості людей, хворих на діабет. Федерація очолює світову спільноту діабету з 1950 року. Місія IDF – сприяти догляду, профілактиці та лікуванню діабету в усьому світі. IDF бере участь у боротьбі з діабетом на місцевому та глобальному рівнях – від програм на рівні громади до ініціатив обізнаності та адвокації в усьому світі.

НЕКРОЛОГ
ПАМ’ЯТІ ПРОФЕСОРА ЦИПКУНА АНАТОЛІЯ ГРИГОРОВИЧА

08 лютого 2020 року на 69 році пішов із життя Ципкун Анатолій Григорович, доктор медичних наук, професор, співголова консультативно-експертної групи «Неонатологія. Педіатрія. Лікарські засоби», провідний фахівець Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О. М. Лук’янової НАМН України».

Анатолія Григоровича в Державному експертному центрі МОЗ із 1997 року знали як досвідченого, висококваліфікованого професіонала своєї справи.

Професор Ципкун А. Г. був відповідальним керівником, прекрасним організатором та талановитим вченим.

Його багаторічна наукова діяльність знайшла відображення у більш ніж 80 наукових працях та винаходах.

Анатолій Григорович був чуйною, доброю людиною, користувався заслуженим авторитетом у колег по роботі та друзів.

Колектив Державного експертного центру МОЗ України висловлює щирі співчуття друзям, рідним та близьким покійного. Світла пам’ять про чудову людину, колегу, талановитого вченого буде жити у серцях рідних, близьких, друзів та колег по роботі.

Адміністрація
Державного експертного
центру МОЗ України

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

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.
Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.
Електронну версію наведено на сайті журналу https://pharmj.org.ua і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

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

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

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

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 30. 01. 2020 р., протокол № 1.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.
З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 1, січень-лютий, Том 75, 2020. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук
Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.
Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.
Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 04. 02. 2020 р. Підписано до друку 20. 02. 2020 р.
Формат 70х108/16.
Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.
Ум. фарбо-відб. 13.0.
Наклад 150. Зам. № 17240
Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.
Тел./факс (044) 536-13-37.
E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

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