

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ



NEWS OF
PHARMACY



ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ

2021 – № 2 (102)

Харків
НФаУ

Головний редактор

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

Головний науковий консультант

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

Заступник головного редактора

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

Відповідальний секретар

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

Редакційна колегія:

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

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, у яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Категорія Б. Галузь науки – фармацевтичні, медичні науки; спеціальності – 222, 226 (наказ МОН України від 15.10.2019 р. № 1301).

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

Рекомендовано вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 10 від 17.09.2021 р.)

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

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

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

Підписано до друку 19.10.2021 р. Формат 60x84 1/8.

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

ISSN 2415-8844 (Online)

© Національний фармацевтичний університет, 2021

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

UDC 615.322 + 582.929.2

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.61>

S. P. Svirska

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

The study of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora

The presence of different groups of biologically active substances in the medicinal plant raw material determines its wide use in medical practice. The study of the chemical composition and possible pharmacological effects of medicinal plants are priorities in the process of their research.

Aim. To study the content and the composition of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora using the gas chromatography/mass spectrometry method (GC/MS).

Materials and methods. The samples of *Anchusa officinalis* L. herb were harvested in June 2017 in the Ivano-Frankivsk region. The study was performed using the GC/MS method. To identify the components, the spectra obtained were considered on the basis of general laws of fragmentation for molecules of organic compounds under the action of the electron impact, as well as by comparing the results with data from NIST05 and WILEY 2007 mass spectrum libraries. The data analysis was performed using Statistic 7.0, Excel 7.0 statistical program package for Microsoft Office for Windows.

Results and discussion. This study presents the results the fatty acids investigation in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora. For the first time, 8 fatty acids were identified. They were myristic acid (163.36 mg/kg), palmitic acid (2324.39 mg/kg), linoleic acid (1498.33 mg/kg), linolenic acid (2696.36 mg/kg), stearic acid (410.16 mg/kg), arachidic acid (240.43 mg/kg), behenic acid (409.23 mg/kg), lignoceric acid (498,38 mg/kg). The total mass of unsaturated fatty acids (linoleic and linolenic acid) was 4045.95 mg/kg, while the total mass of saturated fatty acids (myristic, palmitic, stearic, arachidic, behenic and lignoceric acid) was 4194.69 mg/kg. It indicates an insignificant predominance of unsaturated acids in the plant raw material. The total content of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb was 8240.64 mg/kg (0.8 % by weight of the plant raw material).

Conclusions. The study of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora has been conducted for the first time. In the raw material, the following 8 fatty acids have been identified: unsaturated fatty acids (linoleic and linolenic acid) and saturated fatty acids (myristic, palmitic, stearic, arachidic, behenic and lignoceric acid). The total content of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb is 0.8 % by weight of a dry raw material. The dominant compound among fatty acids is linolenic acid (2696.36 mg/kg of a dry raw material). Taking into account the above the further search for the method of obtaining the fatty acid complex from *Anchusa officinalis* L. herb is promising in order to develop the effective and safe herbal medicines.

Key words: *Anchusa officinalis* L.; herb; GC/MS; biologically active substances; fatty acids

С. П. Свірська

Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

Вивчення жирних кислот у траві воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) флори України

Наявність різних груп біологічно активних речовин у лікарській рослинній сировині зумовлює її широке використання в медичній практиці. Вивчення хімічного складу та можливих фармакологічних ефектів лікарських рослин є пріоритетом у процесі їх дослідження.

Мета. Вивчити вміст та склад жирних кислот у траві воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) флори України з використанням методу газової хроматографії / мас-спектрометрії (ГХ/МС).

Матеріали та методи. Зразки трави воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) було заготовлено в Івано-Франківській області в червні 2017 року. Дослідження проведено методом ГХ/МС. Для ідентифікації компонентів отримані спектри розглянуто щодо загальних законів фрагментації молекул органічних сполук під дією впливу електрона, а також шляхом порівняння результатів з даними бібліотек мас-спектра NIST05 та WILEY 2007. Аналіз даних виконано із використанням статистичного програмного пакету Statistic 7.0, Excel 7.0 для Microsoft Office для Windows.

Результати та їх обговорення. У статті наведено результати вивчення жирних кислот у траві воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) флори України. Уперше було виявлено 8 жирних кислот, з-поміж яких: міристинова (163,36 мг/кг), пальмітинова (2324,39 мг/кг), лінолева (1498,33 мг/кг), ліноленова (2696,36 мг/кг), стеаринова (410,16 мг/кг), арахідова (240,43 мг/кг), бегенова (409,23 мг/кг), лігноцеринова (498,38 мг/кг) кислоти. Загальна маса ненасичених жирних кислот (лінолевої та ліноленової) становила 4045,95 мг/кг, загальна маса насичених жирних кислот (міристинової, пальмітинової, стеаринової, арахідової, бегенової та лігноцеринової) – 4194,69 мг/кг. Це свідчить про незначне переважання ненасичених кислот у зазначеній сировині. Загальний вміст жирних кислот у траві *Anchusa officinalis* L. становить 8240,64 мг/кг (0,8 % від маси рослинної сировини).

Висновки. Дослідження жирних кислот у траві воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) флори України проведено вперше. У сировині виявлено 8 жирних кислот: ненасичені жирні кислоти (лінолеву та ліноленову) та насичені жирні кислоти (миристинову, пальмітинову, стеаринову, арахідову, бегенову та лігноцеринову). Загальний вміст жирних кислот у траві *Anchusa officinalis* L. становить 0,8 % від маси сухої сировини. Домінантною сполукою серед жирних кислот є ліноленова кислота (2696,36 мг/кг сухої сировини). З огляду на вищезазначене перспективним постає пошук способу отримання комплексу жирних кислот із траві воловика лікарського з метою розроблення ефективних та безпечних фітопрепаратів.

Ключові слова: *Anchusa officinalis* L.; трава; ГХ/МС; біологічно активні речовини; жирні кислоти

С. П. Свирская

Івано-Франківський національний медичинський університет, Україна

Изучение жирных кислот в траве воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) флоры Украины

Наличие различных групп биологически активных веществ в лекарственном растительном сырье предопределяет его широкое использование в медицинской практике. Изучение химического состава и возможных фармакологических эффектов лекарственных растений является приоритетом в процессе их исследования.

Цель. Изучить содержание и состав жирных кислот в траве воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) флоры Украины с использованием метода газовой хроматографии / масс-спектрометрии (ГХ/МС).

Материалы и методы. Образцы травы воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) были заготовлены в Ивано-Франковской области в июне 2017 года. Исследование проведено методом ГХ/МС. Для идентификации компонентов полученные спектры рассмотрены в отношении общих законов фрагментации молекул органических соединений под влиянием электрона, а также путем сравнения результатов с данными библиотек масс-спектра NIST05 и WILEY 2007. Анализ данных выполнен с использованием статистического программного пакета Statistic 7.0, Excel 7.0 для Microsoft Office для Windows.

Результаты и их обсуждение. В данной статье представлены результаты изучения жирных кислот в траве воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) флоры Украины. Впервые было выявлено 8 жирных кислот, в частности: миристиновую (163,36 мг/кг), пальмитиновую (2324,39 мг/кг), линолевою (1498,33 мг/кг), линоленовую (2696,36 мг/кг), стеариновую (410,16 мг/кг), арахидовую (240,43 мг/кг), бегеновую (409,23 мг/кг), лигноцериновую (498,38 мг/кг) кислоты. Общая масса ненасыщенных жирных кислот (линолевой и линоленовой) составляла 4045,95 мг/кг, общая масса насыщенных жирных кислот (миристиновой, пальмитиновой, стеариновой, арахидовой, бегеновой и лигноцериновой) – 4194,69 мг/кг. Это свидетельствует о незначительном преобладании ненасыщенных кислот в данном сырье. Общее содержание жирных кислот в траве *Anchusa officinalis* L. составляет 8240,64 мг/кг (0,8 % от массы растительного сырья).

Выводы. Исследование жирных кислот в траве воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) флоры Украины проведено впервые. В сырье выявлены 8 жирных кислот: ненасыщенные жирные кислоты (линолевая и линоленовая) и насыщенные жирные кислоты (миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, арахидовая, бегеновая и лигноцериновая). Общее содержание жирных кислот в траве *Anchusa officinalis* L. составляет 0,8 % от массы сухого сырья. Доминирующей в составе жирных кислот является линоленовая кислота (2696,36 мг/кг сухого сырья). С учетом вышесказанного перспективным является дальнейший поиск способа получения комплекса жирных кислот из травы воловика лекарственного с целью разработки эффективных и безопасных фитопрепаратов.

Ключевые слова: *Anchusa officinalis* L.; трава; ГХ/МС; биологически активные вещества; жирные кислоты

Introduction. Despite significant advances in the study of medicinal plants, all the possibilities associated with their use in medicine have not yet been exhausted. Currently, the selection and study of individual biologically active substances from plants are the main areas of research when developing new drugs. Often, when using medicinal plants, not just any substance, but a complex of substances is active. At the same time, substances that do not have a self-expressed pharmacological effect can contribute to the therapeutic effect. The presence of different groups of biologically active substances in the medicinal plant raw material determines its wide use in medical practice. Biologically active substances of plants are inorganic and organic compounds; their common characteristic is high activity in relatively small quantities. The study of the chemical composition and possible pharmacological effects of medicinal plants are priorities in the process of their research.

Fatty acids are not synthesized by the human body. Different types and concentrations of fatty acids are presented in many plant and animal sources. Unsaturated fatty acids, in particular linoleic and linolenic, regulate

the lipid metabolism, provide the growth and development of organisms and increase their resistance to harmful environmental factors [1, 2].

Anchusa L. is one of the largest genera concentrated in the Mediterranean. They grow mainly in Europe, West Asia and Tropical Africa [3-5]. *Anchusa* L. species are herbaceous, annual and perennial plants, mostly densely covered with rough hairs. 11 species of *Anchusa* L. grow in Ukraine. They are divided into 4 sections by morphological characteristics: *Euanchusa* Griseb., *Buglossum* (Gaertn.) Reichenb., *Buglossellum* Gusul. (pro subgen.) and *Cynoglottis* Gusul. (pro subgen.) [6-9].

Anchusa L. species are a valuable source of natural compounds with potential therapeutic effects. Due to the variety of biologically active substances, *Anchusa* genus species show diverse pharmacological actions [9].

Anchusa officinalis L. is the most common type and it is widespread in muddy and sandy places and in fields almost all over Ukraine [9].

There is limited number of reports in the world on studying fatty acids in *Anchusa* genus species. Al-Salihi F. et al. (2007) investigated fatty acids in *Anchusa strigosa* L.

dry flowers. The highest content was recorded for *n*-hexadecanoic and octadecanoic acids – 3.6404 $\mu\text{g/m}$ and 4.6040 $\mu\text{g/m}$ /100 g of a dry raw material, respectively [2]. Kukukboyaci N. et al. (2013) determined the content of fatty acids in the seed oils of *Anchusa* species of the Turkish flora – *Anchusa azurea* Miller var. *azurea*, *Anchusa leptophylla* Roemer & Schultes subsp. *leptophylla*, *Anchusa arvensis* (L.) Bieb. subsp. *orientalis* (L.) Nordh. and *Anchusa undulata* L. subsp. *hybrida* (Ten.) Coutinho. The composition of fatty acids for all species was the same, and it was represented by oleic, palmitic, linolenic, γ -linolenic and α -linolenic acids [1]. Ozcan T. (2008) studied the fatty acid composition in seeds of two informal groups of *Anchusa officinalis* L. of the Turkish flora. It was found that predominant acids were linoleic, oleic, and α - and γ -linolenic [10]. Thus, the study of fatty acids of *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora is relevant and is conducted for the first time.

The **aim** of this work was to study the content and the composition of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora using the gas chromatography/mass spectrometry method (GC/MS).

Materials and methods. The samples of *Anchusa officinalis* L. herb were harvested in June 2017 in the Ivano-Frankivsk region. The plant was identified at the Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine, and the authenticated voucher specimens were deposited there. All reagents used were of the highest purity (Sigma-Aldrich, St. Louise, USA). The study was performed by the GC/MS method using an Agilent Technologies 6890 chromatograph with a 5973 mass spectrometric detector and a HP-5ms capillary column (diameter – 0.25 mm, length – 30 m). The speed of the carrier gas (helium) was 1.0 ml/min. The temperature of the sample heater was 250 °C. The temperature of the thermostat was programmed from 60 °C to 320 °C with a speed of 7 °/min.

To obtain fatty acid methyl esters, 0.05 g of the crushed herb was placed in 2 ml vials, adding *n*-tridecane as an internal standard and 2 ml of 2 % solution of acetyl chloride in methanol. The vials were incubated for 2 h at 37 °C. Fatty acid methyl esters were extracted with 500 μl of hexane.

To identify the components, the spectra obtained were considered on the basis of general laws of fragmentation

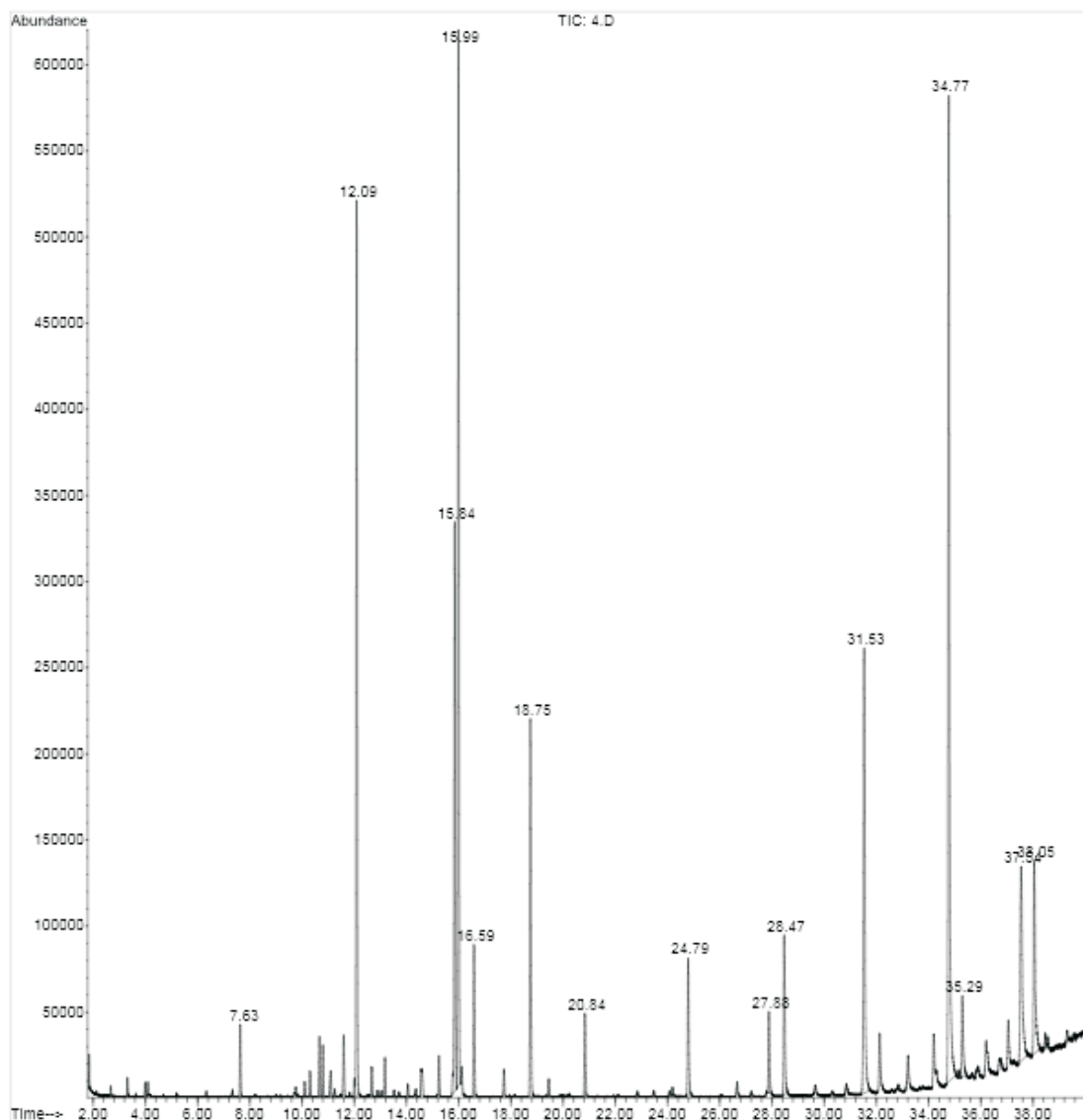


Fig. The scheme of chromatography of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb

Fatty acids of *Anchusa officinalis* L. herb

Peak number	R.T., min	Substance	Chemical nomenclature	Content, mg/kg
1.	7.636	Tetradecanoic acid (Myristic acid), methyl ester	C 14:0	163.36
2.	12.095	Hexadecanoic acid (Palmitic acid), methyl ester	C 16:0	2324.39
3.	15.844	9,12-Octadecadienoic acid (Linoleic acid), methyl ester, (Z,Z)-	C 18:2n6	1498.33
4.	15.987	9,12,15-Octadecatrienoic acid (Linolenic acid), methyl ester, (Z,Z,Z)-	C 18:3n6	2696.36
5.	16.589	Octadecanoic acid (Stearic acid), methyl ester	C 18:0	410.16
6.	18.750	Nonadecanoic acid	internal standard	
7.	20.838	Eicosanoic acid (Arachidic acid), methyl ester	C 20:0	240.43
8.	24.793	Docosanoic acid (Behenic acid), methyl ester	C 22:0	409.23
9.	27.886	Unidentified component (alkane)	–	238.69
10.	28.466	Tetracosanoic acid (Lignoceric acid), methyl ester	C 24:0	498.38
11.	31.528	Unidentified component (alkane)	–	1639.11
12.	34.773	Unidentified component (alkane)	–	3398.70
13.	35.291	Unidentified component	–	295.85
14.	37.545	Unidentified component (alkane)	–	982.02
15.	38.049	Unidentified component	–	748.84
Total				15543.85
The amount of saturated fatty acids				4045.95
The amount of unsaturated fatty acids				4194.69

for molecules of organic compounds under the action of the electron impact, as well as by comparing the results with data from NIST05 and WILEY 2007 mass spectrum libraries with a total of more than 470000. The quantitative content of components (X, mg/kg) was determined relative to the internal standard by the formula:

$$X = (P_1 \times 50) / (P_2 \times m),$$

where: P_1 – is the peak area of the substance studied; 50 – is the mass of the internal standard introduced into the sample, μg ; P_2 – is the peak area of the standard; m – is the weight of the raw material, g.

The data analysis was performed using Statistic 7.0, Excel 7.0 statistical program package for Microsoft Office for Windows.

Results and discussion. This study presents the results the fatty acids investigation in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora. For the first time, 8 fatty acids were identified: 2 polyunsaturated – linoleic, γ -linolenic and 6 saturated – palmitic, stearic, myristic, arachidonic, behenic, lignoceric acids. However, 6 compounds were not identified, but it was determined that 4 of them belonged to alkanes. The data obtained are presented in Fig.

The results of the analysis of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb are given in Table.

According to data of Tab. 1, 15 compounds were determined in *Anchusa officinalis* L. herb; 8 of them were identified as fatty acids. They were myristic acid (163.36 mg/kg), palmitic acid (2324.39 mg/kg), linoleic

acid (1498.33 mg/kg), linolenic acid (2696,36 mg/kg), stearic acid (410.16 mg/kg), arachidic acid (240.43 mg/kg), behenic acid (409,23 mg/kg), lignoceric acid (498.38 mg/kg). The total mass of unsaturated fatty acids (linoleic and linolenic acid) was 4045.95 mg/kg, while the total mass of saturated fatty acids (myristic, palmitic, stearic, arachidic, behenic and lignoceric acid) was 4194.69 mg/kg. It indicates an insignificant predominance of unsaturated acids in the plant raw material. The total content of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb was 8240.64 mg/kg (0.8 % by weight of the plant raw material).

Conclusions and prospects of further research

The study of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb of the Ukrainian flora has been conducted for the first time.

In the raw material, the following 8 fatty acids have been identified: unsaturated fatty acids (linoleic and linolenic acid) and saturated fatty acids (myristic, palmitic, stearic, arachidic, behenic and lignoceric acid).

It has been determined that unsaturated acids are predominant in the plant raw material. The dominant compound among fatty acids is linolenic acid (2696.36 mg/kg of a dry raw material). The total content of fatty acids in *Anchusa officinalis* L. herb is 0.8 % by weight of a dry raw material.

Taking into account the above the further search for the method of obtaining the fatty acid complex from *Anchusa officinalis* L. herb is promising in order to develop the effective and safe herbal medicines.

Conflict of interest: the author has no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. γ -Linolenic acid content and fatty acid profiles of the seed oils of some *Anchusa* species / N. Kukukboyaci et al. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013. Vol. 10, Iss. 1. P. 87–94. URL: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_12407/87-94.pdf.
2. Al-Salihi F. G., Al-Ameri A. K., Al-Juobory T. S. Antimicrobial activity of total lipids extracted from *Anchusa strigosa* Lab. *Journal of Surra Man Raa*. 2007. Vol. 3, Iss. 6. P. 11–20. URL: <https://www.iasj.net/iasj/article/50959>.
3. *Biotechnology in Agriculture and Forestry* Vol. 26 Medicinal and Aromatic Plants VI / ed. by Y. P. S. Bajaj et al. Springer–Verlag Berlin Heidelberg, 1994. 426 p.
4. Molecular Systematics of Boraginaceae Tribe Boragineae Based on ITS1 and trnL Sequences, with Special Reference to *Anchusa* s. l. / H. H. Hilger et al. *Annals of Botany*. 2004. Vol. 94, Iss. 2. P. 201–212. DOI: <https://doi.org/10.1093/aob/mch132>.
5. Selvi F., Bigazzi M. Revision of genus *Anchusa* (Boraginaceae-Boragineae) in Greece. *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2003. Vol. 142, Iss. 4. P. 431–454. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1095-8339.2003.00206.x>.
6. Довідник назв рослин України. URL: <http://ekontsh.civicua.org/system.php?page=22&gerbar>.
7. Mosyakin S. L., Fedoronchuk M. M. Vascular plants of Ukraine: a nomenclatural checklist. Kyiv: National Academy of Sciences of Ukraine; M. G. Kholodny Institute of Botany, 1999. 345 p.
8. The Plant List is a working list of all known plant species. URL: <http://www.theplantlist.org/tpl/search?q=Anchusa>.
9. Грицик А. Р., Свірська С. П. Природа лікує... Рослини роду Воловик: ботанічна характеристика, склад та фармакологічна дія: монографія. Івано-Франківськ: Вид. Кушнір Г. М., 2017. 109 с.
10. Ozcan T. Fatty Acid Profiles of the Seed in Two Groups of *Anchusa officinalis* L. *IUFS Journal of Biology*. 2008. № 67, Iss. 1. P. 65–71.

REFERENCES

1. Kukukboyaci, N., Koca, A., Yildirimli, S., Kilinc, E., Gören, A. C. (2013). γ -Linolenic acid content and fatty acid profiles of the seed oils of some *Anchusa* species. *Turc J Pharm Sci.*, 10 (1), 87–94. Available at: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_12407/87-94.pdf.
2. Al-Salihi, F. G., Al-Ameri, A. K., Al-Juobory, T. S. (2007). Antimicrobial activity of total lipids extracted from *Anchusa strigosa* Lab. *Journal of Surra Man Raa*, 3 (6), 11–20. Available at: <https://www.iasj.net/iasj/article/50959>.
3. Bajaj, Y.P.S., Su, W. W. et al. (Eds.). (1994). *Biotechnology in Agriculture and Forestry. (Vol. 26. Medicinal and Aromatic Plants VI)*. Springer–Verlag Berlin Heidelberg, 426.
4. Hilger, H. H., Selvi, F., Papini, A., Bigazzi, M. (2004). Molecular Systematics of Boraginaceae Tribe Boragineae Based on ITS1 and trnL Sequences, with Special Reference to *Anchusa* s.l. *Annals of Botany*, 94, 201–212. doi: <https://doi.org/10.1093/aob/mch132>.
5. Selvi, F., Bigazzi, M. (2003). Revision of genus *Anchusa* (Boraginaceae-Boragineae) in Greece. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 142, 431–454. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1095-8339.2003.00206.x>.
6. Dovidnyk nazv roslyn Ukrayiny [Directory of Plant Names of Ukraine]. Available from: <http://ekontsh.civicua.org/system.php?page=22&gerbar>.
7. Mosyakin, S. L., Fedoronchuk, M. M. (1999). *Vascular plants of Ukraine: a nomenclatural checklist*. Kyiv: National Academy of Sciences of Ukraine, M. G. Kholodny Institute of Botany, 345.
8. The Plant List is a working list of all known plant species. Available at: <http://www.theplantlist.org/tpl/search?q=Anchusa>.
9. Hrytsyk, A. R., Svirskaya, S. P. (2017). *Pryroda likuye... Roslyny rodu Volovyk: botanichna kharakterystyka, sklad ta farmakolohichna diya [Nature treats ... Anchusa genus plants: botanical characteristics, composition and pharmacological activity]*. Ivano-Frankivs'k: Vydavets' Kushnir H. M., 109.
10. Ozcan, T. (2008). Fatty Acid Profiles of the Seed in Two Groups of *Anchusa officinalis* L. *IUFS J Biol.*, 67 (1), 65–71.

Information about author:

Svirskaya S. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D), assistant professor of the Pharmaceutical management, Drug Technology and Pharmacognosy Department, Ivano-Frankivsk National Medical University. E-mail: ssvirskaya@ifnmu.edu.ua

Відомості про автора:

Свірська С. П., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет. E-mail: ssvirskaya@ifnmu.edu.ua

Сведения об авторе:

Свирская С. П., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармацевтического управления, технологии лекарств и фармакогнозии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет. E-mail: ssvirskaya@ifnmu.edu.ua

Надійшла до редакції 07.07.2021 р.

N. A. Herbina, O. A. Ruban, T. M. Gontova, M. S. Yaremenko, C. Yu. Yurchenko

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers

In recent years, herbal medicines have become increasingly popular in the pharmacotherapy of many diseases. One of the medicinal plants widely distributed in the wild on the territory of Ukraine is common tansy (*Tanacetum vulgare* L.) of the *Asteraceae* family; it is a promising raw material for the development of new medicines. In this regard, it is relevant to study and standardize a dense extract of common tansy flowers (DECTF) to predict the possible pharmacological action and the feasibility of further use in the production of solid dosage forms.

Aim. To study the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and the amount of hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers.

Materials and methods. The study object was DECTF. The qualitative composition of phenolic compounds in the extract was determined by TLC. The quantitative determination of the amount of flavonoids calculated with reference to luteolin was performed by the spectrophotometric method.

Results and discussion. The identification of DECTF was performed by TLC. It allowed us to identify 3 dominant compounds of phenolic nature – luteolin, luteolin-7-glycoside and chlorogenic acid. The quantitative content of phenolic substances in DECTF was studied by spectrophotometry; it was found that the amount of flavonoids (calculated with reference to luteolin) was 3.69 ± 0.01 %; the amount of hydroxycinnamic acids (calculated with reference to chlorogenic acid) was 16.88 ± 0.02 %.

Conclusions. A significant content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in DECTF indicates the prospects for further research and development of new drugs with the anti-inflammatory, antimicrobial and choleric action based on it.

Key words: TLC; spectrophotometry; dense extract; common tansy; luteolin; hydroxycinnamic acids

Н. А. Гербіна, О. А. Рубан, Т. М. Гонтова, М. С. Яременко, К. Ю. Юрченко
Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження якісного та кількісного вмісту суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у густому екстракті квіток пижма звичайного

Останнім часом лікарські засоби рослинного походження набувають дедалі більшої популярності у фармакотерапії багатьох захворювань. Однією з лікарських рослин, широко розповсюджених у дикому вигляді на території України, є пижмо звичайне (*Tanacetum vulgare* L.) родини Айстрові (*Asteraceae*), яка є перспективною сировиною для розроблення нових лікарських засобів. З огляду на це актуальним постає дослідження та стандартизація густого екстракту квіток пижма звичайного (ГЕКПЗ) для прогнозування можливої фармакологічної дії та доцільності подальшого використання у виробництві твердих дозованих лікарських форм.

Мета роботи. Дослідити якісний і кількісний вміст суми флавоноїдів та суми гідроксикоричних кислот у густому екстракті квіток пижма звичайного.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був ГЕКПЗ. Визначення якісного складу фенольних сполук у екстракті проводили методом ТШХ, а кількісне визначення суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін – спектрофотометричним методом.

Результати та їх обговорення. Проведено ідентифікацію ГЕКПЗ методом ТШХ, яка дозволила виявити 3 домінуючі сполуки фенольної природи – лютеолін, лютеолін-7-глікозид та хлорогенову кислоту. Досліджено кількісний вміст фенольних речовин у ГЕКПЗ методом спектрофотометрії та визначено, що сума флавоноїдів (у перерахунку на лютеолін) становила $3,69 \pm 0,01$ %; вміст суми гідроксикоричних кислот (у перерахунку на хлорогенову кислоту) – $16,88 \pm 0,02$ %.

Висновки. Значний вміст флавоноїдів і гідроксикоричних кислот у ГЕКПЗ доводить перспективність проведення подальших досліджень і розроблення нових лікарських препаратів протизапальної, антимікробної та жовчогінної дії на його основі.

Ключові слова: ТШХ; спектрофотометрія; густий екстракт; пижмо звичайне; лютеолін; оксикоричні кислоти

Н. А. Гербина, Е. А. Рубан, Т. Н. Гонтовая, М. С. Яременко, Е. Ю. Юрченко
Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Исследование качественного и количественного содержания суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот в густом экстракте цветков пижмы обыкновенной

В последние годы лекарственные средства растительного происхождения приобретают все большую популярность в фармакотерапии многих заболеваний. Одним из лекарственных растений, широко распространённым в диком виде на территории Украины, является пижма обыкновенная (*Tanacetum vulgare* L.) семейства Астровые (*Asteraceae*), которая представляется перспективным сырьем для разработки новых лекарственных средств. В связи с этим актуальным является исследование и стандартизация густого экстракта цветков пижмы обыкновенной (ГЭЦПО) для прогнозирования возможного фармакологического действия и целесообразности дальнейшего использования в производстве твердых дозированных лекарственных форм.

Цель работы – исследовать качественное и количественное содержание суммы флавоноидов и суммы гидроксикоричных кислот в густом экстракте цветков пижмы обыкновенной.

Материалы и методы. Объектом исследования был ГЭЦПО. Определение качественного состава фенольных соединений в экстракте проводили методом ТСХ, а количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин – спектрофотометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. Проведена идентификация ГЭЦПО методом ТСХ, которая позволила определить 3 доминирующие соединения фенольной природы – лютеолин, лютеолин-7-гликозид и хлорогеновую кислоту. Исследовано количественное содержание фенольных веществ в ГЭЦПО методом спектрофотометрии и установлено, что сумма флавоноидов (в пересчете на лютеолин) составляла $3,69 \pm 0,01\%$; содержание суммы гидроксикоричных кислот (в пересчете на хлорогеновую кислоту) – $16,88 \pm 0,02\%$.

Выводы. Значительное содержание флавоноидов и гидроксикоричных кислот в ГЭЦПО указывает на перспективность проведения дальнейших исследований и разработки новых лекарственных препаратов противопалительного, антимикробного и желчегонного действия на его основе.

Ключевые слова: ТСХ; спектрофотометрия; густой экстракт; пижма обыкновенная; лютеолин; оксикоричные кислоты

Introduction. In recent years, herbal medicines have become increasingly popular in the pharmacotherapy of many diseases. According to the WHO statistics, up to 80 % of the world's population prefers drugs of natural origin. Interest in the use of medicinal plants and medicines obtained on their basis is due to their low toxicity in most cases, and therefore, the possibility of the long-term use (months, years), as well as a complex effect on the human body. The role of herbal medicines in chronic diseases where they can be used as the maintenance therapy between courses of the main treatment is increasing. They are used in the prevention of diseases since the complex of biologically active substances (BAS) of plants has a greater affinity with the human body than isolated chemically pure active substances that determine the polyvalence of pharmacological properties, and simultaneously it safely affects various body systems involved in the pathological process [1].

In addition, an important prerequisite for creating herbal medicines is the availability of the raw material and the possibility of cultivating species, control of BAS accumulation by plant vegetation phases during the raw material harvesting [2].

One of the medicinal plants widely distributed in the wild on the territory of Ukraine is common tansy (*Tanacetum vulgare* L.) of the *Asteraceae* family. The main groups of BAS of this type are flavonoids, hydroxycinnamic acids, volatile components of essential oil – α - and β -thujone, and others. Common tansy has the choleretic, antimicrobial, anthelmintic, phytoncidal, anti-inflammatory, antispasmodic effects and is mainly used to treat diseases of the liver, gallbladder, gastrointestinal tract, and as an anthelmintic agent [3-6].

At the pharmaceutical market of Ukraine there are only two medicines based on common tansy: the medicinal plant raw material “Tansy flowers” in packs and the herbal tea “Fitohepatol” in sachets produced by PJSC Lectravny”. Therefore, the development of new medicinal herbal medicines based on it is a promising direction [7-8].

In this regard, it is relevant to study and standardize a dense extract of common tansy flowers (DECTF) in order to predict the possible pharmacological action and the feasibility of further use in the production of solid dosage forms.

The **aim** of this work was to study the qualitative and quantitative content of the amount of flavonoids and the amount of hydroxycinnamic acids in a dense extract of common tansy flowers.

Materials and methods. The study object was DECTF obtained at the premises of the Department of Botany, National University of Pharmacy. Tansy flowers were crushed to a particle size of 2-3 mm and extracted three times with 70 % water-ethanol solution. The ratio of the mass of the raw material to the total volume of the extractant was 1 : 5. The resulting extracts were combined and allowed to stand for 24 hours at a temperature of 2-4 °C, after that they were filtered and evaporated on a rotary vacuum evaporator until a thick mass with humidity of not more than 25 % was obtained.

The dense extract obtained was a viscous mass of a dark brown color with a specific odor; it stretched into threads and again mixed into a solid mass.

The qualitative composition of phenolic compounds in the extract was determined by TLC, taking as a basis the unified TLC methodology presented in monograph

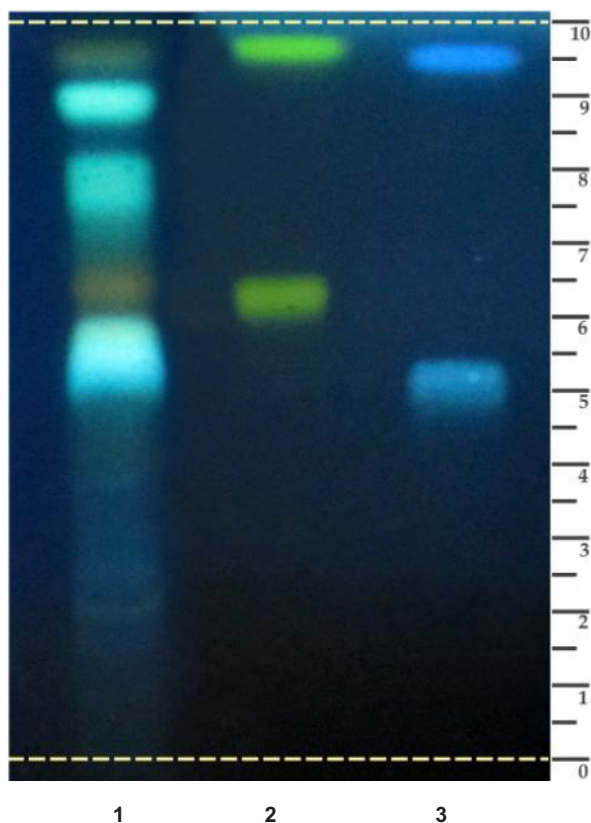


Fig. 1. The chromatogram of the extract and RS (SPhU)

Note. 1 – the solution of the extract; RS (SPhU): 2 – chlorogenic and caffeic acids; 3 – luteolin and luteolin-7-glycoside.

of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) Ed. 2 Suppl. 2 “Tansy flowers^N” [9, 10] Luteolin, luteolin-7-glycoside, chlorogenic and caffeic acids were selected as standard marker substances.

Test solution. For its preparation, dissolve the extract in the amount of 0.5 g in 10 ml of methanol when heated on a water bath at the temperature of 60 °C under reflux for 10 min, then cool and filter.

Reference solutions. Use the official reference standards (RS) of the SPhU – 2.5 mg of luteolin, 2.5 mg of luteolin-7-glycoside, 2.5 mg of chlorogenic acid, 2.5 mg of caffeic acid in 10 ml of methanol.

Plate. TLC plates with a silica gel 60 layer.

Mobile phase. Anhydrous formic acid RS – purified water RS – methylethylketone RS – ethyl acetate RS in the ratio of (10 : 10 : 30 : 50).

Injection volume. Apply 10 µL of each solution in strips.

Distance that the mobile phase must pass. 10 cm from the start line.

Detection. Detect after drying at a temperature of 100-105 °C for 5 min. Treat a warm plate with the solution of 10 g/L aminoethyl ether of diphenylboric acid RS in methanol RS and the solution of 50 g/L macrogol RS 400 in methanol RS. Evaluate the results after drying in the air for 30 min and examine in the UV light at a wavelength of 365 nm (Fig. 1).

The quantitative determination of the amount of flavonoids calculated with reference to luteolin was performed by the unified spectrophotometric method described in the monograph of the SPhU Ed. 2 Suppl. 2

“Tansy flowers^N” using a HP-8453 UV-VIS spectrophotometer [9, 11].

Stock solution 1. Collect 0.16 g of a dense extract in a 100 ml flask and dilute to the volume with the same solvent (70 % ethanol). Then the study is carried out according to the method.

Test solution 1. Place 5.0 ml of *Stock solution 1* in a round-bottomed flask and evaporate to dryness under reduced pressure. Transfer the resulting residue to a 25 ml volumetric flask using 8 ml of the mixture of *methanol RS – anhydrous acetic acid RS* (10 : 100). Rinse a round-bottomed flask with 3 ml of the mixture of *methanol RS – anhydrous acetic acid RS* (10:100), and place the washing liquid in the same 25 ml volumetric flask. Add 10.0 ml of the solution containing 25.0 g/L of *boric acid RS*, 20.0 g/L of *oxalic acid RS* in *anhydrous formic acid RS* to the solution obtained, and dilute the solution to 25.0 ml with *anhydrous acetic acid RS*.

Compensation solution 1. Place 5.0 ml of *Stock solution 1* in a round-bottomed flask and evaporate to dryness under reduced pressure. Transfer the resulting residue to a 25 ml volumetric flask using 8 ml of the mixture of *methanol RS – anhydrous acetic acid RS* (10 : 100). Rinse a round-bottomed flask with 3 ml of the mixture of *methanol RS – anhydrous acetic acid RS* (10 : 100), and place the washing liquid in the same 25 ml volumetric flask. Add 10.0 ml of *anhydrous formic acid RS* to the solution obtained, and dilute the solution to 25.0 ml with *anhydrous acetic acid RS*.

Stock solution 2. Place approximately 0.010 g (accurate weight) of *luteolin RS* (SPhU) in a 100 ml volumetric flask, dissolve in 70 ml of *methanol RS*, dilute the solution to the volume with the same solvent and mix.

Reference solution. Transfer 1.0 ml of *Stock solution 2* to a 25 ml volumetric flask. Add 10.0 ml of the solution containing 25.0 g/L of *boric acid RS*, 20.0 g/L of *oxalic acid RS* in *anhydrous formic acid RS* and dilute the solution to 25.0 ml with *anhydrous acetic acid RS*.

Compensation solution 2. Transfer 1.0 ml of *Stock solution 2* to a 25 ml volumetric flask, add 10.0 ml of *anhydrous formic acid RS*, and dilute the solution to 25.0 ml with *anhydrous acetic acid RS*.

The optical density of *Test solution* was measured 30 min after the preparation at a wavelength of 410 nm in relation to *Compensation solution 1*. In parallel, the optical density of *Reference solution* in relation to *Compensation solution 2* was measured.

The content of the amount of flavonoids calculated with reference to luteolin in a dense extract was calculated by the formula:

$$X, \% = \frac{A_1 \times m_0 \times 20 \times P \times 100 \%}{A_0 \times m \times (100 - w) \times 100}$$

where: A_1 – is the optical density of *Test solution* at a wavelength of 410 nm; A_0 – is the optical density of *Reference solution* at a wavelength of 410 nm; m_0 – is the sample weight of *luteolin RS* (SPhU), g; m – is the sample weight of the raw material tested, g; P – is the luteolin content in *luteolin RS* (SPhU), %; w – is the loss of the raw material on drying, %.

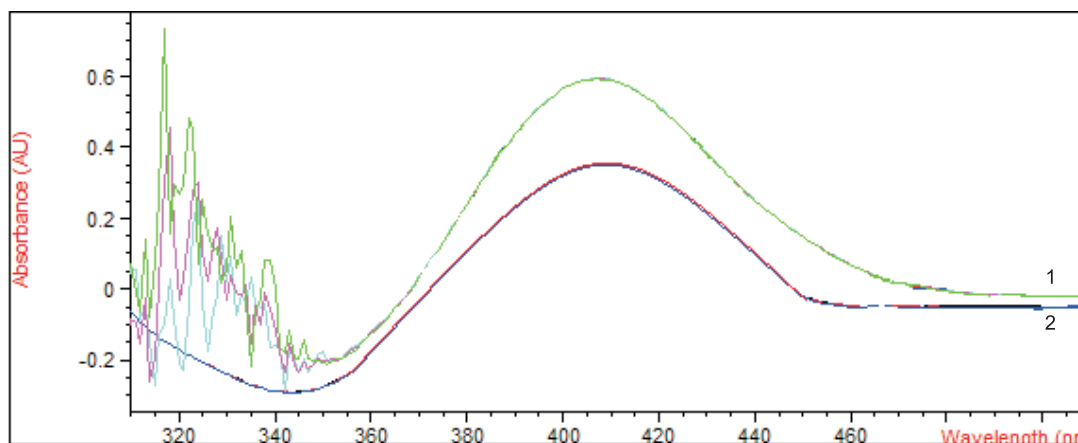


Fig. 2. The typical absorption spectra of the test solution of DECTF (1) and the reference solution (2)

The quantitative content of the amount of hydroxycinnamic acids in DECTF was determined by the spectrophotometric method calculated with reference to chlorogenic acid described in the monograph of the SPhU 2.3 "Nettle leaves".

Stock solution. Place 0.16 g of a dense extract in a 100 ml volumetric flask and dilute to the volume with 70 % ethanol.

Test solution. Place 1 ml of *Stock solution* to a 10 ml volumetric flask, successively add 2 ml of 0.5 M hydrochloric acid solution, 2 ml of a freshly prepared solution of 10 g of sodium nitrite RS and 10 g of sodium molybdate in 100 ml of water RS and 2 ml of diluted sodium hydroxide solution RS stirring after each addition, dilute to the volume with water RS and mix.

Compensation solution. Place 1 ml of *Stock solution* to a 10 ml volumetric flask, successively add 2 ml of 0.5 M hydrochloric acid solution and 2 ml of diluted sodium hydroxide solution RS stirring after each addition, dilute to the volume with water RS and mix.

The optical density of *Test solution* was measured immediately at a wavelength of 525 nm in a cuvette with the layer thickness of 10 mm, using *Compensation solution* as a reference solution.

The content of the amount of hydroxycinnamic acids calculated with reference to chlorogenic acid (%) in a dense extract was calculated by the formula:

$$X = \frac{A_1 \times 1000 \times 100}{188 \times m \times (100 - W)},$$

where: A – is the optical density of *Test solution* at a wavelength of 525 nm; W – is the loss of the raw material on drying, %; m – is the sample weight of the raw material tested, g.

For the calculation, the specific absorption index of chlorogenic acid equal to 188 was used.

Results and discussion. The identification of the DECTF sample studied was performed compared to the selected RS (SPhU) on a single chromatographic plate under the conditions of the method. For this purpose, the selected RS (SPhU) of luteolin, luteolin-7-glycoside, chlorogenic and caffeic acids were applied to the chromatographic plate in parallel with the samples of the DECTF studied. The chromatography results obtained were described in relation to the selected RS: color, color intensity, location on the plate. The results are shown in Fig. 1.

On the chromatogram of the DECTF solution, 6 zones were observed; of them, the yellow and yellowish-brown fluorescence zones corresponded to the zones of reference solutions of luteolin and luteolin-7-glycoside. Below these zones there was a blue fluorescence zone, which corresponded to the zone of the reference solution of chlorogenic acid. The results of the study indicate the presence of the substances studied in DECTF.

Therefore, the next step was to determine the quantitative content of luteolin and chlorogenic acid in DECTF. It was found that the content of the amount of flavonoids mainly represented by flavones calculated with reference to luteolin reached 3.69 ± 0.01 % (Fig. 2, Tab.1).

Metrological characteristics are given in Tab. 1.

The unified spectrophotometric method selected for determination of the amount of hydroxycinnamic acids is acceptable for the raw material studied; it is confirmed by the UV spectrum of the amount of hydroxycinnamic acids obtained in DECTF (Fig. 3).

The content of the amount of hydroxycinnamic acids was at the level of 16.88 ± 0.02 % calculated with reference to chlorogenic acid.

Table 1

Metrological characteristics for determining the quantitative content of flavonoids in DECTF

m	n	X_i	X_{av}	S^2	S_{av}	P	t(P, n)	Confidence interval	$\epsilon_{\%}$
3	2	3.69	3.6867	0.000033	0.0033	0.95	2.78	3.69 ± 0.01	0.25
		3.68							
		3.69							

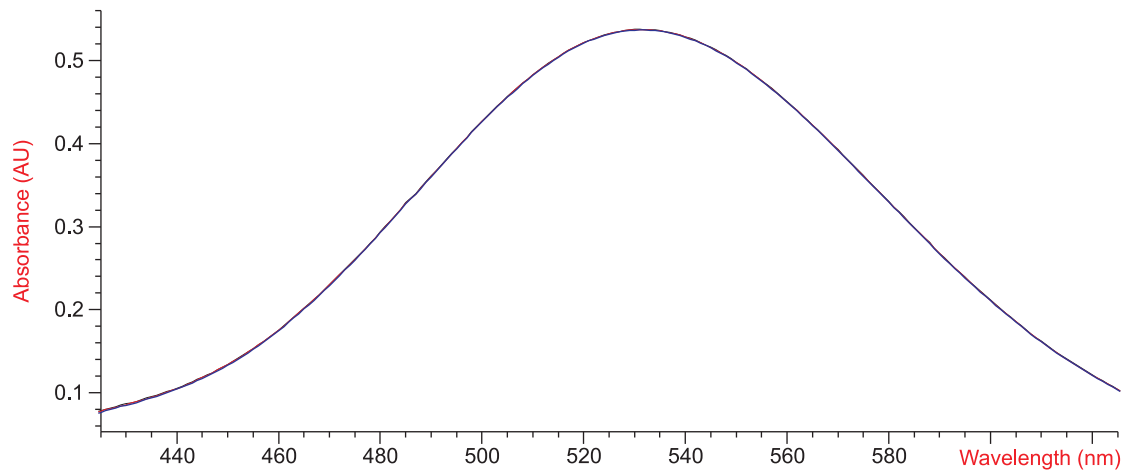


Fig. 3. The typical absorption spectra of the test solution of DECTF when determining the quantitative content of the amount of hydroxycinnamic acids

Table 2

Metrological characteristics for determining the quantitative content of hydroxycinnamic acids in DECTF

m	n	X_i	X_{av}	S^2	S_{av}	P	t(P, n)	Confidence interval	$\epsilon_{\%}$
3	2	16.88	16.8833	0.0002	0.0088	0.95	2.78	16.88 ± 0.02	0.15
		16.90							
		16.87							

Metrological characteristics for determining the quantitative content of hydroxycinnamic acids in DECTF are given in Tab. 2.

Conclusions and prospects of further research

1. The identification of DECTF has been performed by TLC. It has allowed us to identify 3 dominant compounds of phenolic nature – luteolin, luteolin-7-glycoside and chlorogenic acid.
2. The quantitative content of phenolic substances in DECTF has been studied by spectrophotometry; it has been

found that the amount of flavonoids (calculated with reference to luteolin) is $3.69 \pm 0.01 \%$; the amount of hydroxycinnamic acids (calculated with reference to chlorogenic acid) is $16.88 \pm 0.02 \%$.

3. A significant content of flavonoids and hydroxycinnamic acids in DECTF indicates the prospects for further research and development of new drugs with the anti-inflammatory, antimicrobial and choleric action based on it.

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

REFERENCES

1. Перспективи створення нових оригінальних препаратів на основі субстанцій рослинного походження / О. А. Рубан та ін. *Фітотерапія. Часопис*. 2012. № 2. С. 63–65.
2. Шостак Т. А., Калинюк Т. Г., Гудзь Н. І. Застосування рослинних субстанцій в якості активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фітотерапія. Часопис*. 2014. № 3. С. 63–65.
3. Гонтова Т. М., Золотайкіна М. Ю. Перспективи вивчення вітчизняної сировини пижма звичайного. *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.*: зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф., м. Львів, 30–31 трав. 2014 р. Львів, 2014. С. 86–87.
4. Золотайкіна М. Ю., Сіра Л. М., Гонтова Т. М. Морфолого-анатомічні ознаки надземних органів пижма звичайного. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 1. С. 23–29. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.1.6044>.
5. Івасівка А. С., Гойванович Н. К. Аналіз антимікробних властивостей деяких лікарських рослин Передкарпаття. *Науковий вісник НЛТУ України*. 2015. Вип. 25.8. С. 169–174. DOI: <https://doi.org/10.15421/40250828>.
6. Кароматов И. Д., Абдувохидов А. Т. Применение пижмы в народной и научной медицине. *Биология и интегративная медицина*. 2018. № 9 (26). С. 72–83.
7. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
8. Компендіум online. URL: <https://compendium.com.ua/uk/>.
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Доповнення 2. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 336 с.
10. Розробка методики ідентифікації фенольних сполук у пижма квітках / М. Ю. Золотайкіна та ін. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. Т. 4, № 4 (21). С. 38–41. DOI: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67614>.
11. Розробка методики кількісного визначення фенольних сполук у пижма квітках / М. Ю. Золотайкіна та ін. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2016. № 1 (1). С. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.72696>.

REFERENCES

1. Ruban, O. A., Malynovska, S. A., Al-Tovaiti, M., Mazurets, S. I. (2012). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 63–65.
2. Shostak, T. A., Kalyniuk, T. H., Hudz, N. I. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 3, 63–65.
3. Hontova, T. M., Zolotaikina, M. Yu. (2014). Proceeding from Aktualni pytannia rozvytku medychnykh nauk u XXI st.: *zb. materialiv mizhnar. nauk.-prakt. konf. (30–31 trav. 2014 r.)*. (pp. 86–87). Lviv.
4. Zolotaikina, M. Yu., Sira, L. M., Hontova, T. M. (2016). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1, 23–29. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.1.6044>.
5. Ivasivka, A. S., Hoivanovych, N. K. (2015). *Naukovyi visnyk NLTU Ukrainy*, 25.8, 169–174. doi: <https://doi.org/10.15421/40250828>.
6. Karomatov, I. D., Abduvokhydov, A. T. (2018). *Biolohiia i intehrativnaia meditsina*, 9 (26), 72–83.
7. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>.
8. Kompendium online. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/>.
9. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2018). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2* (2nd ed.). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 336.
10. Zolotaikina, M. Yu., Hontova, T. M., Kotova, E. E., Kotov, A. H., Hubar, S. M. (2016). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 4 (21), 38–41. doi: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67614>.
11. Zolotaikina, M. Yu., Hontova, T. M., Kotova, E. E., Kotov, A. H., Hubar, S. M. (2016). *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (1), 34–40. DOI: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.72696>.

Information about authors:

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

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

Gontova T. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Botany, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tetianaviola@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>

Yaremenko M. S., postgraduate student of the Department of Botany, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: caecys@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-0336>

Yurchenko C. Yu., postgraduate student of the Clinical Pharmacology Department of Institute of Qualification Improvement for Pharmacists, National University of Pharmacy. E-mail: catherinyuyu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-4225>

Відомості про авторів:

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

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

Гонтова Т. М., докторка фармац. наук, професорка, завідувачка кафедри ботаніки, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tetianaviola@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>

Яременко М. С., аспірант кафедри ботаніки, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: caecys@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-0336>

Юрченко К. Ю., аспірантка кафедри клінічної фармакології, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: catherinyuyu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-4225>

Сведения об авторах:

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

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

Гонтовая Т. Н., доктор фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой ботаники, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tetianaviola@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>

Яременко М. С., аспирант кафедры ботаники, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: caecys@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-0336>

Юрченко Е. Ю., аспирант кафедры клинической фармакологии, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины. E-mail: catherinyuyu@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3715-4225>

Надійшла до редакції 03.06.2021 р.

Ye. Yu. Zudova, O. P. Khvorost

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the elemental composition of common domestic types of the medicinal plant raw material

Aim. To determine the elemental composition of common domestic types of the medicinal plant raw material, such as *Sophora japonica* flower buds, *Crataegus sanguinea* leaves and flowers, *Astragalus dasyanthus* herb, *Mentha piperita* leaves, *Arctium lappa* roots.

Materials and methods. The elemental composition was studied by atomic absorption spectrography with photographic registration. The research was conducted at the premises of STC "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv).

Results and discussion. The results of the research obtained show that the samples of common domestic types of the medicinal plant raw material studied contain at least 19 chemical elements; potassium, calcium, magnesium, and phosphorus predominate among them.

Conclusions. The study shows the prospects of creating new original complex drugs from the raw material of the plants studied for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system, in particular hypertension.

Key words: mineral compounds; *Sophora japonica* flower buds; *Crataegus sanguinea* leaves and flowers; *Astragalus dasyanthus* herb; *Mentha piperita* leaves; *Arctium lappa* roots

Є. Ю. Зудова, О. П. Хворост

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження елементного складу популярних вітчизняних видів лікарської рослинної сировини

Мета дослідження. Визначити елементний склад поширених вітчизняних видів лікарської рослинної сировини: пуп'янків софори японської, листя та квіток глоду криваво-червоного, трави астрагалу шерстистоквіткового, листя м'яти перцевої та коренів лопуха звичайного.

Матеріали та методи. Дослідження елементного складу виконували методом атомно-абсорбційної спектроскопії з фотографічною реєстрацією на базі НДУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України (м. Харків).

Результати та їх обговорення. Отримані результати свідчать, що в досліджуваних зразках поширених вітчизняних видів лікарської рослинної сировини міститься не менше 19 хімічних елементів, серед яких преважують калій, кальцій, магній, фосфор.

Висновки. Проведене дослідження доводить перспективність створення з сировини зазначених рослин оригінальних комплексних лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань серцево-судинної системи, зокрема артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: мінеральні сполуки; пуп'янки софори японської; листя та квітки глоду криваво-червоного; трава астрагалу шерстистоквіткового; листя м'яти перцевої; корені лопуха звичайного

Е. Ю. Зудова, О. П. Хворост

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Исследование элементного состава популярных отечественных видов лекарственного растительного сырья

Цель исследования. Определить элементный состав распространенных отечественных видов лекарственного растительного сырья: бутонов софори японской, листьев и цветков боярышника кроваво-красного, травы астрагала шерстистоцветкового, листьев мяты перечной и корней лопуха обычного.

Материалы и методы. Исследование элементного состава проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии с фотографической регистрацией на базе ГНУ НТК «Институт монокристаллов» НАН Украины (г. Харьков).

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют, что в исследуемых образцах распространенных отечественных видов лекарственного растительного сырья содержится не менее 19 химических элементов, среди которых преобладают калий, кальций, магний, фосфор.

Выводы. Проведенное исследование показывает перспективность создания из сырья указанных растений новых оригинальных комплексных лекарственных средств для профилактики и лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии.

Ключевые слова: минеральные соединения; бутоны софори японской; листья и цветки боярышника кроваво-красного; трава астрагала шерстистоцветкового; листья мяты перечной; корни лопуха обычного

Introduction. Macro- and microelements (which perform various functions [1], including the role of the plastic material, maintenance of osmotic pressure [2], pH, the ionic and acid-base balance [3, 4]) are found in the medicinal plant raw material and their extracts in an organically bound form, which is more suitable for assimilation by a macroorganism [5].

Trace elements, which are part of enzymes, hormones, vitamins and other biologically active substances, are involved in the metabolism of proteins, fats and carbohydrates, growth and reproduction [6, 7]. Impaired absorption of macro- and microelements due to gastrointestinal diseases, increased loss in infectious diseases, burns, blood loss, metabolic disorders in endocrine diseases can lead to the development of new diseases, including cancer, cardiovascular and other diseases [8-10].

According to the World Health Statistics 2021 published by the WHO, hypertension affects approximately 26.5 % of the world's population [11], and this percentage is growing every year. It is one of the most common diseases, which increases the risk of stroke, congestive heart failure, myocardial infarction, peripheral vascular disease and overall mortality. Prophylaxis and early treatment can prevent the development of hypertension and related complications [12]. Treatment options include a diet and lifestyle changes (including the weight loss, smoking cessation, and the increased physical activity), antihypertensive medicines, and surgery in special situations.

Clinical and population studies show that some nutrients, such as sodium, potassium, calcium, magnesium, and fiber, affect blood pressure, and the change in these nutritional factors provides an important strategy for controlling blood pressure, especially in people with high blood pressure and early hypertension.

The macronutrient potassium is necessary for the contractile activity of the heart muscle, normalization of blood pressure. Potassium deficiency disrupts metabolic processes in the myocardium, electrical instability of the heart muscle occurs, leading to the risk of heart failure, stroke, life-threatening arrhythmias, cardiac arrhythmias [2, 6, 13].

Calcium deficiency, in addition to the muscle function deterioration, leads to heart problems [7, 14]. Magnesium deficiency is found in 90 % of patients who have suffered a myocardial infarction [14-16].

Thus, mineral compounds play an important therapeutic role in the control of blood pressure and a supporting role in the treatment of a number of diseases of the cardiovascular system.

It would be important to determine the composition of mineral compounds of the types of the medicinal plant raw material widely used in the treatment of these pathologies taking into account the increase in man-made pressure on the environment, which leads to changes in the plant composition and xenobiotics.

Sources of such raw material from the families of *Fabaceae*, *Rosaceae*, *Lamiaceae* and *Asteraceae* are widespread in Ukraine and used in folk and traditional medicine [9, 17, 18].

For example, *Sophora japonica* flower buds contain up to 20 % of rutin, quercetin, kaempferol, ascorbic acid, potassium, magnesium, calcium and other elements. Medicines from *Sophora japonica* flower buds are used for lower blood pressure, increase vascular elasticity [19, 20].

Crataegus sanguinea leaves and flowers are the source of flavonoids, phenolic acids, coumarins, triterpene acids, potassium, magnesium, calcium and phosphorus. Extracts from hawthorn flowers have cardiogenic, hypotensive, sedative, antispasmodic effects (they eliminate tachycardia and arrhythmia) [21, 22].

Astragalus dasyanthus herb contains daziantosides, quercetin and kaempferol derivatives, as well as tannins, coumarins, potassium, calcium and silicon. The infusion of the herb has sedative, antihypertensive and diuretic effects [23].

Mentha piperita leaves are rich in essential oils, including menthol, menthone, piperitone, limonene, α -phelandrene, proazulenes, etc., flavonoids, tannins, triterpenoids, potassium, calcium, silicon. It has antispasmodic, sedative, antidiarrheal, choleric effects, and a weak analgesic effect [24, 25].

Arctium lappa roots contain an essential oil, a bitter, sesquiterpene lactones, flavonoids, inulin, a fatty oil, compounds with sulfur, magnesium, calcium, potassium. Extracts from this raw material are used as diuretics, cholagogues, diaphoretics, metabolic normalizers [16, 26].

Today there are no complex medicines from these types of the raw material at the Ukrainian market.

The **aim** of this work was to determine the elemental composition of common domestic types of the medicinal plant raw material, such as *Sophora japonica* flower buds, *Crataegus sanguinea* leaves and flowers, *Astragalus dasyanthus* herb, *Mentha piperita* leaves, *Arctium lappa* roots.

Materials and methods. Air-dry plant raw material was harvested at the relevant phases of the growing season in 2020 (*Sophora japonica* flower buds at the beginning of flowering in the village Lazurne in the Skadovsk district of the Kherson region, *Crataegus sanguinea* leaves and flowers in the phase of mass flowering in the Kharkiv region, *Astragalus dasyanthus* herb and *Mentha piperita* leaves in the phase of mass flowering in a private area of the village Velyka Babka in the Chuhuiv district of the Kharkiv region), *Arctium lappa* roots at the beginning of the leaf appearance in the vicinity of the village Pishchanka in the Chuhuiv district of the Kharkiv region).

The elemental composition was studied by atomic absorption spectrography with photographic registration [27]. The research was conducted at the premises of STC "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv).

The samples of the raw material pre-treated with sulfuric acid were charred when heated in a muffle furnace (the temperature was not more than 500 °C). Evaporation of the samples was performed from the craters of graphite electrodes in the discharge of an alternating current arc (the source of excitation of the IVS-28 type

spectra) at a current of 16A and an exposure of 60 s. To obtain spectra and their registration on photographic plates, a DES-8 spectrograph with a diffraction grating of 600 ppm was used. Measurements of the intensity of emission lines in the spectra of the analyzed and calibrated samples (CS) were performed using a MF-1 microphotometer.

The spectra were photographed under the following conditions: AC arc current – 16A, the ignition phase – 60 °C, frequency of ignition pulses – 100 bits per second; analytical interval – 2 mm; the width of the spectrograph slit – 0.015 mm; exposition – 60 s. The spectra were photographed in the wavelength range of 230-330 nm.

Photographic plates were developed, dried; then photometer emission lines (nm) in the spectra of test samples and C, as well as the background around them, were observed.

For each element, the differences of blackening between the emission line and the background ($S = S_1 + f \cdot S_p$) were calculated for the spectra of the test samples (S_{in}) and CS (SCS). Then a calibration graph was built in the coordinates: the average value of the difference of blackening between the emission line and the background (SCS) – the logarithm of the content of the element (C) in CS ($\lg C$) where C was expressed as a percentage. According to this graph, the content of the element in ash (a), %, was calculated.

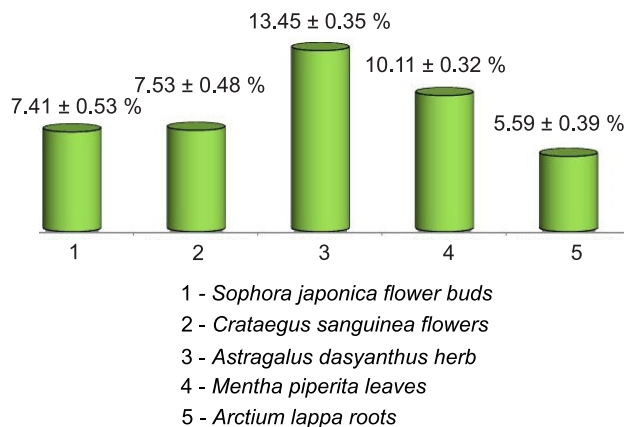


Fig. 1. The content of the total ash in the types of the raw material studied

The content of the element in the plant material, as a percentage (X), was calculated by the formula:

$$X = \frac{a \cdot m}{M}$$

where: m – is the mass of ash, g; M – is the mass of the raw material taken for analysis, g; a – is the content of the element in the ash, %.

Results and discussion. After charring of samples with the medicinal herbal raw material the total ash content was determined. The results (%) are shown in the diagram (Fig. 1).

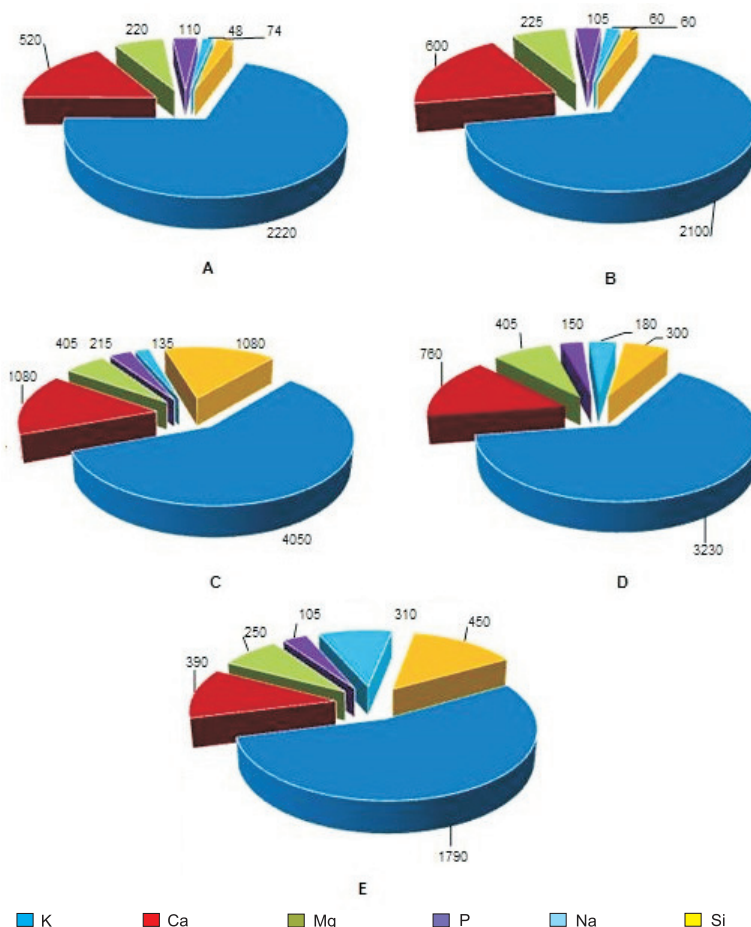


Fig. 2. The macronutrient composition of the types of the raw material studied (mg/100 g). A – *Sophora japonica* flower buds; B – *Crataegus sanguinea* leaves and flowers; C – *Astragalus dasyanthus* herb; D – *Mentha piperita* leaves; E – *Arctium lappa* roots

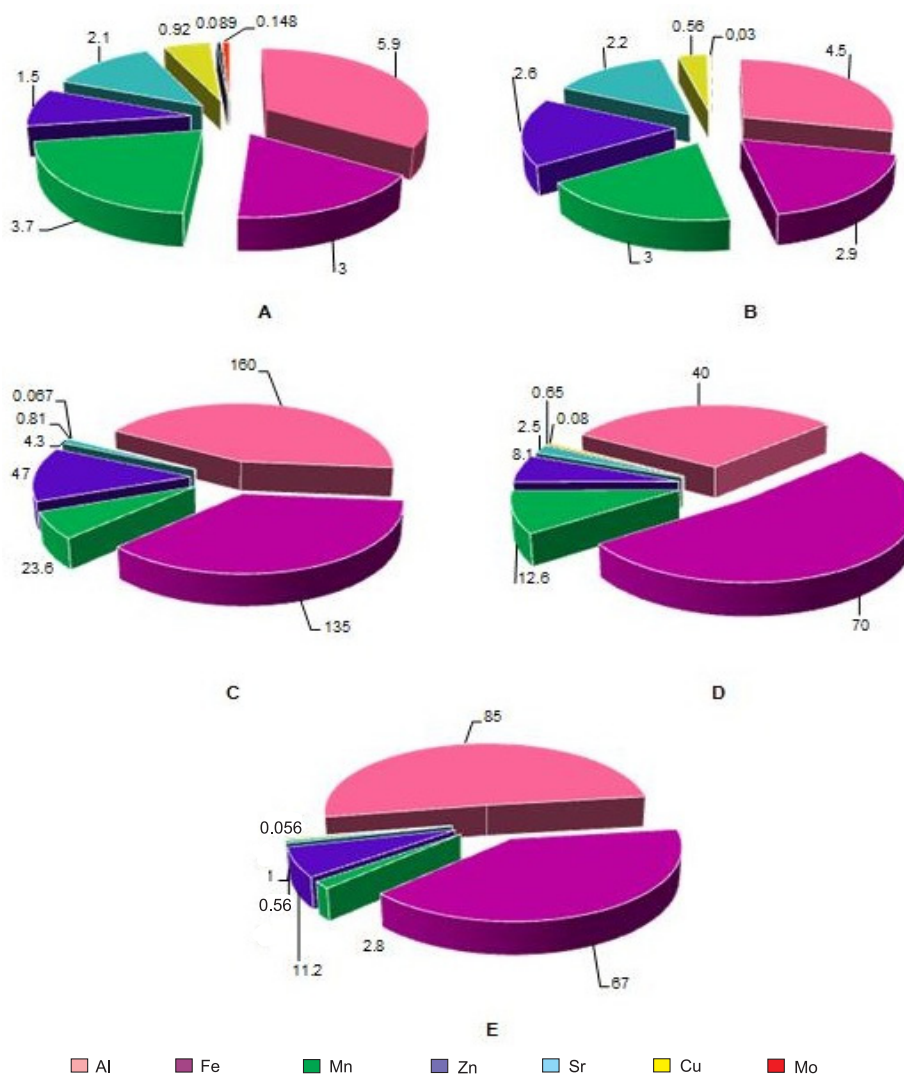


Fig. 3. The microelement composition of the types of the raw material studied (mg/100 g). A – *Sophora japonica* flower buds, B – *Crataegus sanguinea* leaves and flowers, C – *Astragalus dasyanthus* herb, D – *Mentha piperita* leaves, E – *Arctium lappa* roots

In total, at least 19 macro-, micro- and ultramicroelements were found in the raw material. The macronutrients found in the raw material were Potassium, Calcium, Silicon, Magnesium, Phosphorus, and Sodium. It has been proven that these elements affect blood pressure, and the drugs that contain them can be used for prophylactic purposes [28].

The results of determining the macronutrient composition of the types of the raw material studied are given in the form of diagrams in Fig. 2.

The results of studying the microelement composition of the types of the raw material are given in the form of diagrams in Fig. 3.

For the accumulation of macronutrients in the raw material the following pattern was observed: $K > Ca > Mg > P > Si > Na$ for *Sophora japonica* flower buds, *Crataegus sanguinea* leaves and flowers; $K > Ca > Si > Mg > P > Na$ for *Astragalus dasyanthus* herb; $K > Ca > Mg > Si > Na > P$ for *Mentha piperita* leaves and *Arctium lappa* roots.

According to the results of the study, potassium dominated in the medicinal plant raw material; its content ranged from 1790 mg/100 g (*Arctium lappa* roots) to more

than twice the result of 4050 mg/100 g (*Astragalus dasyanthus* herb).

In addition to potassium, the test samples contained a large amount of calcium; its content varied between 390 mg/100 g (*Arctium lappa* roots) and 1080 mg/100 g (*Astragalus dasyanthus* herb).

The content of magnesium was also quite significant and ranged from 220 mg/100 g (*Sophora japonica* flower buds) to 405 mg/100 g (*Mentha piperita* leaves).

The highest content of phosphorus was determined in *Astragalus dasyanthus* herb – 215 mg/100 g. In other types of the raw material this figure was 1.5-2 times lower.

The highest sodium content was found in *Arctium lappa* roots – 310 mg/100 g, while *Crataegus sanguinea* leaves and flowers contained five times less of this element.

Astragalus dasyanthus herb was the leader in the accumulation of silicon compared to other raw material studied – 1080 mg/100 g.

The nickel content ranged from 0.15 mg/100 g in *Sophora japonica* flower buds to 0.08 mg/100 g in *Crataegus sanguinea* leaves and flowers, and *Mentha piperita* leaves. The content of elements, such as lead and cobalt, was in the range of < 0.03 mg/100 g, and elements,

such as cadmium, arsenic and mercury, were contained in the amount of < 0.01 mg/100 g.

Conclusions and prospects of further research

1. The study of the elemental composition of common domestic types of the medicinal plant raw material (*Sophora japonica* flower buds, *Crataegus sanguinea* leaves and flowers, *Astragalus dasyanthus* herb, *Mentha piperita* leaves, *Arctium lappa* roots) by atomic absorption spectrography with photographic registration of the results showed the presence of at least 19 macro-, micro- and ultramicroelements in this raw

material. It is characterized by a significant content of potassium, calcium and magnesium, which play an important role in the human body functioning in general and in the normalization of blood pressure.

2. The development of original complex medicines based on these types of the medicinal plant raw material for the prevention and treatment of diseases of the cardiovascular system, in particular arterial hypertension, can be promising.

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

REFERENCES

1. Roger M. The Minerals You Need. USA : Safe Goods Publishing, 2011. 21 p.
2. Мызина С. Д. Биологическая роль химических элементов. Новосибирск : НГУ, 2004. 70 с.
3. Chellan P., Sadler P. J. The elements of life and medicines. *The Royal Society*. 2015. Vol. 373, Iss. 2037. P. 20140182. DOI: <https://doi.org/10.1098/rsta.2014.0182>.
4. Soetan K. O., Olaiya C. O., Oyewole O. E. The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science*. 2010. Vol. 4, Iss. 5. P. 200–222.
5. Струсовская О. Г., Брюклинская О. С. Определение элементного состава некоторых лекарственных растений Соловецких островов. *Известия Самарского научного Центра РАН*. 2011. Т. 13, № 1 (8). С. 2038–2040.
6. Al-Fartusie F. S., Mohssan S. N. Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*. 2017. Vol. 5, Iss. 3. P. 127–136. DOI: <https://doi.org/10.22607/IJACS.2017.503003>.
7. A review on role of essential trace elements in health and disease / L. Prashanth et al. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*. 2015. Vol. 4, Iss. 2. P. 75–85. DOI: <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>.
8. Sigel A., Sigel H., Sigel R. K. O. Interrelations between essential metal ions and human diseases. Dordrecht, The Netherlands : Springer Science and Business Media B.V. 2013. 573 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8>.
9. Листов, С. А., Петров Н. В., Арзамасцев А. А. О содержании тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье. *Фармация*. 1990. № 2. С. 19–20.
10. Скальная М. Г., Нотова С. В. Макро–и микроэлементы в питании современного человека : эколого–физиологические и социальные аспекты. Москва : РОСМЭМ, 2004. 310 с.
11. World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals / World Health Organization. Geneva: World Health Organization. 2021. 136 p. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342703/9789240027053-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
12. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure / A. V. Chobanian et al. *Hypertension*. 2003. Т. 42, № 6. P. 1206–1252. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
13. Wada, O. What are Trace Elements?—Their deficiency and excess states. *The Journal of the Japan Medical Association*. 2004. Vol. 47, Iss. 8. P. 351–358.
14. Dutta T. K., Mukta V. Trace elements. *Medicine Update*. 2012. Vol. 22. P. 353–357.
15. Geiger H., Wanner C. Magnesium in disease. *Clinical Kidney Journal*. 2012. Vol. 5, Iss. 1. P. 25–38. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfr165>.
16. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин и др. Москва : КМК, 2000. 540 с.
17. Гравель И. В., Петров Н. В., Самылина И. А. Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье. *Фармация*. 2008. № 7. С. 3–5.
18. Москаленко А. М., Попова Н. В. Дослідження мінерального складу сировини безсмертника приквіткового (*Helichrysum bracteatum*). *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1 (54). P. 72–76. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.160>.
19. Напраснікова Г. С., Владимірова І. М. Дослідження елементного складу деяких видів лікарських рослин, що застосовуються при гострих респіраторно-вірусних захворюваннях. *Фармацевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 98–101.
20. Cholak I. S., Maksutiina N. P., Karpiuk U. V. Research of *Sophora japonica* l. flower buds volatile compounds with gas-chromatography/mass-spectrometry method. *Annals of Mechnikov Institute*. 2013. № 3. P. 18–23.
21. Chernikova V. V. Early diagnosis of cardiovascular disorders in patients with dystrophic myotonia. *Aspirantskiy vestnik Povolzhya*. 2014. № 1–2. P. 75–77.
22. Котов А. Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної фармакопеї України. *Фармаком*. 2009. № 1. С. 5–19.
23. *Astragalus* species : Insights on its chemical composition toward pharmacological applications / B. Salehi et al. *Phytotherapy Research*. 2020. Vol. 35, Iss. 5. P. 2445–2476. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.6974>.
24. Investigation of the elemental composition of *Sanicula Europaea* l. and *Astrantia Major* l. / N. I. Legin et al. *Medical and Clinical Chemistry*. 2018. № 2. P. 112–116. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.9129>.
25. Андріанов К. В., Федченкова Ю. А., Хворост О. П. Вивчення елементного складу м'яти перцевої (*Mentha piperita*). *Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики*. 2014. № 3 (16). С. 49–51. DOI: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.33165>.
26. Опрошанська Т. В., Хворост О. П. Вивчення макро–та мікроелементного складу кореня, листя та густих екстрактів кореня і листя лопуха великого в порівнянні з ґрунтом. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2009. Т. 4, № 1. С. 32–34.
27. Analysis of Macroelements Content of some Medicinal and Aromatic Plants using Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS) / I. M. Imbrea et al. *Romanian Biotechnological Letters*. 2016. Vol. 21, Iss. 4. P. 11642–11649.
28. Loyke H. F. Effects of elements in human blood pressure control. *Biological Trace Element Research*. 2002. Vol. 85, Iss. 3. P. 193–209. DOI: <https://doi.org/10.1385/BTER.85:3:193>.

REFERENCES

1. Roger, M. (2011). *The Minerals You Need*. USA: Safe Goods Publishing, 21.
2. Myzina, S. D. (2004). *Biologicheskaya rol khimicheskikh elementov*. Novosibirsk: NGU, 70.
3. Chellan, P., Sadler, P. J. (2015). The elements of life and medicines. *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences*, 373 (2037), 20140182. doi: 10.1098/rsta.2014.0182.
4. Soetan, K. O., Olaiya, C. O., Oyewole, O. E. (2010). The importance of mineral elements for humans, domestic animals and plants: A review. *African Journal of Food Science*, 4 (5), 200-222.
5. Strusovskaia, O. H., Briuklinskaia, O. S. (2011). *Izvestiia Samarskoho nauchn. tsentra RAN*, 13 (1), 2038-2040.
6. Al-Fartusie, F. S., Mohssan, S. N. (2017). Essential Trace Elements and Their Vital Roles in Human Body. *Indian Journal of Advances in Chemical Science*, 5 (3), 127-136. doi:10.22607/IJACS.2017.503003.
7. Prashanth, L., Kattapagari, K. K., Chitturi, R. T., Baddam, V. R., Prasad, L. K. (2015). A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 4 (2), 75-85. doi: 10.4103/2277-8632.158577.
8. Sigel, A., Sigel, H., Sigel, R. K. O. (2013). *Interrelations between essential metal ions and human diseases*. Dordrecht, The Netherlands: Springer Science and Business Media B.V, 573. doi: <https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8>.
9. Listov, S. A., Petrov, N. V., Arzamashev, A. A. (1990). *Farmatsiia*, 2, 19-20.
10. Skalnaia, M. H., Notova, S. V. (2004). *Makro- i mikroelementy v pitanii sovremennogo cheloveka: ekologo-fiziologicheskie i sotsialnye aspekty*. Moscow: Rosmem, 310.
11. World Health Organization. (2021). *World health statistics 2021: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Geneva: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342703/9789240027053-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
12. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo Jr, J. L. et al. (2003). Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension*, 42 (6), 1206-1252. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2>.
13. Wada, O. (2003). What are Trace Elements? — Their deficiency and excess states. *The Journal of the Japan Medical Association*, 129 (5), 607-612.
14. Dutta, T. K., Mukta, V. (2012). Trace elements. *Medicine Update*, 22, 353-357.
15. Geiger, H., Wanner, C. (2012). Magnesium in disease. *Clinical Kidney Journal*, 5, 25-38. doi:10.1093/ndtplus/sfr165.
16. Kudrin, A. V., Skalnyj, A. V., Zhavoronkov, A. A., Skalnaya, M. G., Gromova, O. A. (2000). *Immunofarmakologhiia mikroelementov*. Moscow, 537.
17. Gravel, I. V., Petrov, N. V., Samylyna, I. A. (2008). *Farmatsiia*, 7, 3-5.
18. Moskalenko, A. M., Popova, N. V. (2018). *Ukrayinskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 1 (54). doi: 10.24959/ubphj.18.160.
19. Naprasnikova, H. S., Vladimirova, I. M. (2011). *Farmatsevychnyi zhurnal*, 1, 98-101.
20. Cholak, I. S., Maksutina, N. P., Karpiuk, U. V. (2013). Research of Sophora japonica L. flower buds volatile compounds with gas-chromatography/mass- spectrometry method. *Annals of Mechnikov Institute*, 3, 18-23.
21. Chernikova, V. V. (2014). Early diagnosis of cardiovascular disorders in patients with dystrophic myotonia. *Aspirantskii vestnik Povolzh'ia*, 1-2, 75-77.
22. Kotov, A. H. (2009). *Farmakom*, 1, 5-19.
23. Salehi, B., Carneiro, J. N. P., Rocha, J. E., Coutinho, H. D. M., Morais Braga, M. F. B., Sharifi-Rad, J. et al. (2020). Astragalus species: Insights on its chemical composition toward pharmacological applications. *Phytother Res*. doi: 10.1002/ptr.6974.
24. Legin, N. I., Koliadzhyn, T. I., Grytsky, L. M., Grytsky, A. R. (2018). Investigation of the elemental composition of Sanicula Europaea L. and Astrantia Major L. *Medical and Clinical Chemistry*, 2, 112-116. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i2.9129>.
25. Andrianov, K. V., Fedchenkova, Yu. A., Khvorost, O. P. (2014). *Aktualni pytannia farmats. ta med. nauky ta praktyky*, 3 (16), 49-51. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2014.3.33165>.
26. Oproshanska, T. V., Khvorost, O. P. (2009). *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 4 (1), 32-34.
27. Imbrea, I. M., Radulov, I., Romanian, A. L. N. (2016). Analysis of Macroelements Content of some Medicinal and Aromatic Plants using Flame Atomic Absorption Spectrometry (FAAS). *Biotechnological Letters*, 21 (4), 11642-11649.
28. Loyke, H. F. (2002). Effects of elements in human blood pressure control. *Biol Trace Elem Res*, 85 (3), 193-209. doi: <https://doi.org/10.1385/BTER:85:3:193>.

Information about authors:

Zudova Ye. Yu., postgraduate student of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: evgeniya97zudova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-016X>
Khvorost O. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: khvorost09101960@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Відомості про авторів:

Зудова Є. Ю., аспірантка кафедри хімії природних сполук та нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: evgeniya97zudova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-016X>
Хворост О. П., докторка фармацевт. наук, професорка кафедри хімії природних сполук та нутриціології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: khvorost09101960@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Сведения об авторах:

Зудова Е. Ю., аспирантка кафедры химии природных соединений и нутрициологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: evgeniya97zudova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3772-016X>
Хворост О. П., доктор фармацевт. наук, профессор кафедры химии природных соединений и нутрициологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: khvorost09101960@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 638.135:615.322:615.453.42:66-9

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.66>А. С. Гуртовський¹, О. С. Шпичак², С. В. Спиридонов³¹ КП «Муніципальна компанія поводження з відходами» Харківської міської ради, Україна² Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Визначення технологічних параметрів порошкових мас фенольного гідрофобного препарату прополісу, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх сумішей у складі твердих лікарських форм

Важливим завданням у ході проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм є визначення комплексу технологічних прийомів та вивчення технологічних параметрів досліджуваних порошків з метою подальшого капсулювання чи таблетування субстанцій з різними фізико-хімічними характеристиками.

Мета роботи. Дослідження основних технологічних параметрів стандартизованої субстанції фенольного гідрофобного препарату прополісу, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші з метою подальшого їх введення до складу розроблюваних капсул протизапальної та венотонізувальної дії.

Матеріали та методи. Фармакотехнологічні дослідження порошкових мас АФІ, зокрема визначення плинності, кута природного укосу, насипної густини тощо, проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України та науково-практичних джерел літератури.

Результати та їх обговорення. Проведені випробування свідчать про те, що досліджувані субстанції та їх суміші не мають задовільних фармакотехнологічних властивостей, що характеризується низьким значенням плинності та здатністю поглинати вологу в процесі їх зберігання.

Висновки. Результати проведених досліджень підтверджують необхідність додавання певних груп допоміжних речовин до складу порошкових мас для подальшого їх інкапсулювання та застосування відповідних технологічних прийомів під час розроблення пероральних лікарських форм.

Ключові слова: фенольний гідрофобний препарат прополісу; субстанції рослинного походження; капсули; фармакотехнологічні дослідження

А. S. Gurtovsky¹, O. S. Shpychak², S. V. Spyrydonov³¹ Municipal Enterprise "Municipal Waste Management Company" of Kharkiv City Council, Ukraine² Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Determination of technological parameters of powder masses of the propolis phenolic hydrophobic drug, grape seeds, bitter chestnut seeds and their mixtures in solid dosage forms

An important task in the course of pharmaceutical development of solid dosage forms is to determine a set of technological methods and study the technological parameters of the powders under research for the purpose of further encapsulation or tableting of substances with different physicochemical characteristics.

Aim. To study the main technological parameters of the standardized substance of the propolis phenolic hydrophobic drug (PPHD), grape seeds, bitter chestnut seeds and their mixtures for the purpose of their further introduction into the capsules with the anti-inflammatory and venotonic action developed.

Materials and methods. The pharmaco-technological studies of AFI powder masses (fluidity, angle of repose, bulk density, etc.) were performed in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and scientific and practical sources of literature.

Results and discussion. The tests performed indicate that the substances studied and their mixtures do not have satisfactory pharmaco-technological properties, are characterized by a low value of fluidity and the ability to absorb moisture during storage.

Conclusions. The results of the research conducted confirm the need to add certain groups of excipients in the powder mass for their further encapsulation and the use of appropriate technological methods when developing oral dosage forms.

Key words: propolis phenolic hydrophobic drug; substances of plant origin; capsules; pharmaco-technological studies

А. С. Гуртовский¹, О. С. Шпичак², С. В. Спиридонов³

¹ КП «Муниципальная компания обращения с отходами» Харьковского городского совета, Украина

² Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины

³ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Определение технологических параметров порошковых масс фенольного гидрофобного препарата прополиса, косточек винограда, семян каштана конского и их смесей в составе твердых лекарственных форм

Важной задачей в ходе проведения фармацевтической разработки твердых лекарственных форм является определение комплекса технологических приемов и изучение технологических параметров исследуемых порошков с целью дальнейшего капсулирования или таблетирования субстанций с различными физико-химическими характеристиками.

Цель работы. Исследование основных технологических параметров стандартизированной субстанции фенольного гидрофобного препарата прополиса, косточек винограда, семян каштана конского и их смеси с целью дальнейшего их введения в состав разрабатываемых капсул противовоспалительного и венотонизирующего действия.

Материалы и методы. Фармакотехнологические исследования порошковых масс АФИ (текучесть, угол естественного откоса, насыпная плотность и др.) проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Украины и научно-практических источников литературы.

Результаты и их обсуждение. Проведенные испытания свидетельствуют о том, что исследуемые субстанции и их смеси не обладают удовлетворительными фармакотехнологическими свойствами, характеризуются низким значением текучести и способностью поглощать влагу в процессе их хранения.

Выводы. Результаты проведенных исследований подтверждают необходимость добавления определенных групп вспомогательных веществ в состав порошковых масс для дальнейшего их инкапсулирования и применения соответствующих технологических приемов при разработке пероральных лекарственных форм.

Ключевые слова: фенольный гидрофобный препарат прополиса; субстанции растительного происхождения; капсулы; фармакотехнологические исследования

Вступ. У сучасних умовах виробництва фітохімічних препаратів важливим завданням фармацевтичної науки є вивчення фармакотехнологічних властивостей порошкових мас активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та їх сумішей [1-2].

Одним із пріоритетних завдань у ході проведення фармацевтичної розробки твердих лікарських форм є визначення комплексу технологічних прийомів та вивчення технологічних параметрів досліджуваних порошків з метою подальшого капсулювання чи таблетування субстанцій з різними фізико-хімічними характеристиками [3].

З урахуванням заданого фармакологічного спрямування, хімічного складу та основних технологічних підходів до виробництва капсул як діючі АФІ нами було обрано стандартизовану субстанцію продуктів бджільництва – фенольний гідрофобний препарат прополісу (ФГПП), порошок (субстанція) у поліетиленових пакетах для фармацевтичного застосування (РП UA/4505/01/01, Наказ МОЗ України № 2467 від 30.10.2020 р.; виробник: ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків) [4], порошкові субстанції кісточок винограду та насіння гіркокаштана. Як оптимальну лікарську форму, яка б змогла забезпечити стабільність складу і вмісту біологічно активних речовин, а також маскування смаку і запаху, нами було запропоновано тверду капсулу [5-6].

Метою роботи було дослідження основних технологічних параметрів стандартизованої субстанції ФГПП, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші задля подальшого їх введення до складу розроблених капсул протизапальної та венотонізуючої дії.

Матеріали та методи. На першому етапі випробувань необхідно було дослідити форму і розмір частинок порошків АФІ та визначити такі важливі їхні технологічні характеристики, як плинність, кут природного укосу та насипна густина [7-8]. Випробування проводили відповідно до вимог Державної фармакопеї України та науково-практичних джерел літератури [1-3, 7-8].

Кристалографічні дослідження та визначення лінійних розмірів виконували за допомогою лабораторного мікроскопа «Konus», Італія, з вбудованою цифровою камерою «ScoreTek DEM35». Оброблені знімки виводили на екран монітора та обробляли за допомогою комп'ютерної програми «ScorePhoto». Для частинок порошку, що перебували в полі зору мікроскопа, підбирали правильну геометричну форму й заміряли її довжину та ширину з урахуванням коефіцієнта збільшення.

Визначення плинності проводили за допомогою приладу ВП-12 А. Наважку досліджуваних порошків у кількості 50,0 г поміщали у вібрвальну лійку, вмикали прилад та витримували 20 секунд з метою їх зсідання, після чого відкривали заслінку і стежили за висипанням порошків. Час початку та закінчення випробування (від моменту ввімкнення приладу до моменту повного висипання порошку з лійки) фіксували секундоміром. Показник плинності порошків розраховували за формулою:

$$C = m / (t-20),$$

де: m – маса наважки порошку; t – повний час проведення випробування; 20 – час зсідання порошку, с.

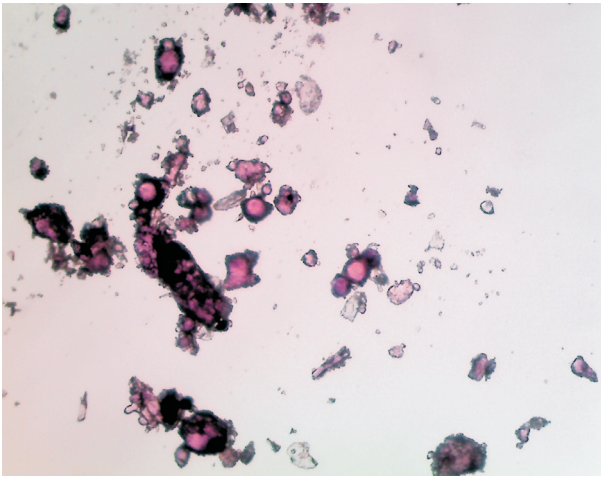


Рис. 1. Мікрофотографія частинок порошку субстанції ФГПП

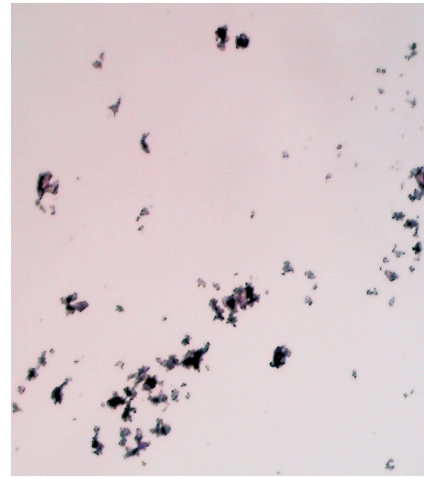


Рис. 2. Мікрофотографія частинок порошку кісточок винограду

Кут природного укусу визначали згідно з відповідними методиками за допомогою цього ж приладу після висипання порошку на горизонтальну поверхню.

Насипну густину визначали за допомогою приладу 545 Р АК-3. Для визначення брали 200,0 г досліджуваних порошків і насипали їх у робочу ємність приладу. Прилад вмикали та спостерігали за зменшенням об'єму порошку в мірній колбі після певної кількості зіскоків (V_{10} , V_{500} , V_{1250}). Після того як рівень порошку не змінювався, прилад вимикали.

Насипну густину розраховували за формулою:

$$H = M / V,$$

де: M – маса порошку, г; V – об'єм порошку після зсідання, cm^3 .

Результати та їх обговорення. Результати визначення кристалографічних характеристик досліджуваних субстанцій ФГПП, кісточок винограду та насіння гіркокаштана наведено на рис. 1-3.

Під час вивчення кристалографічних характеристик порошку стандартизованої субстанції ФГПП (рис. 1) було виявлено, що він складається з частинок кулястої, приплюснуто-кулястої та інколи паличкоподібної форми, які мають розміри від 0,05 до 0,15 мм завдовжки. Переважають фракції з розмірами частинок 0,1-0,15 мм. Варто також зазначити, що частинки порошку ФГПП здатні утворювати агломерати, розмір яких може досягати 0,20-0,25 мм.

У результаті дослідження форми і розміру частинок порошку кісточок винограду (рис. 2) було з'ясовано, що відповідна субстанція складається з частинок неправильної пластинчастої, зірчастої, паличкоподібної та трикутної форми із шорсткою неоднорідною поверхнею. Здебільшого розмір частинок становить 0,05-0,1 мм, вони також мають здатність до утворення агломератів 0,15-0,20 мм завдовжки.

Визначення форми і розміру кристалів порошку насіння гіркокаштана (рис. 3) засвідчило, що частинки цієї субстанції мають переважно кулясту, еліптичну, кубічну або прямокутну форми з округлими краями,

розмірами від 0,05 до 0,1 мм. Крім того, також спостерігалась наявність агломератів розміром 0,15-0,2 мм.

Результати визначення фармакологічних параметрів досліджуваних субстанцій наведено в таблиці.

Результати випробувань основних технологічних параметрів досліджуваних зразків АФІ свідчать про те, що порошок ФГПП має відносно невисокий, але найбільший серед досліджуваних субстанцій показник плинності на рівні $3,11 \pm 0,01$ г/с. Насамперед це пов'язано з формою кристалів порошку ФГПП, а також із тим, що вони мають порівняно більший розмір щодо розміру частинок інших досліджуваних субстанцій, що також значно вплинуло на показник кута природного укусу, який перебуває на рівні близько $45,3 \pm 0,3^\circ$. Такий показник не вважають досить позитивним значенням, однак він є найбільш прийнятним серед показників інших досліджуваних субстанцій. Також варто зауважити, що процес висипання порошку з вібротійки приладу відбувався з певними затримками, а з лійки, що не вібрує, порошок майже не висипався.

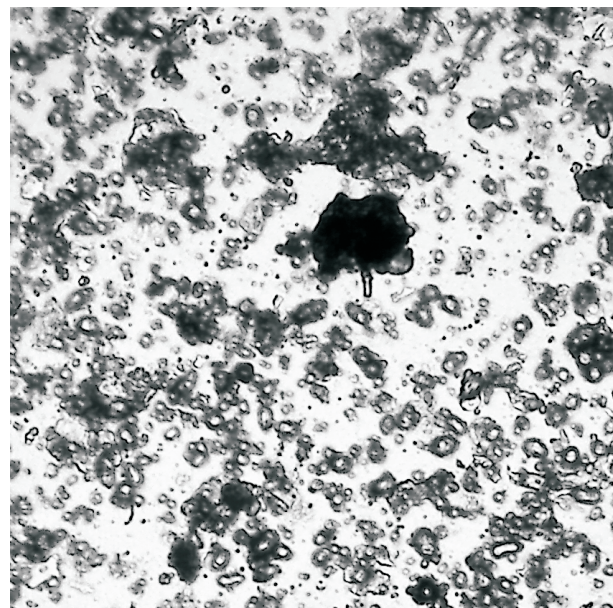


Рис. 3. Мікрофотографія частинок порошку насіння гіркокаштана

Таблиця

Основні фармакотехнологічні характеристики досліджуваних зразків АФІ та їх суміші (n = 5)

Показник	Зразки порошків досліджуваних субстанцій			
	ФГПП	Виноградні кісточочки	Насіння гіркокаштана	Суміш АФІ
Плинність, г/с	3,11 ± 0,01	1,53 ± 0,01	1,63 ± 0,01	2,36 ± 0,01
Кут природного укусу, град.	45,3 ± 0,3	53,1 ± 0,1	54,3 ± 0,1	49,3 ± 0,1
Насипна густина, (V ₁₂₅₀), г/см ³	0,633 ± 0,003	0,428 ± 0,001	0,502 ± 0,001	0,563 ± 0,007

Цей факт, попри значну кількість частинок анізодіаметричної форми, пояснюється наявністю гідрофобних (ліпофільних) речовин, що входять до складу ФГПП. Порошок також мав доволі високу здатність до зсідання, а показник насипної густини перебував на рівні 0,633 ± 0,003 г/см³.

Порошок виноградних кісточок мав порівняно низький показник плинності серед досліджуваних субстанцій, який складав 1,53 ± 0,01 г/с, що зумовлено як ізодіаметричною неправильною формою частинок, які до того ж мали розгалужену поверхню, так і замалими їх розмірами. Ці обставини також є причиною доволі високого показника кута природного укусу, який дорівнював 53,1 ± 0,1°. Також варто зазначити, що субстанція з кісточок винограду має надто перервний характер течії з приладу з вібрувальною лійкою, а з лійки, що не вібрує, порошок також майже не висипався, як і в попередньому випадку з ФГПП. Завдяки значним розмірам частинок порошок мав високу здатність до зсідання з показником насипної густини на рівні 0,428 ± 0,001 г/см³.

Проведені дослідження підтвердили й подібні властивості для порошку насіння гіркокаштана. Попри ізодіаметричну та переважно правильну геометричну форму частинок, порошок мав дуже низьке значення показника плинності на рівні 1,63 ± 0,01 г/с і досить високий показник кута природного укусу на рівні близько 54,3 ± 0,1°. Порошок насіння гіркокаштана також висипався з вібролійки з перервними проміжками часу та майже не був здатний до течії з нерухомої лійки. Це є також наслідком відносно малих розмірів частинок, що утворювались у процесі подрібнення субстанції та зумовили високу здатність до ущільнення з показником насипної густини на рівні близько 0,502 ± 0,001 г/см³.

У результаті змішування досліджуваних компонентів було отримано суміш, яка також не відрізнялась позитивними технологічними властивостями. Так, її плинність складала 2,36 ± 0,01 г/с, що є дещо вищим значенням проти порошків насіння гіркокаштана та виноградних кісточок, але меншим проти по-

рошку ФГПП. Текучість суміші мала перериваний характер, що було виявлено візуально та підтверджено підвищеним показником кута природного укусу, який складав 49,3 ± 0,1°.

Підсумовуючи результати проведених досліджень щодо вивчення основних технологічних параметрів випробуваних зразків АФІ та їх суміші, зазначимо, що всі досліджувані субстанції не виявляють задовільних фармакотехнологічних властивостей, зокрема мають низьке значення плинності. Здебільшого невеликі розміри частинок досліджуваних порошків та в деяких випадках анізодіаметрична форма їхніх кристалів з розгалуженою поверхнею є причиною незадовільних технологічних характеристик, що можуть погіршуватись і в процесі зберігання з огляду на їхню здатність поглинати вологу, тобто виявляти гігроскопічність, яка особливо збільшується в разі зменшення розміру частинок будь-яких порошкоподібних сумішей.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Проведено експериментальні дослідження з визначення основних технологічних параметрів для стандартизованої субстанції ФГПП, кісточок винограду, насіння гіркокаштана та їх суміші з метою подальшого їх введення до складу розроблюваних капсул протизапальної та венотонізувальної дії.

Виявлено надто низькі/незадовільні значення технологічних характеристик досліджуваних порошкоподібних сумішей, що зумовлює необхідність додавання певних груп допоміжних речовин для їх покращення або застосування відповідних технологічних прийомів під час створення пероральних лікарських форм.

Наступний етап досліджень буде спрямовано на розроблення складу капсул протизапальної та венотонізувальної дії на основі фенольного гідрофобного препарату прополісу та порошкових субстанцій кісточок винограду і насіння гіркокаштана, зокрема на виконання досліджень з вивчення впливу допоміжних речовин на фармакотехнологічні властивості порошкових сумішей АФІ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Омельченко П. С., Гладух Є. В. Визначення технологічних параметрів собачої кропиви трави, яка є основою густого та сухого екстрактів. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. 2014. Вип. 23 (4). С. 345–349.
2. Спиридонов С. В. Дослідження основних технологічних характеристик компонентів складу гранул “ШКТ-2” для застосування у гастроентерологічній практиці. *Вісник фармації*. 2012. № 1. С. 39–42.
3. Шпичак О. С. Визначення технологічних параметрів лікарської рослинної сировини, що входить до складу комплексного апіфітопрепарату «Апісед». *Вісник фармації*. 2013. № 1. С. 3–8.
4. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=F667EB632DB2FA06C22586160030198E>.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармацевт. навч. закл. / І. М. Перцев та ін. ; за ред. І. М. Перцева. Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с.
6. Белей Н. М., Грошовий Т. А., Белей С. Я. Сучасний стан створення, виробництва та дослідження таблетованих лікарських препаратів. *Фармацевтичний часопис*. 2016. № 4. С. 85–90. DOI: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7130>.
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. Т. 2. 724 с.
8. Технологічні параметри рослинної сировини / П. П. Ветров та ін. *Фармацевтичний журнал*. 1987. № 3. С. 52–56.

REFERENCES

1. Omelchenko, P. S., Hladukh, Ye. V. (2014). *Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO im. P. L. Shupika*, 23 (4), 345-349.
2. Spirydonov, S. V. (2012). *Visnyk farmatsii*, 1, 39-42.
3. Shpychak, O. S. (2013). *Visnyk farmatsii*, 1, 3-8.
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stypе=F667EB632DB2FA06C22586160030198E>.
5. Pertsev, I. M., Dmytriiivskii D. I., Rybachuk, V. D. et al. (2010). *Dopomizhni rechovyny v tekhnolohii likiv: vplyv na tekhnolohichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky ta terapevtychnu efektyvnist*. Kharkiv: Zoloti storinky, 600.
6. Belei, N. M., Hroshovyi, T. A., Belei, S. Ya. (2016). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 4, 85-90.
7. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols. 1-3. Vol. 2)* (2nd ed.). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.
8. Vietrov, P. P., Harna, S. V., Prokopenko, S. O., Kucher, O. V. (1987). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3, 52-56.

Відомості про авторів:

Гуртовський А. С., головний фахівець з роботи з небезпечними відходами виробничого відділу, КП «Муніципальна компанія поводження з відходами» Харківської міської ради. E-mail: gurtovcky@gmail.com

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

Спиридонов С. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Information about authors:

Gurtovsky A. S., chief specialist in work with hazardous waste of the Production Department, Municipal Enterprise “Municipal Waste Management Company” of Kharkiv City Council, Kharkiv. E-mail: gurtovcky@gmail.com

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

Spirydonov S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Industrial Drug Technology Department, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Сведения об авторах:

Гуртовський А. С., главный специалист по работе с опасными отходами производственного отдела, КП «Муниципальная компания обращения с отходами» Харьковского городского совета. E-mail: gurtovcky@gmail.com

Шпичак О. С., доктор фармац. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации и экономики, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины. E-mail: shpychak.oleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Спиридонов С. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: bravesvs@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0419-0983>

Надійшла до редакції 27.08.2021 р.

УДК 615.454.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.57>Л. В. Іванов¹, О. П. Безугла², О. В. Щербак³, Л. В. Деримедвідь⁴, В. Г. Кравченко⁵¹ Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України² Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України³ Харківська державна зооветеринарна академія, Україна⁴ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України⁵ Українська медична стоматологічна академія, Україна

М'які лікарські форми як інтерфейси

Метою нашої роботи став аналіз даних щодо комбінованих препаратів у вигляді м'яких лікарських форм як потенційних інтерфейсів ліків.

Матеріали та методи. У роботі використовували бібліосемантичний метод досліджень.

Результати та їх обговорення. Вивчено та проаналізовано низку м'яких лікарських форм (ЛФ), які за аналогією із зарубіжними інтерфейсами вуглецевих нанотрубок з нейронами можна розглядати як інтерфейси між неживими органічними структурами ЛФ і живими клітинами тканини шкіри і слизової оболонки. Інтерфейси – це полімерні матриці з поліетиленгліколю, високомолекулярних полісахаридів, карбомерів тощо. Карбомери можна розглядати як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між лікарською формою і живими клітинами шкіри і слизової. Виявлено, що механізм підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів зумовлений здатністю молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації і віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з лікарськими речовинами (ЛР), а з іншого, – з біооб'єктами. Спорідненість до ліпосом з фосфатидилхоліну ПЕГ-400 більша в 6 разів, а до ліпосом ПЕГ-1500 в 24 рази, ніж у пропіленгліколю. У разі контакту зі шкірою або слизовою структура інтерфейсу, напевно, руйнується тому, що компоненти лікарської форми мають різну спорідненість до мембран клітин біоповерхні – перші покидають лікарські форми поверхнево-активні речовини, які миттєво зв'язуються з ліпідним бішаром мембран тканини шкіри чи слизової як свої. Потім з різною швидкістю і по-різному зв'язуються з мембранами клітин інші допоміжні речовини інтерфейсу.

Висновки. Така лікарська форма, як інтерфейс, є динамічною матрицею, здатною перебудовуватися і відповідно до контакту з мембранами клітин шкіри або слизової сприяти всмоктуванню ЛР за певною програмою.

Ключові слова: м'які лікарські форми; інтерфейси; динамічна полімерна матриця; різна спорідненість до мембран допоміжних речовин; карбомер; пропіленгліколь; ПЕГ-400; ПЕГ-1500

L. V. Ivanov¹, O. P. Bezugla², O. V. Shcherbak³, L. V. Derimedved⁴, V. G. Kravchenko⁵¹ O. O. Chuyko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine² Scientific and Technological Complex "Institute of Monocrystals", National Academy of Sciences of Ukraine³ Kharkiv State Veterinary Academy, Ukraine⁴ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine⁵ Ukrainian Medical Dental Academy, Ukraine

Soft dosage forms as interfaces

Aim. To analyze data on combined drugs in soft dosage forms as potential drug interfaces.

Materials and methods. The bibliosemantic research method was used in the work.

Results and discussion. By analogy with foreign interfaces of carbon nanotubes with neurons it has been proposed to consider a number of soft dosage forms as interfaces between inanimate organic structures of dosage forms and living cells of the skin tissue or the mucous membrane. A number of soft dosage forms, which can be considered as interfaces between the inanimate organics of dosage forms and living cells of the skin tissue and mucosa, has been studied and analyzed. Interfaces are polymer matrices made of polyethylene glycols, high molecular weight polysaccharides, carbomers, etc. A carbomer can be considered as the basis of plastic, conformationally mobile interfaces between the general dosage form and living cells of the skin and mucosa. It has been shown that the mechanism of increasing biocompatibility with the help of polyethylene glycols is the ability of PEG molecules due to compaction (spiralization) or expansion of the molecules to accept the optimal conformation, giving their hydrophobic or polar groups for the optimal binding, on the one hand, with medicinal substances (drugs), and, on the other hand, with bioobjects. It has been shown that the affinity for PEG-400 phosphatidylcholine liposomes is 6 times greater than that of propylene glycol, and the affinity for PEG-1500 liposomes is 24 times higher than that of propylene glycol. Upon contact with the skin or the mucosa the interface structure may be destroyed as the components of the dosage form have different affinities for membranes of cells of biological surfaces – surface active substances that quickly bind to the lipid bilayer of the membranes of the skin or mucous membranes are the first ones that leave the dosage forms. Then, other auxiliary substances of the interface bind to the cell membranes at different speeds and in different ways.

Conclusions. Therefore, a dosage form as an interface is a dynamic matrix that can rebuild and, as it contacts the membranes of skin cells or mucous membranes, promote absorption of the drug substance according to a specific program.

Key words: soft dosage forms; interfaces; dynamic polymer matrix; different affinity for excipient membranes; carbomer; propylene glycol; PEG-400; PEG-1500

Л. В. Иванов¹, Е. П. Безуглая², Е. В. Щербак³, Л.В Деримедведь⁴, В. Г. Кравченко⁵

¹ Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины

² Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины

³ Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина

⁴ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

⁵ Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина

Мягкие лекарственные формы как интерфейсы

Цель работы. Целью нашей работы стал анализ данных комбинированных препаратов в виде мягких лекарственных форм как потенциальных интерфейсов лекарств.

Материалы и методы. В работе использовали библиосемантический метод исследований.

Результаты и их обсуждение. Изучено и проанализировано ряд мягких лекарственных форм, которые по аналогии с зарубежными интерфейсами углеродных нанотрубок с нейронами можно рассматривать как интерфейсы между неживыми органическими структурами ЛФ и живыми клетками ткани кожи или слизистой оболочки. Интерфейсы – это полимерные матрицы из полиэтиленгликолей, высокомолекулярных полисахаридов, карбомеров и т. п. Карбомер можно рассматривать как основу пластичных, конформационно подвижных интерфейсов между общей лекарственной формой и живыми клетками кожи и слизистой. Нами показано, что механизм повышения биосовместимости с помощью полиэтиленгликолей обусловлен способностью молекул ПЭГ за счет компактизации (спирализации) или расширения принимать оптимальную конформацию, давая свои гидрофобные или полярные группы для связывания, с одной стороны, с лекарственными веществами (ЛВ), а с другой – с биообъектами. Показано, что сродство к липосомам из фосфатидилхолина ПЭГ-400 больше в 6 раз, а к липосомам ПЭГ-1500 в 24 раза, чем у пропиленгликоля. При контакте с тканями кожи или слизистой структура интерфейса, возможно, разрушается потому, что компоненты лекарственной формы имеют разное сродство к мембранам клеток биологических поверхностей – первыми покидают лекарственные формы поверхностно-активные вещества, которые быстро связываются с липидным бислоем мембран тканей кожи или слизистой как свои. Затем с разной скоростью и по-разному связываются с мембранами клеток другие вспомогательные вещества интерфейса.

Выводы. Такая лекарственная форма, как интерфейс, является динамичной матрицей, способной перестраиваться и по мере контакта с мембранами клеток кожи или слизистой способствовать всасыванию лекарственного вещества по определенной программе.

Ключевые слова: мягкие лекарственные формы; интерфейсы; динамическая полимерная матрица; различное сродство к мембранам вспомогательных веществ; карбомер; пропиленгликоль; ПЭГ-400; ПЭГ-1500

Вступ. Останнім часом у медичних та фармацевтичних публікаціях часто вживають термін «інтерфейс» [1-4]. Під поняттям «інтерфейс» прийнято розуміти набір засобів, використовуваних для взаємодії двох систем. У перекладі з англійської слово «interface» означає «місце зіткнення», а під системами, між якими здійснюється така взаємодія, мають на увазі різні об'єкти.

У роботах [2-4] італійських і швейцарських дослідників останніх років йдеться про створення гібридних систем із живих і неживих елементів для впровадження імплантів, керованих нервовою системою з метою усунення її порушень. Для розв'язання цієї проблеми необхідно було створити біосумісний стабільний інтерфейс нервової клітини і відповідного неживого елемента. Результати наукових розвідок, отримані в різних дослідницьких лабораторіях, доводять, що вуглецеві нанотрубки можуть бути використані в нейроінженерії і для фундаментальних досліджень поведінки нервових клітин, і для практичного застосування – вивчення зростання і організації нейронної мережі, поліпшення ефективності передавання сигналів у нервовій системі, створення біосумісного інтерфейсу, наноелектродів [1, 2]. Як такі інтерфейси можна використовувати не тільки вуглецеві нанотрубки, але й інші наночастинки або полімерні композиції. Ця технологія є ключовою в розумінні і розробленні нейропротезів (мова про відновлення зору, нюху та ін. функцій), а також відновлення та поліпшення когнітивних функцій [2].

Вуглецеві нанотрубки застосовували в інженерії нервової тканини для дослідження і поліпшення поведінки клітин, для маркування і відстеження субклітинних компонентів, а також для вивчення зростання і організації нейронних мереж. Також нанотрубки можуть підтримувати і стимулювати електричну активність нейронів у мережах культивованих клітин, але способи, якими вони впливають на клітинну функцію, все ще недостатньо вивчено. Нанотрубки покращують чутливість нейронів, утворюючи тісні контакти з клітинними мембранами, які можуть сприяти скороченню електричного шляху між проксимальним і дистальним відділами нейрона. Ці міркування визначають перспективу, яка дозволить передбачити або спроектувати взаємодії між нейронами і вуглецевими нанотрубками [2].

У роботах G. Cellot та ін. [2] описано інтерфейс на основі одностінних нанотрубок (ОСНТ) та поліетиленгликолю (ПЕГ), що поліпшує біосумісність ОСНТ. Також є спроби створити інтерфейси між клітинами фагоцитів і наночастинками – вуглецевими наночорнами [3].

Мета. Метою нашої роботи став аналіз даних щодо комбінованих препаратів у вигляді м'яких лікарських форм як потенційних інтерфейсів ліків.

Матеріали та методи. У роботі використовували бібліосемантичний метод досліджень.

Результати та їх обговорення. Ми вважаємо, що в деяких випадках як інтерфейс можна розглядати м'яку лікарську форму (МЛФ) з її складовими у вигляді

активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), рівномірно розподілених у ній. Зазвичай МЛФ містить компоненти, схожі з елементами біомембран (наприклад, із фосфоліпідами) [5, 6].

Поліетиленгліколи, що входять до складу багатьох МЛФ і збільшують біосумісність ліпофільних лікарських речовин з клітинами, містять метиленові групи, подібні до метиленових груп фосфоліпідів біомембран. У цьому контексті вуглецеві наночастинки з ковалентно пришитими ПЕГ і їх взаємодія з мембранами клітин також укладаються в тему вивчення інтерфейсів з живими клітинами (чипізація, інтерфейси нейронів з наночастинками тощо).

Як інтерфейси можуть бути застосовані різні полімери. В останнє десятиліття особливу зацікавленість викликають так звані поліелектролітні комплекси (ПЕК), які утворюються в результаті електростатичної взаємодії різнойменно заряджених природних біополімерів. Створено різні лікарські форми (ЛФ) ПЕК за участі хітозану: наночастинки, мікрочастинки, таблетки, гелі, мембрани тощо [7]. Описано системи доставки ліків у вигляді мембран на основі хітозану [8-13]. Вони мають меншу цитотоксичність і низьку деградацію.

Використовують подібні системи доставки, виготовлені і на основі альгінатів, а також хітозан-альгінатних електролітних комплексів. Альгінати за рахунок карбоксильних кислотних груп набувають негативного заряду й здатні електростатично взаємодіяти з різними позитивно зарядженими катіонами, утворюючи гелі. Описано ПЕК альгінатів із хітозаном [10, 13]. У вищезазначених випадках хітозан-альгінатні електролітні комплекси, а також карбоксиметил постають високомолекулярним, полімерним інтерфейсом у разі контакту з живими клітинами тканини шкіри і слизової, реалізуючи багаточислове рівномірне зв'язування лікарської речовини з полімерним інтерфейсом і ефективне всмоктування ЛР у тканини шкіри або слизової оболонки [8-13].

В окремих випадках взаємодію між лікарською речовиною та живими клітинами тканини шкіри або клітинами слизової оболонки шлунка забезпечує полімер, який збільшує біосумісність і водорозчинність ЛР.

У наших попередніх роботах описано вплив поліетиленоксидів на плинність мембран і на мікрор'язкість цитозолів різних клітин, зокрема й епітелію шкіри [8-13].

Наприклад, препарат цидипол, розроблений в Українській медичній стоматологічній академії (УМСА) та Державному науковому центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ), є комбінованим ЛП у вигляді розчину хлор-коричного альдегіду (0,3 %) в димексиді (5 %) і ПЕГ-400 (94,7 %), де ліпофільний альдегід (диміналь) є головним активним фармацевтичним інгредієнтом [14, 15].

Лікарську форму цидиполу можна розглядати як найпростіший інтерфейс, тому що препарат містить ліпофільний диміналь (АФІ), незначну кількість димексиду і 95 % ПЕГ-400, який править за розчинник, а також збільшує біосумісність водонерозчинного диміналю з клітинами тканин і органів організму. Цидипол виявляє різні фармакотерапевтичні ефекти, з-поміж яких противірусний, ранозагоювальний, протигрибковий, протизапальний тощо [15, 16].

Механізм підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів зумовлений здатністю молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації і віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з наночастинками або ЛР, а з іншого, – з біооб'єктами [17].

У роботі проф. О. Н. Ляпунова зі співавторами [18, 19] як гелеутворювачі м'якої лікарської форми було досліджено різні карбомери, що їх можна розглядати як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між ЛФ і живими клітинами шкіри і слизової.

Спорідненість до ліпосом ПЕГ-400 більша в 6 разів, а ПЕГ-1500 в 24 рази, ніж у ПГ. Під час контакту зі шкірою або слизовою структура інтерфейсу, напевно, руйнується тому, що компоненти ЛФ мають різну спорідненість до мембран клітин біоповітряної (перші покидають лікарські форми ПАР, які миттєво зв'язуються з ліпідним бішаром мембран тканини шкіри або слизової). Потім з різною швидкістю зв'язуються з мембранами клітин інші допоміжні речовини інтерфейсу [20].

Результати досліджень авторів роботи уможливають здійснення раціонального вибору карбомерів як гелеутворювачів, а також дозволяють забезпечити пролонгований ефект [19, 20].

Тож, на наш погляд, така лікарська форма, як інтерфейс, є динамічною матрицею, здатною перебудуватися і відповідно до контакту з мембранами клітин шкіри або слизової сприяти всмоктуванню ЛР за певною програмою.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Полімерні матриці з поліетиленгліколю, високомолекулярних полісахаридів, карбомерів тощо можна розглядати як інтерфейси, а карбомери – як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між лікарською формою і живими клітинами шкіри і слизової.

Одним зі шляхів підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів є здатність молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації, віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з лікарськими речовинами, а з іншого, – з біооб'єктами.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Conductive single-walled carbon nanotube substrates modulate neuronal growth / E. B. Malarkey et al. *Nano letters*. 2009. Vol. 9. P. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.1021/nl802855c>.
2. Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts / G. Cellot et al. *Nature Nanotechnology*. 2009. Vol. 4. P. 26–133. DOI: <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.374>.
3. Interfacing functionalized carbon nanohorns with primary phagocytic cells / S. Lacotte et al. *Advanced Materials*. 2008. Vol. 20, Iss. 12. P. 2421–2426. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200702753>.
4. Interfacing neurons with carbon nanotubes: electrical signal transfer and synaptic stimulation in cultured brain circuits / A. Mazzatenta et al. *Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 27, Iss. 26. P. 6931–6936. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1051-07.2007>.
5. Scheuplein R. J., Blank I. H. Permeability of the skin. *Physiological Reviews*. 1971. Vol. 51, Iss. 4. P. 702–747. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.4.702>.
6. Williams M. L., Elias P. M. The extracellular matrix of stratum corneum: role of lipids in normal and pathological function. *Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1987. Vol. 3, Iss. 2. P. 95–112.
7. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan / S. Boddohi et al. *Biomacromolecules*. 2009. Vol. 10, Iss. 6. P. 1402–1409. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm801513e>.
8. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin / F.–L. Mi et al. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*. 2001. Vol. 12, Iss. 8. P. 835–850. DOI: <https://doi.org/10.1163/156856201753113051>.
9. A sandwich tubular scaffold derived from chitosan for blood vessel tissue engineering / L Zhang et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006. Vol. 77 A, Iss. 2. P. 277–284. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30614>.
10. Kara F., Demirel G., Tümtürk H. Immobilization of urease by using chitosan-alginatcand poly (acrylamide-co-acrylic acid)/kappa-carrageenan supports. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2006. Vol. 29. P. 207–211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-006-0073-0>.
11. Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex : synthesis and thermal stability / J. S. Maciel et al. *European Polymer Journal*. 2005. Vol. 41, Iss. 11. P. 2726–2733. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.05.009>.
12. Bernabe P., Peniche C., Argiuelles-Monal W. Swelling behavior of chitosan/pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking. *Polymer Bulletin*. 2005. Vol. 55, Iss. 5. P. 367–375. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-005-0439-5>.
13. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release / M. L. Gonzales-Rodriguez et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. Vol. 232, Iss. 1–2. P. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00915-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00915-2).
14. Влияние ряда природных и модифицированных полисахаридов, как вспомогательных веществ, на биодоступность и фармакокинетический профиль нитазола при пероральном введении кроликам / Л. В. Иванов и др. *Поверхность*. 2019. №. 11 (26). С. 566–576. DOI: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.566>.
15. Фармакокінетичне обґрунтування терапевтичної ефективності антисептичного препарату Цидипол при простатитах / В. Г. Кравченко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, т. 2 (147). С. 143–148. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-143-148>.
16. Кравченко В. Г., Иванов Л. В., Щербак О. В. Перспективи лікування простатитів і доброякісної гіперплазії простати цидиполом з позицій нових даних про метаболізм циміналю в оксид азоту і досягненнях NO-терапії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, т. 1 (148). С. 15–19. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-15-19>.
17. Изучение механизмов повышения биосовместимости различных веществ с биологическими структурами с помощью полиэтиленгликолей методом спиновых зондов / Л. В. Иванов и др. *Поверхность*. 2019. № 11 (26). С. 556–565. DOI: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.556>.
18. Иванов Л. В., Каргель Н. Т. Характеризация реологических свойств поверхности нанобиообъектов методом спиновых зондов. *Поверхность*. 2012. № 4 (19). С. 334–348.
19. Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / А. Н. Ляпунов и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 9. С. 51–56. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-51-56>.
20. Вивчення спорідненості до мембран допоміжних речовин й фармакологічно активних інгредієнтів методами флуоресцентних і спинових зондів / Л. В. Иванов та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13, № 6. С. 434–442. DOI: <https://doi.org/10.33250/13.06.434>.

REFERENCES

1. Malarkey, E. B., Fisher, K. A., Bekyarova, E., Liu, W., Haddon, R. C., Parpura, V. (2009). Conductive single-walled carbon nanotube substrates. *Nano Lett.*, 9, 264–268. doi: <https://doi.org/10.1021/nl802855c>.
2. Cellot, G., Giugliano, M., Cipollone, S., Rancic, V., Sucapane, A., Giordani, S. et al. (2008). Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts. *Nature Nanotechnology*, 4, 126–133 doi: <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.374>.
3. Lacotte, S., Garcia, A., Decossas, M., Al-Jamal, W. T., Li, S., Kostarelos, K., Muller, S., Prato, M., Dumortier, H., Bianco, A. (2008). Interfacing functionalized carbon nanohorns with primary phagocytic cells. *Adv. Mater.*, 20, 2421–2426. doi: <https://doi.org/10.1002/adma.200702753>.
4. Mazzatenta, A., Giugliano, M., Campidelli, S., Gambazzi, L., Businaro, L., Markram, H., Prato, M., Ballerini, L. (2007). Interfacing neurons with carbon nanotubes: electrical signal transfer and synaptic stimulation in cultured brain circuits. *J Neurosci.*, 27 (26), 6931-6. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1051-07.2007>. PMID: 17596441.
5. Scheuplein, R. J., Blank, I. H. (1971). Permeability of the skin. *Physiol. Rev.*, 51, 702-747. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.4.702>.
6. Williams, M., Elias, P. (1987). The extracellular matrix of stratum corneum: role of lipids in normal and pathological function. *CRC Crit. Ther. Drug Carrier Syst.*, 3, 95–112.
7. Boddohi, S., Moore, N., Johnson, P. A., Kipper, M. J. (2009). Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromolecules*, 10 (6), 1402–1409. doi: <https://doi.org/10.1021/bm801513e>.

8. Mi, F.-L., Tan, Y.-C., Liang, H.-C., Huang, R.-N., Sung, H.-W. (2001). In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 12 (8), 835–850. doi: <https://doi.org/10.1163/156856201753113051>.
9. Zhang, L., Ao, Q., Wang, A., Lu, G., Kong, L., Gong, Y., Zhao, N., Zhang, X. (2006). A sandwich tubular scaffold derived from chitosan for blood vessel tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 77 (2), 277–284.
10. Kara, F., Demirel, G., Tımtırk, H. (2006). Immobilization of urease by using chitosan-alginate and poly(acrylamide-co-acrylic acid)/kappa-carrageenan supports. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 29, 207–211. doi: <https://doi.org/10.1007/s00449-006-0073-0>.
11. Maciel, J. S., Silva, D. A., Haroldo, C. B. Paula, R. C. M. (2005). Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex: synthesis and thermal stability. *Eur. Polym. J.*, 41, 2726–2733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.05.009>.
12. Bernabe, P., Peniche, C., Argiuelles-Monal, W. (2005). Swelling behavior of chitosan/pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking. *Polym. Bull.*, 55 (5), 367–375. doi: <https://doi.org/10.1007/s00289-005-0439-5>.
13. Gonzales-Rodriguez, M. L., Holgado, M. A., Sanches-Lafuente, C., Rabasco, A. M., Fini, A. (2002). Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *Int. J. Pharm.*, 232 (1-2), 225–234. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00915-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00915-2).
14. Ivanov, L. V., Kartel, N. T., Scherbak, O. V., Kravchenko, V. H. (2019). *Poverkhnost*, 11 (26), 566–576. doi: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.566>.
15. Kravchenko, V. H., Ivanov, L. V., Derymedvid, D. V., Shcherbak, O. V. (2018). *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 4 (2 (147)), 143–148. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-143-148>.
16. Kravchenko, V. H., Ivanov, L. V., Shcherbak, O. V. (2019). *Visnyk problem biolohii i medytsyny*, 1 (1 (148)), 15–19. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-15-19>.
17. Ivanov, L. V., Kartel, N. T., Scherbak, O. V., Kravchenko, V. H. (2019). *Poverkhnost*, 11 (26), 556–565. doi: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.556>.
18. Ivanov, L. V., Kartel, N. T. (2012). *Poverkhnost*, 4 (19), 334–348.
19. Liapunov, A. N., Bezuhla, O. P., Liapunov, A. N., Kiriliuk, I. A. (2015). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 49 (9), 51–56. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-51-56>.
20. Ivanov, L. V., Shcherbak, O. V., Kravchenko, V. H., Derymedvid, L. V., Bezuhla, O. P. (2019). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 13 (6), 434–442. doi: <https://doi.org/10.33250/13.06.434>.

Відомості про авторів:

Іванов Л. В., кандидат хім. наук, провідний науковий співробітник, Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України.

E-mail: ivleon@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Безугла О. П., кандидатка фармац. наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії технології та аналізу лікарських засобів, Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»

Національної академії наук України». E-mail: bezugla.op@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Щербак О. В., кандидатка с.-г. наук, старший науковий співробітник, декан факультету біотехнології і природокористування, доцентка кафедри біотехнології, Харківська державна зооветеринарна академія. E-mail: elenasherbak@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Деримедвідь Л. В., докторка мед. наук, професорка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Кравченко В. Г., доктор мед. наук, професор кафедри дерматовенерології, Українська медична стоматологічна академія.

E-mail: vladkrav38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

Information about authors:

Ivanov L. V., Candidate of Chemistry (Ph.D), leading researcher of the O. O. Chuiko Institute of Surface Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: ivleon@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Bezugla O. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D), senior researcher, head of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicines, Scientific and Technological Complex "Institute of Monocrystals", National Academy of Sciences of Ukraine.

E-mail: bezugla.op@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Shcherbak O. V., Candidate of Agriculture (Ph.D), senior researcher, associate professor of the Department of Biotechnology, dean of the Faculty of Biotechnology and Environmental Management, Kharkiv State Veterinary Academy.

E-mail: elenasherbak@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Derymedvid L. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: derimedved67@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Kravchenko V. G., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Dermatovenereology, Ukrainian Medical Stomatological Academy. E-mail: vladkrav38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

Сведения об авторах:

Иванов Л. В., кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник, Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины.

E-mail: ivleon@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Безуглая Е. П., кандидат фармац. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией технологии и анализа лекарственных средств, Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов»

Национальной академии наук Украины». E-mail: bezugla.op@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Щербак Е. В., кандидат с.-х. наук, старший научный сотрудник, декан факультета биотехнологии и природопользования, доцент кафедры биотехнологии, Харьковская государственная зооветеринарная академия. E-mail: elenasherbak@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Деримедведь Л. В., доктор мед. наук, профессор кафедры фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: derimedved67@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Кравченко В. Г., доктор мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии, Украинская медицинская стоматологическая академия.

E-mail: vladkrav38@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

Надійшла до редакції 25.06.2021 р.

О. В. Кутова, О. А. Рубан, В. А. Алхалаф Малек

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі таблеток

Мета роботи – описати алгоритм визначення оптимальної кількості допоміжних речовин у складі таблеток на основі імбиру лікарського.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були рівняння регресії, що визначають кількісний вплив допоміжних речовин у складі лікарської форми на цільові фармакопейні характеристики. Математичне оброблення зазначених рівнянь виконували з використанням комп'ютерної програми Mathcad 15 за запропонованим алгоритмом.

Результати та їх обговорення. Запропоновано для визначення рівня оптимізації застосовувати функцію наближення. Функція наближення є сумою квадратів відхилень цільових функцій від своїх оптимальних значень. Доведено, що проведення ідентифікації математичних моделей у фармацевтичних дослідженнях з трьома залежними факторами, сумарне значення яких визначається кількісним складом лікарської форми та фіксується на певному рівні, проводити важко внаслідок ускладнення інтерпретації параметрів множинної регресії як характеристик факторів у ізольованому вигляді через їх корельованість. Окреслено область визначення оптимального рішення стосовно значення факторів і результативних показників множинної регресійної моделі. Запропоновано методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі зазначеної лікарської форми.

Висновки. Визначено оптимальний вміст допоміжних речовин (неусиліну та колідону) для розроблення рецептури таблеток на основі імбиру лікарського з необхідними фармакотехнологічними показниками, що відповідають вимогам Державної фармакопеї України. Розглянуто підхід до формування області допускних рішень у двофакторних дослідженнях. Із застосуванням теорії багатовекторної оптимізації розроблено критерій, що дозволяє визначити оптимальне рішення з допускної області в умовах обмежень як за факторами, так і за цільовими показниками.

Ключові слова: *рівняння регресії; допускна область рішень; критерій оптимальності; оптимальні технологічні параметри*

O. V. Kutova, O. A. Ruban, W. A. Alkhalaf Malek

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The methodological approach to determination of the optimal content of excipients in the composition of tablets

Aim. To determine the algorithm of the optimal amount of excipients in the composition of tablets based on common ginger.

Materials and methods. The study object was the regression equations determining the quantitative effect of excipients in the composition of the dosage form on the target pharmacopeial characteristics. The mathematical processing of these equations was carried out using the Mathcad 15 computer program according to the algorithm proposed.

Results and discussion. It has been proposed to use the approximation function to determine the level of optimization. The approximation function is the sum of the squares of deviations of the objective functions from their optimal values. It has been proven that identification of mathematical models in pharmaceutical studies with three dependent factors, which total value is determined by the quantitative composition of a dosage form and is fixed at a certain level, is difficult to perform due to the complicated interpretation of multiple regression parameters as characteristics of factors in an isolated form through their correlation. The region for the optimal solution has been proposed with respect to the values of factors and effective indicators of a multiple regression model. The methodological approach to determining the optimal content of excipients in the composition of the given dosage form has been proposed.

Conclusions. The optimal content of excipients – neusilin and colidone – has been determined while developing the composition of tablets based on common ginger with the necessary pharmacological and technological indicators that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine. The approach to the formation of the region of feasibility in two-way studies has been considered. Using the theory of multi-vector optimization a criterion has been developed; it allows determining the optimal feasible solution in the region under conditions of restrictions both by factors and target indicators.

Key words: *regression equation; legitimate range of solutions; criterion of optimality; optimal technological parameters*

О. В. Кутовая, Е. А. Рубан, В. А. Алхалаф Малек
Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Методический подход к определению оптимального содержания вспомогательных веществ в составе таблеток

Целью работы является определение алгоритма установления оптимального количества вспомогательных веществ в составе таблеток на основе имбиря лекарственного.

Материалы и методы. Объектом исследований были уравнения регрессии, определяющие количественное влияние вспомогательных веществ в составе лекарственной формы на целевые фармакопейные характеристики. Математическую обработку указанных уравнений проводили с использованием компьютерной программы Mathcad 15 по предложенному алгоритму.

Результаты и их обсуждение. Предложено для установления уровня оптимизации применять функцию приближения. Функция приближения является суммой квадратов отклонений целевых функций от своих оптимальных значений. Доказано, что проведение идентификации математических моделей в фармацевтических исследованиях с тремя зависимыми факторами, суммарное значение которых определяется количественным составом лекарственной формы и фиксируется на определенном уровне, проводить трудно вследствие осложнения интерпретации параметров множественной регрессии как характеристик факторов в изолированном виде из-за их коррелируемости. Предложена область определения оптимального решения относительно значения факторов и результативных показателей множественной регрессионной модели. Предложен методический подход к установлению оптимального содержания вспомогательных веществ в составе указанной лекарственной формы.

Выводы. Установлено оптимальное содержание вспомогательных веществ (неусилина и колідона) для разработки рецептуры таблеток на основе имбиря лекарственного с необходимыми фармакотехнологическими показателями, соответствующими требованиям Государственной фармакопеи Украины. Рассмотрен подход к формированию области допустимых решений в двухфакторных исследованиях. С использованием теории многовекторной оптимизации разработан критерий, позволяющий определить оптимальное решение с допустимой области в условиях ограничений как по факторам, так и по целевым показателям.

Ключевые слова: уравнение регрессии; допустимая область решений; критерий оптимальности; оптимальные технологические параметры

Вступ. У фармацевтичних дослідженнях часто виникає необхідність визначення оптимального складу лікарського засобу (ЛЗ) для забезпечення раціональних значень фармакотехнологічних показників або визначення оптимальних параметрів технологічних режимів стадій виготовлення ЛЗ [1]. Таке завдання зумовлено наявністю цільових функцій (критеріїв, показників якості) оптимізації та кількох вхідних змінних (факторів), за певного значення яких цільові функції набувають оптимальних величин. З математичного погляду такі завдання полягають у знаходженні значень незалежних змінних x_i , за яких функція відгуку набуває мінімального або максимального значення. Коли відома функціональна залежність $y = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$, завдання зводиться до визначення екстремуму функції кількох змінних методами математичного аналізу. У фармацевтичних експериментах дуже часті випадки, коли буде прийнятним знаходження значення функції відгуку у відповідних межах. Рівнем оптимізації процесу є критерій оптимальності. В окремому випадку таким критерієм може бути одна з цільових функцій відгуку.

Оптимізація технологічного процесу, заснована на відомих методах [2-4], становить собою цілеспрямований пошук значень факторів. Вибір того чи іншого методу значною мірою визначається завданням оптимізації, а також видом математичної моделі об'єкта оптимізації. Для фармацевтичних об'єктів найчастіше застосовують методи дослідження функцій класичного аналізу та лінійне програмування.

Важливо також зазначити, що й досліджувані фактори, і функції відгуку змінюються тільки в певних межах, унаслідок чого оптимізацію можна здійснювати лише в умовах визначених обмежень.

Наразі відсутній єдиний принцип оптимальності для багатокритеріальних завдань. Це спричинило створення великої кількості підходів до їх розв'язання [5-7]. Кожен із цих принципів полягає в упорядкуванні (частковому або повному) безлічі векторних оцінок і визначенні найкращих допускних рішень у сенсі введеного впорядкування.

Метою роботи є опис алгоритму визначення оптимальної кількості допоміжних речовин у складі таблеток на основі імбиру лікарського.

Матеріали та методи. Для розроблення рецептури таблеток на основі імбиру лікарського [8-9] за даними експериментів авторами вибрано колідон (фактор x_1) з групи зв'язувальних речовин, неусилін (фактор x_2) як вологорегулятор та стеарат кальцію в незмінній кількості 1 % від загальної маси як лубрикат. Допускнну кількість колідону та неусиліну у складі таблеток визначено інтервалами варіювання, наданими в таблиці.

Сумарну кількість допоміжних речовин точно не обмежували, а середню масу таблетки регулювали наповнювачем, вибраним на підставі попередніх досліджень.

Присутність у рецептурі таблетки сукупності зазначених допоміжних речовин суттєво впливає на низку фармакопейних характеристик лікарської форми.

Фактори та їх рівні для розроблення оптимального складу таблеток на основі імбиру лікарського

Фактори	Інтервал варіювання	Рівні факторів		
		нижній «-»	основний «0»	верхній «+»
x_1 – колідон к30, %	1,5	2	3,5	5
x_2 – неусилін, %	0,5	1	1,5	2

Попередніми дослідженнями оцінено характер впливу факторів на досліджувані фармакологічні показники таблеток у вигляді відповідних регресійних рівнянь:

розпадання таблетки:

$$y_1(x_1, x_2) = 378,5 + 9x_1 + 8,833x_2 + 6,833x_1x_2, \quad (1)$$

міцність на роздавлювання таблетки:

$$y_2(x_1, x_2) = -395,941 + 115,889x_1 + 428,687x_2 - 15,042x_1x_2 - 13,264x_1^2 - 130x_2^2, \quad (2)$$

стираність таблетки:

$$y_3(x_1, x_2) = 3,288 - 0,574x_1 - 2,347x_2 + 0,13x_1x_2 + 0,05x_1^2 + 0,658x_2^2. \quad (3)$$

Для апроксимації було обрано алгебраїчні поліноми 1-2 ступеня з ряду можливих функцій (лінійна, гіперболічна, експонентна, логарифмічна тощо) з найвищими коефіцієнтами детермінації: R^2 для $y_1 - 0,996$; R^2 для $y_2 - 1$; R^2 для $y_3 - 0,918$. Довірчі інтервали результатів окремих визначень для цільових функцій із ймовірністю 95 % розраховували за критерієм Стюдента. Отримані середні межі значень у базових точках: розпадання таблетки – $y_1 \pm 25,85$ с; міцність на роздавлювання – $y_2 \pm 5,37$ Н; стираність – $y_3 \pm 0,35$ Н.

Відповідно до вимог дослідження аналізовані показники мають наближатися до таких значень інтервалів: час розпадання – до мінімального $418,999 \pm 17,4$ с; міцність на роздавлювання – до максимального $119,153 \pm 5$ Н; міцність на стираність – до мінімального $0,524 \pm 0,4$ Н. Відносні похибки окремих результатів надано з урахуванням довірчих інтервалів ($P = 0,95$) результатів одиничного визначення.

Об'єктом досліджень були рівняння регресії, що визначають кількісний вплив допоміжних речовин у складі лікарської форми на цільові фармакопейні характеристики.

Математичне оброблення рівнянь (1)-(3) з метою їх оптимізації виконували з використанням комп'ютерної програми Mathcad 15 [10] за запропонованим алгоритмом.

Результати та їх обговорення. У рамках досліджуваного методу оптимізації будують систему регресійних моделей, оцінюють її адекватність, аналізу-

ють вихідні дані і визначають оптимальні значення факторів за допомогою апарату багатокритеріальної оптимізації [11].

Для кожної цільової функції з урахуванням особливості технологічного показника розв'язують завдання мінімізації (максимізації) з обмеженнями за значеннями факторів і технологічних показників. У деяких випадках пошук екстремуму в заданих обмеженнях може бути не передбачений. Визначають оптимальне рішення $X = (x_1, x_2, \dots, x_n)$ та відповідне значення цільової функції.

Для визначення рівня оптимізації як критерій оптимальності застосовують функцію наближення R , яка є сумою квадратів відхилень цільових функцій від своїх оптимальних значень:

$$R(X) = \left(\frac{y_1(X)}{y_1^0} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_2(X)}{y_2^0} - 1 \right)^2 + \dots + \dots + \left(\frac{y_i(X)}{y_i^0} - 1 \right)^2, \quad (4)$$

де y_i^0 – безумовний екстремум кожного з критеріїв за визначених обмежень відповідно до значень факторів і технологічних показників; функції $y_i(X)$ отримано за експериментальними даними рівняння регресії у натуральному масштабі для кожного показника. Значення (x_1, x_2, \dots, x_n) , які відповідають мінімуму функції $R(X)$, є оптимальним рішенням, що може погіршувати кожний окремих відгук, але це погіршення розподіляється за всією множиною відгуків $y_i(X)$ і є мінімально можливим відхиленням від оптимального значення.

У рамках дослідження безумовний екстремум відповідної функції можна змінювати на умовний або на конкретне значення, що базується на експериментальних даних або на практичному досвіді. Далі треба розв'язувати задачу математичного багатокритеріального програмування: $R(X) \rightarrow \min$ за визначених обмежень у множині X та Y . Для отриманих невідомих X знаходять значення цільових функцій для кожного однокритеріального завдання. Отримані значення (x_1, x_2, \dots, x_n) із множини допускних є оптимальними значеннями факторів і результативних показників множинної регресійної моделі відповідно.

Отже, кожне з рівнянь регресії в проведеному дослідженні має певну область у факторному просторі, де забезпечуються значення технологічних характеристик відповідно до умов експерименту. Ділянки факторного простору, де області окремих характеристик перетинаються, формують загальну допускну область

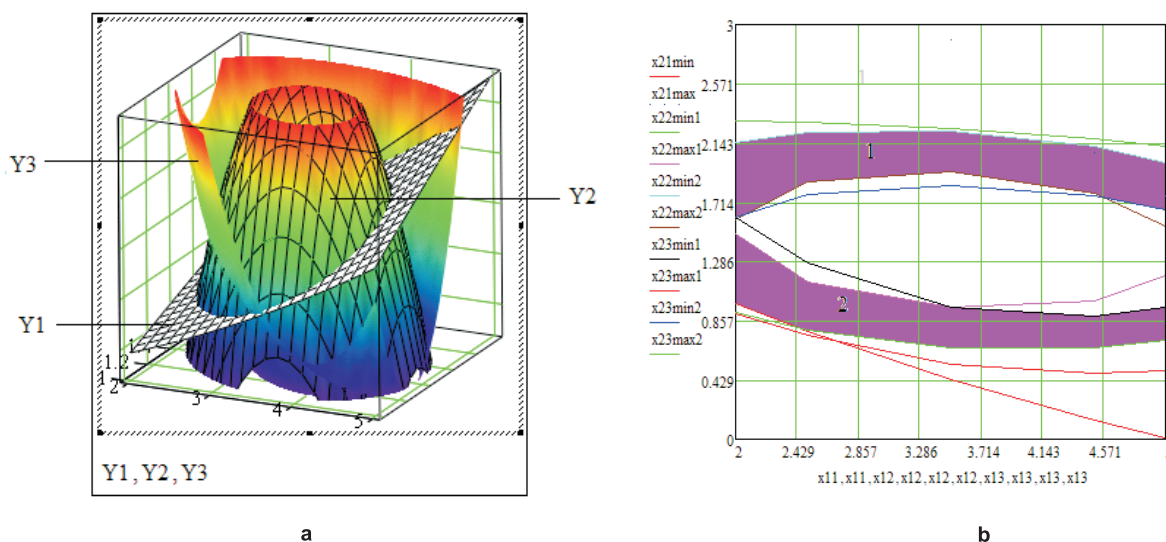


Рис. Область визначення оптимального рішення: а) сукупність поверхонь відгуку цільових функцій; б) сукупність залежностей $x_2=f(x_1)$ для цільових функцій

параметрів для всіх цільових показників одночасно. Візуально уявити ситуацію можна за умови корегування масштабів цільових функцій (рис. а). Отримана область рішень складна для аналізу, тому її буде доцільніше подати у вигляді сукупності залежностей $x_2 = f(x_1)$, обмежених допускними інтервалами цільових функцій (рис. б).

Як видно з рис. б, область допускних рішень умовно поділена на дві частини: перша частина розташована ближче до нижнього рівня фактора x_2 , друга частина – до верхнього. Вибір здійснює дослідник, якщо в умовах експерименту є можливість задіяти обидві частини. Графічна інтерпретація допускної області дозволяє наочно зорієнтуватися у варіантах можливих рішень, що будуть задовольняти зазначеним умовам. Проте перед дослідником стоїть завдання наблизити рішення до прийнятних величин усіх цільових характеристик одночасно. З цією метою формують критерій вибору у вигляді вектор-функції, що становить собою суму квадратів відхилень цільових показників від їхніх найбільш прийнятних значень, визначених дослідником:

$$R(x_1, x_2) = \left(\frac{y_1(x_1, x_2)}{419} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_2(x_1, x_2)}{119,153} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_3(x_1, x_2)}{0,524} - 1 \right)^2 \quad (5)$$

Мінімальне значення рівняння (4) визначає координати точки з допускної області рішень, яка рівномірно наближає всі показники до їхніх найприйнятніших значень, одночасно погіршуючи їх однаковою мірою.

За мінімізації вектор-функції було отримано такі результати: вміст колідону – 3,377 %, неусиліну – 1,384 %. Отримані таблетки екстракту імбиру лікарського із зазначеним складом мають необхідні фармакотехнологічні показники, що відповідають вимогам

ДФУ. Інтервальні оцінки значень показників за рівняннями регресії визначаються відповідними діапазонами: час розпадання – $453,054 \pm 13,6$ с, міцність – $118,142 \pm 3,74$ Н і стираність – $0,54 \pm 0,26$ Н. У дослідженні додатково було розглянуто можливість забезпечення міцності таблетки на рівні, що не перевищує 88 Н. Така умова відповідає складу: колідон – 4,91 %, неусилін – 1,13 %. Значення показників змінюються, не порушуючи вимоги ДФУ. Інтервальні оцінки значень визначаються відповідними діапазонами: час розпадання – 470 ± 13 с, міцність – 88 ± 7 Н і стираність – $0,585 \pm 0,51$ Н.

Запропонований методичний підхід до визначення оптимального вмісту допоміжних речовин у складі зазначеної лікарської форми вимагає здійснення такого алгоритму дій:

- визначення рівняння множинної регресії для кожної окремої цільової функції;
- аналізування поведінки отриманих теоретичних залежностей у межах факторного простору та визначення доцільності використання математичного опису цільових функцій на підставі апріорних даних і практичного досвіду експериментатора;
- визначення умов забезпечення необхідного значення (оптимального) для кожної цільової функції; графічне зображення області допускних рішень для наочного уявлення можливості або ступеня виконання умов дослідження;
- формування узагальненої функції за принципом визначення суми квадратів відхилення кожної окремої цільової функції від її оптимального значення;
- обчислення рівнів факторів, що забезпечують мінімальне значення узагальненої функції, з урахуванням обмежень (жорстких, нежорстких) щодо кожної досліджуваної залежності;
- аналізування отриманого рішення за ступенем наближення кожної окремої цільової функції до відповідного оптимального значення; прийняття остаточного рішення.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Розроблено алгоритм визначення оптимального складу таблеток на основі імбиру лікарського. Формування області допускних рішень для визначення оптимальної кількості допоміжних речовин (неусиліну та колідону) у складі таблеток здійснено із застосуванням рівнянь регресії, що характеризують вплив зазначених речовин на досліджувані фармакопейні характеристики лікарської форми. Розроблено кри-

терій оптимальності для визначення необхідних значень фармакотехнологічних показників, що зумовлені дослідженнями і відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

Запропонований підхід до оптимізації багатокритеріальних систем доцільно використовувати не тільки у фармацевтичних дослідженнях, але і в інших галузях [12].

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Kutovaya O., Sahaidak-Nikitiuk R., Kutovoy D. General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*. 2021. Vol. 1, № 62. P. 37–40.
2. Алексеева Е. В., Кутненко О. А., Плясунов А. В. Численные методы оптимизации : учеб. пособие. Новосибирск: Новосиб. ун-т, 2008. 128 с.
3. Кононюк А. Е. Основы теории оптимизации. Безусловная оптимизация. Киев : Освіта України, 2011. Кн. 2, ч. 1. 544 с.
4. Прокопенко Н. Ю. Методы оптимизации : учеб. пособие. Нижний Новгород : ННГАСУ, 2018. 118 с.
5. Лотов А. В., Поспелова И. И. Многокритериальные задачи принятия решений : учеб. пособие. Москва : МАКС Пресс, 2008. 197 с.
6. Ногин В. Д. Принятие решений при многих критериях : учеб.-метод. пособие. Санкт-Петербург : ИОТАС, 2007. 104 с.
7. Гарина С. В., Никишин М. Б. Оценки оптимальности многокритериальных решений. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2018. № 1 (67), ч. 1. С. 47–51. DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.67.106>.
8. Substantia tionofauxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingibe rofficinale / M. W. Alkhalaf et al. *Ukrainian biopharmaceutical journal*. 2019. № 3 (60). P. 23–28. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.233>.
9. Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract / M. W. Alkhalaf et al. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*. 2020. Vol. 33. Iss. 2. P. 90–93. DOI: <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0018>.
10. Кирьянов Д. В. Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0. Санкт-Петербург : БХВ-Петербург, 2012. 432 с.
11. Свідотство про реєстрацію авторського права на твір «Методика визначення оптимальних параметрів технологічного процесу» № 82707 від 06.11.2018 р. / О. В. Кутова та ін. *Офіційний бюлетень «Авторське право і суміжні права»*. 2019. № 51. С. 337.
12. Определение оптимальных параметров процесса газификации твердого термолита / Г. И Гринь и др. *Voprosy khimii khimicheskoi tekhnologii*. 2018. № 5. P. 97–101. URL: <http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2018/5/Gryn.pdf>.

REFERENCES

1. Kutova, O., Sahaidak-Nikitiuk, R., Kutovyi, D. (2021). General formulation of the problems of optimization of technological parameters in pharmaceutical research. *Norwegian Journal of development of the International Science*, 1 (62), 37–40.
2. Alekseeva, E. V., Kutnenko, O. A., Pliasonov, A. V. (2008). *Chislennyye metody optimizatsii*. Novosibirsk, 128.
3. Kononiuk, A. E. (2011). *Osnovy teorii optimizatsii. Bezuslovnaia optimizatsiia*. Kiev, 544.
4. Prokopenko, N. Yu. (2018). *Metody optimizatsii*. Nizhnii Novgorod, 118.
5. Lotov, A. V., Pospelova, I. I. (2008). *Mnookriterialnye zadachi priniatiia reshenii*. Moscow, 197.
6. Nohin, V. D. (2007). *Priniatie reshenii pri mnohikh kriteriiah*. St. Petersburg, 104.
7. Harina, S. V., Nikishin, M. B. (2018). *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*, 1 (67), 47–51. doi: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2018.67.106>.
8. Alkhalaf, M. W., Ruban, O. A., Kutova, O. A., Herbina N. A. (2019). Substantia tionofauxiliary substances of in the composition of tablets with dry extract of zingibe rofficinale. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 3 (60), 23–28. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.233>.
9. Alkhalaf, M. W., Ruban, O. A., Kutova, O. V., Herbina, N. A. (2020). Optimization of tablet formulation containing ginger dry extract. *Current Issues in Pharmacy and Medicine Science*, 2 (33), 90–93. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2020-0018>.
10. Kirianov, D. V. (2012). *K43 Mathcad 15/Mathcad Prime 1.0*. St. Petersburg, 432.
11. Kutova, O. V., Kovalevska, I. V., Kutovyi, D. S., Shapovalov, O. V., Zhuravskii, A. O. (2018). Svidotstvo pro reestratsiiu avtorskoho prava na tvir № 82707. *Ofitsiyni biuletyn «Avtorske pravo i sumizhni prava»*, 51, 337.
12. Hrin, H. I., Kutova, O. V., Kutovyi, D. S., Shulha, I. V. (2018). *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 5, 97–101.

Відомості про авторів:

Кутова О. В., кандидатка техн. наук, доцентка кафедри промислових технологій, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

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

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

Information about authors:

Kutova O. V., Candidate of Engineering Sciences (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Technologies, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

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

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

Сведения об авторах:

Кутовая О. В., кандидат техн. наук, доцент кафедры промышленных технологий, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины, E-mail: paxtoxt@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3761-2831>

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

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

Надійшла до редакції 25.08.2021 р.

О. І. Черняєва¹, Л. Є. Нікішина¹, С. В. Кравченко¹, І. С. Гриценко²

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Визначення розміру частинок субстанції катіазину методом лазерної дифракції

Мета роботи – методом лазерної дифракції визначити розмір частинок нової оригінальної субстанції катіазину.

Матеріали та методи. Субстанцію катіазину було синтезовано на основі d,l-камфорої кислоти та 2-амінотіазоліну в Інституті проблем ендокринної патології. Спермомодулювальну дію нової сполуки доведено на піддослідних тваринах, а також підтверджено низьку токсичність субстанції за достатньо високої ефективності. Дослідження розміру частинок порошку субстанції катіазину проводили методом лазерної дифракції. Дослідження виконували на трьох лабораторних серіях. Для порівняння та підтвердження результатів використовували метод оптичної мікроскопії.

Результати та їх обговорення. Визначено, що середній медіанний розмір частинок порошку субстанції катіазину становить: для серії 1 – 38 мкм, для серії 2 – 33 мкм, для серії 3 – 53 мкм. Максимальний розмір для 80 % частинок серії 1 дорівнює 115 мкм, серії 2 – 90 мкм, серії 3 – 125 мкм. Наведено мікрофотографії трьох серій субстанції катіазину, одержані методом оптичної мікроскопії. Цей метод також підтвердив, що розмір зареєстрованих частинок не перевищує 200 мкм, що добре узгоджується з попередніми дослідженнями, у яких рекомендований середній розмір частинок не має перевищувати 100 мкм, а масову частку фракцій більшого розміру запропоновано контролювати.

Висновки. Отримано значення розмірів частинок порошку субстанції катіазину для трьох лабораторних серій. Визначено, що розмір частинок та їх відповідний розподіл у всіх лабораторних серіях субстанції катіазину значущо не відрізняється. Одержані дані можна використовувати для нормування розмірів частинок у технології під час розроблення лікарських засобів.

Ключові слова: катіазин; субстанція; розподіл частинок за розміром; лазерна дифракція

О. І. Cherniaieva¹, L. Ye. Nikishyna¹, S. V. Kravchenko¹, I. S. Gritsenko²

¹ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Determination of the particle size of the cathiazine substance by laser diffraction

Aim. To determine the particle size distribution of the new original substance cathiazine by laser diffraction.

Materials and methods. The substance cathiazine was synthesized on the basis of d,l-camphoric acid and 2-aminothiazoline at the Institute of Endocrine Pathology Problems. The sperm-modulating effect of the new compound was proven in experimental animals. Its low toxicity at rather high efficiency was also confirmed. Determination of the particle size of the powder of the substance cathiazine was performed by laser diffraction. The study was conducted on three laboratory batches. Optical microscopy was used to compare and confirm the results.

Results and discussion. It was found that the average median particle size of the powder of the substance cathiazine was: for batch 1 – 38 μm, for batch 2 – 33 μm, for batch 3 – 53 μm. The maximum size for 80 % of particles of batch 1 was 115 μm, batch 2 – 90 μm, batch 3 – 125 μm. Microphotographs of three batches of the substance cathiazine obtained by optical microscopy were presented. This method also confirmed that the size of the registered particles did not exceed 200 μm. This was in good agreement with the previous studies, in which the recommended average particle size should not exceed 100 μm, and the mass fraction of larger fractions was proposed to be controlled.

Conclusions. The particle size values of the powder substance cathiazine for three laboratory batches have been obtained. It has been found that the particle size and their size distribution in all laboratory batches of the substance cathiazine do not differ significantly. The data obtained can be used to normalize particle sizes in technology when developing drugs.

Key words: cathiazine; substance; particle size distribution; laser diffraction

Е. И. Черняева¹, Л. Е. Никишина¹, С. В. Кравченко¹, И. С. Гриценко²

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины»

² Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Определение размера частиц субстанции катиазина методом лазерной дифракции

Цель работы – методом лазерной дифракции определить размеры частиц новой оригинальной субстанции катиазина.

Материалы и методы. Субстанция катиазина синтезирована на основе d,l-камфорной кислоты и 2-аминотиазолина в Институте проблем эндокринной патологии. Спермомоделирующее действие нового соединения доказано на подопытных животных, а также подтверждена его низкая токсичность при достаточно высокой эффективности. Определение размера частиц порошка субстанции катиазина проводили методом лазерной дифракции. В эксперименте использовали три лабораторные серии. Для сравнения и подтверждения результатов использован метод оптической микроскопии.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что средний медианный размер порошка субстанции катиазина составил: для серии 1 – 38 мкм, для серии 2 – 33 мкм, для серии 3 – 53 мкм. Максимальный размер для 80 % частиц для серии 1 равен 115 мкм, для серии 2 – 90 мкм, для серии 3 – 125 мкм. Представлены микрофотографии трех серий субстанции катиазина, полученные методом оптической микроскопии. Этот метод подтвердил, что размер зарегистрированных частиц не превышает 200 мкм, что хорошо согласуется с предыдущими исследованиями, в которых рекомендованный средний размер частиц не должен превышать 100 мкм, а массовую долю фракций большего размера предложено контролировать.

Выводы. Получены значения размеров частиц порошка субстанции катиазина для трех лабораторных серий. Полученные результаты можно использовать для нормирования размеров частиц в технологии при разработке лекарственных средств.

Ключевые слова: катиазин; субстанція; распределение частиц по размерам; лазерная дифракция

Вступ. У фармацевтичній промисловості широко використовують порошкоподібні субстанції. У деяких монографіях на лікарські субстанції наведено нормативні вимоги до розміру частинок порошку, зокрема в тих випадках, якщо цей показник якості суттєво впливає на вияв терапевтичного ефекту активного фармацевтичного інгредієнта [1]. Від цього параметра залежать певні фармакотехнологічні властивості лікарського засобу (біодоступність, розчинення тощо). Розподіл частинок за розміром усіх компонентів, які входять до складу твердого лікарського засобу, важливий на всіх етапах виробництва. Отже, під час розроблення лікарського засобу необхідно враховувати вплив розміру частинок, а наприкінці – нормувати ці розміри [2, 3].

Метод лазерної дифракції застосовують для лікарських засобів і допоміжних речовин, що входять до складу порошків, емульсій, суспензій, настоянок тощо, під час контролю якості за показником «Розмір частинок та їх розподіл». Він дозволяє не тільки визначати розмір та розподіл частинок, а й нормувати цей показник у порошку субстанції або для допоміжних речовин. Як середовище для диспергування зазвичай використовують воду очищену або такі органічні розчинники, як-от: спирт етиловий, спирт ізопропіловий тощо. Ці відомості обов'язково повинні бути внесені до монографії [4].

Метод лазерної дифракції заснований на аналізі діаграми розсіювання, що формується за освітлювання частинки зразка монохроматичним світлом [5]. Сучасне обладнання дозволяє вимірювати розмір частинки дисперсної фази в межах від 0,1 до 2000 мкм.

Субстанцію катиазину було синтезовано на основі d,l-камфорої кислоти та 2-аміногіазоліну в Інституті проблем ендокринної патології. Це білий з жовтуватим відтінком кристалічний порошок без запаху, розчинний у диметилформаміді, мало розчинний у метанолі, дуже мало розчинний у хлороформі, практично не розчинний у воді. Спермомодулювальну дію нової сполуки було доведено на піддослідних тваринах, а також підтверджено низьку токсичність субстанції катиазину за достатньо високої ефективності [6].

Метою роботи було визначити розподіл частинок порошку субстанції катиазину за розміром методом лазерної дифракції.

Матеріали та методи. Визначення розміру частинок активного фармацевтичного інгредієнта методом лазерної дифракції проводили на аналізаторі Laser diffraction particle size analyser SALD-2201 (Shimadzu Corporation, Японія) з програмним забезпеченням WingSALD-II, version 2.1.0. Діапазон вимірювання приладу від 0,03 мкм до 1000 мкм. Дослідження виконували на трьох лабораторних серіях субстанції катиазину. Як розчинник використовували воду очищену.

Дослідження розміру частинок та їх розподіл проведено за такою методикою: 50 мг зразка субстанції катиазину поміщають у мірну колбу місткістю 100 мл, додають 50 мл води очищеної і ретельно перемішують до повного змочування субстанції, після чого доводять об'єм дисперсії до позначки й обробляють ультразвуком із потужністю 50-100 Вт протягом 1-3 хв, ретельно перемішують і негайно відбирають пробу для вимірювання.

Для визначення базової оптичної густини використовують як розчинник воду очищену.

Результати та їх обговорення. У результаті експерименту одержано об'ємні частки Q3(%) частинок з діаметром менше x мкм, q3(%) – об'ємні частки частинок з діаметрами в інтервалі (x_n – x_{n+1}) мкм. Дані експерименту для серії 1 наведено на рис. 1. Для серій 2 та 3 також було отримано дані. Для зручності порівняння кривих розподілу частинок трьох серій результати наведено на рис. 2.

Розміри частинок, що відповідають об'ємним часткам трьох серій катиазину наведено в таблиці.

Для порівняння було використано також метод оптичної микроскопії.

На рис. 3-5 подано мікрофотографії трьох серій субстанції катиазину, одержані методом оптичної микроскопії, які підтверджують отримані результати досліджень, проведених методом лазерної дифракції.

Аналіз рисунків засвідчив, що 80 % частинок мають розмір від 8,0 мкм до 190 мкм. Середній медианный розмір частинок порошку субстанції катиазину становить: для серії 1 – 38 мкм, для серії 2 – 33 мкм, для серії 3 – 53 мкм. Максимальний розмір для 80 % частинок серії 1 дорівнює 115 мкм, серії 2 – 90 мкм, серії 3 – 125 мкм. Це добре узгоджується з дослідженнями [7], у яких рекомендований середній розмір частинок не має перевищувати 100 мкм, а масову

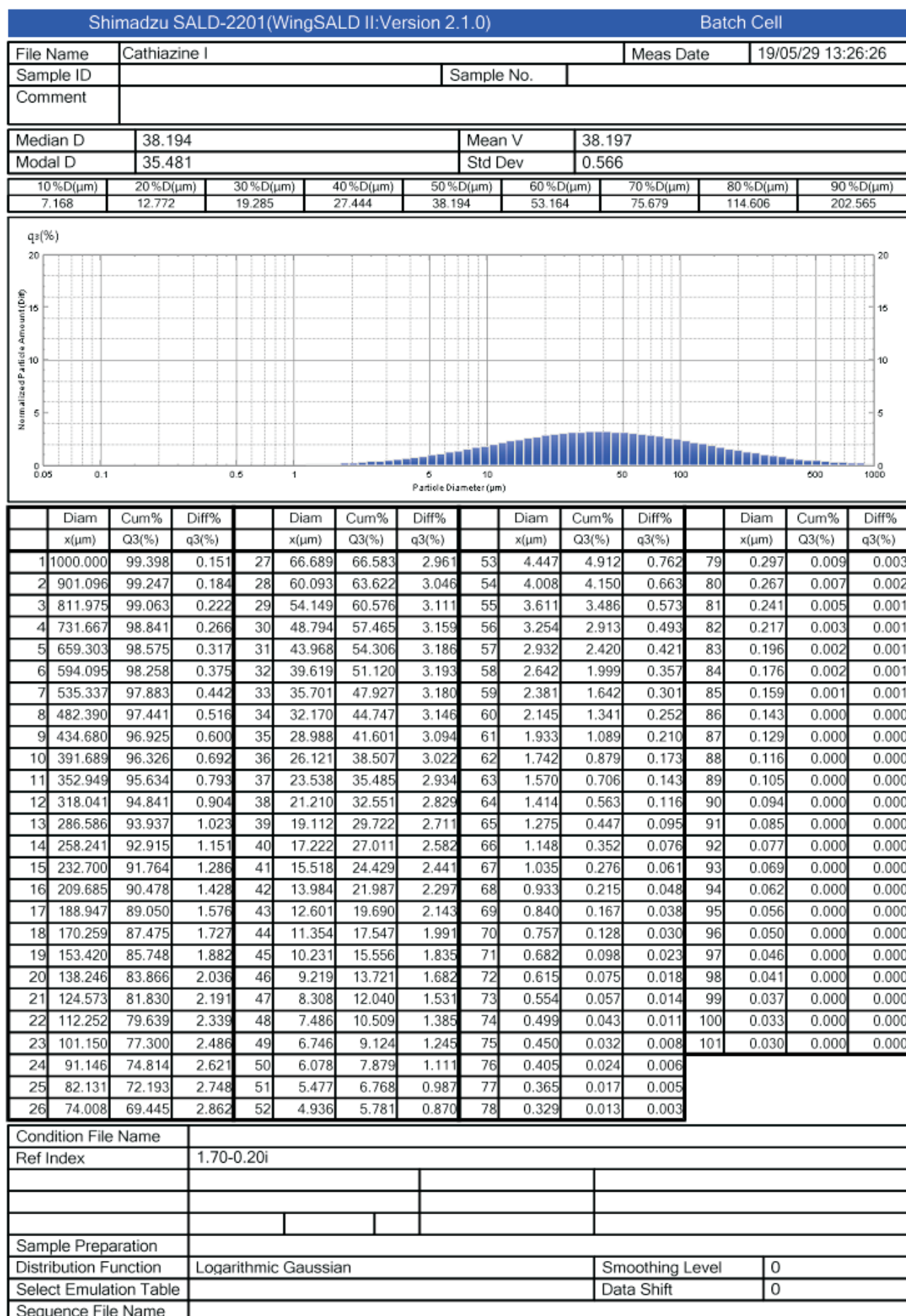


Рис. 1. Розподіл частинок за розмірами в субстанції катіазину серії 1

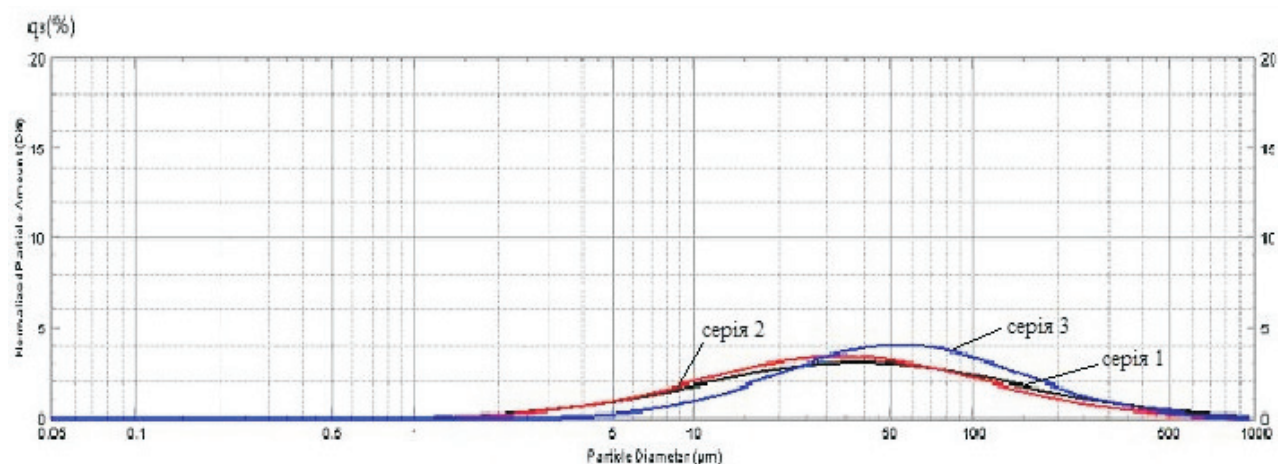


Рис. 2. Нормальний розподіл частинок за розмірами в зразках трьох лабораторних серій субстанції катіазину

Таблиця

Параметри розподілу в зразках лабораторних серій субстанції катіазину

№ серії	Розміри частинок, що відповідають об'ємним часткам								
	10 %D(µm)	20 %D(µm)	30 %D(µm)	40 %D(µm)	50 %D(µm)	60 %D(µm)	70 %D(µm)	80 %D(µm)	90 %D(µm)
1	7.168	1.772	19.285	27.444	38.194	53.164	75.679	114.606	202.565
2	7.240	12.217	17.742	24.475	33.018	44.565	61.323	89.440	150.283
3	14.757	22.969	31.723	41.589	53.656	69.260	91.007	124.734	194.318

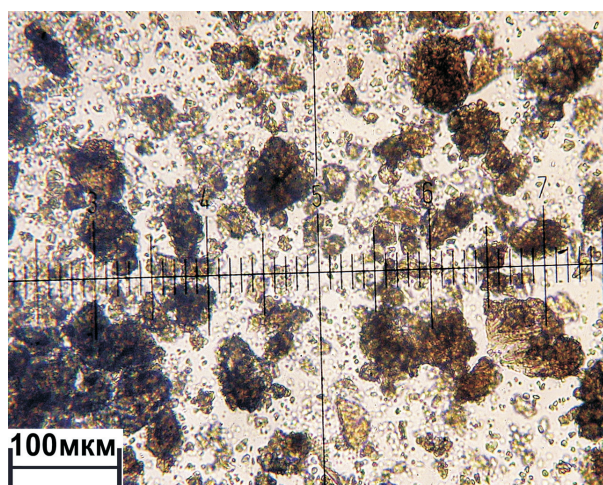


Рис. 3. Мікрофотографія субстанції катіазину, 1 серія

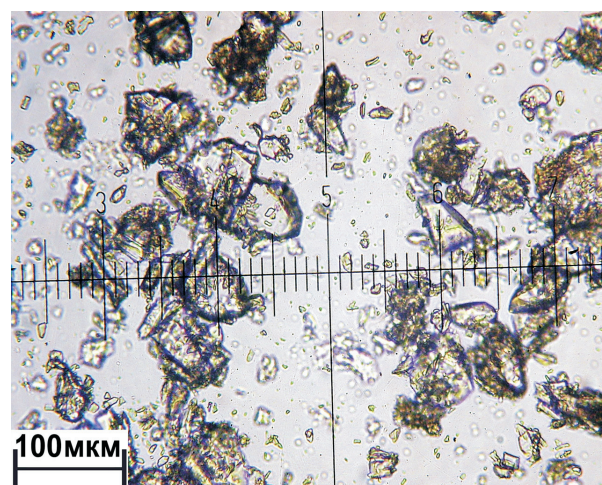


Рис. 5. Мікрофотографія субстанції катіазину, 3 серія

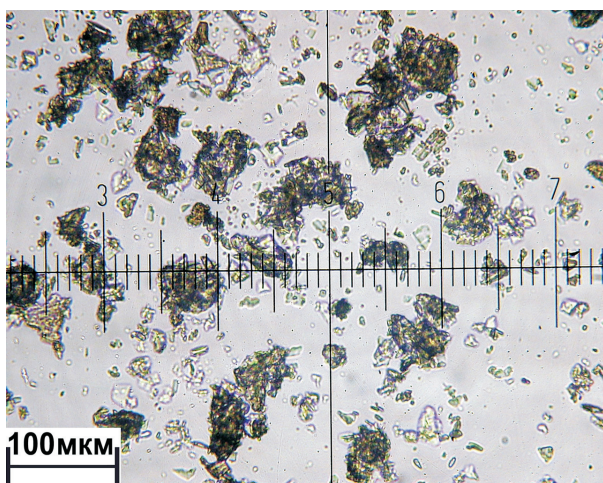


Рис. 4. Мікрофотографія субстанції катіазину, 2 серія

частку фракцій більшого розміру запропоновано контролювати.

Метод оптичної мікроскопії теж доводить, що розмір зареєстрованих частинок не перевищує 200 мкм.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Отримано значення розмірів частинок порошку субстанції катіазину для трьох лабораторних серій.

2. Визначено, що розмір частинок та їх відповідний розподіл у всіх лабораторних серіях субстанції катіазину значущо не відрізняється.

3. Отримані дані можна використовувати для нормування розмірів частинок у технології під час розроблення лікарських засобів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Фармакопейные методы определения размера частиц. Метод лазерной дифракции света в контроле гетерогенности лекарственных средств / Е. В. Успенская и др. *Health and Education Millennium*. 2016. Т. 18, № 9. Р. 112–114.
2. Дослідження розміру та форми частинок лізиноприлу дигідрату та допоміжних речовин з метою отримання оптимальних фармако-технологічних властивостей маси для таблетування / О. О. Салій та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. №. 4 (61). Р. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.242>.
3. Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective Saturday / Zhigang Sun et al. *American Pharmaceutical Review*. 2010. URL: <https://bit.ly/3m5TU0W>.
4. ОФС.1.2.1.0008.15 Определение распределения частиц по размеру методом лазерной дифракции света. URL: <https://pharmacopecia.ru/ofs-1-2-1-0008-15-opredelenie-raspredeleniya-chastits-po-razmeru-metodom-lazernoj-difraksii-sveta/>.
5. 2.9.31 Визначення розміру частинок методом лазерної дифракції / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». *Державна Фармакопея України* : в 3 т. 2–е вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. Т. 1. С. 458.
6. 3 (4,5-дигідротіазол-2-іл) амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює : пат. 38130 Україна. № у 2000063139 ; заявл. 01.06.00 ; опубл. 13.05.01, Бюл. № 4. С. 159.
7. Зависимость растворимости фенсуцинала от размера частиц / А. И. Гризодуб и др. *Фармаком*. 2008. № 1. С. 50–67.

REFERENCES

1. Uspenskaia, E. V., Syroeshkin, A. V., Pleteneva, T. V., Dobrovolskii, V. I. (2016). *Health and Education Millennium*, 18 (9), 112–114.
2. Saliy, O. O., Bessarabov, V. I., Kuzmina, N. I., Babenko, A. O. (2019). *Ukrainskyi biofarmatsevychnyi zhurnal*, 4 (61), 9–16. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.242>.
3. Sun, Zh., Ya, N., Adams, R. C., Fang, F. S. (2010). Particle Size Specifications for Solid Oral Dosage Forms: A Regulatory Perspective Saturday. *American Pharmaceutical Review*. Available at: <https://bit.ly/3m5TU0W>.
4. OFS.1.2.1.0008.15 Opredelenie raspredeleniia chastits po razmeru metodom lazernoj difraksii sveta. Available at: <https://pharmacopecia.ru/ofs-1-2-1-0008-15-opredelenie-raspredeleniya-chastits-po-razmeru-metodom-lazernoj-difraksii-sveta/>.
5. DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». (2015). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (Vols.1-3; Vol. 1)* (2nd ed.). Kharkiv, 1128.
6. Yaremenko, F. H., Svydlo, I. M., Vakula, V. M. et al. (2001). Pat. 38130 A Ukraina, MPK 7 A 61 K 31/16, SO7S 61/06, SO7D 277/00. 3 (4,5-dihydrothiazol-2-il) amid tsys-1,2,2-trymetylsyklopentan-1,3-dykarbonovoi kysloty, shcho stymuliuiе spermatohenez. *Biul.*, 4, 159.
7. Hryzodub, O. I., Hubarevich, I. H., Nikishina, L. Ye., Leontiev, D. A. et al. (2008). *Farmacom*, 1, 50-67.

Відомості про авторів:

Черняєва О. І., аспірантка кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України; молодший науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України».

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Нікішина Л. Є., кандидатка хім. наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського НАМН України»

Кравченко С. В., науковий співробітник лабораторії аналітичних та фізико-хімічних досліджень Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України»

Гриценко І. С., доктор хім. наук, професор кафедри аналітичної хімії та аналітичної токсикології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Information about authors:

Cherniaeva O. I., postgraduate student of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, junior researcher of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”.

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Nikishyna L. Ye., Candidate of Chemistry (Ph.D.), senior researcher, head of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research, State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Kravchenko S. V., researcher of the Laboratory of Analytical and Physicochemical Research of the State Institution “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Gritsenko I. S., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), professor of the Department of Analytical Chemistry and Analytical Toxicology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Сведения об авторах:

Черняева Е. И. аспирант кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины; младший научный сотрудник лаборатории аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины».

E-mail: oktaviyaelena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5325-3165>

Никишина Л. Е., кандидат хим. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского НАМН Украины»

Кравченко С. В., научный сотрудник лаборатории аналитических и физико-химических исследований ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»

Гриценко И. С., доктор хим. наук, профессор кафедры аналитической химии и аналитической токсикологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ivan.s.gritsenko@gmail.com.

ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5985-3847>

Надійшла до редакції 27.08.2021 р.

Автори статті висловлюють подяку співробітникам Науково-технічного комплексу «Інститут монокристалів» Національної академії наук України за допомогу в проведенні експерименту.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

УДК 615.1:37.014.54:378.4:659.4.012:338

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.60>

А. А. Котвіцька, О. Ю. Яковлева

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження особливостей створення бренду закладу вищої освіти

Мета – вивчення особливостей бренду закладу вищої освіти, визначення факторів, що впливають на успішність розвитку бренду закладу вищої освіти, обґрунтування теоретико-методичних заходів створення бренду закладу вищої освіти.

Матеріали та методи. Об'єктом досліджень слугували літературні дані стосовно системи бренду закладу вищої освіти. У роботі використано статистичний, аналітичний, порівняльний та логічний методи досліджень.

Результати та їх обговорення. Вивчено наукові праці вчених, які досліджували поняття «бренд закладу освіти». Запропоновано дефініцію «брендинг освітніх послуг». Сформовано відмінні риси освітніх послуг – відчутні, невідчутні та уявні. Запропоновано структуру якості освітніх послуг у вигляді трирівневої факторної моделі: якість взаємодії закладу вищої освіти як виробника освітньої послуги з цільовою аудиторією, якість зовнішнього оточення, якість результату освітньої послуги. Сформовано елементи та складові бренду закладу вищої освіти. Запропоновано розглядати бренд закладу вищої освіти з трьох поглядів, зокрема внутрішнього потенціалу; взаємодії з оточенням; розвитку закладу освіти. Визначено особливості бренду закладу вищої освіти. Визначено вплив бренду закладу освіти на різні аудиторії, а саме: вступників та (або) їхніх батьків; студентів; конкурентів; держави; суспільства. Досліджено функціональний, психологічний та культурний вплив бренду закладу вищої освіти. Сформульовано головні умови успішного бренду закладу вищої освіти. Виокремлено систему функцій освітнього бренду. Узагальнено результативність бренду закладу вищої освіти. Досліджено фактори впливу на бренд закладу вищої освіти. Досліджено внутрішній і зовнішній вигляд бренду закладу вищої освіти. Вивчено моделі бренду закладу вищої освіти на ринку освіти.

Висновки. Запропоновано алгоритм динамічного управління брендом закладу вищої освіти. Визначено переваги побудови освітнього бренду.

Ключові слова: бренд закладу освіти; заклад вищої освіти; управління; освітня послуга; моделі створення бренду

А. А. Kotvitska, O. Yu. Yakovlieva

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of peculiarities of creating the brand of a higher education institution

Aim. To study peculiarities of the brand of a higher education institution, to determine the factors affecting the success of the brand development for a higher education institution, to substantiate theoretical and methodological measures for creating a brand of a higher education institution.

Materials and methods. The object of our research was the literature data on the brand system of a higher education institution. Statistical, analytical, comparative and logical research methods were used in the work.

Results and discussion. The scientific works of researchers who studied the concept of a "higher education institution brand" have been studied. The definition of "branding of educational services" has been proposed. The distinctive features of educational services – tangible, intangible and imaginary – have been formed. The structure of quality of educational services in the form of the three-level factor model has been proposed: the quality of the interaction of a higher education institution as a producer of educational service with the target audience, the quality of the external environment, and the quality of the educational service result. The elements and components of the higher education institution brand have been formed. It has been proposed to consider the brand of a higher education institution from three points of view, in particular, the internal potential; the interaction with the environment; the development of an educational institution. Peculiarities of the brand of a higher education institution have been determined. The impact of the brand of the educational institution on different audiences has been noted, namely: applicants and (or) their parents; students; competitors; the state; society. The functional, psychological and cultural influence of the brand of a higher education institution has been studied. The main conditions of a successful brand of a higher education institution have been formulated. The system of functions of the educational brand has been highlighted. The brand effectiveness of a higher education institution has been generalized. Factors affecting the brand of a higher education institution have been studied. The internal and external appearance of the brand of a higher education institution has been investigated. The models of the brand of a higher education institution in the education market have been studied.

Conclusions. The algorithm for the dynamic brand management of a higher education institution has been proposed. The advantages of creating an educational brand have been determined.

Key words: higher education institution brand; higher education institution; management; educational service; brand creation models

А. А. Котвицкая, Е. Ю. Яковлева

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Исследование особенностей создания бренда учреждения высшего образования

Цель – изучение особенностей бренда учреждения высшего образования, определение факторов, влияющих на успешность развития бренда учреждения высшего образования, обоснование теоретико-методических мероприятий создания бренда учреждения высшего образования.

Материалы и методы. Объектом исследований послужили литературные данные о системе бренда учреждения высшего образования. В работе использованы статистический, аналитический, сравнительный и логический методы исследований.

Результаты и их обсуждение. Изучены научные труды ученых, исследовавших понятие «бренд учебного заведения». Предложена дефиниция «брендинг образовательных услуг». Сформированы отличительные черты образовательных услуг – осязаемые, неосязаемые и мнимые. Предложена структура качества образовательных услуг в виде трехуровневой факторной модели: качество взаимодействия учреждения высшего образования как производителя образовательной услуги с целевой аудиторией, качество внешнего окружения, качество результата образовательной услуги. Сформированы элементы и составляющие бренда учреждения высшего образования. Предложено рассматривать бренд учреждения высшего образования с трех точек зрения – внутреннего потенциала; взаимодействия с окружающей средой; развития учебного заведения. Определены особенности бренда учреждения высшего образования. Отмечено влияние бренда учебного заведения на различные аудитории, а именно: поступающих и (или) их родителей; студентов; конкурентов; государства; общества. Исследовано функциональное, психологическое и культурное влияние бренда учреждения высшего образования. Сформулированы основные условия успешного бренда учреждения высшего образования. Выделена система функций образовательного бренда. Обобщена результативность бренда учреждения высшего образования. Исследованы факторы влияния на бренд учреждения высшего образования. Исследованы внутренний и внешний вид бренда учреждения высшего образования. Изучены модели бренда учреждения высшего образования на рынке образования.

Выводы. Предложен алгоритм динамического управления брендом учреждения высшего образования. Определены преимущества построения образовательного бренда.

Ключевые слова: бренд учебного заведения; учреждение высшего образования; управление; образовательная услуга; модели создания бренда

Вступ. Заклад вищої освіти (ЗВО) з високим рівнем конкурентоспроможності – це установа, яка забезпечує гідний рівень якості освітніх послуг та ім'я якої знають і виділяють серед інших, до якої прагнуть вступити та влаштуватися на роботу.

За даними Інституту статистики ЮНЕСКО, сьогодні в Україні спостерігаються тенденції щодо зменшення загальної кількості випускників шкіл (на 42 % проти 2012 року), що є наслідком зниження народжуваності населення, зростання кількості ЗВО, які надають освітні послуги (за останні 10 років кількість університетів в Україні зросла на 125 %), а також збільшення освітньої міграції в країни ЄС [1]. Тому заклади освіти починають пошуки нових шляхів розширення та підтримки іміджу, одним із яких є використання освітнього брендингу, тобто застосування у своїй діяльності прийомів, методів і способів, які дозволяють довести власний бренд до споживача освітніх послуг та сформувати у його свідомості імідж конкретного закладу, а також надати допомогу вступникові у сприйнятті відмінних якостей ЗВО.

Західноєвропейські ЗВО вже тривалий час активно використовують брендинг як ефективний механізм підвищення конкурентоспроможності, створення позитивного іміджу та репутації закладу, що дозволяє їм підвищити рівень довіри цільової аудиторії.

Попри велику кількість наукових праць і доробків у сфері брендингу, зокрема і брендингу ЗВО, нерозв'язаними залишаються питання опрацювання підходів до формування брендингу ЗВО, стратегій його розвитку тощо.

Мета – вивчення особливостей бренду ЗВО, визначення факторів, що впливають на успішність розвитку бренду ЗВО, обґрунтування теоретико-методичних заходів створення бренду ЗВО.

Матеріали та методи. Методи дослідження: статистичний, аналітичний, порівняльний та логічний. Матеріали: літературні дані щодо системи бренду ЗВО.

Результати та їх обговорення. Зміни в економічному середовищі призводять до необхідності професійної переорієнтації фахівців на різних етапах їхньої кар'єри, освоєння нових сфер діяльності, зміни кар'єри тощо. Такі перетворення, характерні для власне процесу освіти, відбуваються під впливом змін, що охоплюють економіку окремих країн, регіонів і світу загалом. Сьогодні студентська молодь має змогу здобувати вищу освіту в зарубіжних країнах і застосовувати отримані знання, працюючи в міжнародних компаніях у різних куточках світу.

Не виникає сумніву, що зазначені зміни відбуваються з таких причин:

- розвиток нових підходів до організації освітнього процесу;
- наявність надлишку повідомлень старого типу і недовіра до наданої в рекламних проспектах інформації;
- поява можливостей використання нових медіа-каналів, які своєю чергою сприяють створенню нових ідей з використання старих каналів;
- зміна сфери діяльності бренд-маркетингу;
- динамічність і стрімкий розвиток стратегії бізнесу тощо [2-5].

На підставі проведеного дослідження наукових праць [6-14] нами запропоновано розуміння брендингу ЗВО, що полягає в процесі послідовного і планомірного створення популярного серед цільової аудиторії бренду за допомогою реклами, PR-заходів та інших форм просування закладу чи освітньої послуги, що він надає. Отже, бренд – це унікальна впізнавана система нематеріальних образів, цінностей та асоціацій, що виникають у свідомості споживача та характеризують рівень довіри і відносин між ЗВО та цільовою аудиторією.

Необхідно зазначити, що відмінними рисами освітніх послуг є:

- **відчутні риси** – здатність споживача освітньої послуги оцінити місце розташування ЗВО, якість матеріально-технічної бази (аудиторії, бібліотека, гуртожитки, оснащення сучасних аудиторій тощо), кваліфікацію професорсько-викладацького складу, якість бібліотечних фондів, умови проживання в гуртожитку тощо;
- **невідчутні риси** – наявність прихованих аспектів щодо затребуваності випускників, насиченості соціокультурного життя студентства, міжнародних програм обміну студентами тощо;
- **уявні риси** – наявність відмінних рис, створених завдяки застосуванню ЗВО різноманітних методів просування (можливість освоєння одночасно двох освітніх програм, проходження практики в сучасних фармацевтичних компаніях, вільний доступ до інтернету тощо).

На підставі вивчення літературних джерел, а також об'єднання основоположних моделей світових маркетингових шкіл запропоновано структуру якості освітніх послуг у вигляді тривірневої факторної моделі, до складу якої входять:

- **якість взаємодії ЗВО як виробника освітньої послуги з цільовою аудиторією (interaction quality)**. Її основними факторами є: якість поведінки, професіоналізм і ставлення співробітників ЗВО (науково-педагогічного складу, інспекторів деканатів тощо) до споживачів освітніх послуг; бажання допомагати, надання поради та розуміння потреб споживача;
- **якість зовнішнього оточення (environmental quality)** – загальне сприйняття якості освітньої послуги: зовнішнє оточення, що впливає на умови процесу надання послуги (мікроклімат приміщень, ергономіка робочого місця тощо); дизайн (інтер'єр, екстер'єр, розташування тощо); соціальні чинники (кількість студентів, їхня поведінка тощо);
- **якість результату освітньої послуги (outcome quality)**: відсоток працевлаштованих випускників; позитивні відгуки роботодавців про випускників закладу; відсоток здобувачів закладу, які стали переможцями міжнародних або всеукраїнських студентських олімпіад, міжнародних або всеукраїнських конкурсів студентських наукових робіт тощо.

Необхідно зазначити, що кожна зі складових містить три елементи, які і формують сприйняття якості

освітньої послуги. Крім того, важливим є те, що кожен елемент складових споживач освітніх послуг оцінює за такими параметрами, як *співпереживання, чуйність і надійність*, тобто розуміння потреб споживача з боку ЗВО.

Отже, бренд ЗВО доцільно розглядати з трьох поглядів, зокрема з погляду **внутрішнього потенціалу; взаємодії з оточенням; розвитку закладу освіти.**

Внутрішній потенціал бренду ЗВО містить потенціал ректора, науковий та кадровий потенціал закладу, матеріально-технічну базу, потенціал працевлаштування випускників, потенціал студентського життя, історію ЗВО.

Взаємодія ЗВО з оточенням полягає у взаємних зв'язках з іншими організаціями, зокрема роботодавцями, органами місцевого самоврядування, громадськими організаціями тощо.

Розвиток закладу освіти передбачає регіональний та інноваційно-інформаційний розвиток та вихід на зовнішні освітні ринки.

З огляду на тенденції світового розвитку, вплив чинників макросередовища маркетингу і значущість факторів мікросередовища маркетингу, а також особливості освітніх послуг бренд ЗВО становить собою сукупність таких елементів:

- назва ЗВО як корпоративний бренд;
- місія закладу як суть бренду;
- якість ресурсного забезпечення діяльності ЗВО;
- ефективність застосовуваних освітніх і управлінських технологій;
- орієнтація на інноваційний шлях розвитку закладу;
- застосування технологій некомерційного маркетингу і орієнтація на соціальний ефект;
- моніторинг регіонального, національного і міжнародного ринків освітніх послуг;
- формування постійної системи комунікацій з реальними і потенційними споживачами освітніх послуг закладу, а також роботодавцями, організаціями-партнерами, засобами масової комунікації, державними установами та іншими зацікавленими сторонами на основі прямого і зворотного зв'язку. Окрім елементів, бренд ЗВО має певні складові, основні з яких подано на рис. 1.

За результатами вивчення досвіду світових ЗВО та літературних джерел [5-9, 12, 15-17] нами визначено, що основними особливостями бренду ЗВО є:

- розвиток бренду, що є необхідним для залучення здібних вступників;
- виконання закладом освіти соціальної функції (розвиток науки і досліджень, збереження культури, культивування цінностей тощо);
- спільна діяльність з авторами бренду ЗВО, зокрема співробітниками закладу, здобувачами вищої освіти, випускниками;
- можливості, які надає заклад здобувачам вищої освіти [14].

З огляду на особливості бренду ЗВО нами узагальнено його функції, до яких віднесено: *диференціальна, ціннісно-орієнтована, захисна, інформаційна, асоціативна та стратегічна* (рис. 2).

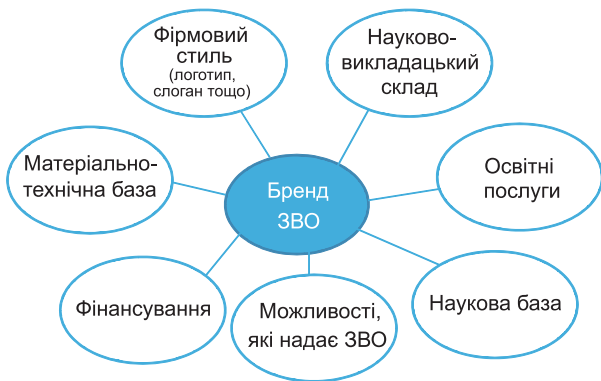


Рис. 1. Основні складові бренду ЗВО

Необхідно зазначити, що на ринку освітніх послуг бренд ЗВО має вплив на різні аудиторії, чим забезпечує:

- прийняття рішення вступників та їхніх батьків щодо місця навчання;
- формування здобувачами вищої освіти власного особистісного бренду як у процесі навчання (серед здобувачів вищої освіти інших закладів), так і після закінчення – у процесі працевлаштування;
- надання можливостей певного рівня фінансування, а також підтримки з боку держави;
- забезпечення взаємозв'язку з оточенням та формування соціально значущого образу інноваційного закладу, який працює на благо суспільства. Окрім вищенаведеного, бренд ЗВО має:
- функціональний вплив – гарантування освітньої послуги;
- психологічний вплив – формування лояльності споживачів освітньої послуги;
- культурний вплив – підтримування традицій та цінностей, загальних для закладу і споживачів освітньої послуги [16, 18].

Необхідно зазначити, що головною умовою успішного бренду ЗВО є унікальність і значущість пропозицій, трансльованих закладом споживачам. На успішність бренду ЗВО впливає ціла низка факторів, зокрема емоційна привабливість, організація освітнього процесу, кадровий потенціал і матеріально-технічна база закладу (рис. 3).

Доцільно зауважити, що достатньо позитивний вплив на формування бренду ЗВО здійснює популярність закладу, затребуваність випускників на ринку праці, індивідуальність психологічної атмосфери ЗВО та потужна рекламна кампанія.

Разом із тим, значна кількість факторів, які необхідно враховувати для аналізу бренду ЗВО на ринку професійної освіти [16, 17, 19, 20], свідчить, що особливість структури бренду закладу ґрунтується, як правило, на загальних моделях. На наш погляд, під час розроблення структури бренду ЗВО на ринку освітніх послуг необхідно враховувати особливості, які визначають процеси управління брендом.

Не викликає сумнівів, що формування бренду ЗВО є досить складним, трудомістким і тривалим процесом із правильною розробкою і застосуванням концепції брендингу.

Також важливим є те, що концепція брендингу розглядається, як правило, у двох площинах: прихильність споживачів освітніх послуг та прихильність персоналу закладу освіти, яка з часом має трансформуватися у довіру до бренду. Це необхідно враховувати в роботі щодо розвитку і посилення бренду закладу.

Особливості формування бренду ЗВО пов'язані зі специфікою його діяльності відразу у двох ключових напрямках – ринку освітніх послуг і ринку праці. Бренд ЗВО є системою, елементи якої умовно розділені на **внутрішній і зовнішній** вигляд. Внутрішній формат формується в уявленні студентів,



Рис. 2. Узагальнені функції та результативність бренду ЗВО

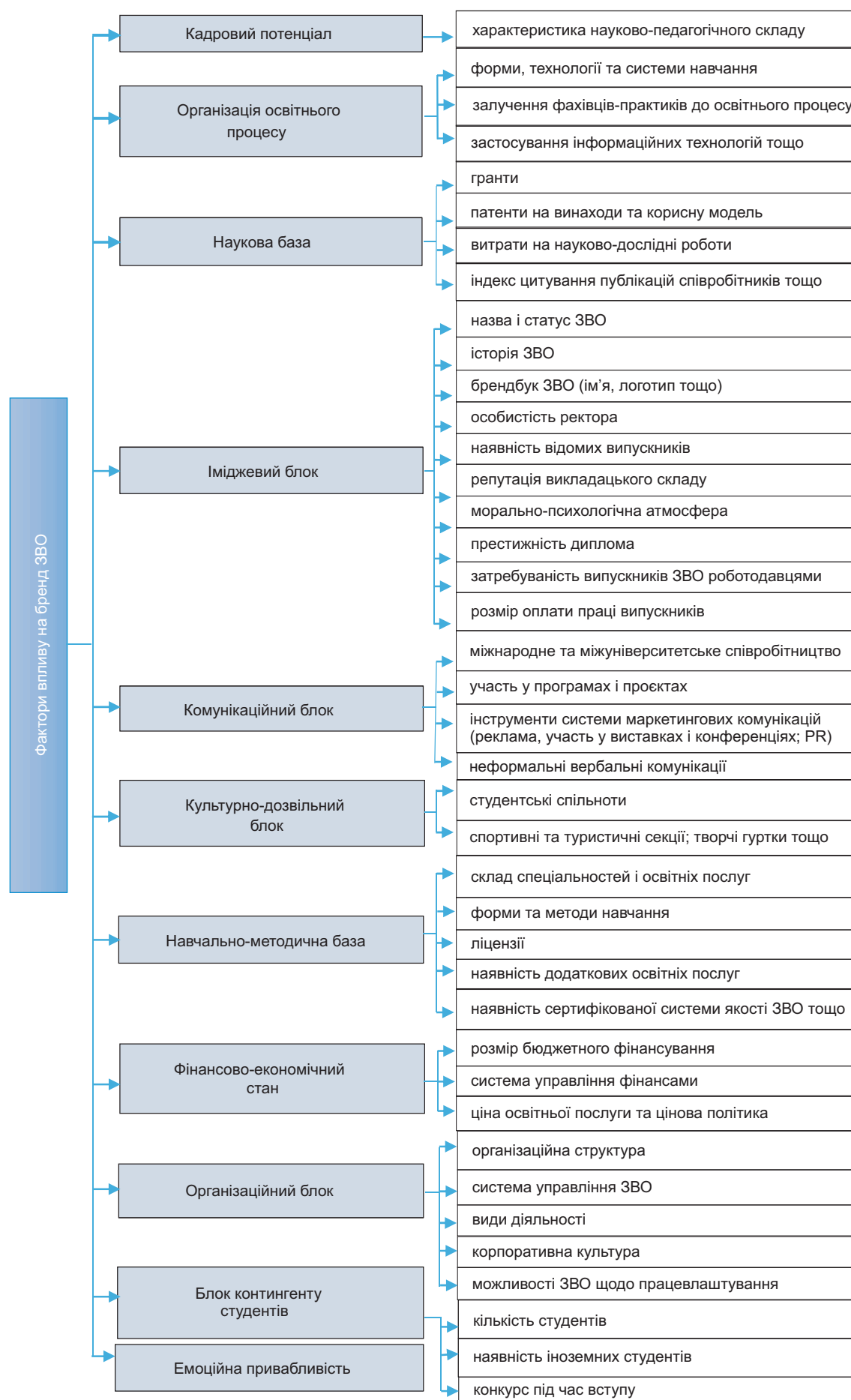


Рис. 3. Основні фактори впливу на успішність бренду ЗВО

професорсько-викладацького складу, випускників і співробітників закладу. Зовнішній – становить собою низку асоціацій, вражень, пов'язаних із ЗВО, які існують в уявленні вступників, партнерів, суспільства, роботодавців і держави.

- Система управління брендом ЗВО характеризується:
- рівнями управління (стратегічне, тактичне, оперативне, самоуправління);
 - орієнтованістю на розвиток ЗВО і науково-педагогічного складу;
 - реалізацією принципу зворотного зв'язку для забезпечення відповідного рівня контролю за результатами функціонування бренду;
 - відкритістю, багатофакторністю, прогностичністю, самовідтворюваністю брендової моделі управління [7-9, 10-16, 18, 21, 22].

На підставі проведених досліджень нами запропоновано алгоритм динамічного управління брендом ЗВО, який складається з восьми етапів (рис. 4).

На першому етапі здійснюється формування позиції закладу освіти, відбуваються вибір стратегії позиціонування та реалізація плану маркетингу з урахуванням локальних ринкових можливостей і тренд-хантингу (аналіз глобальних трендів і перспектив освітнього ринку).

Другий етап передбачає дослідження рівня задоволеності споживачів послугами ЗВО, що є базою для уточнення елементів бренду та вибору моделі й інструментів управління брендом закладу освіти. Як зазначено вище, необхідно оцінити усвідомлення споживачів бренду ЗВО стосовно конкурентів щодо довіри, цінності, придатності й стійкості.

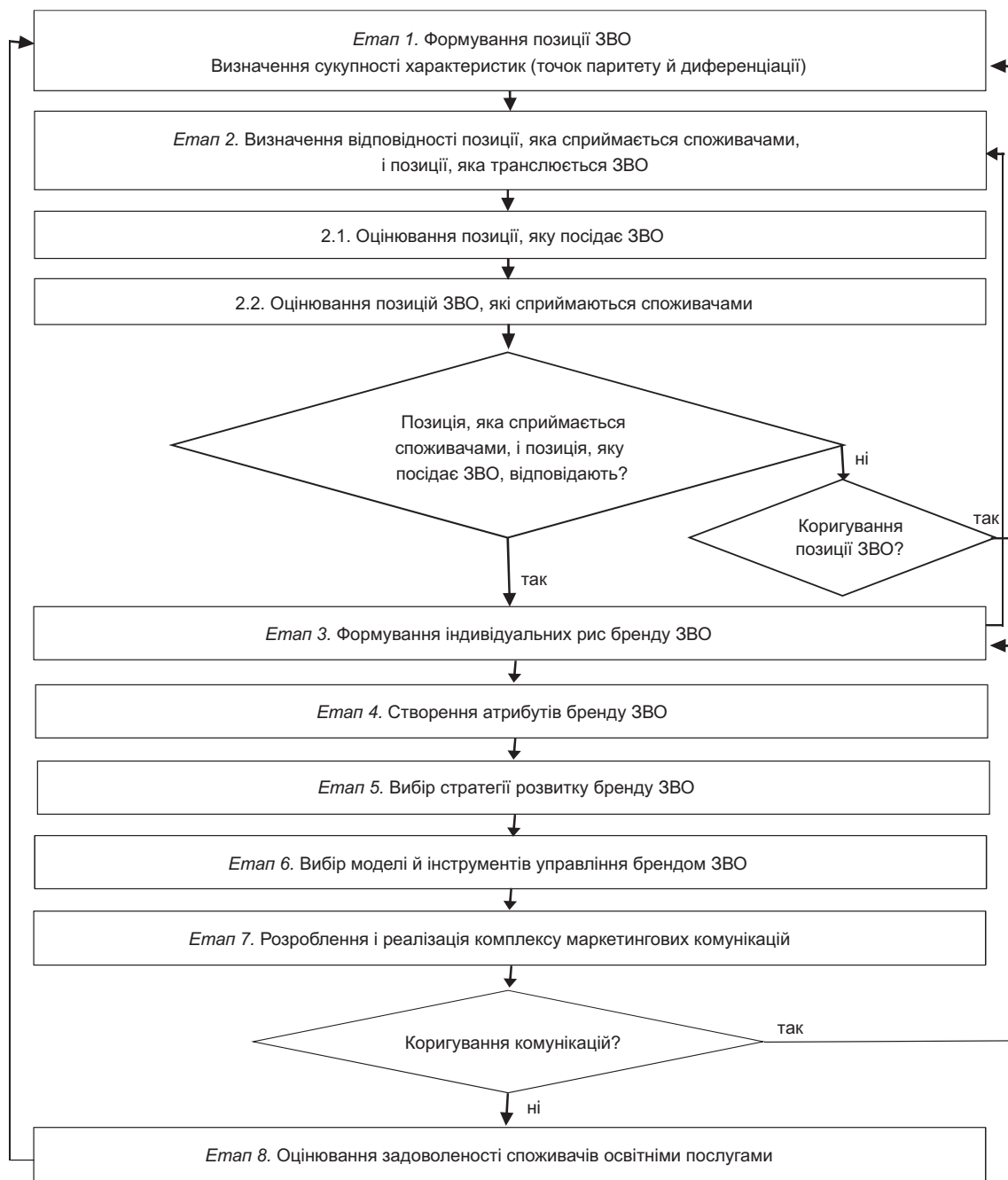


Рис. 4. Алгоритм динамічного управління брендом ЗВО на ринку освітніх послуг

Позиціонування використовується для розроблення стратегії розвитку бренду ЗВО та політики комунікацій.

Формування індивідуальних рис бренду відбувається на *третьому етапі* (місія, цінність, філософія, імідж, корпоративна культура ЗВО тощо).

Четвертий етап полягає у створенні атрибутів закладу (історія, логотип, фірмовий стиль, сайт тощо).

На *п'ятому етапі* розробляється стратегія розвитку бренду ЗВО з подальшим вибором моделей та інструментів управління брендом ЗВО (*шостий етап*). Результатами ефективного бренд-менеджменту є підвищення цін освітніх послуг, здатність мінімізувати витрати на просування бренду ЗВО, зміцнення корпоративної культури закладу тощо.

Просування бренду за допомогою вибору каналів комунікації відповідно до позиціонування ЗВО і його цільової аудиторії здійснюється під час реалізації *сьомого етапу*. На *останньому (восьмому) етапі* відбувається оцінювання задоволеності споживачів освітніх послуг з подальшим удосконаленням бренду ЗВО.

Отже, можна стверджувати, що процес управління брендом ЗВО становить собою цілісну інформаційно відкриту систему, основними компонентами якої є мета діяльності ЗВО, суб'єктивна модель умов, формування і просування бренду, програма дій виконавців, система критеріїв досягнення мети бренд-менеджменту, контроль і оцінювання результатів брендингу, прийняття рішення про удосконалення системи управління брендом ЗВО.

За результатами вивчення наукових праць визначено, що побудова закладом бренду, безумовно, надає йому низку переваг:

- визначення лояльності споживачів до ЗВО;
- забезпечення конкурсу під час вступу, що дозволяє залучити до навчання найбільш підготовлених вступників;
- залучення додаткового бюджетного фінансування;
- забезпечення надходження позабюджетних коштів завдяки встановленню порівняно високої плати і великої кількості охочих навчатися в закладі;
- можливість розраховувати на цільовий прихід і направлення здобувачів вищої освіти на навчання з оплатою фармацевтичними організаціями – майбутніми роботодавцями;
- створення широких можливостей для участі в дослідницьких і соціальних проєктах (за рахунок коштів фармацевтичних організацій та інших позабюджетних джерел);

- полегшення налагодження і забезпечення стійкості міжнародних зв'язків [23].

Висновки. Досліджено підходи до визначення сутності бренду закладу вищої освіти, який розглядається як комплекс інформації про освітній заклад для всіх цільових аудиторій.

Сформовано відмінні риси освітніх послуг – відчутні, невідчутні та уявні риси. Запропоновано кожен елемент складових освітніх послуг оцінювати за такими параметрами, як співпереживання, чуйність і надійність.

Сформовано сукупність елементів бренду ЗВО: назва ЗВО; місія закладу; якість ресурсного забезпечення діяльності ЗВО; ефективність застосовуваних освітніх і управлінських технологій; орієнтація на інноваційний шлях розвитку закладу; застосування технологій некомерційного маркетингу й орієнтація на соціальний ефект; моніторинг регіонального, національного і міжнародного ринків освітніх послуг; формування постійної системи комунікацій зі споживачами освітніх послуг закладу.

Визначено особливості, функції та результативність бренду ЗВО.

Досліджено основні фактори впливу на успішність бренду ЗВО, до яких зараховано матеріально-технічну базу закладу, кадровий потенціал, організацію освітнього процесу, наукову базу, іміджевий, комунікаційний, організаційний та культурно-дозвільний блоки, навчально-методичну базу, фінансово-економічний стан, блок контингенту студентів та емоційну привабливість.

Запропоновано алгоритм динамічного управління брендом ЗВО на ринку освітніх послуг, який складається з восьми етапів: 1) формування позиції ЗВО; 2) визначення відповідності позиції, яка сприймається споживачами, і позиції, яка транслюється ЗВО; 3) формування індивідуальних рис бренду ЗВО; 4) створення атрибутів бренду ЗВО; 5) вибір стратегії розвитку бренду ЗВО; 6) вибір моделі й інструментів управління брендом ЗВО; 7) розроблення і реалізація комплексу маркетингових комунікацій; 8) оцінювання задоволеності споживачів освітніми послугами.

Визначено переваги побудови закладом освітнього бренду.

Перспективи подальших досліджень. Розроблення методичних підходів до формування системи бренду ЗВО фармацевтичного спрямування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Міністерство освіти і науки України. URL: mon.gov.ua
2. Грант Дж. Маніфест інновацій бренда. Как создаются бренды, переориентация рынков и преодоление стереотипов / пер. с англ. А. М. Орешкиной. Москва : Группа ИДТ, 2007. 272 с.
3. Syrett M. The tragedy of advertising commons. 2004. URL: www.marketingprofs.com.
4. Аакера Д., Йохимштайлер Э. Бренд-лидерство: новая концепция брендинга. Москва : ИД Гребенникова, 2003. 433 с.
5. Wasserman T. P&G to explore media other than TV. *Brandsweek*, 2005.
6. Нечаева Е. С., Туркина В. А. Брендинг в системе высшего образования. *Известия Тульского государственного университета. Экономические и юридические науки*. 2013. № 3–1. С. 141–149.
7. Ванюшкина В. В. Бренд высшего профессионального учреждения: особенности формирования и продвижения : автореф. дис. ... канд. экон. наук. Ростов-на-Дону, 2011. 24 с.

8. Краева И. А. Позиционирование бренда ННГУ на рынке образовательных услуг. *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского*. 2007. № 1 (6). С. 35–39.
9. Селоков М. В., Шалыгина Н. П. Бренд-технологии в системе управления высшим учебным заведением. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 5. С. 260.
10. Чернышева Е. К. Методы формирования бренд-системы образовательного учреждения: дис. ... канд. экон. наук. Санкт-Петербург, 2011. 190 с.
11. Хачатурян Н. Р. Формирование бренда регионального высшего учебного заведения (на примере вузов г. Ростова-на-Дону): дис. ... канд. пед. наук. Ростов-на-Дону, 2008. 148 с.
12. Пашкус В. Ю. Активные маркетинговые стратегии на рынке образовательных услуг: бренд российского вуза в современной конкурентной среде. *Стратегический менеджмент*. 2011. № 02 (14). С. 82–88.
13. Беккер Е. Г. Особенности бренда вуза. *Вестник Финансового университета*. 2012. № 2 (68). С. 121–133.
14. Бакасова О. А. Влияние социальных ожиданий студентов в отношении бренда университета на развитие академической мотивации. *Бизнес. Образование. Право. Вестник Волгоградского института бизнеса*. 2016. № 1 (34). С. 264–268. URL: <http://vestnik.volbi.ru/upload/numbers/134/article-134-1596.pdf>.
15. Митрофанова Т. Ю., Кныш В. А. Выбор конкурентной стратегии вуза на основе анализа показателей капитала бренда. *Проблемы современной экономики*. 2010. № 3 (35). С. 398–401.
16. Грошев И., Краснослободцев А. Экономические модели брендинга. *Общество и экономика*. 2013. № 1–2. С. 201–215.
17. Аликперов И. М., Жадько Е. А., Тимохина Г. С. Модель управления брендом образовательной организации. *Экономика и предпринимательство*. 2016. № 11–2 (76). С. 474–477.
18. Иванова З. И., Кофанов А. В., Еленев К. С. Продвижение бренда государственного вуза: от построения модели восприятия бренда до разработки концепта маркетинговых коммуникаций. *Маркетинг и маркетинговые исследования*. 2011. № 1. С. 38–49.
19. Кайгородова Д. А. Бренд вуза: сущность, конкурентные преимущества и концептуальная модель его формирования. *Социогуманитарный вестник*. 2012. № 1 (8). С. 37–41.
20. Скотникова А. В. Бренд-менеджмент как механизм эффективного позиционирования современного отраслевого вуза в конкурентной среде. *Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта*. 2016. № 9 (139). С. 175–181.
21. Лухменева Е. П., Калиева О. М. Особенности формирования и продвижения бренда вуза. *Вестник ОГУ*. 2012. № 13 (149). С. 228–231.
22. Аюпова В. К. Функциональный алгоритм управления брендом образовательных услуг. URL: <https://www.sworld.com.ua/index.php/current-status-and-the-development-of-the-education-c112/11968-c112-008>.
23. Маркетинг образовательных услуг : учебн. пособие / Н. А. Пашкус и др. Санкт-Петербург : Книжный Дом, 2007. 276 с.

REFERENCES

1. Ministry of Education and Science of Ukraine. Available at: mon.gov.ua.
2. Grant, Dzh. (2007). *Brand Innovation Manifesto*. Moscow, 272.
3. Syrett, M. (2004). *The tragedy of advertising commons*. Available at: www.marketingprofs.com.
4. Aakera, D Iokhimshtailer, E. (2003). *Brand Leadership: A New Branding Concept*. Moscow, 433.
5. Wasserman, T. (2005). P&G to explore media other than TV. *Brandsweek*.
6. Nechaeva, E. S., Turkina, V. A. (2013). Branding in higher education. *Bulletin of Tula State University. Economic and legal sciences*, 3-1, 14.
7. Vaniushkina, V. V. (2011). *Brand of a higher professional institution: features of formation and promotion*. Rostov na Donu, 24.
8. Kraeva, I. A. (2007). Brand NNSU brand positioning in the market of educational services. *Bulletin of the Nizhny Novgorod University. N.I. Lobachevsky*, 1 (6), 35.
9. Seliukov, M. V., Shalygina, N. P. (2012). Brand technologies in a higher education institution management system. *Modern problems of science and education*, 5.
10. Chernysheva, E. K. (2011). *Methods of forming a brand system of an educational institution*. St. Petersburg, 190.
11. Khachatryan, N. R. (2008). Formirovanie brenda regionalnogo vysshego uchebnogo zavedeniia (na primere vuzov g. Rostova-na-Donu). *Candidates thesis*. Rostov-na-Donu, 148.
12. Pashkus, V. Yu. (2011). *Stratehicheskii menedzhment*, 02 (14), 84.
13. Bekker, E. H. (2012). *Vestnik Finansovogo universiteta*, 2 (68), 121–133.
14. Bakasova, O. A. (2016). *Biznes. Obrazovanie. Pravo. Vestnik Volgogradskogo instituta biznesa*, 1 (34), 264–268. Available at: <http://vestnik.volbi.ru/upload/numbers/134/article-134-1596.pdf>.
15. Mitrofanova, T. Yu., Knysh, V. A. (2010). *Problemy sovremennoi ekonomiki*, 3 (35), 398–401.
16. Hroshev, I., Krasnoslobodtsev, A. (2013). *Obshchestvo i ekonomika*, 1–2, 201–215.
17. Alikperov, I. M., Zhadko, E. A., Timokhina, H. S. (2016). *Ekonomika i predprinimatelstvo*, 11–2 (76), 474–477.
18. Ivanova, Z. I., Kofanov, A. V., Elenev, K. S. (2011). *Marketing i marketingovye issledovaniia*, 1, 38–49.
19. Kaihorodova, D. A. (2012). *Sotciogumanitarnyi vestnik*, 1 (8), 37–41.
20. Skotnikova, A. V. (2016). *Uchenye zapiski universiteta im. P.F. Lesgafta*, 9 (139), 175–181.
21. Lukhmeneva, E. P., Kalieva, O. M. (2012). *Vestnik OGU*, 13 (149), 228–231.
22. Aiupova, V. K. (n. d.). *Funkcionalnyi algoritm upravleniia brendom obrazovatelnykh uslug*. Available at: <https://www.sworld.com.ua/index.php/current-status-and-the-development-of-the-education-c112/11968-c112-008>.
23. Pashkus, N. A. et al. (2007). *Marketing obrazovatelnykh uslug*. Sankt-Peterburg: Knizhnyi Dom, 276.

Відомості про авторів:

Котвицька А. А., докторка фармац. наук, професорка, ректор Національного фармацевтичного університету Міністерства охорони здоров'я України. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Яковлева О. Ю., помічник ректора, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України.
E-mail: jakovlevaolena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-212X>

Information about authors:

Kotvitska A. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, rector of the National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine . ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Yakovlieva O. Yu., rector's assistant, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-212X>

Сведения об авторах:

Котвицкая А. А., доктор фармац. наук, профессор, ректор Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Яковлева Е. Ю., помощник ректора Национального фармацевтического университета Министерства здравоохранения Украины.
E-mail: jakovlevaolena@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-212X>

Надійшла до редакції 30.06.2021 р.

М. С. Федотова¹, Г. Л. Панфілова², О.В. Цурикова², О. М. Блажівська¹

¹ Буковинський державний медичний університет, Україна

² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Дослідження епідеміології деменції та хвороби Альцгеймера в Україні

На тлі планомірного старіння населення та збільшення тривалості життя проблеми поширення всіх форм деменції, зокрема хвороби Альцгеймера, набувають дедалі більшої актуальності.

Метою роботи стало проведення дослідження епідеміології деменції та хвороби Альцгеймера в Україні.

Матеріали та методи. Матеріалами дослідження були дані Центру психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю МОЗ України за 2015-2019 роки. У науковій розвідці, окрім загальнотеоретичних методів, використано методи епідеміологічних досліджень.

Результати та їх обговорення. Виявлено, що з 2018 р. в Україні збільшилися показники захворюваності на всі розлади психіки (4,0 %), зокрема на органічні ураження із симптоматичними проявами порушень когнітивних функцій (2,0 %), на всі форми деменції (6,0 %), судинну деменцію та хворобу Альцгеймера (по 9,0 %). У структурі деменцій домінує судинна форма (62,59 %), а хвороба Альцгеймера з 2015 р. характеризується планомірним зростанням питомої ваги з 7,0 % до 12,0 %. Середній показник поширеності деменції в Україні дорівнював 99,72, а хвороби Альцгеймера – 5,34 особи на 100 тис. населення. Виявлено значне коливання показників поширеності деменції та хвороби Альцгеймера в різних регіонах країни. Так, в областях України зазначені показники відрізнялись у 6 і більше разів. Найвищі показники поширеності деменції спостерігали в 7 областях (Вінницька, Донецька, Запорізька, Житомирська, Харківська, Черкаська та Чернігівська) та м. Києві, а хвороби Альцгеймера – у 3-х областях (Запорізька, Херсонська, Чернігівська) та м. Києві.

Висновки. Доведено необхідність впровадження ефективної системи фіксації та моніторингу випадків усіх форм деменції, зокрема хвороби Альцгеймера. Це формує підґрунтя для розроблення моделей раціонального розподілу ресурсів охорони здоров'я з метою ефективного лікування та соціальної реабілітації зазначених груп хворих в Україні.

Ключові слова: деменція; судинна деменція; хвороба Альцгеймера; система охорони здоров'я; нейродегенеративні патології

M. S. Fedotova¹, H. L. Panfilova², O. V. Tsurikova², O. M. Blazhievskaya¹

¹ Bukovinian State Medical University, Ukraine

² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

The study of epidemiology of dementia and Alzheimer's disease in Ukraine

Against the background of systematic aging of the population and increase in life expectancy the problems of the spread of all forms of dementia, including Alzheimer's disease, are becoming increasingly important.

Aim. To study epidemiology of dementia and Alzheimer's disease in Ukraine.

Materials and methods. Data from the Center for Mental Health and Monitoring of Drugs and Alcohol of the Ministry of Health of Ukraine for 2015-2019 were studied. In the research, in addition to general theoretical methods, methods of epidemiological studies were also used.

Results and discussion. It has been found that since 2018 in Ukraine, the incidence rates of all mental disorders (4.0 %) increased, including organic lesions with symptomatic manifestations of cognitive impairment (2.0 %), all forms of dementia (6.0 %), vascular dementia and Alzheimer's disease (9.0 % each). The structure of dementia is dominated by vascular forms of dementia (62.59 %), while Alzheimer's disease has been characterized since 2015 by a systematic increase in the proportion (%) from 7.0 % to 12.0 %. The average prevalence of dementia in Ukraine is 99.72, and Alzheimer's disease is 5.34 per 100 thousand population. A significant fluctuation in the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in different regions of the country has been proven. Thus, in the regions of the country, these indicators differed by 6 or more times. The highest prevalence rates of dementia were observed in 7 regions (Vinnytsia, Donetsk, Zaporizhia, Zhytomyr, Kharkiv, Cherkasy and Chernihiv regions) and Kyiv, and for Alzheimer's disease – in 3 regions (Zaporizhia, Kherson, Chernihiv) and Kyiv.

Conclusions. It is necessary to introduce an effective system for recording and monitoring cases of all forms of dementia, including Alzheimer's disease. This will form the basis for the development of models for the rational distribution of healthcare resources for the effective treatment and social rehabilitation of these groups of patients in Ukraine.

Key words: dementia; vascular dementia; Alzheimer's disease; healthcare system; neurodegenerative pathologies

М. С. Федотова¹, А. Л. Панфилова², О. В. Цурикова², О. М. Блажиевская¹

¹ Буковинский государственный медицинский университет, Украина

² Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Исследование эпидемиологии деменции и болезни Альцгеймера в Украине

На фоне планомерного старения населения и увеличения продолжительности жизни проблемы распространения всех форм деменции, в т. ч. болезни Альцгеймера, приобретают все большую актуальность.

Целью работы стало проведение исследования эпидемиологии деменции и болезни Альцгеймера в Украине.

Материалы и методы. Материалом исследования были данные Центра психического здоровья и мониторинга наркотиков и алкоголя МЗ Украины за 2015-2019 годы. В работе, кроме общетеоретических методов, использованы и методы эпидемиологических исследований.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что с 2018 г. в Украине увеличились показатели заболеваемости всеми расстройствами психики (4,0 %), в т. ч. органическими поражениями с симптоматическими проявлениями нарушений когнитивных функций (2,0 %), всеми формами деменции (6,0 %), сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера (по 9,0 %). В структуре деменции доминируют сосудистые формы (62,59 %), а болезнь Альцгеймера характеризуется с 2015 г. планомерным ростом удельного веса с 7,0 % до 12,0 %. Средний показатель распространенности деменции в Украине составлял 99,72, а болезни Альцгеймера – 5,34 человека на 100 тыс. населения. Доказано значительное колебание показателей распространенности деменции и болезни Альцгеймера по разным регионам страны. Так, по областям Украины эти показатели отличались в 6 и более раз. Самые высокие показатели распространенности деменции наблюдались в 7 областях (Винницкая, Донецкая, Запорожская, Житомирская, Киевская, Черкасская, Черниговская) и г. Киеве, а болезни Альцгеймера – в 3-х областях (Запорожская, Херсонская, Черниговская) и г. Киеве.

Выводы. Доказана необходимость внедрения эффективной системы фиксации и мониторинга случаев всех форм деменции, в т. ч. болезни Альцгеймера. Это позволит сформировать основу для разработки моделей рационального распределения ресурсов здравоохранения для эффективного лечения и социальной реабилитации указанных групп больных в Украине.

Ключевые слова: деменция; сосудистая деменция; болезнь Альцгеймера; система здравоохранения; нейродегенеративные патологии

Вступ. Деменція становить собою фінальну стадію когнітивних порушень, що характеризується групою симптомів, із яких найбільш помітними є порушення пам'яті та соціальних здібностей [1-3]. За даними статистики, у 2019 році на деменцію у світі страждали близько 50 мільйонів людей, а щороку виявляють майже 10 мільйонів нових випадків, і цей показник має потроїтися до 2050 року [4, 5]. Попри покращення якості надання медичної допомоги та фармацевтичного забезпечення населенню, у більшості країн із високого соціально-економічним розвитком став поступово зростати серед населення рівень деменції – загрозливого нейродегенеративного захворювання. Так, наприклад, у країнах Європейського Союзу (ЄС) ще 2001 року показник поширеності деменції дорівнював 7,7 млн осіб, а за даними прогнозів, 2040 року очікується зростання кількості хворих на деменцію до 16 млн [6-8].

На тлі планомерного старіння населення та поступового збільшення тривалості життя в економічно розвинутих країнах деменція поступово перейшла із низки проблем медичного характеру до питань соціального значення, що потребують негайного розв'язання. Як свідчать дані спеціальної літератури, ще наприкінці минулого століття питання збільшення кількості випадків деменції в популяції не перебувало в центрі уваги науковців як актуальна проблема сталого розвитку суспільства в умовах підвищення вимог населення до якості життя [9-12]. Деменція є основною причиною інвалідності серед літніх людей, а її наслідки негативно впливають не лише на життя пацієнтів, а й на якість життя їхніх опікунів та родин. За оцінками фахівців, до 2030 р. у світі витрати суспільства, спрямовані на догляд та ліку-

вання хворих на деменцію, можуть збільшитися до 2 трлн дол. США [13-15]. У структурі деменції найбільш поширеною формою є хвороба Альцгеймера (ХА). Так, за даними Асоціації хвороби Альцгеймера (Alzheimer's Association), зазначене неврологічне захворювання складає 60-80 % від усіх випадків деменції [14, 16].

На жаль, в Україні систему моніторингу основних епідеміологічних показників захворюваності та поширеності деменції почали запроваджувати лише в останні декілька років. Проведення безперервного епідеміологічного моніторингу стану захворюваності на основні психічні й поведінкові розлади дозволяє оцінити і спрогнозувати необхідні витрати, які можуть бути спрямовані на медичне та фармацевтичне забезпечення хворих на деменцію, зокрема й на хворобу Альцгеймера. Лікування та соціальна реабілітація хворих на деменцію є високоартісним процесом, який потребує впровадження певних моделей раціонального розподілу обмежених ресурсів охорони здоров'я, що повинні ґрунтуватися на результатах аналізу відповідних епідеміологічних показників. Насамперед результати зазначених досліджень можуть бути використані у плануванні прямих і непрямих витрат, пов'язаних не лише з наданням хворим на деменцію кваліфікованої патогенетичної, симптоматичної, паліативної допомоги, а й із соціальною реабілітацією і патронажем пацієнтів і членів їхніх родин та опікунів. Усе викладене й зумовлює необхідність проведення досліджень з аналізу епідеміологічної ситуації з деменції в Україні за динамікою років.

Питання підвищення ефективності соціальної адаптації та надання медичної допомоги хворим на деменцію є предметом вивчення як вітчизняних,

так і закордонних учених [1, 3, 5, 7, 8, 13, 16]. На жаль, сьогодні ця патологія є невиліковною, а основна допомога хворим спрямована на зниження негативних наслідків симптомів порушення когнітивних функцій та соціальної дезадаптації [4, 6, 10, 11, 18, 19]. Із цим препарати, які використовують у лікуванні симптомів, на світовому фармацевтичному ринку постають однією з найперспективніших за темпами зростання групою ліків [20]. Так, обсяг продажу препаратів для лікування хвороби Альцгеймера та помірного когнітивного порушення у 2018 р. дорівнював 2,2 млрд дол. США на 8 основних фармацевтичних ринках (США, Франція, Німеччина, Італія, Іспанія, Великобританія, Японія та Китай). Відповідно до даних аналітичної компанії GlobalData, у 2028 р. обсяг цього ринку збільшиться до 12,9 млрд дол. за середньорічного темпу зростання 19,3 % [20]. Як свідчать дані звіту «Alzheimer's Disease — Global Drug Forecast and Market Analysis to 2028», таке зростання обсягів продажу зумовлено не лише збільшенням кількості хворих на ХА та помірні когнітивні порушення, а й поширенням нових видів терапії з використанням таких препаратів, як адуканумаб компанії «Biogen», BAN-2401 компанії «Eisai» та гантенерумаб компанії «Roche». 3-поміж цих препаратів найбільші обсяги продажу матиме адуканумаб компанії «Biogen» [20].

Проведений аналіз спеціальної літератури дозволяє стверджувати про недостатність робіт, у яких розглянуто питання епідеміології деменції та ХА в Україні за динамікою років і в розрізі її адміністративно-територіального розподілу.

Метою наукової розвідки стало дослідження епідеміології деменції, зокрема ХА, в Україні загалом та в її адміністративно-територіальних одиницях за динамікою років.

Матеріали та методи. Предметом досліджень стали дані форми звітності № 10 «Звіт про захворювання осіб з розладами психіки та поведінки за 2015-2017 роки» та зведена форма № 10 «Звіт щодо надання психіатричної допомоги населенню за 2018-2019 роки» Державної установи (ДУ) «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю Міністерства охорони здоров'я України». Для аналізу було обрано дані захворюваності та поширеності деменції усіх форм (F00 – F03 за МКБ-10), тобто деменції при ХА (F00), судинної деменції (F01), деменції при інших хворобах (F02) та неуточненої деменції (F03).

У роботі використано історичний, аналітико-порівняльний, системний, логічний, гіпотетико-дедуктивний, графічний методи наукового пошуку, а також методи епідеміологічного аналізу як важливого етапу проведення організаційно-економічних досліджень у медицині та фармації. Аналіз динаміки змін показників захворюваності й поширеності деменції та ХА здійснювали за допомогою ланцюгових і базисних (щодо даних 2015 р.) коефіцієнтів (к) зростання/зниження. Ранжування регіонів країни на чотири групи (низького, середнього, високого та дуже високого рівня) відповідно до середніх значень поширеності всіх форм деменції, зокрема і ХА, здійснювали

за рівними інтервалами. Крок інтервалу обчислювали за даними варіаційного розмаху (max–min) та кількості обраних груп розподілу (N = 4,0) [21, 22]. Необхідне оброблення статистичних даних виконували за допомогою стандартного пакету аналізу (StatSoft's statistical package. Inc. (2017), STATISTICA version 12.0 and Excel spreadsheet), а значення p було в межах допускних статистичних значень (p < 0,05).

Результати та їх обговорення. Результати проведеного аналізу захворюваності населення України на порушення когнітивних функцій за 2015-2019 рр. наведено в табл. 1. Звертає на себе увагу збільшення з 2018 року показників захворюваності на всі розлади психіки, зокрема на деменцію та всі її види.

Так, усі розлади психіки збільшилися проти даних попереднього періоду на 4,0%, з них: органічні ураження із симптоматичними проявами порушень когнітивних функцій – на 2,0 %, а всіх форм деменції – на 6,0 %. Найвищі ланцюгові темпи зростання у 2018 р. мали показники захворюваності населення на судинну деменцію та ХА (по 9,0 % відповідно). Загрозливим, з медико-соціального погляду, є факт значного зростання (на 28 %) показників захворюваності населення країни на ХА у 2019 р. Результати структурного аналізу показників захворюваності населення на деменцію дозволяють стверджувати, що безумовне домінування відповідно до років має судинна форма деменції. Так, питома вага цієї форми деменції коливалась від 60,22 % (2019 р.) до 64,76 % (2018 р.). За 2015-2019 рр. середнє значення питомої ваги судинної форми деменції дорівнювало 62,59 %. Своєю чергою питома вага ХА в структурі деменції коливалась у діапазоні значень від 7,18 % (2015 р.) до 11,35 % (2019 р.). Характерною рисою динаміки змін показників захворюваності на ХА в Україні впродовж 2015-2019 рр. є планомірне зростання питомої ваги зазначеної патології в загальній кількості хворих на деменцію.

З огляду на різний рівень фінансових витрат у разі надання хворим із нейродегенеративними патологіями амбулаторної та стаціонарної медичної допомоги і відповідного фармацевтичного забезпечення логічним є проведення наступного етапу наших досліджень. Так, було проаналізовано структурні зрушення показників захворюваності щодо амбулаторних та стаціонарних хворих на різні форми деменції упродовж 2015-2019 рр. Результати досліджень наведено на рис. 1-2.

Як бачимо, у структурі показників захворюваності в разі надання хворим амбулаторної та стаціонарної допомоги провідні позиції посідає судинна деменція. Варто зазначити, що в структурі пацієнтів, яким було надано медичну та фармацевтичну допомогу в амбулаторних умовах, питома вага хворих на судинну деменцію була вищою (коливання показника складало від 68,0 % до 72,0 %) проти аналогічних даних групи стаціонарних хворих (54,0-62,0 %). Середнє значення питомої ваги судинних деменцій групи амбулаторних хворих дорівнювало 70,6 %, а групи стаціонарних хворих – 56,8 %. Аналогічні значення ХА

Таблиця 1

Аналіз показників захворюваності деменції в Україні за динамікою років

Показник захворюваності, кількість хворих:				
2015	2016	2017	2018	2019
1.Загально розлади психіки:				
265114	255255	247247	256314	258072
Ланцюгові коефіцієнти (k_s) зниження/зростання				
	0,96	0,97	1,04	1,01
1.2.Зокрема органічні ураження із симптоматичними проявами порушень когнітивних функцій:				
79944	77128	75208	76478	75953
Ланцюгові коефіцієнти (k_s) зниження/зростання				
	0,96	0,98	1,02	0,99
1.2.1. З них деменція, усі форми:				
15304	13923	13380	14249	13812
Ланцюгові коефіцієнти (k_s) зниження/зростання				
	0,91	0,96	1,06	0,97
1.2.1.1. Деменція при ХА:				
1099	1118	1121	1227	1568
Ланцюгові коефіцієнти (k_s) зниження/зростання				
	1,02	1,00	1,09	1,28
1.2.1.2. Судинна деменція				
9358	8807	8502	9227	8317
Ланцюгові коефіцієнти (k_s) зниження/зростання				
	0,94	0,97	1,09	0,90

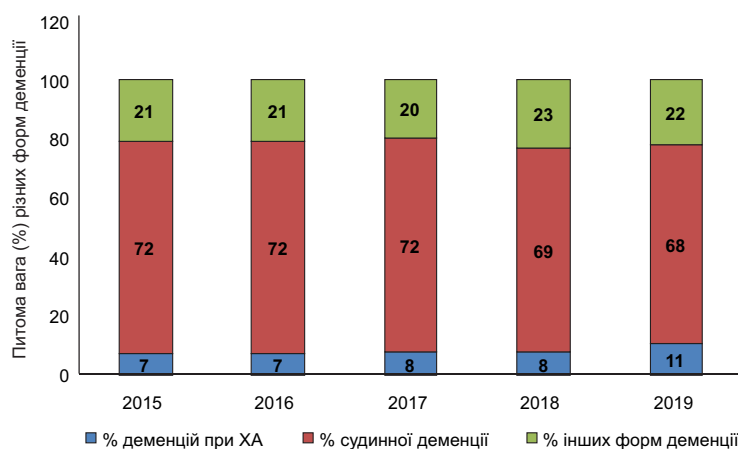


Рис. 1. Аналіз структурних зрушень різних видів деменції в Україні в разі надання хворим амбулаторної допомоги впродовж 2015-2019 рр.

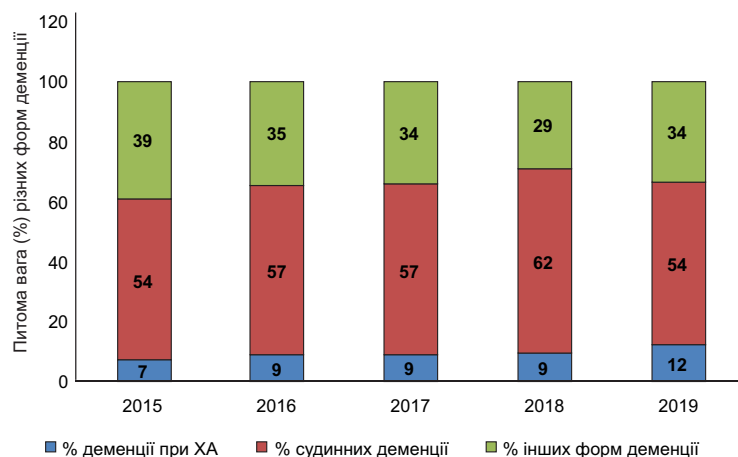


Рис. 2. Динаміка структурних зрушень різних видів деменції в Україні в разі надання хворим стаціонарної допомоги впродовж 2015-2019 рр.



Рис. 3. Аналіз середніх показників поширеності деменції за регіонами України

дорівнювали 8,2 % та 9,2 % відповідно. Тобто можна стверджувати, що основні фінансові витрати, які можуть мати родини хворих на деменцію, пов'язані саме з організацією надання цим хворим допомоги в домашніх умовах. Необхідно також зазначити наявність стійкої тенденції до планомірного збільшення питомої ваги в структурі деменції ХА. Так, у разі надання амбулаторної допомоги цей показник у період з 2015 р. до 2019 р. збільшився з 7,0 % до 11,0 %, а в групі стаціонарних хворих – з 7,0 % до 12,0 %. Цей факт потребує подальшого розгляду. Особливо з приводу підвищення рівня обізнаності лікарів щодо нових методів діагностики цього загрозливого для суспільства нейродегенеративного захворювання, яке зумовлює значні фінансові наслідки для родин цих хворих та системи охорони здоров'я загалом [17-19].

З огляду на значні відмінності у рівнях і доходу мешканців різних областей країни, і соціально-економічного розвитку окремих її регіонів видається перспек-

тивним проведення структурного аналізу показників поширеності деменції та ХА відповідно до адміністративно-територіального розподілу України. На попередньому етапі досліджень було розраховано середні показники поширеності захворювань на деменцію та ХА за 2015-2019 рр. (на 100 тис. населення). Дані аналізу зазначених показників подано на рис. 3-4.

Середній показник поширеності деменції в Україні дорівнював 99,72 особи на 100 тис. населення, а хвороби Альцгеймера – 5,34 особи на 100 тис. населення. Варто зазначити, що середній показник поширеності деменції за регіонами коливається в значному діапазоні значень – від 34,31 у Львівській області до 203,38 у Донецькій області. Як бачимо, ці показники в Донецькій та, наприклад, у Запорізькій областях були в 6 разів вищими, ніж у Львівській області.

Розраховані середні показники поширеності хвороби Альцгеймера коливались у діапазоні значень від 2,07 (Закарпатська область) до 14,04 (Херсонська область)



Рис. 4. Результати аналізу середніх значень поширеності ХА за різними регіонами України

випадків на 100 тис. населення, тобто дані між зазначеними регіонами відрізнялись у 6,8 раза. Отже, можна стверджувати, що показники поширеності ХА, як і деменції, у різних регіонах країни відрізнялись істотно. Вважаємо, що це питання потребує подальшого розгляду, зокрема щодо організації та порядку фіксації нових випадків і поширеності всіх форм деменції, а також надання хворим амбулаторної допомоги.

Далі за середнім показником поширеності деменції та ХА всі регіони країни було ранжовано на 4 групи (низького, середнього, високого та дуже високого рівня поширеності патологій) за рівними інтервалами (табл. 2). З огляду на показники з критично високими значеннями поширеності (деменції – Донецька, Запорізька; ХА – Херсонська, Запорізька) певні регіони апріорі було зараховано до складу IV групи аналізу. Як бачимо за даними таблиці, до групи з низьким рівнем поширеності всіх форм деменції належать 3 регіони країни, до групи з середнім та високим рівнями – 7 регіонів відповідно. Групу з дуже високим рівнем поширеності всіх форм деменцій складають 7 областей (Вінницька, Донецька, Запорізька, Житомирська, Харківська, Черкаська, Чернігівська) та м. Київ.

Відповідно до ранжування регіонів країни щодо показників поширеності ХА до групи з низькими

епідеміологічними даними належать 8 регіонів, з середніми – 9, а до груп з високим та дуже високим значенням епідеміологічних показників – по 4 регіони. Звертає на себе увагу той факт, що Запорізька та Чернігівська області, а також м. Київ присутні в групах з дуже високим рівнем епідеміологічних показників як щодо всіх форм деменції, так і ХА.

Загалом, до групи з дуже високим рівнем поширеності всіх форм деменції зараховано 32,0 % від загальної кількості адміністративно-територіальних одиниць країни (25 регіонів, або 100,0 %), а до такої ж групи поширеності ХА – вдвічі менше, тобто 16,0 %.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Систематизуючи результати проведених досліджень за різними групами епідеміологічних показників усіх форм деменції, зокрема ХА, в Україні за динамікою років, можемо стверджувати про таке. Занепокоєння викликає факт збільшення показників захворюваності на всі форми деменції та ХА, що спостерігається з 2018 р. Доведено, що з 2015 р. на тлі безумовного домінування судинної форми деменції поступово збільшується питома вага ХА. Середнє значення питомої ваги ХА в структурі всіх форм деменцій в Україні не відповідає даним, наведеним у закордонній літературі. Зазначений факт свідчить про відсутність

Таблиця 2

Результати ранжування регіонів країни за показниками поширеності деменції, зокрема хвороби Альцгеймера

Розподіл регіонів країни за показником поширеності деменції (на 100 тис. населення)			
I група «Низький рівень поширеності»	II група «Середній рівень поширеності»	III група «Високий рівень поширеності»	IV група «Дуже високий рівень поширеності»
Волинська	Дніпропетровська	Київська	Вінницька
Львівська	Івано-Франківська	Кіровоградська	Донецька*
Тернопільська	Чернівецька	Луганська	Житомирська
3 регіони	Рівненська	Одеська	Запорізька*
	Сумська	Полтавська	Харківська
	Закарпатська	Херсонська	Черкаська
	Миколаївська	Хмельницька	Чернігівська
			м. Київ
	7 регіонів	7 регіонів	8 регіонів
Розподіл регіонів країни за показником поширеності хвороби Альцгеймера (на 100 тис. населення)			
Волинська	Вінницька	Хмельницька	Чернігівська
Дніпропетровська	Донецька	Черкаська	Херсонська*
Закарпатська	Житомирська	Чернівецька	Запорізька*
Івано-Франківська	Київська	Львівська	м. Київ
Кіровоградська	Луганська		
Рівненська	Миколаївська		
Тернопільська	Одеська		
Харківська	Полтавська		
	Сумська		
8 регіонів	9 регіонів	4 регіони	4 регіони

Примітка: * – з огляду на високі значення показників поширеності патологій зазначені регіони було апріорі зараховано до IV групи.

єдиного підходу до діагностики ХА та наявність проблеми моніторингу випадків нейродегенеративних уражень із симптоматичними проявами порушень когнітивних функцій у пацієнтів похилого віку. На нашу думку, одним із наслідків комплексу зазначених проблем є значний діапазон у коливанні показників поширеності всіх форм деменцій та ХА в різних регіонах країни. Так, ці показники відрізняються один від одного у 6 та вище разів. З огляду на наведене вище постає перспективним розроблення заходів моніторингу випадків деменції, що його варто виконувати спільно з соціальними службами країни, які здійсню-

ють патронаж окреслених груп населення та хворих. Проблему розроблення та впровадження ефективної системи моніторингу всіх форм деменції, зокрема ХА, загалом у країні та в розрізі її адміністративно-територіального розподілу необхідно розглядати насамперед як актуальне медико-соціальне питання, що потребує негайного розв'язання з огляду на зростання кількості таких хворих та ті економічні збитки, що їх зазнає держава в результаті надання відповідної паліативної допомоги та забезпечення адекватного соціального патронату.

Конфлікт інтересів: відсутній

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Effectiveness of educational interventions in improving detection and management of dementia in primary care: a cluster randomised controlled study / M. Downs et al. *British Medical Journal*. 2006. № 332. P. 692–669. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7543.692/>.
2. Everyday impact of cognitive interventions in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / M. J. Chandler et al. *Neuropsychology Review*. 2016. Vol. 26, Iss. 3. P. 225–251. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9330-4>.
3. Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis / D. Fitzpatrick-Lewis et al. *CMAJ Open*. 2015. Vol. 3, Iss. 4. P. 419–427. DOI: <https://doi.org/10.9778/cmajo.20150057>.
4. Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis / A. T. Bakre et al. *Public Health Nutrition*. 2018. Vol. 21, Iss. 10. P. 1921–1932. DOI: <https://doi.org/10.1017/S136898001800037X>.
5. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis / C. Balion et al. *Neurology*. 2012. Vol. 79, Iss. 13. P. 1397–1405. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c197f>.
6. Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: an overview of systematic reviews / J. Ilomaki et al. *Current Clinical Pharmacology*. 2015. Vol. 10, Iss. 3. P. 204–212. DOI: <https://doi.org/10.2174/157488471003150820145539>.
7. Dementia prevention, intervention, and care / G. Livingston et al. *Lancet*. 2017. Vol. 390, Iss. 10113. P. 2673–2734. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
8. Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies / L. Y. Di Marco et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014. Vol. 42, Iss. 1. P. 119–135. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-132225>.
9. Physical activity: a viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults / P. J. Gallaway et al. *Brain Sciences*. 2017. Vol. 7, Iss. 2. P. 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci7020022>.
10. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. *Lancet Neurology*. 2017. Vol. 16, Iss. 11. P. 877–897. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
11. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease / N. Geifman et al. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2017. Vol. 9, Iss. 10. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0237-y>.
12. Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies / E. Albanese et al. *Alzheimer's & Dementia*. 2017. Vol. 8. P. 165–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>.
13. Coelho de Amorim J. S., Salla S., Trelha C. S. Factors associated with work ability in the elderly: systematic review. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2014. Vol. 17, Iss. 4. P. 830–841. DOI: <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040003>.
14. Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia / A. Areosa Sastre et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 6, Iss. 6. CD003804. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003804.pub2>.
15. Designing an internet-based multidomain intervention for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment in older adults: the HATICE Trial / M. Barbera et al. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018. Vol. 62, Iss. 2. P. 649–663. DOI: <https://doi.org/10.3233/JAD-170858>.
16. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis / P. S. Barreto et al. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*. 2018. Vol. 73, Iss. 11. P. 1504–1511. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx234>.
17. Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease / G. A. Dowling et al. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005. Vol. 20. P. 738–743. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.1352>.
18. Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE Randomized Trial / K. M. Sink et al. *JAMA*. 2015. Vol. 314, Iss. 8. P. 781–790. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9617>.
19. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data / S. Norton et al. *The Lancet Neurology*. 2014. Vol. 13, Iss. 8. P. 788–794. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X).
20. Обсяг ринку препаратів для лікування хвороби Альцгеймера сягне 12,9 млрд дол. США у 2028 р. *Щотижневик «Аптека»*. 2020. № 5. С. 42. URL: <https://www.apтека.ua/article/552579>.
21. Handbook of Medical Statistics / ed. by Ji-Qian Fang. China : Sun Yat-Sen University. 2017.
22. Четыркин Е. М. Статистические методы прогнозирования. Москва : Статистика, 2010. 199 с.

REFERENCES

1. Downs, M, Turner, S, Bryans, M, Wilcock, J., Keady, J., Levin, E. et al. (2006). Effectiveness of educational interventions in improving detection and management of dementia in primary care: a cluster randomised controlled study. *British Medical Journal*, 332, 692–669. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.332.7543.692/>.
2. Chandler, M. J., Parks, A. C., Marsiske, M., Rotblatt, L. J., Smith, G. E. (2016). Everyday impact of cognitive interventions in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 26 (3), 225–251. doi: <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9330-4>.
3. Fitzpatrick-Lewis, D, Warren, R, Ali, M.U., Sherifali, D., Raina, P. (2015). Treatment for mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*, 3 (4), 419–427.
4. Bakre, A. T., Chen, R., Khutan, R., Wie, L., Smith, T., Qin, G. et al. (2018). Association between fish consumption and risk of dementia: a new study from China and a systematic literature review and meta-analysis. *Public Health Nutrition*, 1 (10), 921–1932. doi: <https://doi.org/10.1017/S136898001800037X>.
5. Balion, C., Griffith, L. E., Striffler, L., Henderson, M., Patterson, C., Heckman, G. et al. (2012). Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 79 (13), 1397–1405. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c197f>.
6. Ilomaki, J., Jokanovic, N., Tan, E. C. K., Lönnroos, E. (2015). Alcohol consumption, dementia and cognitive decline: an overview of systematic reviews. *Current Clinical Pharmacology*, 10 (3), 204–212. doi: <https://doi.org/10.2174/157488471003150820145539>.
7. Livingston, G., Sommerlad, A., Orgeta, V., Costafreda, S. G., Huntley, J., Ames, D. et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 390 (10113), 2673–2734. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31363-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31363-6).
8. Di Marco, L. Y., Marzo, A., Muñoz-Ruiz, M., Ikram, M. A., Kivipelto, M., Ruefenacht, D. et al. (2014). Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 42(1), 119–135. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-132225>.
9. Gallaway, P.J., Miyake, H., Buchowski, M.S., Shimada, M., Yoshitake, Y., Kim, A.S. et al. (2017). Physical activity: a viable way to reduce the risks of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and vascular dementia in older adults. *Brain Sciences*, 7 (2), 22. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci7020022>.
10. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. (2017). *Lancet Neurology*, 16 (11), 877–897. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30299-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30299-5).
11. Geifman, N., Brinton, R. D., Kennedy, R. E., Schneider, L. S., Butte, A. J. (2017). Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 9 (10), 1. doi: <https://doi.org/10.1186/s13195-017-0237-y>.
12. Albanese, E., Launer, L. J., Egger, M., Prince, M. J., Giannakopoulos, P., Wolters, F. J. et al. (2017). Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 165–178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>.
13. Amorim, J. S., Salla, S., Trelha, C. S. (2014). Coelho de Amorim J. S., Salla S., Trelha C. S. Factors associated with work ability in the elderly: systematic review. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 17 (4), 830–841. doi: <https://doi.org/10.1590/1809-4503201400040003>.
14. Areosa, S. A., Vernooij, R.W., Gonzalez-Colaco, H. M., Martinez, G. (2017). Effect of the treatment of Type 2 diabetes mellitus on the development of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6 (6), CD003804. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003804.pub2>.
15. Barbera, M., Mangialasche, F., Jongstra, S, Guillemon, J., Ngandu, T., Beishuizen, C. et al. (2018). Designing an internet-based multi-domain intervention for the prevention of cardiovascular disease and cognitive impairment in older adults: the HATICE Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62 (2), 649–663. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-170858>.
16. Barreto, P. S., Demougeot, L., Vellas, B., Rolland, Y. (2018). Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences & Medical Sciences*, 73 (11), 1504–1511. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx234>.
17. Dowling, G. A., Mastick, J., Hubbard, E. M. et al. (2005). Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 738–743. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.1352>.
18. Sink, K. M., Espeland, M. A., Castro, C. M. et al. (2015). Effect of a 24-month physical activity intervention vs health education on cognitive outcomes in sedentary older adults: the LIFE Randomized Trial. *JAMA*, 314 (8), 781-790. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.9617>.
19. Norton, S., Matthews, F. E., Barnes, D. E., Yaffe, K., Brayne, C. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neuro*, 13 (8), 788–794. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X).
20. Obsiah rynku preparativ dlia likuvannia khvoroby Altsheimera siahne 12,9 mlrd dol. SShA u 2028 r. (2020). *Shchotyzhnevyyk «Apteka»*, 5, 42. Available at: <https://www.apteka.ua/article/552579>.
21. Fang, J.-Q. (Ed.). (2017). *Handbook of Medical Statistics*. China: Sun Yat-Sen University.
22. Chetyrkin, E. M. (2010). *Statisticheskie metody prohozirovaniia*. Moscow: Statistika, 199.

Відомості про авторів:

Федотова М. С., асистентка кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет.

E-mail: fedotova.maryna@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6194-1176>

Панфілова Г. Л., докторка фармац. наук, професорка кафедри організації та економіки фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: panf-al@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

Цурикова О. В., кандидатка фармац. наук, асистентка кафедри управління, економіки та забезпечення якості в фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: zurikova2008@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3626-9728>

Блажієвська О. М., асистентка кафедри фармації, Буковинський державний медичний університет.

E-mail: olesyablazh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8033-9773>

Information about authors:

Fedotova M. S., teaching assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University.

E-mail: fedotova.maryna@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6194-1176>

Panfilova H. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: panf-al@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

Tsurikova O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: zurikova2008@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3626-9728>

Blazhiiivska O. M., teaching assistant of the Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University.

E-mail: olesyablazh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8033-9773>

Сведения об авторах:

Федотова М. С., ассистент кафедры фармации, Буковинский государственный медицинский университет.

E-mail: fedotova.maryna@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6194-1176>

Панфилова А. Л., доктор фармац. наук, профессор кафедры организации и экономики фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: panf-al@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

Цурикова О. В., кандидат фармац. наук, ассистент кафедры управления, экономики и обеспечения качества в фармации, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: zurikova2008@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3626-9728>

Блажиевская О. М., ассистент кафедры фармации, Буковинский государственный медицинский университет.

E-mail: olesyablazh@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8033-9773>

Надійшла до редакції 26.06.2021 р.

УДК:615.1/.37:616.921.5(477)

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.51>В. С. Злагода¹, Т. І. Івко¹, Т. А. Германюк¹, Л. О. Бобрицька²¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна² Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Маркетинговий аналіз протигрипозних вакцин в Україні

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) мають високу поширеність, що особливо небезпечно в період пандемії COVID-19. Найбільш ефективним засобом профілактики грипу є вакцинація.

Метою дослідження є маркетинговий аналіз зареєстрованих в Україні вакцин.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження стали дані Державного реєстру лікарських засобів України за 2020 р., інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та ГРВІ Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України, задекларовані оптово-відпускні ціни на вакцини в Україні станом на грудень 2020 р. Методи дослідження: частотний та описовий аналізи.

Результати та їх обговорення. У результаті аналізу АТС-класифікації вакцин та їх присутності на фармацевтичному ринку України виявлено наявність групи J07B B – вірусні вакцини проти грипу. Частотний аналіз дозволив з'ясувати, що 2020 року було закуплено 665 000 доз вакцин 4 торгових назв (ТН). Усі вони іноземного виробництва, зокрема Франції, Нідерландів, Великобританії, Кореї. Серед закуплених вакцин 75 % складають вакцини французького виробництва. Визначено, що вартість 1 дози вакцини коливається від 185,00 до 249,69 грн. З'ясовано, що за досліджуваний період (2016-2020 рр.) кількість закуплених доз вакцин зросла у 190 раз, а вакцинація населення – на 123 %, тобто з 106683 до 238079 осіб.

Висновки. У результаті проведеного дослідження з'ясовано, що на фармацевтичному ринку України в епідемічний сезон 2020-2021 рр. були представлені вакцини від грипу лише іноземного виробництва. Вартість 1 дози протигрипозних вакцин коливалась від 185,00 до 249,69 грн.

Ключові слова: грип; вакцина; фармацевтичний ринок України; маркетинговий аналіз

V. S. Zlahoda¹, T. I. Ivko¹, T. A. Germanyuk¹, L. O. Bobrytska²¹ National Pirogov Memorial Medical University Vinnytsya, Ukraine² National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Marketing analysis of influenza vaccines in Ukraine

Acute respiratory viral infections (ARVI) are highly prevalent, and it is especially dangerous during the COVID-19 pandemic. The most effective way to prevent the ARVI is vaccination.

Aim. To analyze the pharmaceutical market of vaccines registered in Ukraine.

Material and methods. The material of the study was data of the State Register of Medicines of Ukraine 2020, information on the results of the epidemic season of influenza and ARVI of the Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine, declared wholesale prices for vaccines in Ukraine in December 2020. The methods of frequency and descriptive analysis were used.

Results and discussion. As a result of the structural analysis of ATC classification it was found that viral vaccines against influenza of J07B B group were presented at the pharmaceutical market. The frequency analysis revealed that there were 665.000 doses of vaccines of 4 trade names at the pharmaceutical market of Ukraine in 2020, all of them were of foreign production from France, the Netherlands, Great Britain, Korea. Among the vaccines purchased, 75 % were French-made vaccines. The cost of one vaccine dose ranged from 185.00 to 249.69 UAH. It was found that the number of vaccine doses purchased for the population during the study period (2016-2020) increased in 190 times. The population vaccination increased from 106683 to 238079 people, i.e. by 123 %.

Conclusions. As a result of the research conducted it was found that in 2020-2021 there were 4 trade names of foreign vaccines at the pharmaceutical market of Ukraine. The cost of one dose of vaccines ranged from 185.00 to 249.69 UAH.

Key words: acute respiratory viral infections; vaccine; pharmaceutical market of Ukraine; marketing analysis

В. С. Злагода¹, Т. І. Івко¹, Т. А. Германюк¹, Л. А. Бобрицька²¹ Винницький національний медичний університет імені Н. І. Пирогова, Україна² Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохранения Украины

Маркетинговий аналіз протигрипозних вакцин в Україні

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) имеют высокую распространённость, что особенно опасно в период пандемии COVID-19. Наиболее эффективным средством профилактики гриппа является вакцинация.

Цель исследования – маркетинговий аналіз зареєстрованих в Україні вакцин.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалом дослідження стали дані Державного реєстра лікарських засобів України за 2020 г., інформація по итогам епідемічного сезону по гриппу і ОРВИ Центра общественного здоровья Министерства здравоохранения Украины, задекларированные оптово-отпускные цены на вакцины в Украине на декабрь 2020 г. Методи дослідження: частотний і описательний аналізи.

Результаты и обсуждение. В результате анализа АТС-классификации вакцин и их присутствия на фармацевтическом рынке Украины установлено наличие группы J07B В – вирусные вакцины против гриппа. Частотный анализ выявил, что в 2020 г. было закуплено 665000 доз вакцин 4 торговых названий (ТН). Все они иностранного производства таких стран, как Франция, Нидерланды, Великобритания, Корея. Среди закупленных вакцин 75 % составляют вакцины французского производства. Установлено, что стоимость 1 дозы вакцины колеблется от 185,00 до 249,69 грн. Выявлено, что в исследуемый период (2016-2020 гг.) количество закупленных доз вакцин выросло в 190 раз, а вакцинация населения – на 123 %, то есть с 106 683 до 238 079 человек.

Выводы. В результате проведенного исследования установлено, что на фармацевтическом рынке Украины в эпидемический сезон 2020-2021гг. были представлены вакцины от гриппа только иностранного производства. Стоимость 1 дозы противогриппозных вакцин колебалась от 185,00 до 249,69 грн.

Ключевые слова: грипп; вакцина; фармацевтический рынок Украины; маркетинговый анализ

Вступ. Епідемічний сезон грипу та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) в Україні характеризується високою інтенсивністю, що особливо небезпечно в період пандемії COVID-19. З метою запобігання виникненню і локалізації групових осередків грипу та ГРВІ в епідемічний сезон здійснюють комплекс профілактичних та протиепідемічних заходів: впровадять практику призупинення навчально-виховного процесу в освітніх закладах, скасовують масові заходи, позапланово перевіряють дотримання санітарно-протиепідемічного режиму в місцях масового перебування людей, проводять роботу з інформування населення про заходи особистої та громадської профілактики захворювань на грип та ГРВІ. За даними ВООЗ, найбільш ефективним засобом профілактики грипу є вакцинація. Усі ці заходи сприяють зниженню розповсюдження грипу та ГРВІ серед населення.

В останніх дослідженнях А. С. Немченко, Л. С. Сімонян подано маркетинговий аналіз асортименту вакцин проти грипу, наведено цінові характеристики та показники їх доступності [1, 2]. У роботах А. П. Глушко-Маківської, О. О. Соколовської розглянуто сучасні тенденції впровадження вакцинації проти грипу [3]. Науковці О. В. Оришака, К. Н. Марченко проаналізували особливості вакцинації від SARS-CoV-2 в Ізраїлі, Швеції, Україні та Японії [4].

Упродовж останніх років в Україні працює муніципальна програма «Стоп грип», за якою частину витрат на вакцинацію від грипу покладено на місцевий бюджет [5], що, знижуючи певним чином фінансове навантаження, є важливим не тільки для хворих, але й держави.

Результати огляду спеціальної літератури щодо перспективних підходів до профілактики грипу дозволяють констатувати, що наукових робіт у цій царині недостатньо.

Метою нашого дослідження є маркетинговий аналіз зареєстрованих в Україні вакцин. Завдання дослідження: провести частотний аналіз вакцин від грипу за торговими назвами, країнами-виробниками на фармацевтичному ринку України; вивчити вартість вакцин; дослідити динаміку закупівлі вакцин та динаміку вакцинації населення за період 2016-2020 рр.

Матеріали та методи. Матеріалом дослідження стали дані Державного реєстру лікарських засобів України за 2020 р. [6], інформація щодо підсумків епідемічного сезону з грипу та ГРВІ Центру громадського здоров'я МОЗ України [7], задекларовані

оптово-відпускні ціни на вакцини в Україні станом на грудень 2020 р. [8]. Методи дослідження: частотний та описовий аналізи.

Результати та їх обговорення. У результаті проведенного структурного аналізу АТС-класифікації вакцин та їх присутності на фармацевтичному ринку України виявлено наявність групи J07B В – вірусні вакцини проти грипу. Частотний аналіз виявив, що 2020 року було закуплено 665 000 доз вакцин 4 торгових назв (ТН), усі вони іноземного виробництва (рис. 1).

Виявлено, що серед закуплених вакцин 75 % складають вакцини французького виробництва. Також було визначено вартість 1 дози вакцини, що коливається від 185,00 до 249,69 грн (таблиця).

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України було визначено динаміку закупівлі доз вакцин від грипу за період 2018-2021 рр. (рис. 2).

З'ясовано, що за досліджуваний період кількість закуплених для населення доз вакцин зросла в 190 раз.

За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України було визначено динаміку вакцинації населення від грипу за період 2016-2020 рр. (рис. 3).

Виявлено, що вакцинація населення за досліджуваний період зросла на 123 %, тобто з 106683 до 238079 осіб.

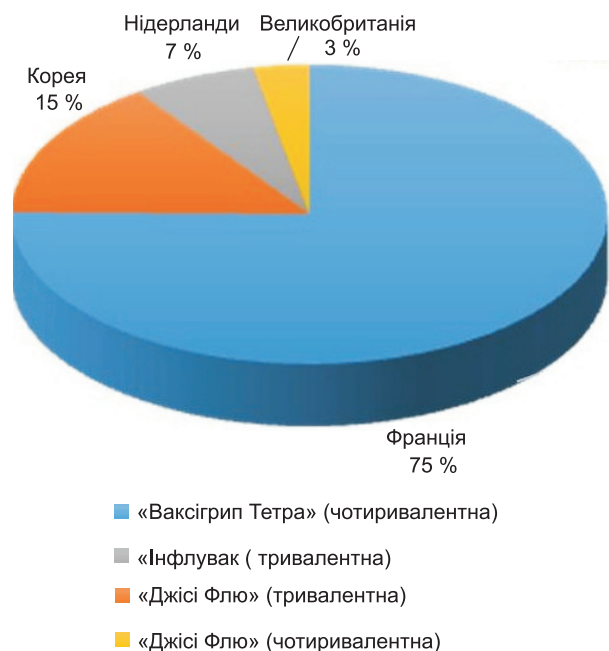


Рис. 1. Співвідношення країн-виробників вакцин, представлених на фармацевтичному ринку України у 2020 р.

Таблиця

Вартість середньої дози досліджуваних вакцин

ТН, № та термін дії реєстраційного посвідчення	Форма випуску	Країна виробник	Ціна за пакування, грн	Ціна 1 дози вакцини, грн
ВАКСІГРИП® тетра спліт-вакцина для профілактики грипу UA/16141/01/01 до 14.07.2022	сусп. д/ін. шприц 0,5 мл, з голкою № 1	Санофі Пастер, Франція	230,21	230,21
ІНФЛУВАК® UA/13027/01/01 необмежений	сусп. д/ін. 1 доза шприц однораз. 0,5 мл № 1	Abbott Biologicals, Нідерланди	249,69	249,69
ДЖІСІ ФЛЮ вакцина для профілактики грипу UA/16223/01/01 необмежений	сусп. д/ін. шприц 0,5 мл № 10	М. Біотек ЛТД, Великобританія	1850,00	185,00
ДЖІСІ ФЛЮ квадριвалентна вакцина для профілактики грипу UA/16141/01/01 до 14.07.2022	сусп. д/ін. шприц 0,5 мл № 10	Грін Крос, Корея	2053,42	205,34

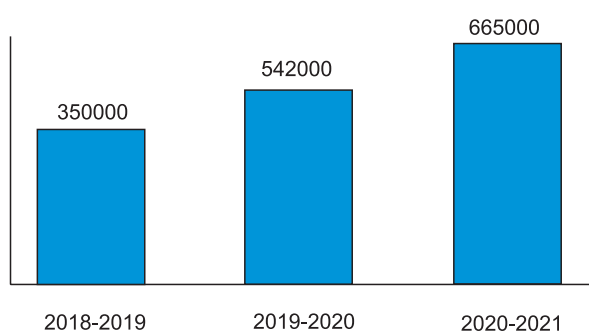


Рис. 2. Динаміка закупівлі вакцин (доз) в Україні за період 2018-2021 рр.

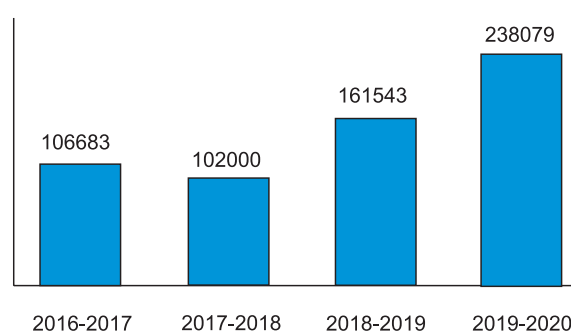


Рис. 3. Динаміка вакцинації населення в Україні за період 2016-2020 рр.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. У результаті проведеного маркетингового аналізу з'ясовано, що на фармацевтичному ринку України в епідемічний сезон 2020-2021 рр. було представлено 4 ТН вакцин від грипу.
2. На фармацевтичному ринку України представлено вакцини лише іноземного виробництва таких країн, як Франція, Нідерланди, Великобританія, Корея. Серед закуплених вакцин 75 % складають вакцини французького виробництва.

3. Вартість препаратів протигрипозних вакцин за дозу в розрізі мінімальної та максимальної вартості коливалась від 185,00 до 249,69 грн.
4. Закупівля доз вакцин від грипу за досліджуваний період зросла у 190 раз.
5. Вакцинація населення за досліджуваний період зросла з 106683 до 238079 осіб, тобто на 123 %.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Немченко А. С., Сімонян Л. С. Маркетинговий аналіз асортименту вакцин від грипу та показників їх доступності. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали IV наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 16-17 жовт. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 211.
2. Немченко А. С., Сімонян Л. С., Немченко О. А. Дослідження цінових характеристик вакцин від вірусу грипу. *Фармакоэкономика в Україні : стан та перспективи розвитку* : матеріали VII наук.-практ. Internet-конф., м. Харків, 20 листоп. 2014 р. Харків : НФаУ, 2014. С. 83-84.
3. Глушко-Маківська А. П., Соколовська О. О. Сучасні тенденції впровадження вакцинації проти грипу. *Інфекційні хвороби*. 2015. № 4 (82). С. 101. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2015.4.5531>.
4. Оришак О. В., Марченко К. Н., Марченко А. К. Вакцинирование как составляющая безопасности жизнедеятельности во время пандемии SARS-CoV-2. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2021. Vol. 7, № 2. С. 27-33. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.226>.
5. Вінницька обласна державна адміністрація. URL: <http://www.vin.gov.ua/departament-okhorony-zdorovia/31057-prohrama-stop-hrup-startovala>.
6. Державний реєстр лікарських засобів. URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
7. Підсумки епідемічних сезонів грипу та гострих респіраторних інфекцій Центру громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://bit.ly/2XpWZQP>.
8. Дані державного реєстру оптово-відпускних цін станом на 01.12.2020 р. URL: <https://pharmbase.com.ua/ru/optovye-predlozheniya>.

REFERENCES

1. Nemchenko, A. S., Simonian L. S. (2014). Proceeding from Suchasni dosiahnennia farmatsevychnoi tehnolohii: *materialy IV nauk.-prakt. konferentsii z mizhnar. uchastiu (16-17 zhovtnia 2014 r.)*. (pp. 211). Kharkiv: Vyd-vo NFaU.
2. Nemchenko A. S., Simonian L. S., Nemchenko, O. A. (2014). Proceeding from Farmakoeconomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku: *materialy VII nauk.-prakt. Internet-konf. (20 lystop. 2014 r.)*. (pp. 83-84). Kharkiv: Vyd-vo NFaU.
3. Hlushko-Makivska, A. P., Sokolovska, O. O. (2015). *Infektsiini khvoroby*, 4 (82), 101. doi: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2015.4.5531>.
4. Oryshaka, O. V., Marchenko, K. N., Marchenko, A. K. (2021). *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 7 (2), 27-33. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.21.226>.
5. Vinnytska oblasna derzhavna administratsiia. Available at: <http://www.vin.gov.ua/departament-okhorony-zdorovia/31057-prohrama-stop-hryp-startuvala>.
6. Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv. Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>.
7. Pidsumky epidemichnykh sezoniv hrypu ta hostrykh respiratornykh infektsii Tsentru hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. Available at: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/monitoring-i-ocinka/zakhvoryuvanist-na-grip-ta-grvi-v-ukraini>.
8. Dani derzhavnoho reestru optovo-vidpusknykh tsin stanom na 01.12.2020. Available at: <https://pharmbase.com.ua/ru/optovye-pred-lozheniya>.

Відомості про авторів:

Злагода В. С., асистентка кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

E-mail: zlagoda.vika@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

Івко Т. І., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет

імені М. І. Пирогова, Україна. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Германюк Т. А., докторка мед. наук, професорка кафедри фармації, Вінницький національний медичний університет

імені М. І. Пирогова, Україна. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Бобрицька Л. О., докторка фармац. наук, професорка кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: lora2015dm@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Information about authors:

Zlagoda V. S. teaching assistant of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine.

E-mail: zlagoda.vika@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

Ivko T. I. Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical

University, Vinnytsya, Ukraine. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Germanyuk T. A., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical

University, Vinnytsya, Ukraine. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Bobrytska L. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National

University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: lora2015dm@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Сведения об авторах:

Злагода В. С., ассистент кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет

имени Н. И. Пирогова, Украина. E-mail: zlagoda.vika@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

Ивко Т. И., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет

имени Н. И. Пирогова, Украина. E-mail: ivkot1981@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2873-1473>

Германюк Т. А., доктор мед. наук, профессор кафедры фармации, Винницкий национальный медицинский университет

имени Н. И. Пирогова, Украина. E-mail: germanyuk_vt@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4939-5907>

Бобрицкая Л. А., доктор фармац. наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный

фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: lora2015dm@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

Надійшла до редакції 27.01.2021 р.

УДК 001.82: 006.06: 687.55 (477)

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.63>

І. С. Казакова, С. М. Коваленко, В. О. Лебединець, В. С. Казакова

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Розроблення концептуальних підходів до регулювання обігу косметичної продукції в Україні

Мета – розроблення концептуальних підходів до регулювання обігу косметичної продукції в Україні.

Матеріали та методи. Як матеріал дослідження вивчено процеси технічного регулювання косметичної продукції. У роботі використано логічний, дослідний методи, а також метод контент-аналізу.

Результати та їх обговорення. Досліджено стан технічного регулювання обігу косметичної продукції в низці зарубіжних країн, проведено аналіз Технічного регламенту на косметичну продукцію та визначено потенційні ризики за його впровадження в Україні. Розроблено модель плану реалізації нормативно-правового акту та процедури застосування його основних положень.

Висновки. На підставі аналізу проблематики технічного регулювання косметичної продукції запропоновано методологію впровадження нормативно-правового акту, що регулює правила її обігу на українському ринку.

Ключові слова: косметична продукція; технічне регулювання; технічний регламент на косметичну продукцію; система менеджменту якості

I. S. Kazakova, S. M. Kovalenko, V. O. Lebedynets, V. S. Kazakova

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Development of conceptual approaches for regulating the turnover of cosmetic products in Ukraine

Aim. To develop conceptual approaches for regulating the turnover of cosmetic products in Ukraine.

Materials and methods. As research materials the processes of technical regulation of cosmetic products were studied; logical, research methods, as well as the method of content analysis were used.

Results and discussion. The state of technical regulation of the turnover of cosmetic products in a number of foreign countries has been studied. The analysis of the implementation of the specifications on cosmetic products has been performed, and the potential risks during its implementation in Ukraine have been determined. The model of the implementation plan of the normative legal act and the procedure of application of its basic provisions has been developed.

Conclusions. Based on the analysis of the issues of technical regulation of cosmetic products the methodology for implementing the normative legal act, which regulates the rules of the product turnover at the Ukrainian market, has been proposed.

Key words: cosmetic products; technical regulation; specifications on cosmetic products; quality management system

И. С. Казакова, С.Н. Коваленко, В. А. Лебединець, В. С. Казакова

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Разработка концептуальных подходов к регулированию оборота косметической продукции в Украине

Цель – разработка концептуальных подходов к регулированию оборота косметической продукции в Украине.

Материалы и методы. В качестве материалов исследования изучены процессы технического регулирования косметической продукции. В работе использованы логический, исследовательский методы, а также метод контент-анализа.

Результаты и их обсуждение. Исследовано состояние технического регулирования оборота косметической продукции в ряде зарубежных стран, проведен анализ Технического регламента на косметическую продукцию и определены потенциальные риски при его внедрении в Украине. Разработана модель плана реализации нормативно-правового акта и процедуры применения его основных положений.

Выводы. На основании анализа проблематики технического регулирования косметической продукции предложена методология внедрения нормативно-правового акта, регулирующего правила ее оборота на украинском рынке.

Ключевые слова: косметическая продукция; техническое регулирование; технический регламент на косметическую продукцию; система менеджмента качества

Вступ. Парфумерно-косметична галузь в усьому світі є одним із найдинамічніших видів економічної діяльності. Приріст світового ринку косметики в 2019 р. склав 5,25 % і тільки в 2020 р. знизився на 8 % [1, 2]. Станом на 2021 р. світовий ринок парфумерно-косметичної продукції оцінюють у 603 млрд дол. США, а до 2025 року прогнозують його збільшення до 758,4 млрд дол. США. На думку фахівців Mintel

Beauty & Personal Care, наразі відбувається переорієнтування ставлення споживачів до косметики, що виражається в прагненні купувати безпечнішу, ефективнішу, екологічно чисту продукцію [3].

Попри економічну успішність вітчизняної парфумерно-косметичної галузі, до останнього часу в Україні складалася досить небезпечна ситуація з технічним регулюванням продукції [4]. Тільки на початку

2021 р. на виконання зобов'язань у рамках гармонізації вимог законодавства з Європейським Союзом Україна почала удосконалення нормативного забезпечення діяльності галузі. 20.01.21 р. Постановою Кабінету Міністрів № 65 затверджено Технічний регламент на косметичну продукцію (далі – Регламент) [5]. Прийнятий документ гармонізовано з вимогами європейського «Regulation (EC) No 1223/2009. European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products» [6], що кардинально змінює правила обігу косметичної продукції (КП) на українському ринку. У зв'язку з цим особливого значення набуває впровадження вимог Регламенту в державну регуляторну політику та діяльність суб'єктів господарювання, зайнятих у всіх сферах життєдіяльності КП. Отже, розроблення концептуальних підходів до технічного регулювання КП, з огляду на сучасний стан національної дозвільної системи та галузевої законодавчої бази, є актуальним завданням. Аналіз останніх досліджень і публікацій засвідчив, що проблематика розроблення і впровадження вимог Регламенту в діяльність парфумерно-косметичної галузі досі не була об'єктом предметного вивчення українських учених. Автори публікацій досліджують забезпечення якості та безпеки КП, функціонування косметичного ринку, технічного регулювання галузі [7-11]. У статтях констатовано вимоги Регламенту, актуальність документа, але відсутні практичні рекомендації щодо реалізації його положень, запровадження в діяльність вітчизняної парфумерно-косметичної індустрії. Зарубіжні вчені, беручи до уваги досвід практичної реалізації вимог регламентаційних документів, аналізують перспективи вдосконалення технічного регулювання галузі у своїх країнах [12-15]. Відсутність вітчизняних наукових праць із розроблення концептуальних підходів до процесів технічного регулювання КП зумовлює необхідність проведення досліджень із зазначеної проблеми.

Метою пропонованої статті є розроблення концептуальних підходів до регулювання обігу КП в Україні.

Матеріали та методи. У роботі використано логічний, дослідницький методи, а також метод контент-аналізу, що їх застосовували для наукового відтворення динаміки розвитку вітчизняної парфумерно-косметичної галузі, концептуалізації вивчення галузевої законодавчої бази з метою подальшої змістовної інтерпретації виявлених закономірностей. Під час вивчення потенційних ризиків застосовували метод К. Ісікави для виявлення причинно-наслідкових зв'язків; методи процесного і системного підходів використовували для розроблення концептуальних підходів до регулювання обігу КП.

Результати та їх обговорення. Практику технічного регулювання КП досліджували за нормативною базою документації країн з розвиненим косметичним ринком – Європейського Союзу (ЄС), США, Індії, Китаю і Японії. Правове забезпечення системи контролю за обігом КП в зарубіжних країнах представлено різними законодавчими актами із з'ясованими вимогами регулювання, які повинні гарантувати основні

принципи – якість, безпеку та ефективність КП. Результати аналізу нормативної документації, яка регулює правила обігу КП [16-20], свідчать, що для створення необхідних параметрів безпеки повинна функціонувати система їх забезпечення на всіх етапах життєвого циклу продукту. Узагальнену схему цих етапів подано на рис. 1.

У різних країнах регламентуються різні механізми реалізації регуляторної політики щодо КП. Але попри відсутність глобальної гармонізації нормативних вимог, обов'язковою є умова забезпечення безпеки КП для здоров'я споживача. Порівняльний аналіз вимог нормативно-правової бази зарубіжних країн з безпеки косметики подано в табл. 1.

Під час вивчення досвіду зарубіжних країн особливу увагу було приділено практиці регулювання обігу КП у ЄС, оскільки Регламент розроблено відповідно до норм європейського законодавства – European Cosmetic Regulation №1223 / 2009. Об'єктами регулювання European Cosmetic Regulation є: продукт, етапи життєвого циклу продукту (рис. 1), учасники процесів обігу КП; органи, уповноважені на проведення контролю за продуктами і процесами. Об'єкти регулювання наведено на рис. 2.

Мета European Cosmetic Regulation – гарантувати безпеку КП для здоров'я споживача за допомогою нормування вимог до всіх названих об'єктів регулювання. Щодо етапів життєвого циклу продукції, то основні вимоги European Cosmetic Regulation № 1223/2009 можна зобразити відповідною схемою (рис. 3).

З метою виконання зазначених вимог для кожного етапу життєвого циклу продукції регламентовано процедуру і її підсумковий результат (документацію), що також є предметом інспектування з боку органів контролю. На основі процесного підходу нами систематизовано інформацію щодо процедур і документації, регламентованих вимогами European Cosmetic Regulation №1223/2009 для кожного процесу просування продукту на ринок (табл. 2).

Отже, вимоги European Cosmetic Regulation № 1223/2009 до процесів просування продукції на ринок представлено послідовністю певних процедур і результатами



Рис. 1. Етапи життєвого циклу КП як об'єкта регулювання

їх виконання, що спрямовано на створення цілісної системи забезпечення якості та безпечної продукції для здоров'я споживача.

На наступному етапі нашого дослідження було розглянуто ситуацію з регулювання обігу косметичної продукції в Україні. Постановою № 65 Кабінету Міністрів України 20.01.2021 р. затверджено Технічний регламент на косметичну продукцію. Регламент уперше в Україні застосовує до КП принципи технічного регулювання, що вимагає детального вивчення всіх аспектів його впровадження, починаючи від аналізу змістовної частини документа до розроблення підходів до реалізації вимог нормативно-правового акту. З огляду на той факт, що для Регламенту передбачено «перехідний» період вступу в силу (18 місяців від дня публікації Постанови), наразі актуальним є формування умов для його подальшого впровадження. Аналіз змісту, форми і структури Регламенту підтверджує його відповідність European Cosmetic

Regulation № 1223/2009 і вимогам Закону України «Про технічні регламенти», ст. 10, п. 3. (Додаток 9 Регламенту) [20]. Завдання сьогодишнього «перехідного» етапу з впровадження Регламенту – сформулювати основні проблемні процедури на етапах життєвого циклу продукції і розробити алгоритм дій з їх розв'язання. Під час аналізу перспектив виконання вимог Регламенту на «перехідному» етапі його реалізації було використано результати попередніх досліджень з означеної проблеми [21, 22]. Результати аналізу наведено в табл. 3.

Як впливає з наведених даних, сьогодні в Україні складно забезпечити виконання вимог, декларованих для низки процесів обігу продукції. Найбільш проблемні є процеси доклінічної експертизи КП, її нотифікації і косметичного нагляду на постмаркетинговому етапі. З-поміж основних причин, що впливають на процеси впровадження Регламенту, нами визначено такі: організаційно-управлінські дії, кадрові,

Таблиця 1

Порівняльний аналіз нормативно-правової бази, що регулює вимоги до безпеки КП у зарубіжних країнах

Країни	Уповноважені органи; законодавча база	Регламентування оцінювання безпеки КП
Країни ЄС	Національні органи країн ЄС; Регламент Європейського парламенту № 1223/2009 з косметичної продукції, 2009 р.	Безпеку продукції підтверджують відповідним звітом; дослідження мають виконувати в лабораторії, сертифікованій GLP. Для оцінювання подразнювальної і сенсibiliзувальної дії продукту застосовують клінічне дослідження групи добровольців. Досьє на продукт містить дані звіту, виконання вимог GMP тощо.
США	FDA; Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, sec. 201 (i) частина 21, глава IX, підрозділ VI, 1938 р.	Вимоги до безпеки КП та інгредієнтів мають рекомендаційний характер. Настанови GMP мають рекомендаційний характер.
Китай	Державна адміністрація з регулювання ринку (SAMR), Національне управління медичної продукції (NMPA); Регламент косметичного нагляду і адміністрування – Cosmetic Supervision and Administration Regulation (CSAR), 2021 р.	Вимоги до безпеки продукції залежать від її статусу – декларування косметики спеціального призначення (SUC) дозволено після проведення тестування її безпеки та ефективності відповідно до національних стандартів. Заявники повинні розміщувати дані про оцінювання ефективності продукту на спеціальному вебсайті NMPA. Досьє на SUC має містити: назву продукту, повний перелік інгредієнтів; документацію з оцінювання безпеки; протоколи випробувань; документацію щодо дотримання вимог GMP тощо. Оцінювання ефективності може ґрунтуватися на літературних даних, даних досліджень ефективності (з урахуванням випробувань на людях), випробувань споживчих властивостей.
Японія	Міністерство охорони здоров'я, праці та соціального забезпечення; Закон про забезпечення якості, ефективності та безпеки лікарських і медичних виробів (PMDL), 2019 р.	Звіт про безпеку повинен містити: результати тестування токсичності, канцерогенності, місцевопозражувальної, фототоксичної дії, ефективності і функціональності продукту. Вимоги до виробництва регламентовано стандартами: Good Quality Practice, 2014; Good Vigilance Practice 2017; GMP Ministerial Ordinance; Submission Documents for Application of GMP Compliance Inspection, 2019.
Індія	Центральна організація з контролю за стандартами на лікарські засоби (CDSCO); The Cosmetics Rules 2020.	The Cosmetics Rules 2020 визначають нормативні вимоги для виробництва, тестування, маркування, імпортування, реєстрації та продажу косметики в Індії. Виробництво та імпортування нової косметики вимагає попереднього схвалення CDSCO і надання даних про безпеку та ефективність продукту. Безпеку нової косметики перевіряють відповідно до IS 4011: 2018 «Методи випробувань для оцінювання безпеки косметики».



Рис. 2. Об'єкти регулювання European Cosmetic Regulation №1223 / 2009

нормативно-правове забезпечення, а також фінансовий чинник та чинник впливу зовнішнього середовища. Зовнішні умови – макроекономічна, суспільно-політична ситуація в державі – багато в чому визначають можливість створення системи управління якістю та безпекою продукту на всьому ланцюжку його просування на ринок. Чинник фінансового ресурсу є економічною основою для розв'язання визначених завдань і формується фінансовою політикою держави щодо виконання програми адаптації законодавства України до законодавства ЄС. У пропонованій роботі як основні потенційні ризики I рівня розглянуто причини організаційно-управлінського, кадрового та нормативного забезпечення процесу впровадження Регламенту, для яких виявлено причиново-наслідковий зв'язок з чинниками II-IV рівнів (рис. 4).

Відповідно до наведеної схеми, основні причини залежать від комплексу чинників, здатних впливати на результативність процесу. Із застосуванням методології системного підходу було розроблено мо-

дель впровадження Регламенту, спрямовану на мінімізацію/усунення виявлених потенційних ризиків (табл. 4).

Отже, запропонована модель впровадження Регламенту дозволить організаційно забезпечити перебіг «перехідного» періоду реалізації вимог зазначеного нормативно-правового акту. Модель заснована на принципах системного підходу і передбачає комплекс організаційних заходів, спрямованих на усунення/мінімізацію виявлених ризиків. Першочерговими діями на етапі формування умов щодо впровадження Регламенту варто визнати створення вертикалі адміністративного управління. Для реалізації ефективної управлінської політики необхідна державна структура, уповноважена на координацію дій всіх учасників обігу КП на національному споживчому ринку. Це може бути як наділена додатковими повноваженнями чинна структурна одиниця у складі МОЗ, так і новостворений орган аналогічного підпорядкування. Обов'язковими управлінськими діями також є заходи щодо створення інфраструктури доклінічної експертизи продукції. Науково-дослідні лабораторії, центри, акредитовані на доклінічне вивчення продукції, також можуть бути представлені вже чинними або новоствореними організаціями. З цією метою необхідно провести аудит наявних ресурсів з доклінічного вивчення КП та, з урахуванням їх потенційного навантаження, ухвалити необхідне управлінське рішення. У процесі постмаркетингового контролю потрібно забезпечити правові підстави для здійснення Держлікслужбою функцій ринкового нагляду за КП – внести необхідні зміни до застарілих нормативно-правових актів. Процедура косметологічного нагляду в процесі постмаркетингового контролю у сфері управлінських дій вимагає регламентації порядку взаємодії всіх учасників

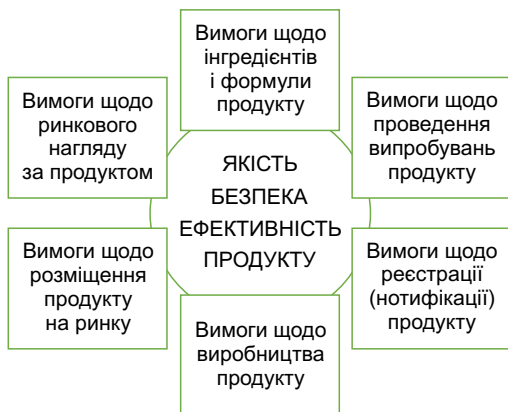


Рис. 3. Основні вимоги European Cosmetic Regulation №1223/2009 щодо етапів життєвого циклу продукту

процесу: відповідальних осіб, дистриб'юторів, працівників закладів охорони здоров'я та підприємств з надання косметичних послуг населенню – в частині виявлення небажаних ефектів і прийняття рішень з їх коригування. План дій щодо забезпечення кадровим ресурсом у сфері державного управління насамперед передбачає визначення спектра повноважень посадових осіб та їх професійну перепідготовку. Введення в процеси обігу продукції нових учасників (експерта та відповідальної особи) вимагає від уповноважених структур розв'язання питання щодо правового обґрунтування їх діяльності. З огляду на

обсяг функціональних обов'язків зазначених фахівців видається доцільним доповнення професіями «Експерт косметичної продукції» та «Відповідальна особа з косметичної продукції» Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників галузі охорони здоров'я, Класифікатора професій (ДК 003: 2005). План дій у сфері нормативного забезпечення передбачає скасування нормативно-правових актів, які дублюють вимоги Регламенту, а також внесення змін до чинних законодавчих документів з метою їх увідповіднення з положеннями Регламенту. Процес гармонізації національного і європейського законодавства

Таблиця 2

Процедури і документація, регламентовані вимогами European Cosmetic Regulation №1223 / 2009 для процесів просування продукту на ринок

Вимоги European Cosmetic Regulation №1223 / 2009	Регламентовані процедури	Результат (документ)
Вимоги щодо інгредієнтів і формули продукту	Оцінювання безпеки хімічних речовин відповідно до Європейського REACH регламенту № 1907/2006 – перевірка наявності інгредієнтів у базі даних CosIng (Cosmetics Ingredients & Substances) і ECNA, Додатках II - VI European Cosmetic Regulation №1223 / 2009. Оцінювання наявності та безпеки наноматеріалів.	Паспорт безпеки хімічної продукції (Material Safety Data Sheet – MSDS). Інформація у звіті про безпеку косметичної продукції. Інформація в маркуванні готової продукції. Інформація в реєстраційному досьє на продукт.
Вимоги щодо проведення випробувань продукції	1. Кількісний та якісний склад КП. 2. Фізичні/хімічні властивості і стабільність КП. 3. Мікробіологічна чистота КП. 4. Домішки, інформація про пакувальний матеріал. 5. Опис про використання. 6. Вплив КП. 7. Вплив складових компонентів/речовин. 8. Токсикологічний профіль речовин. 9. Небажані ефекти і серйозні небажані ефекти за застосування. 10. Відомості про КП.	Звіт про безпеку КП Cosmetic Product Safety Report/CPSR. Звіт має бути поданий у файлі продукту і розміщений на спеціальному порталі.
Вимоги щодо реєстрації продукції	Надання інформації про: назву, категорію КП; контактні дані відповідальної особи; країну походження для імпортової продукції; країну, де КП повинен бути розміщений на ринку; наявність речовин у формі наноматеріалів і їх ідентифікацію; передбачувані умови впливу КП; назву і кількість канцерогенних, мутагенних або токсичних речовин; формулу КП.	Нотифікація продукції на порталі повідомлень Cosmetic Product Notification Portal (CPNP).
Вимоги щодо виробництва продукції	Забезпечення дотримання вимог ISO 22716 – Good Manufacturing Practices for Cosmetics.	Сертифікат на відповідність вимогам ISO 22716 – Good Manufacturing Practices for Cosmetics. Опис технології виробництва у файлі продукту.
Вимоги щодо розміщення продукції на ринку	Забезпечення інформації для споживача: маркування продукції; достовірність призначення продукції; доступність інформації для споживача.	Інформація на тарі та пакуванні: ім'я та адреса відповідальної особи, країна походження імпортової продукції; вміст пакування; дата використання; застережні заходи; функція КП; список інгредієнтів.
Вимоги щодо ринкового нагляду за продуктом	Контроль продукції органами з наглядом і уповноваженими організаціями (токсикологічні лабораторії). Інформування відповідальною особою уповноважених організацій про серйозні небажані ефекти продукції, небезпечні інгредієнти.	Досьє на КП, що містить таку інформацію: опис КП; звіт про безпеку КП; опис способу виробництва та заява про дотримання вимог GMP; доказ ефективності КП; дані про випробування на тваринах; нотифікація; небажані наслідки.

передбачає комплекс процедур, спрямованих на створення такої національної нормативної бази, що надає презумпцію відповідності продукції. Протягом «перехідного» періоду Україні необхідно прийняти пакет національних стандартів, що регламентують вимоги

до методів випробувань продукції, які гарантують її якість, ефективність і безпеку. З метою імплементації вимог європейського законодавства варто ухвалити документи, які регулюють правила визначення статусу КП та достовірності заяв про неї для споживача.

Таблиця 3

Аналіз можливостей виконання вимог Регламенту на етапі «перехідного» періоду

Вимоги Технічного регламенту на косметичну продукцію	Регламентовані процедури	Можливість застосування вимог Регламенту станом на серпень 2021 р.
Вимоги щодо інгредієнтів і формули продукту	Оцінювання безпеки хімічних речовин відповідно до Європейського REACH регламенту № 1907/2006 (перевірка наявності інгредієнтів у базі даних CosIng і ECNA, Додатках II - VI European Cosmetic Regulation №1223 / 2009); оцінювання наявності та безпеки наноматеріалів.	Відсутні національні стандарти, гармонізовані з європейськими стандартами; не забезпечено доступність інформаційної бази CosIng, INCI.
Вимоги щодо проведення випробувань продукції	1. Кількісний та якісний склад КП. 2. Фізичні/хімічні властивості і стабільність КП 3. Мікробіологічна чистота КП. 4. Домішки, інформація про пакувальний матеріал. 5. Опис про використання. 6. Вплив КП. 7. Вплив складових компонентів / речовин. 8. Токсикологічний профіль речовин. 9. Небажані ефекти і серйозні небажані ефекти за застосування. 10. Відомості про КП.	Експертизу безпеки КП регламентовано Постановою Головного санітарного лікаря 2.2.9.027-99, якою не передбачено вимоги пп. 4-10; відсутні національні стандарти з низки вимог до випробувань продукції, які б відповідали європейським стандартам; відсутня регламентація порядку формування та зберігання файлу продукту; відсутнє правове забезпечення статусу, регламентування функцій експерта продукції; відсутня інфраструктура випробувальних лабораторій/центрів з доклінічного вивчення КП.
Вимоги щодо реєстрації продукції	Надання інформації про: назву, категорію КП; контактні дані відповідальної особи; країну походження для імпортової продукції; країну, де КП повинна бути розміщена на ринку; наявність речовин у формі наноматеріалів і їх ідентифікацію; передбачувані умови впливу КП; назву і кількість канцерогенних, мутагенних або токсичних речовин; формулу КП.	Порядок нотифікації продукції відсутній; законодавством не визначено статус відповідальної особи.
Вимоги щодо виробництва продукції	Забезпечення дотримання вимог ISO 22716 – Good Manufacturing Practices for Cosmetics.	Прийнято національні стандарти GMP. Низка вітчизняних підприємств декларує наявність сертифіката на відповідність вимогам ISO 22716 – Good Manufacturing Practices for Cosmetics.
Вимоги щодо розміщення продукції на ринку	Забезпечення інформації для споживача: маркування продукції; достовірність призначення продукції; доступність інформації для споживача.	Відсутні регламентація порядку формування та зберігання файлу продукту; нормативна база з підтвердження достовірності призначення КП.
Вимоги щодо ринкового нагляду за продуктом	Контроль продукції органами з нагляду й уповноваженими організаціями (токсикологічні лабораторії); інформування відповідальною особою уповноважених організацій про серйозні небажані ефекти КП, небезпечні інгредієнти.	Ринковий нагляд за продукцією здійснює Держпродспоживслужба. Відсутня практика контролю серйозних небажаних ефектів продукції, небезпечних інгредієнтів; регламентація порядку виявлення серйозних небажаних ефектів і заходів з їх усунення.

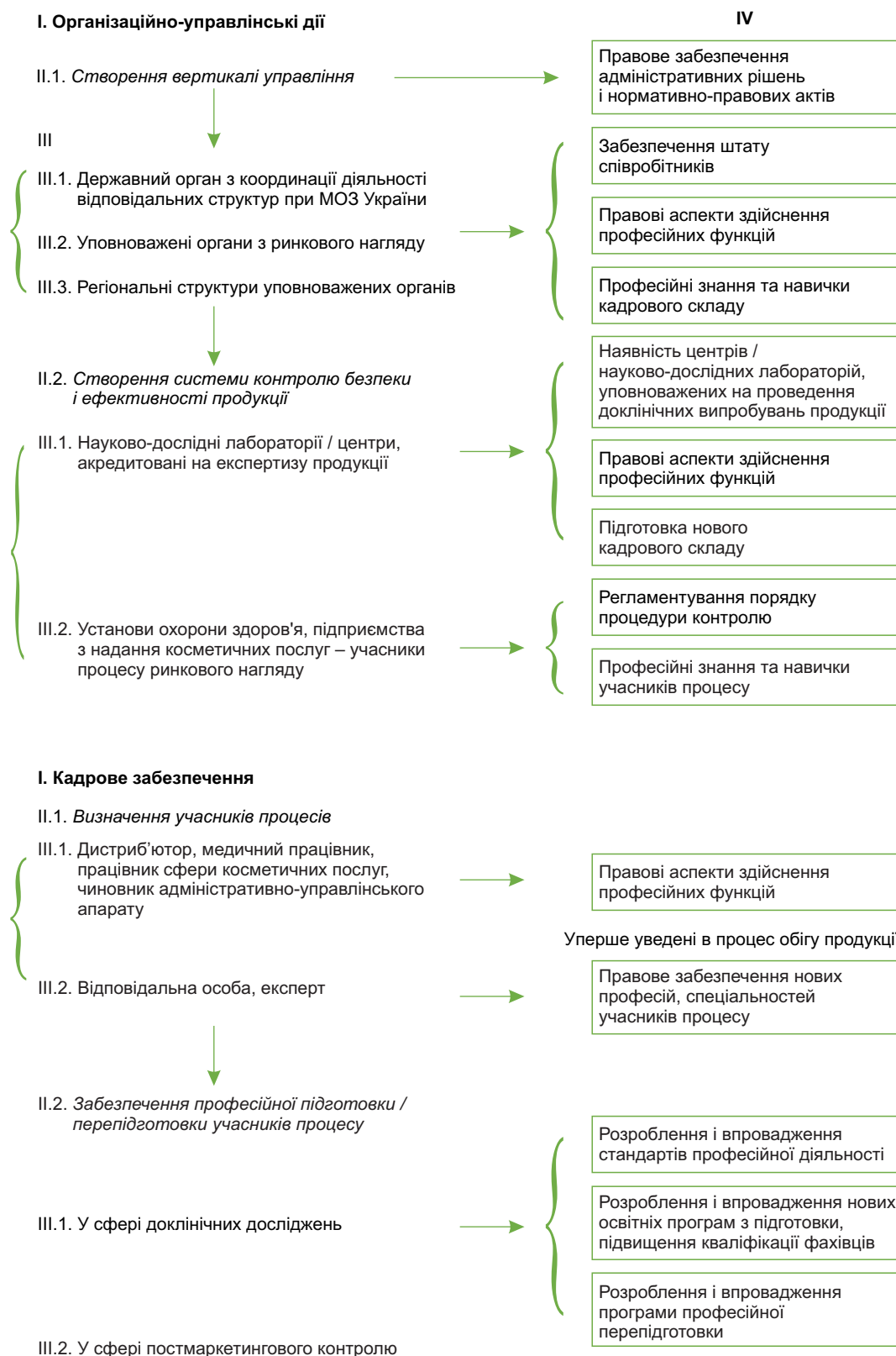


Рис. 4. Схема впливу чинників II-IV рівнів на основні потенційні ризики за впровадження Регламенту (початок)

I. Нормативно-правове забезпечення

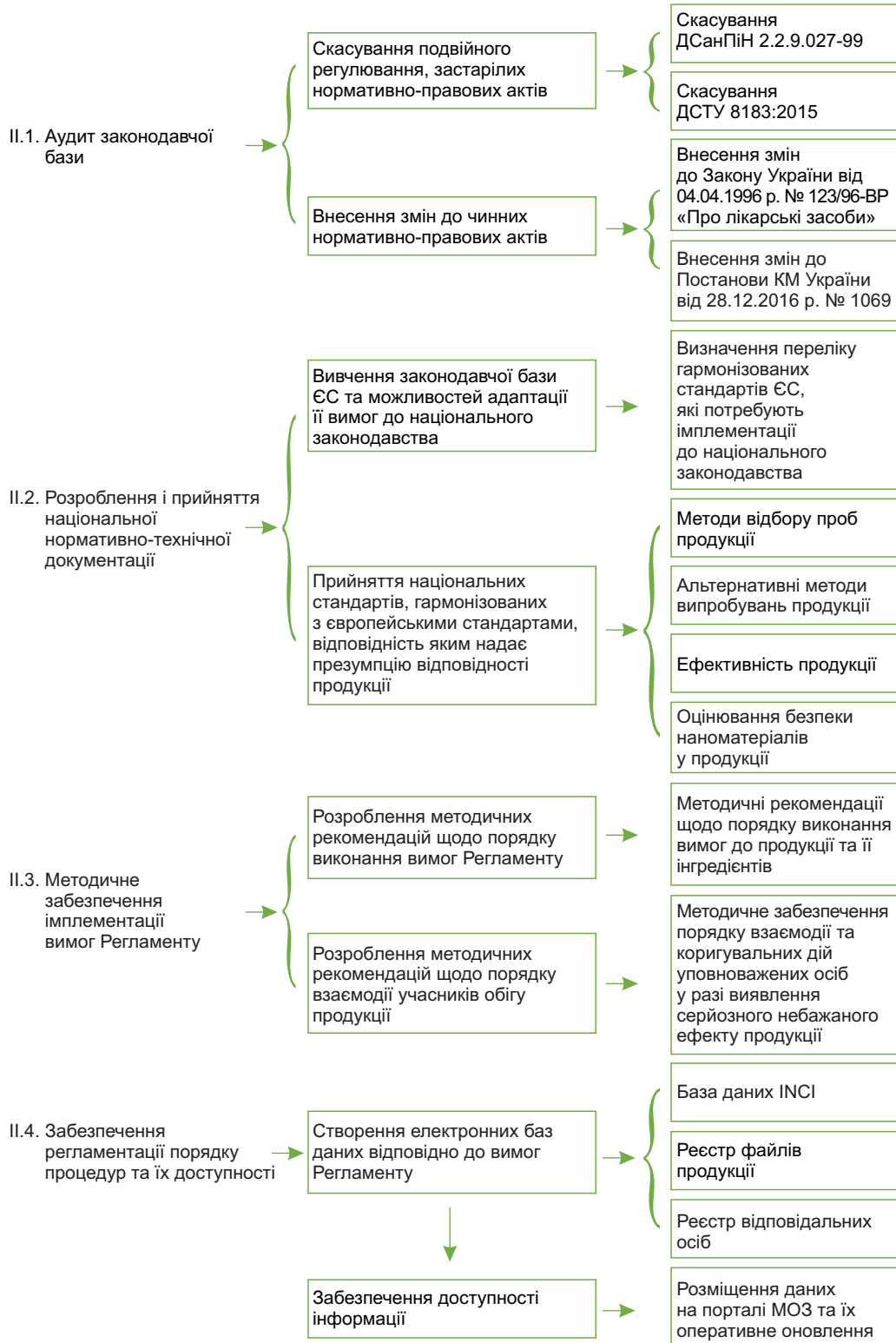


Рис. 4. Схема впливу чинників II-IV рівнів на основні потенційні ризики за впровадження Регламенту (продовження)

Таблиця 4

Модель впровадження Регламенту на косметичну продукцію

Процес	Результат процесу	Відповідальні особи
1	2	3
1. Організаційно-управлінські дії		
<i>1.1. У сфері створення вертикалі управління діяльністю уповноважених структур</i>		
Визначення органу з координації діяльності відповідальних структур при МОЗ України	Наказ МОЗ України про створення/наділення додатковими повноваженнями структурного підрозділу при МОЗ	КМ, МОЗ
<i>1.2. У сфері експертизи продукції</i>		
Створення інфраструктури з проведення експертизи КП	Визначення переліку науково-дослідних лабораторій (центрів), які відповідають вимогам GLP. Наказ МОЗ про акредитацію випробувальних лабораторій (центрів), які здійснюють експертизу (підтвердження) відповідності продукції вимогам Регламенту	МОЗ
<i>1.3. У сфері забезпечення ринкового нагляду за продукцією</i>		
Правове забезпечення діяльності органу щодо ринкового нагляду	Внесення змін до Постанови КМ України від 28.12.2016 р. № 1069	КМ
	Наказ МОЗ про внесення доповнень до Положення про Держлікслужбу	КМ, МОЗ
Створення системи косметологічного нагляду із залученням до процесу відповідальних учасників обігу КП	Наказ МОЗ, що регламентує порядок косметологічного нагляду	МОЗ
	Керівний документ, який регламентує порядок виявлення небажаного ефекту і коригувальних дій відповідальних учасників обігу КП	МОЗ
	Методичні рекомендації щодо визначення приналежності продукції до статусу косметичної	МОЗ
2. Кадрове забезпечення		
<i>2.1. У сфері вертикалі управління діяльністю уповноважених структур</i>		
<i>Правовий аспект</i> – визначення сфери повноважень посадових осіб	Внесення змін до посадових інструкцій співробітників	КМ, МОЗ
<i>Освітній аспект</i> – професійна перепідготовка посадових осіб	Сертифікат про підвищення кваліфікації / проходження тематичних циклів з перепідготовки співробітників	МОН, МОЗ, профільні ЗВО
<i>2.2. У сфері експертизи продукції</i>		
<i>Правовий аспект</i> – правове обґрунтування діяльності експерта КП	Внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників галузі охорони здоров'я згідно з Класифікатором професій (ДК 003: 2005)	МОН, МОЗ
<i>Освітній аспект</i> – професійна підготовка фахівців, уповноважених на проведення експертизи КП	Освітньо-професійна програма «Експертиза косметичної продукції» спеціальності 226 Фармація, промислова фармація	МОН, МОЗ, профільні ЗВО
<i>2.3. У сфері забезпечення ринкового нагляду за продукцією</i>		
<i>Правовий аспект</i> – правове обґрунтування діяльності відповідальної особи	Внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників галузі охорони здоров'я згідно з Класифікатором професій (ДК 003: 2005)	МОН, МОЗ
<i>Освітній аспект</i> – професійна підготовка фахівців, уповноважених на забезпечення належного обігу КП	Освітньо-професійна програма «Контроль за обігом косметичної продукції» спеціальності 226 Фармація, промислова фармація	МОН, МОЗ, профільні ЗВО
Додаткове навчання дистриб'юторів, працівників установ охорони здоров'я і підприємств з надання косметичних послуг	Сертифікати участі в тематичних семінарах	МОН, МОЗ, профільні ЗВО
Перепідготовка посадових осіб органів державного нагляду	Сертифікат про підвищення кваліфікації / проходження тематичних циклів з перепідготовки працівників	МОН, МОЗ, профільні ЗВО

1	2	3
3. Нормативне забезпечення		
<i>3.1. У сфері вертикалі управління діяльністю уповноважених структур</i>		
Проведення аналізу чинної законодавчої бази з метою відповідності вимогам Регламенту	Скасування ДСанПіН 2.2.9.027-99; скасування ДСТУ 8183: 2015; внесення змін до Постанови КМ України від 28.12.2016 р. № 1069; Закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби»	КМ, МОЗ
<i>3.2. У сфері регуляторної діяльності</i>		
Вивчення законодавчої бази ЄС, що регламентує вимоги до КП	Визначення переліку гармонізованих європейських стандартів, не прийнятих як національні стандарти (Наказ Мінекономрозвитку від 19.12.2016 р. № 2094)	МОЗ
Надання національному органу зі стандартизації пропозицій щодо розроблення національних стандартів	Наказ національного органу зі стандартизації про прийняття національних стандартів, відповідних гармонізованим європейським стандартам	МОЗ, УкрНДНЦ, Міністерство економіки
Затвердження переліку національних стандартів	Наказ про затвердження переліку національних стандартів з метою застосування Регламенту	МОЗ, УкрНДНЦ
Методичний супровід діяльності із застосування Регламенту	Методичні рекомендації щодо застосування Регламенту	МОЗ
<i>3.3. У сфері експертизи продукції</i>		
Увідповіднення національної нормативної бази, що регламентує аналіз КП, до гармонізованих міжнародних/ європейських стандартів	Національні стандарти, що регламентують аналітичні методи дослідження; національні документи, що регламентують методи дослідження якості продукції; національні стандарти, що регламентують мікробіологічні методи дослідження; національні стандарти, що регламентують методи дослідження ефективності продукції; національний стандарт, який регламентує відбір проб продукції; рекомендації з оцінювання безпеки КП; рекомендації з оцінювання безпеки наноматеріалів у КП; рекомендації з альтернативних методів дослідження КП	УкрНДНЦ, МОЗ
Забезпечення доступності електронних баз даних щодо косметичних інгредієнтів	Розміщення електронної бази даних INCI, CosIng, ECHA на порталі МОЗ	МОЗ
<i>3.4. У сфері забезпечення ринкового нагляду за продукцією</i>		
Нормативне забезпечення регламентації порядку процедур та їх доступності	Нормативний документ щодо визначення приналежності продукту до статусу косметичного; нормативний документ за критеріями обґрунтованості заяв про споживчі властивості продукту; методичні рекомендації щодо порядку взаємодії і коригувальних дій уповноважених осіб у разі виявлення небажаних ефектів; нормативний документ щодо звітності відповідальної особи; нормативний документ щодо порядку визначення обґрунтованості заяв про КП	МОЗ
Введення електронної бази даних	Реєстр файлів КП, реєстр відповідальних осіб	МОЗ

З огляду на новизну нормативно-правового документа з метою кращої адаптації учасників процесу обігу КП до нових вимог необхідно забезпечити їх методичними рекомендаціями щодо порядку здійснення всіх процесів, визначених Регламентом. Також потрібно переглянути практику прийняття національних стандартів методом підтвердження/ перекладу, які не адаптовані до реальних умов українського косметичного ринку. Важливою умовою впровадження Регламенту в діяльність усіх учасників обігу продукції є своєчасне формування інформаційної бази даних і забезпечення її доступності на порталах МОЗ.

Отже, розроблена модель впровадження Регламенту становить комплексний, багатовекторний алгоритм дій, для виконання якого в терміни, відведені

«перехідним» періодом, потрібно об'єднати зусилля всіх учасників косметичного ринку. Перелік відповідальних за виконання процесів впровадження Регламенту має бути доповнений профільними громадськими організаціями, участь яких повинна забезпечувати захист інтересів суб'єктів господарювання та публічність процедур впровадження документа.

Аналізуючи ланцюжок потенційних ризиків у процесі реалізації вимог Регламенту, зазначимо основну причину їх виникнення – відсутність концепції впровадження цього нормативно-правового акту. Запобігати потенційним ризикам необхідно на етапі розроблення документа, що дозволить мінімізувати зусилля з його реалізації і значно скоротити термін «перехідного» періоду. Проблема тривалого періоду

введення Регламенту в законодавче поле, на наш погляд, багато в чому пов'язана з відсутністю концептуальних підходів до розвитку галузі та програмних дій з її гармонізації з європейськими стандартами. Як наслідок – непередбачений, а отже, невиконаний комплекс організаційних заходів з розроблення нормативно-правового акту.

З огляду на зазначене розроблено такі концептуальні підходи до впровадження принципів технічного регулювання в обіг КП:

1. Розробити Стратегію розвитку національної парфумерно-косметичної галузі як соціально значущого виду економічної діяльності.

2. Провести аналіз національної галузевої законодавчої бази з метою визначення нормативного ресурсу, що забезпечує стандартизацію якості і безпеки КП.

3. Провести аналіз європейського законодавства, що регламентує вимоги до технічного регулювання КП.

4. Розробити програму дій з імплементації норм європейського законодавства.

5. Розробити план дій з прийняття національних стандартів, відповідність яким надає презумпцію відповідності продукції нормам європейського законодавства.

6. Розробити методичне забезпечення процесів впровадження Регламенту шляхом видання мето-

дичних рекомендацій щодо реалізації комплексу процедур на всіх етапах життєвого циклу продукції.

7. На основі концептуальних підходів до розвитку галузі та плану дій щодо прийняття національних стандартів розробити програму заходів з впровадження вимог Регламенту з урахуванням терміну «перехідного» періоду.

8. Розробити комплекс заходів з моніторингу та оцінювання успішності впровадження Регламенту.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

Проведено аналіз практики регулювання обігу КП та виявлено тенденції сучасної регуляторної політики на косметичному ринку в низці зарубіжних країн; проведено аналіз вимог European Cosmetic Regulation № 1223/2009, визначено об'єкти регулювання, проведено їх систематизацію; вивчено сучасну ситуацію з регулювання обігу КП на ринку України та визначено проблемні питання впровадження Регламенту; розроблено модель впровадження Регламенту й описано основні процеси його реалізації; запропоновано концептуальні підходи до впровадження принципів технічного регулювання в обіг КП на ринку. Перспективним продовженням дослідження є розроблення системи менеджменту якості із забезпечення вимог до безпеки парфумерно-косметичної продукції на всіх етапах її життєвого циклу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Annual growth of the global cosmetics market from 2004 to 2020. URL: <https://www.statista.com/statistics/297070/growth-rate-of-the-global-cosmetics-market/>.
- Cosmetics Market. URL: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2020/cosmetics-market-2-1-0/>.
- 2021 consumer trends: what's driving consumer behaviour. URL: <https://www.mintel.com/blog/podcast/podcast-2021-consumer-trends-whats-driving-consumer-behaviour>.
- Казакова І. С., Лебединець В. О. Аналіз ринку лікарських косметичних засобів в Україні. *Соціальна фармація в охороні здоров'я*. 2020. Т. 6, № 2. С. 44–60. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhjcj.20.185>.
- Про погодження матеріалів Технічного регламенту на косметичну продукцію : Постанова Кабінету Міністрів України від 20 січ. 2021 р. № 65. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>.
- Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. 2009. P. L 342 / 59–L 342/209.
- Лікувальна косметика в Україні: реалії та перспективи / Н. Б. Бурд та ін. *Фармацевтичний журнал*. 2015. № 6. С. 19–28.
- Посилкіна О. В., Коглярова В. Г., Чечотка О. В. Дослідження сутності та основних характеристик лікувально-косметичних засобів. *Фармацевтичний журнал*. 2016. № 3–4. С. 21–28.
- Ханик Н. Л., Петерчук І. І. Дослідження пріоритетів споживачів при виборі косметичних засобів по догляду за шкірою. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 5. С. 159–160.
- Кононенко Я. В. Забезпечення стандартів якості в івентіційних проєктах за умов невизначеності. *Економічний вісник*. 2020. № 2. С. 158–167. DOI: <https://doi.org/10.33271/ev/70.158>.
- Безпека косметичних товарів в Україні. Медико-правові аспекти та сучасна кон'юнктура на внутрішньому ринку / О. М. Ковальова та ін. Київ : ФОП «Клименко», 2016. 447 с.
- Amberg N. Environmentally conscious consumer behaviour in the cosmetics markets of the united states and Europe. URL: <https://bit.ly/3tctq1j>.
- Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. Cosmeceuticals. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>.
- Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy / J. Kresken et al. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2018. Vol. 31. P. 147–154. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486688>.
- Nobile V. Guidelines on Cosmetic Efficacy Testing on Humans. Ethical, Technical, and Regulatory Requirements in the Main Cosmetics Markets. *Journal of Cosmetology & Trichology*. 2016. Vol. 2, Iss. 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.4172/2471-9323.1000107>.
- Legislation. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. An official website of the European Union. URL: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation_en.
- Cosmetic Product Rules and Regulations. URL: <https://www.ctpa.org.uk/legislation>.
- Inspection of Cosmetics. URL: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-compliance-enforcement/inspection-cosmetics>.
- Sarma P, Kumar H, Medhi B. Cosmetovigilance in India: Need of the day. *Indian Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 49, Iss. 5. P. 341–343.
- Про технічні регламенти та оцінку відповідності : Закон України від 15.01.2015 р. № 124-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/124-19#Text>.
- Kazakova I, Lebedynets V. Analysis of the state of technical regulation of turnover of cosmetic productions in Ukraine. *ScienceRise*. 2020. № 2. P. 39–46. DOI: <https://doi.org/10.21303/2313-8416.2020.001279>.
- Research of the activities of the enterprises of the perfume and cosmetic industry of Ukraine / I. Kazakova et al. *EUREKA: Health Sciences*. 2020. № 2. P. 44–55. DOI: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001700>.

REFERENCES

1. Annual growth of the global cosmetics market from 2004 to 2020. Available at: <https://www.statista.com/statistics/297070/growth-rate-of-the-global-cosmetics-market/>.
2. Cosmetics Market. Available at: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2020/cosmetics-market-2-1-0/>.
3. 2021 consumer trends: whats driving consumer behaviour. Available at: <https://www.mintel.com/blog/podcast/podcast-2021-consumer-trends-whats-driving-consumer-behaviour>.
4. Kazakova, I. S., Lebedynets, V. O. (2020). *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 6 (2), 44-60. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.20.185>.
5. Postanova Kabinet Ministriv Ukrainy vid 20 sich. 2021 r. № 65 «Pro pohodzhennia materialiv Tekhnichnoho rehlamentu na kosmetychnu produkttsiiu». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>.
6. Regulation (EC) No 1223/2009. (2009). European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*. R. L 342/59 - L 342/209.
7. Burd, N. B., Heorhiiants, V. A., Polovko, N. P., Hryzodub, O. I. (2016). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 41-44.
8. Posylkina, O. V., Kotliarova, V. H., Chechotka, O. V. (2016). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 3-4, 21-28.
9. Khanyk, N. L., Peterchuk, I. I. (2012). *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15 (5), 159-160.
10. Kononenko, Ya. V. (2020). *Ekonomichnyi visnyk*, 2, 158-167. doi: <https://doi.org/10.33271/ev/70.158>.
11. Kovalova, O. M., Tsihulova, O. M., Shumilo, O. M., Dieieva, O. O. (2016). *Bezpeka kosmetychnykh tovariv v Ukraini. Medyko-pravovi aspekty ta suchasna koniunktura na vnutrishnomu rynku*. Kyiv: FOP «Klymenko», 447.
12. Amberg, N. Environmentally conscious consumer behaviour in the cosmetics markets of the united states and Europe. Available at: <https://bit.ly/3tctq1j>.
13. Pandey, A., Jatana, G. K., Sonthalia, S. (2021). *Cosmeceuticals*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>.
14. Kresken, J., Kindl, U., Wigger-Alberti, W., Clanner-Engelshofen B. M., Reinholz M. (2018). Dermocosmetics for Use in Rosacea: Guideline of the Society for Dermopharmacy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 31, 147-154. doi: 10.1159 / 000486688.
15. Nobile, V. (2016). Guidelines on Cosmetic Efficacy Testing on Humans. Ethical, Technical, and Regulatory Requirements in the Main Cosmetics Markets. *Journal of Cosmetology & Trichology*, 2. doi: 10.4172 / 2471-9323.1000107.
16. Legislation. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. An official website of the European Union. Available at: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation_en.
17. Cosmetic Product Rules and Regulations. Available at: <https://www.ctpa.org.uk/legislation>.
18. Inspection of Cosmetics. Available at: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-compliance-enforcement/inspection-cosmetics>.
19. Sarma, P., Kumar, H., Medhi, B. (2017). Cosmetovigilance in India: Need of the day. *Indian J Pharmacol.*, 49 (5), 341-343.
20. Zakon Ukrainy vid 15.01.2015 r. № 124-VIII «Pro tekhnichni rehlamenty ta otsinku vidpovidnosti». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/124-19#Text>.
21. Kazakova, I., Lebedynets, V. (2020). Analysis of the state of technical regulation of turnover of cosmetic productions in Ukraine. *ScienceRise*, 2, 19-26. doi: <https://doi.org/10.21303/2313-8416.2020.001279>.
22. Kazakova, I., Lebedynets, V., Kovalenko, S., Kazakova, V. (2020). Research of the activities of the enterprises of the perfume and cosmetic industry of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 2, 44-55. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001700>.

Відомості про авторів:

Казакова І. С., аспірантка кафедри управління, економіки та забезпечення якості у фармацевції, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Коваленко С. М., докторка фармацевт. наук, професорка, завідувачка кафедри управління, економіки та забезпечення якості у фармацевції, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9473-685X>
Лебединець В. О., доктор фармацевт. наук, професор кафедри управління, економіки та забезпечення якості у фармацевції, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Казакова В. С., кандидатка фармацевт. наук, доцентка кафедри косметології і аромології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: kazakova_10@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

Information about authors:

Kazakova I. S., postgraduate student of the Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Kovalenko S. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9473-685X>
Lebedynets V. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Kazakova V. S., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Cosmetology and Aromalogy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: kazakova_10@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

Сведения об авторах:

Казакова И. С., аспирант кафедры управления, экономики и обеспечения качества в фармацевции, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>
Коваленко С. Н., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующая кафедрой управления, экономики и обеспечения качества в фармацевции, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9473-685X>
Лебединец В. А., доктор фармацевт. наук, профессор кафедры управления, экономики и обеспечения качества в фармацевции, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: quality@nuph.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>
Казакова В. С., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедры косметологии и аромологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: kazakova_10@i.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

М. С. Алмакаєв¹, О. Г. Башура¹, Л. М. Сіденко²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

² АТ «БІОЛІК», Україна

Оцінювання ризиків на етапі фармацевтичної розробки комбінованого препарату у формі капсул

Мета роботи. Визначення потенційних факторів ризику, пов'язаних із критичними показниками якості комбінованих капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатій, з використанням методології загального оцінювання ризиків під час планування якості лікарського препарату (ЛП) на етапі фармацевтичної розробки (ФР).

Матеріали та методи. Критичні показники якості ЛЗ, технологічна схема виробництва препарату, критичні параметри якості ЛЗ, критичні контрольні точки процесу виробництва препарату. У роботі застосовано методику причинно-наслідкового аналізу. Кількісне оцінювання факторів ризику виконано методом FMECA.

Результати та їх обговорення. Основне завдання цього дослідження полягало в застосуванні підходу «Quality-by-Design» (QbD) до ФР комбінованого препарату у формі капсул на основі уридин-5-монофосфат динатрієвої солі (УМФ), цитидин-5-монофосфат динатрієвої солі (ЦМФ), вітаміну В₆, тіоктової кислоти і магнію лактату дигідрату. Для кращої комплаєнтності пацієнтів та якості продукції було визначено цільовий профіль якості, який постає основою планування ФР, і критичні показники якості ЛЗ (CQAs), пов'язані з безпекою і ефективністю продукції. Проведено оцінювання критичності кожного CQA за спеціально створеною шкалою. Доведено, що через мінімальну кількість УМФ і ЦМФ в капсулі можливість їх розкладання та зростання домішок показники «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Сторонні домішки» визначають як власне CQA. Визначено критичні показники якості матеріалів (CMAs) і наведено характеристики, необхідні для їх контролю, щоб гарантувати отримання очікуваної якості продукту. Проведено первинне оцінювання ризиків показників якості субстанцій діючих речовин. Доведено, що розмір частинок впливає на однорідність, кількісний вміст АФІ і розчинення в FPP, а також виявлено, що розчинність діючих субстанцій має високий ризик під час проведення тесту «Розчинення». Для визначення потенційних факторів, які значною мірою впливають на якість препарату, встановлено максимальну кількість факторів і побудовано діаграму Ісікави. Виявлено фактори ризику, пов'язані з якістю і сумісністю діючих речовин, діючих і допоміжних речовин та якістю первинного пакування, умовами виробництва, контролем якості препарату, технологічним процесом. Ці чинники є причинами ризику і можуть призвести до ситуації з негативними наслідками для якості лікарського засобу. Оцінювання виробничого процесу методом FMECA дозволило визначити вплив операцій технологічного процесу на CQA.

Висновки. На етапі ФР комбінованого ЛП у формі капсул визначено потенційні критичні показники якості препарату й оцінено критичні параметри якості вихідних компонентів і властивостей продукту, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату. Подальші дослідження доцільно спрямувати на формування валідаційного плану та його реалізацію з метою визначення найважливіших контрольних точок технологічного процесу препарату.

Ключові слова: фармацевтична розробка; QbD; оцінювання ризиків; діаграма Ісікави; критичний показник якості

M. S. Almakhaiev¹, O. G. Bashura¹, L. M. Sidenko²

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

² Joint Stock Company BIOLIK, Ukraine

The risk assessment of the combined medicine in the capsule dosage form at the pharmaceutical development stage

Aim. To determine the potential risk factors associated with the critical quality indicators of the combined medicine "Neuronucleos" in the capsule dosage form for the treatment of polyneuropathies using the general risk assessment methodology while planning the drug quality at the stage of pharmaceutical development (PD).

Materials and methods. The series of the combined medicine "Neuronucleos" in the capsule dosage form, critical indicators of the drug quality, the flowchart of the drug production, critical control points of the drug manufacturing process were developed. The method of causality was used. The quantitative assessment of risk factors was carried out using the FMECA methodology.

Results and discussion. The main objective of this study was to apply the Quality-by-Design (QbD) approach to PD of the combined medicine in the capsule dosage form based on uridine-5-monophosphate disodium salt (UMP), cytidine-5-monophosphate disodium salt (CMF), vitamin B₆, thioctic acid and magnesium lactate dihydrate. For better patient compliance and the product quality, a target quality profile as a base for PD planning, as well as critical quality attributes (CQA) related to the product safety and efficacy were determined. The criticality of each CQA was assessed using a special scale. It was shown that "Quantitative content", "Uniformity of dosage units", "Dissolution", "Impurities" were defined as the most CQA due to the minimum amount of UMF and CMF in the capsule and the possibility of their decomposition and increase in the quantity of impurities. The critical attributes of materials (CMA) were identified, and the characteristics required to control them were determined in order to ensure the expected product quality.

The primary assessment of the quality indicator risks of the active ingredients was performed. It was found that the particle size affected the homogeneity, the quantitative content of API and dissolution in FPP, and it was shown that the solubility of active substances had a high risk when performing the "Dissolution" test. To determine the potential factors with a significant impact on the drug quality the maximum number of factors was found, and the Ishikawa diagram was constructed. The risk factors associated with the quality and compatibility of active substances and excipients, the quality of primary packaging, production conditions, the drug quality control and the technological process were identified. These factors are the causes of risk and can lead to a situation with negative consequences for the quality of a medicinal product. The FMECA process assessment allowed us to determine the impact of the manufacturing process on the CQA.

Conclusions. At the stage of PD for the combined medicine in the capsule dosage form the potential critical indicators of the drug quality have been determined. The critical parameters of the quality of the initial components and the properties of the product have been assessed; the most probable risks for the drug quality have been identified, analyzed and assessed. Further research is advisable to focus on studying the effect of process parameters on critical parameters of the product quality and assessing risks for quality and creating a validation plan and its implementation.

Key words: *pharmaceutical development; QbD; risk assessment; Ishikawa diagram; critical quality indicator*

М. С. Алмакаев¹, А. Г. Башура¹, Л. Н. Сиденко²

¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

² АО «БИОЛЕК», Украина

Оценка рисков на этапе фармацевтической разработки комбинированного препарата в форме капсул

Цель работы. Определение потенциальных факторов риска, связанных с критическими показателями качества комбинированного препарата в форме капсул «Нейруноклеос» для терапии полинейропатий, с использованием методологии общего оценивания рисков при планировании качества лекарственного препарата (ЛП) на этапе фармацевтической разработки (ФР).

Материалы и методы. Критические показатели качества ЛС, технологическая схема производства препарата, критические параметры качества ЛС, критические контрольные точки процесса производства препарата. В работе использована методика причинно-следственной связи. Количественная оценка факторов риска проведена методом FMECA.

Результаты и их обсуждение. Основная задача настоящего исследования состояла в том, чтобы применить подход «Quality-by-Design» (QbD) к ФР комбинированного препарата в форме капсул на основе уридин-5-монофосфат динатриевой соли (УМФ), цитидин-5-монофосфат динатриевой соли (ЦМФ), витамина В₆, тиоктовой кислоты и магния лактата дигидрата. Для лучшей комплаентности пациентов и качества продукции был определен целевой профиль качества, который является основой планирования ФР, и критические показатели качества ЛС (CQAs), связанные с безопасностью и эффективностью продукции. Проведена оценка критичности каждого CQA по специально созданной шкале. Показано, что из-за минимального количества УМФ и ЦМФ в капсуле, возможности их разложения и роста примесей «Количественное содержание», «Однородность дозированных единиц», «Растворение», «Посторонние примеси» определяются как собственно CQA. Определены критические показатели качества материалов (CMAs) и установлены характеристики, необходимые для их контроля, чтобы гарантировать получение ожидаемого качества продукта. Проведена первичная оценка рисков показателей качества субстанций действующих веществ. Установлено, что размер частиц оказывает влияние на однородность, количественное содержание АФИ и растворение в FPP, а также показано, что растворимость действующих субстанций имеет высокий риск при проведении теста «Растворение». Для определения потенциальных факторов, которые оказывают значительное влияние на качество препарата, установлено максимальное количество факторов и построена диаграмма Исикавы. Выявлены факторы риска, связанные с качеством и совместимостью действующих веществ, действующих и вспомогательных веществ, качеством первичной упаковки, условиями производства, контролем качества препарата, технологическим процессом. Эти факторы являются причинами риска и могут привести к ситуации с негативными последствиями для качества лекарственного средства. Оценка производственного процесса методом FMECA позволила нам определить влияние операций технологического процесса на CQA.

Выводы. На этапе ФР комбинированного ЛП в форме капсул определены потенциальные критические показатели качества препарата и оценены критические параметры качества исходных компонентов и свойств продукта, идентифицированы, проанализированы и оценены наиболее вероятные риски для качества препарата. Дальнейшие исследования целесообразно направить на формирование валидационного плана и его реализации с целью определения важнейших контрольных точек технологического процесса препарата.

Ключевые слова: *фармацевтическая разработка; QbD; оценка рисков; диаграмма Исикавы; критический показатель качества*

Вступ. Впровадження нового лікарського препарату (ЛП) в промислову виробництво з дотриманням правил GMP та успішне функціонування фармацевтичної системи якості не є можливі без виконання комплексних науково-експериментальних досліджень, тобто проведення фармацевтичної розробки (ФР). Основним завданням ФР є створення безпечної й ефективного лікарського засобу (ЛЗ), організація якісного

виробничого процесу, який би забезпечив його відтворюваність. У ході ФР потрібно обґрунтувати: вибір виробничого процесу, його контроль і будь-яке вдосконалення процесу для виробництва промислових серій препаратів; вибір придатності обладнання, що використовують для виробництва розроблюваного ЛП; критичні параметри процесу, які треба контролювати, щоб гарантувати необхідну якість ЛП [1].

Сучасний методологічний підхід до ФР окреслено в настанові ICH Q8, а основною його концепцією є «Quality-by-Design» (QbD) [1]. Відповідно до цієї методології створення нового ЛП передбачає декілька етапів. Одним із ключових етапів є загальне оцінювання ризиків, що полягає в ідентифікації небезпеки й аналізі ризиків, пов'язаних з цією небезпекою, та який проводять у ході ФР під час початкових науково-дослідних робіт. Загальне оцінювання ризиків виявляє взаємозв'язки між параметрами процесу, характеристиками матеріалів та критичними показниками якості ЛЗ [2]. Наступним етапом є рішення щодо зниження та/або прийняття ризику, тобто контроль ризику. Метою цього контролю є зниження ризику до прийнятного рівня. Для контролю ризику потрібно визначити: чи не перевищує ризик прийнятного рівня, яких заходів треба вжити для зниження або усунення ризику та задля запобігання виникненню нових ризиків, зумовлених контрольованим ризиком. Підхід QbD було використано нами під час організації процесу ФР комбінованого препарату у формі капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатії.

Проведений огляд літературних джерел щодо питань застосування сучасного підходу QbD [3, 4] до розроблення ЛП у формі твердих ЛЗ та оцінювання ризиків на стадії ФР засвідчив, що останнім часом не лише зарубіжні вчені [5, 6, 7], а і вітчизняні дослідники [8, 9, 10] спрямовують свої зусилля на розв'язання проблеми забезпечення якості ЛЗ шляхом впровадження системного підходу до реалізації методології управління ризиками відповідно до настанови ICH Q9 [2]. У цих роботах на прикладі ФР конкретних препаратів у формі таблеток (Індопрес, Фенспірид) висвітлено методичний підхід до управління ризиками для якості та продемонстровано застосування методів ідентифікації, аналізу, якісного і кількісного оцінювання виявлених ризиків щодо цільового продукту й технологічного процесу.

ФР комбінованого ЛП «Нейронуклеос» у формі капсул передбачає загальне оцінювання ризиків (виражене у взаємозв'язку якості ЛП та якості сировини і матеріалів, матеріалу пакування, умов і параметрів процесу виробництва) і визначення критичних показників якості ЛП. Активними фармацевтичними компонентами є: уридин-5-монофосфат динатрієва сіль у кількості 2,0 мг; цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль у кількості 5,0 мг виробництва фірми «Шанхай Оріфарм Ко. Лтд.», Китай; тіоктова кислота в кількості 100,00 мг виробництва фірми «Shanghai Modern Pharmaceutical Co., Ltd.», Китай; піридоксину гідрохлорид у кількості 50,0 мг виробництва фірми «DSM Nutritional Products GmbH», Німеччина; магнію лактат дигідрат у кількості 393,00 мг, що відповідає 40 мг магнію виробництва фірми «Моес Кантабрія С.Л.», Іспанія. Кількості зазначено в розрахунку на одну дозу. Субстанції уридин-5-монофосфат динатрієва сіль і цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль не описано в ДФУ і зарубіжних фармакопедях. Тіоктову кислоту, піридоксину гідрохлорид і магнію лактат дигідрат описано в ДФУ і зарубіжних фарма-

копедях. На субстанції діючих речовин розроблено відповідні методи контролю якості (МКЯ) і специфікації.

Метою нашої роботи для планування якості ЛП на етапі ФР було визначення потенційних факторів ризику, пов'язаних з критичними показниками якості комбінованих капсул «Нейронуклеос» для терапії полінейропатії, з використанням методології загального оцінювання ризиків. Діяльність з управління ризиками під час ФР з використанням елементів системного QbD-підходу охоплювала такі етапи: визначення цільового профілю якості препарату (QTPP); ідентифікація критичних параметрів якості ЛЗ (CQAs); визначення критичних показників якості матеріалів (CMAs); ідентифікація факторів ризику, що впливають на CQAs ЛЗ, за допомогою діаграми Ісікави; початкове якісне оцінювання ідентифікованих факторів ризику; кількісне оцінювання факторів ризику методом FMECA; розроблення системи моніторингу контрольних точок; розроблення коригувальних і запобіжних заходів у разі відхилення контрольної точки від критерію прийнятності та за появи ризику.

Матеріали та методи. Об'єктами досліджень є: критичні показники якості препарату у формі капсул «Нейронуклеос», технологічна схема виробництва препарату, критичні контрольні точки процесу виробництва препарату. Кожному з критичних показників якості надано певний рейтинг з огляду його відносної значущості для здоров'я пацієнта в разі порушення або відхилення від специфікації. Для оцінювання можливих ризиків якості запропоновано десятибальну систему, де 0 – відсутність ризику, 1-4 – низький ступінь ризику, 5-6 – середній ступінь ризику, 7-9 – високий ризик, 10 – дуже високий ризик. Для ідентифікації факторів ризику, що впливають на CQAs ЛЗ, використано метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку, відомий як метод К. Ісікави. Загальне оцінювання ризику виробництва препарату «Нейронуклеос» у формі капсул здійснювали із застосуванням методу аналізу видів, наслідків та критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) відповідно до настанови [2].

Кількісне оцінювання величини ризику проведено з урахуванням значення пріоритетності рівня ризику (RPN), оцінку обчислено за формулою:

$$RPN = S \times O \times D,$$

де: S (Severity) – тяжкість наслідку, бали від 1 (незначна) до 5 (катастрофічна); O (Occurrence) – ймовірність виникнення, бали від 1 (майже неможливо) до 5 (дуже часто); D (Detectability) – можливість виявлення, бали від 1 (висока) до 5 (дуже незначна).

Для RPN було визначено відповідні категорії ризику, а саме: RPN від 0 до 14 (незначний ризик) – категорія 1; RPN від 11 до 39 (прийнятний ризик) – категорія 2; RPN від 40 до 69 (значний ризик) – категорія 3; RPN від 70 і вище (неприйнятний ризик) – категорія 4 [11, 12].

Для виконання цієї роботи було сформовано групу з 5 експертів – висококваліфікованих фахівців

одного з фармацевтичних підприємств України, компетентних у питаннях фармацевтичної розробки, які володіють знаннями у сфері управління ризиками, безпеки і вимог GMP під час виробництва твердих лікарських препаратів.

Результати та їх обговорення. Відповідно до методології QbD розроблення нового ЛП складається з кількох етапів. Згідно з рекомендаціями ICH Q8 FR починається з визначення цільового профілю якості препарату (QTPP) – очікуваного набору показників готового фармацевтичного продукту (FPP), що його в ідеалі має бути досягнуто для забезпечення необхідної якості, зокрема безпеки та ефективності, і який є основою для планування розробки препарату. Спираючись на попередні знання щодо властивостей АФІ, ми визначили такі аспекти QTPP, як-от: застосування в клінічних умовах, шлях введення, лікарська форма, система доставляння, потужність дії та дози, системи пакування, наявність домішок, вивільнення, розчинення, мікробіологічна чистота і стабільність. Для розроблюваного ЛП, діючими речовинами якого є уридин-

5-монофосфат динатрієва сіль, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, вітамін В₆, тіоктова кислота і магній лактат дигідрат, як лікарську форму (ЛФ) можна обрати тверді ЛЗ для орального застосування, оскільки всі АФІ є складними органічними сполуками, що відрізняються за фізико-хімічними властивостями. На нинішньому етапі дослідження з-поміж таких ЛФ обрали капсули. Вибір саме цієї ЛФ зумовлено зручністю застосування та особливостями шляху введення, що полягають у достатньо швидкому прояві фармакологічної дії лікарських речовин, які вивільняються з капсули, і у можливості забезпечити розчинення і всмоктування у ШКТ за короткий проміжок часу. Про переваги цього шляху введення свідчить значне розширення останнім часом номенклатури препаратів у формі капсул.

На наступному етапі загального оцінювання ризиків нами визначено критичні показники якості ЛП відповідно до QTPP, проаналізовано ступінь впливу кожного CQAs на безпеку й ефективність капсул «Нейронуклеос», що подано в табл. 1. Критерії якості

Таблиця 1

CQAs капсул «Нейронуклеос»

Показники якості	Мета	Обґрунтування критичності	Ступінь ризику
Опис	Тверді желатинові капсули № 00 з білим корпусом і білою кришечкою. Вміст капсул – дрібний неоднорідний гранульований порошок світло-жовтого кольору з білими і жовтими вкрапленнями	На колір вмісту капсул впливає склад. Технологія отримання гранул впливає на їхню форму. Невідповідність не впливає безпосередньо на безпеку й ефективність	1
Ідентифікація	Уридин-5-монофосфат динатрієва сіль, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, піридоксину гідрохлорид, тіоктова кислота, магнію лактат дигідрат	Впливає на безпеку та ефективність для пацієнта	7
Середня маса вмісту та однорідність за масою	0,578 г ± 10 %	Відповідність визначеному значенню уможливує отримання препарату в рамках специфікації. Порушення точності негативно позначиться на таких функціональних характеристиках, як доставлювана доза	5
Розчинення	Не менше 75 % (Q) тіоктової кислоти через 45 хв	Профіль вивільнення діючої речовини є важливий для біодоступності препарату	10
Сторонні домішки	Уридину – не більше 0,3 %; цитидину – не більше 0,3 %; домішки А піридоксину – не більше 0,3 %; домішки В піридоксину (дезоксипіридоксин) – не більше 0,3 %	Межа продуктів розкладання діючих речовин має вирішальне значення для безпеки лікарського препарату. Нормування продуктів деградації відповідає рекомендаціям ICH Q3B	10
Однорідність дозованих одиниць	Приймальне число L1 ≤ 15	Несталість вмісту діючих речовин у дозованих одиницях впливатиме на терапевтичну ефективність препарату	8
Мікробіологічна чистота	Загальна кількість в 1 г: аеробних бактерій – не більше 10 ³ , грибів – не більше 10 ² . Відсутність <i>E. coli</i> в 1 г	Цей показник безпосередньо впливає на безпеку пацієнта	7
Кількісний вміст АФІ	На 1 капсулу: уридин-5-монофосфат динатрієва сіль – 0,0019-0,0022 г; цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль – 0,0048-0,0055 г; піридоксину гідрохлорид – 0,0480-0,0550 г; тіоктова кислота – 0,0925-0,1075 г; магнію лактат дигідрат (Mg) – 0,0383-0,0417 г	Варіабельність кількісного вмісту впливає на безпеку та ефективність препарату для пацієнта	10

розроблюваного препарату складались із нормованих показників для лікарської форми «Капсули».

Як свідчать дані таблиці 1, для капсул «Нейро-нуклеос» найбільшу критичність мають показники «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчинення», «Сторонні домішки» насамперед через мінімальну кількість УМФ та ЦМФ у капсулі й через можливість їх розкладання і збільшення домішок. Процес гідролітичної деструкції найбільше залежить від температури і є найкритичніший для ЦМФ. Тест «Розчинення» постає критичним, бо тіоктова кислота є менш розчинною субстанцією в капсульній лікарській формі й належить до 3-го класу за класифікацією БКС. На показник якості «Опис» впливає виробничий процес. Тому цей показник варто контролювати як критичний під час технологічного процесу, що було підтверджено в ході ФР. Показник «Ідентифікація» найважливіший для безпеки

й ефективності препарату, на нього не впливає хоч який виробничий процес, а ймовірність виготовлення препарату без АФІ дуже низька. Проте цей показник вважають високим ризиком під час контролювання специфікації для випуску серії ЛП.

Отже, зазначені показники якості треба враховувати на різних етапах життєвого циклу ЛП і контролювати для забезпечення бажаної якості, безпеки й ефективності продукту.

Наступним елементом QbD для забезпечення якості є визначення критичних показників якості матеріалів (СМAs) (табл. 2) – критичного показника якості матеріалу (вихідної сировини та матеріалів, проміжного продукту, АФІ, ДР, матеріалу пакування), варіабельність якого впливає на СQAs FPP і який, з огляду на зазначене, має бути підданий моніторингу чи контролю для гарантування отримання продукту потрібної якості.

Таблиця 2

Критичні показники якості матеріалу (СМAs)

Об'єкт СМAs	Характеристики
АФІ Магнію лактат дигідрат, тіоктова кислота, піридоксину гідрохлорид *цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, *уридин-5-монофосфат динатрієва сіль	Специфікація – відповідність вимогам ЄР та ДФУ – відповідність вимогам DMF фірми-виробника – in house – додаткові показники: МБЧ, розчинення Методики контролю якості Фармакотехнологічні та морфологічні дослідження Показники, визначувані для цільового контролю
ДР (сорбітол, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний)	Специфікація – відповідність вимогам ЄР та ДФУ – додаткові показники: МБЧ Методики контролю якості Фармакотехнологічні та морфологічні дослідження Показники, визначувані для цільового контролю
Матеріал первинного пакування (тверді желатинові капсули Coni-Snap®, № 00, блістер із плівки полівінілхлоридної прозорої та фольги алюмінієвої друкованої лакованої)	Специфікація – з урахуванням вимог ЄР та ДФУ – з урахуванням параметрів контролю, що їх застосовує виробник – додаткові показники: МБЧ Методи контролю якості Показники, застосовувані за результатами контролю якості, здійсненого виробником матеріалу Показники для контролю під час виробництва
Проміжні та нерозфасовані продукти (СПЦ/НП, СПЦ/ГП)	Специфікації на кожний продукт Методи контролю якості Фармакотехнологічні дослідження Специфікації для валідації Специфікації для трансферу технології Плани відбору проб
Готовий продукт	Специфікація для випуску Специфікація на термін придатності Методи контролю якості Показники якості, застосовувані за результатами контролю проміжних або нерозфасованих продуктів
Інші матеріали	Специфікації на комплектувальні для споживчого пакування Специфікації на кожний матеріал, зокрема на комплектувальні для устаткування, фільтри, мийні та дезінфекційні засоби тощо Методи контролю якості Показники, застосовувані за результатами контролю якості, здійсненого виробником матеріалу

Потім було проведено первинне оцінювання ризиків показників якості субстанцій діючих речовин. Оцінювання ризиків ґрунтувалось на попередніх знаннях і досвіді роботи з подібними ЛФ, на інформації про лікарські речовини – УМФ, ЦМФ, вітамін В₆, тіоктову кислоту та магнію лактат дигідрат. За результатами оцінювання ризику кількісні фактори було внесено в таблицю відповідно до трьох категорій – високого ризику (неприйнятний ризик; подальші дослідження необхідні для його зниження), середнього ризику (прийнятний ризик; подальші дослідження можуть бути необхідні для його зниження) та низького ризику (загалом прийнятний ризик; подальші дослідження не є потрібні). Результати оцінювання ризиків критичних показників якості (СМАС) діючих речовин наведено в табл. 3.

Проведений аналіз дозволяє констатувати, що розмір частинок впливає на однорідність, кількісний вміст АФІ й розчинення у FPP, тому в межах експериментальних досліджень під час вибору ДР і раціональної технології отримання маси для капсулювання було визначено й ураховано агрегатний стан АФІ, різний розмір частинок АФІ, незадовільні значення фармако-технологічних показників. Неправильне визначення розчинності діючих субстанцій зумовлює неправильне визначення класу БСК, а отже, і тесту «Розчинення».

Наступний етап дослідження – ідентифікація можливих ризиків, пов'язаних із критичними показниками якості комбінованого препарату у формі капсул. Одним із методів у системі моделювання технологічних процесів у сфері фармацевтичного виробництва є метод побудови діаграми причинно-наслідкового зв'язку – діаграми Ісікави. Цей метод актуальний і дієвий, оскільки забезпечує системний підхід до визначення всіх факторів, що впливають на технологічний процес, допомагає виявити критичні точки технологічного процесу та усунути їх для досягнення кінцевої мети – отримання якісного лікарського препарату. Для виявлення потенційних факторів, що значною мірою впливають на якість препарату «Нейронуклеос» у формі капсул, нами було визначено максимальну кількість факторів та побудовано діаграму Ісікави, яку подано на рисунку.

Як бачимо з рисунка, факторами ризику для комбінованого ЛП у формі капсул є умови виробництва

препарату, якість АФІ та ДР, матеріал первинного пакування, контроль якості препарату. Підготування приміщень, повітря виробничих приміщень, обладнання, персоналу, технологічного одягу відповідає вимогам GMP [13].

Для ФР було застосовано фармацевтичні субстанції та ДР, які за показниками якості відповідали вимогам МКЯ і специфікаціям. Одним із факторів ризику під час ФР для комбінованого ЛП є сумісність між діючими речовинами, діючими речовинами і допоміжними речовинами. Сумісність було ретельно вивчено на моделях бінарних сумішей, що містили всі діючі та допоміжні речовини. Для опису впливу перевірено всі парні поєднання діючих речовин між собою та діючих і допоміжних речовин з метою виявлення можливої взаємодії в кожній парі. Результати, наведені в роботі [14], засвідчили відсутність хімічної модифікації АФІ за сукупної їх присутності. Сумісність АФІ з ДР було доведено методом РХ.

Якість ЛЗ зумовлено не тільки якістю АФІ і ДР, а і якістю технологічних процесів. Управління будь-яким процесом можливе лише за визначення його оптимальних режимів, виявлення критичних точок і розроблення методів їх контролю для моніторингу й коригування.

Під час розроблення виробничого процесу капсул «Нейронуклеос» проведено аналіз з метою виявлення критичних етапів технологічного процесу. Для критичних етапів визначено небезпечні фактори та можливі контрольні параметри, що дозволяють якісно або кількісно протестувати цей фактор, розроблено запобіжні й коригувальні заходи з усунення можливого ризику. У табл. 4 наведено результати загального оцінювання ризику отримання препарату у формі капсул методом FMECA, визначено їхні характеристики та стратегію контролю. Цей метод дозволяє оцінити вплив ризику безпосередньо на якість продукції і визначити етапи виробничого процесу, на яких потрібно щонайретельніше здійснювати контроль якості.

Результати оцінювання ризику виробничого процесу капсул, наведені в табл. 4, засвідчують, що стадії: підготування сировини й допоміжних матеріалів; отримання маси для капсулювання; наповнення і фасування – є найкритичнішими і впливають на всі CQA.

Таблиця 3

Потенційний вплив властивостей АФІ на характеристики ЛП

Критичні характеристики якості FPP	Назва АФІ/Характеристики АФІ				
	магнію лактат дигідрат, тіоктова кислота, піридоксину гідрохлорид, цитидин-5-монофосфат динатрієва сіль, уридин-5-монофосфат динатрієва сіль				
	Розмір частинок	Стабільність	Домішки	Розчинність	Вміст вологи
Кількісне визначення	Високий	Низький	Низький	Низький	Середній
Супутні домішки	Низький	Високий	Високий	Низький	Низький
Однорідність дозованих одиниць	Високий	Низький	Низький	Низький	Низький
Розчинення	Високий	Низький	Низький	Високий	Низький
Мікробіологічна чистота	Низький	Високий	Низький	Низький	Низький

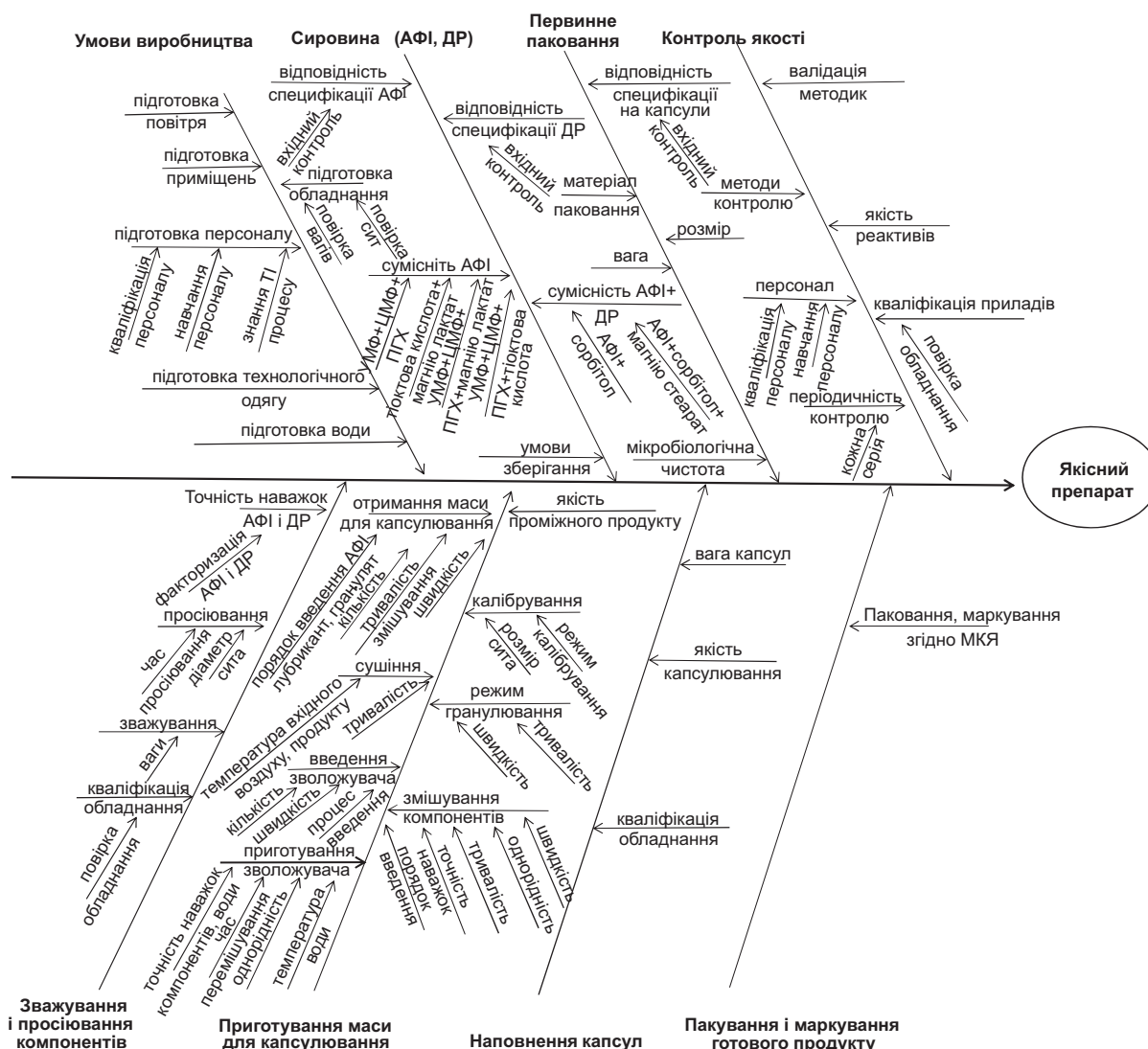


Рис. Діаграма Ісікави для ідентифікації ризиків процесу отримання комбінованих капсул на етапі ФР

Таблиця 4

Кількісний FMECA-аналіз ризиків процесу розроблення капсул і стратегія контролю

Критична точка (стадія)	Можливі ризики	Обґрунтування	Запобіжні та коригувальні заходи (метод контролю)	Ризики			RPN
				S	O	D	
1	2	3	4	5	6	7	8
Санітарне підготування виробництва	Невідповідність готової продукції вимогам НТД	Контамінація приміщень, обладнання, технологічного одягу, наявність механічних частинок у повітрі робочої зони	Мікробіологічний. Фізичний (за допомогою лічильника аерозольних і механічних частинок)	3	2	3	18
Підготування сировини і допоміжних матеріалів	Невідповідність готової продукції вимогам НТД	Якість сировини має відповідати затвердженій документації	Вхідний контроль, контроль умов зберігання, контроль пакування відповідно до СПЦ	4	4	3	48
	Наважка сировини	Неточність зважування сировини	Фізичний (ваговий)	4	3	3	36
	Неоднорідність розміру частинок сировини	Контроль раціонально проводити за розміром отворів сита	Калібрування розмірів отворів сит для просіювання	4	3	3	36

1	2	3	4	5	6	7	8
Отримання маси для капсулювання: 1. Приготування розчину зволожувача 2. Отримання грануляту 3. Отримання маси для капсулювання	Невідповідність зовнішнього вигляду розчинника, наважок сировини	Неточність вимірювання кількості розчину зволожувача, неповне розчинення речовин у ньому	Ваговий метод для визначення розчину у ємності до й після грануляції. Візуальний (цілковитість розчинення).	4	4	3	48
	Неоднорідність розміру грануляту. Підвищена вологість	Недотримання режимів грануляції та змішування	Фізичний (визначення тимчасових і температурних параметрів процесу, вологості грануляту й капсульної маси).	4	4	3	48
	Недостатнє перемішування. Підвищена вологість	Проблеми із сипучістю. Однорідність маси для капсулювання	Метод «нерухомої лійки» (сипучість). Методи ВЕРХ, комплексометричного титрування для кількісного визначення	4	4	3	48
Наповнення капсул	Неповне наповнення капсул	Проблема з параметрами налаштування капсульної машини. Невідповідність ваги капсул та однорідності маси, нещільно закриті, деформовані капсули	Ваговий. Візуальний	4	4	3	48
Фасування, пакування і маркування	Недостатність пакування, некомплектність пакування, невідповідність маркування на блистерах і пачках, відсутність інструкції	Проблеми з параметрами налаштування лінії пакування під первинне і вторинне пакування	Кількість капсул у блистері, герметичність пакування. Візуальний	4	4	3	48
Готова продукція	Невідповідність вимогам МКЯ	Обов'язковий контроль готової продукції	Контроль якості готової лікарської форми відповідно до МКЯ та специфікації. Сертифікат якості	5	3	2	30

Отже, отримані дані оцінювання ризику виробництва ЛЗ є дієвим інструментом на етапі контролю ризику для вжиття заходів зі зниження і/або прийняття ризиків. З метою усунення і запобігання ризику було розроблено коригувальні й запобіжні заходи для всіх критичних точок.

Висновки і перспективи подальших досліджень.

На етапі ФР комбінованого ЛП у формі капсул «Нейронуклеос» із застосуванням методології управління ризиками для якості ідентифіковано фактори ризиків щодо продукту, а також оцінено ризики для забезпечення якості процесу виробництва препарату в умовах конкретного фармацевтичного підприємства. Визначено потенційні критичні показники якості препарату та оцінено їхню критичність. «Кількісний вміст», «Однорідність дозованих одиниць», «Розчи-

нення», «Сторонні домішки» є найбільш важливими показниками через мінімальну кількість АФІ (УМФ і ЦМФ) в капсулах і можливість їх розкладання і зростання домішок. Визначено критичні параметри якості вихідних компонентів і властивостей продукту, ідентифіковано, проаналізовано та оцінено найбільш імовірні ризики для якості препарату «Нейронуклеос» на етапі ФР. Виявлено та обґрунтовано фактори ризику, які характерні для досліджуваного процесу і які впливають на якість процесу виробництва лікарського препарату. Подальші дослідження доцільно спрямувати на формування валідаційного плану і його реалізацію з метою визначення найважливіших контрольних точок технологічного процесу препарату.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Стандартизація фармацевтичної продукції : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ: МОЗ України ; МОРІОН, 2011. 33 с.
2. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9) : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011 / розроб.: М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2011. 26 с.
3. Mesut B., Özsoy Y., Aksu B. The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015. Vol. 12, Iss. 1. P. 75–92. URL: https://www.researchgate.net/publication/281925128_The_place_of_drug_product_critical_quality_parameters_in_quality_by_design_QBD.
4. Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets / Charoo N. A. et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012. Vol. 423, Iss. 2. P. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>.
5. Application of QbD Principles for the Evaluation of Empty Hard Capsules as an Input Parameter in Formulation Development and Manufacturing / S. Stegemann et al. *AAPS PharmSciTech*. 2014. Vol. 15, Iss. 3. P. 542–549. DOI: <http://doi.org/10.1208/s12249-014-0094-y>.
6. Shprakh Z. Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2021. Vol. 11, Iss. 4. P. 096–105. DOI: <http://doi.org/10.7324/JAPS.2021.110412>.
7. Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets / H. G. Claycamp et al. *AAPS PharmSciTech*. 2016. Vol. 17, Iss. 2. P. 233–244. DOI: <http://doi.org/10.1208/s12249-015-0349-2>.
8. Кашуцкий С. Н., Русанова С. В., Диктирѳв С. И. Проведение общей оценки рисков для качества и оптимизации состава таблеток, покрытых оболочкой, на этапе фармацевтической разработки. *Фармаком*. 2013. № 3. С. 54–62.
9. Лебединець В. О., Курінна М. В. Оцінка ризиків на етапі фармацевтичної розробки лікарського засобу індопрес ретард у таблетованій формі. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції*. 2016. № 4 (48). С. 11–19. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.16.43>.
10. Некоторые аспекты управления рисками для качества процессов производства лекарственного средства «Фенспирида гидрохлорид, таблетки покрытые оболочкой, 0,08 г» на этапе фармацевтической разработки / С. Н Кашуцкий и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 11. С. 49–53. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>.
11. Лікарські засоби. Належна виробнична практика : Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 / розроб. : М. Ляпунов та ін. Вид. офіц. Київ : МОЗ України, 2020. 356 с.
12. Алмакаєв М. С., Двінських Н. В. Розробка складу багатокomпонентного лікарського засобу для лікування нефропатій. *Сучасна фармацевція: історія, реалії та перспективи розвитку* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 20-й річч. заснування Дня фармацевт. працівника України, м. Харків, 19-20 верес. 2019 р.: у 2 т. / редкол. : А. А. Котвицька та ін. Харків : НФаУ, 2019. Т. 1. С. 151–152.

REFERENCES

1. MOZ Ukraine. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 «Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8)»*. Kyiv, 33.
2. MOZ Ukraine. (2011). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.2:2011 «Likarski zasoby. Upravlinnia ryzykamy dlia yakosti (ICH Q9)»*. Kyiv: Morion, 26.
3. Mesut, B., Özsoy, Y., Aksu, B. (2015). The Place of Drug Product Critical Quality Parameters in Quality by Design (QBD). *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (1), 75–92.
4. Charoo, N. A., Shamsheer, A. A. A., Zidan, A. S., Rahman, Z. (2012). Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 423 (2), 167-178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>.
5. Stegemann, S., Connolly, P., Matthews, W., Barnett, R., Aylott, M., Schrooten, K. et al. (2014). Application of QbD Principles for the Evaluation of Empty Hard Capsules as an Input Parameter in Formulation Development and Manufacturing. *AAPS PharmSciTech*, 15 (3), 542–549. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-014-0094-y>.
6. Shprakh, Z. (2021). Formulation of somatostatin analog tablets using quality by design approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11 (04), 096-105. doi: 10.7324/JAPS.2021.110412.
7. Claycamp, H. G., Kona, R., Fahmy, R., Hoag, S. W. (2016). Quality-by-Design II: Application of Quantitative Risk Analysis to the Formulation of Ciprofloxacin Tablets. *AAPS PharmSciTech*, 17 (2), 233-244. doi: 10.1208/s12249-015-0349-2.
8. Kashutskii, S. M., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I. (2013). *Pharmacom*, 3, 54-62.
9. Lebedynets, V. O., Kurinna, M. V. (2016). *Management, Economy And Quality Assurance In Pharmacy*, 4 (48), 11–19. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.16.43>.
10. Kashutskii, S. M., Rusanova, S. V., Dikhtiarev, S. I., Dorovskoi, A. V. (2015). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 49 (11), 49–53. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-11-49-53>.
11. MOZ Ukraine. (2020). *Nastanova ST-N MOZU 42-4.0:2020 «Likarski zasoby. Nalezhna vyrobnycha praktyka»*. Kyiv, 356.
12. Almakhaev, M. S., Dvinskikh, N. V. (2019). Proceeding from Suchasna farmatsiia: istoriia, realii ta perspektyvy rozvytku : *materiialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysviach. 20-i richn. zasnuvannia Dnia farmatsevt. pratsivnyka Ukrainy (19-20 veres. 2019 r.)*. (Vols. 1-2. Vol. 1). (pp. 151–152). Kharkiv: NFAU.

Відомості про авторів:

Алмакаєв М. С., кандидат фармацевт. наук, старший науковий співробітник, доцент кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: maxikdom@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Башура О. Г., доктор фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Сіденко Л. М., кандидатка фармацевт. наук, старший науковий співробітник, начальник сектора технологічних досліджень відділу фармацевтичної розробки АТ «БІОЛІК». E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Information about authors:

Almakaiev M. S. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: maxikdom@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Bashura O. G., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Sidenko L. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), senior researcher, head of the Technological Research Sector, Pharmaceutical Development Department, Joint Stock Company "BIOLIK". E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Сведения об авторах:

Алмакаєв М. С., кандидат фармацевт. наук, старший научный сотрудник, доцент кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: maxikdom@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6957-9618>

Башура А. Г., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: akia2009@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1896-9904>

Сиденко Л. Н., кандидат фармацевт. наук, старший научный сотрудник, начальник сектора технологических исследований отдела фармацевтической разработки АО «БИОЛЕК». E-mail: farmalori77@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6976-651X>

Надійшла до редакції 18.05.2021 р.

М. В. Білоус

Українська військово-медична академія, Україна

Кластерний аналіз у розробленні пріоритетних напрямів інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання Збройних Сил України

Мета роботи полягає у кластерному аналізі результатів експертного опитування для опрацювання пріоритетних напрямів інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання Збройних Сил (ЗС) України.

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, чинної нормативно-правової бази України, результатів експертного опитування. Під час виконання дослідження використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу та метод ієрархічного агломеративного кластерного аналізу.

Результати та їх обговорення. Кластеризацією результатів експертного опитування щодо інформатизації системи медичного постачання ЗС України отримано розподіл на сім кластерів, утворених завдяки подібним відповідям на питання анкети. Кількість кластерів визначено програмою побудови дендрограми без будь-яких припущень дослідника. Кластерний аналіз засвідчив наявність стійких кластерних угруповань з певним рівнем зв'язку між ознаками як всередині кластера, так і між декількома кластерами, що відповідає баченню експертів, які окреслили проблему з теми дослідження і визначають шляхи її розв'язання.

Висновки. На основі отриманих результатів аналізу персонального складу кожного кластера визначено високий рівень узгодженості відповідей експертів щодо необхідності впровадження інформатизації логістичних процесів у систему медичного постачання ЗС України. Розроблено пріоритетні напрями інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України, визначальне місце з-поміж яких належить впровадженню програми для автоматичного обліку медичного майна в ЗС України. Обґрунтовано необхідність впровадження сучасного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень в управлінні потоковими процесами постачання медичної техніки і майна ЗС України та інформаційних аналітичних інструментів для потреб Управління медичного постачання Командування Медичних сил ЗС України.

Ключові слова: *Збройні Сили України; інформатизація логістичних процесів; система медичного постачання; кластерний аналіз*

M. V. Bilous

Ukrainian Military Medical Academy, Ukraine

The cluster analysis in the development of priority directions of informatization of logistics processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine

Aim. To conduct the cluster analysis of the results of an expert survey for the development of priority directions of informatization of logistics processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine.

Materials and methods. To achieve the goal of the study, the analysis of foreign and domestic scientific sources and the current legal documents was conducted. The methods of information retrieval, systematization, content analysis and the technology of hierarchical agglomeration cluster analysis were used.

Results and discussion. By clustering the results of an expert survey on informatization of logistic processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine the distribution into seven clusters formed due to similar answers to the questionnaire was obtained. The number of clusters was determined by the dendrogram construction program without any researcher's assumptions. The cluster analysis showed stable cluster groupings with a certain level of tightness of relations between features both within a cluster and among several clusters. This corresponds to the vision of the experts who outlined the problem on the research topic and determine the ways to solve it.

Conclusions. Based on the results of the analysis of the personal composition of each cluster, a sufficiently high level of consistency of the conclusions of experts of the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine to the need for the introduction of informatization of logistics processes has been determined. Priority directions of informatization of logistic processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine have been developed; a decisive place in these directions belongs to the implementation of a program for automatic accounting of medical supplies in the Armed Forces of Ukraine. The need for the introduction of modern software for decision-making support in the management of flow processes of providing medical supplies and equipment of the Armed Forces of Ukraine, as well as information analytical tools for the needs of the Medical Supply Directorate of the Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine has been substantiated.

Key words: *Armed Forces of Ukraine; informatization of logistics processes; medical supply; cluster analysis*

М. В. Белоус

Украинская военно-медицинская академия, Украина

Кластерный анализ в разработке приоритетных направлений информатизации логистических процессов в системе медицинского снабжения Вооружённых Сил Украины

Цель работы заключается в кластерном анализе результатов экспертного опроса для разработки приоритетных направлений информатизации логистических процессов в системе медицинского снабжения Вооружённых Сил (ВС) Украины.

Материалы и методы. Для достижения цели исследования проведен анализ отечественной и зарубежной научной литературы, действующей нормативно-правовой базы Украины, результатов экспертного опроса. В ходе выполнения исследования использованы методы информационного поиска, систематизации, контент-анализа и метод иерархического агломеративного кластерного анализа.

Результаты и их обсуждение. Кластеризацией результатов экспертного опроса по информатизации системы медицинского снабжения ВС Украины получено распределение на семь кластеров, образованных благодаря подобным ответам на вопросы анкеты. Количество кластеров определено программой построения дендрограммы без каких-либо предположений исследователя. Кластерный анализ показал устойчивые кластерные группировки с определённым уровнем связи между признаками как внутри кластера, так и между несколькими кластерами, что соответствует видению экспертов, которые очертили проблему по теме исследования и определяют пути её решения.

Выводы. На основе полученных результатов анализа персонального состава каждого кластера установлен высокий уровень согласованности ответов экспертов в отношении необходимости внедрения информатизации логистических процессов в систему медицинского снабжения ВС Украины. Разработаны приоритетные направления информатизации логистических процессов в системе медицинского снабжения ВС Украины, определяющее место среди которых принадлежит внедрению программы для автоматического ведения учёта медицинского имущества в ВС Украины. Обоснована необходимость внедрения современного программного обеспечения поддержки принятия решений в управлении потоковыми процессами снабжения медицинской техникой и имуществом ВС Украины, а также информационных аналитических инструментов для нужд Управления медицинского снабжения Командования Медицинских сил ВС Украины.

Ключевые слова: *Вооружённые Силы Украины; информатизация логистических процессов; система медицинского снабжения; кластерный анализ*

Вступ. Сьогодні ключовим є питання підвищення рівня інформатизації Збройних Сил (ЗС) України з огляду на збройну агресію РФ проти України та інтеграцію України з НАТО. Шляхи розв'язання цього питання полягають у створенні і розвитку інформаційно-аналітичних, обчислювальних та автоматизованих систем, центрів і мереж сфери інформатизації для виконання основних завдань реалізації Концепції інформатизації Міністерства оборони України в ході проведення заходів Державних програм розвитку ЗС України та Національної програми інформатизації [1].

Аналіз останніх досліджень і публікацій щодо проблеми інформатизації (автоматизації) оборонної сфери України свідчить, що вітчизняні вчені приділяють надзвичайну увагу зазначеній проблемі. Так, у своїй роботі О. Андрощук проаналізував підходи до інформатизації та автоматизації систем управління, проблеми у сфері інформатизації Міністерства оборони України та шляхи їх розв'язання [2]. Тенденції розвитку автоматизації та інформатизації в оборонній сфері держав світу й сучасного ринку інформаційних систем розглянуто в науковій праці М. Ткача, С. Ясенко, Р. Бойко, Д. Дриньова [3]. Особливості формалізації процесу підготовки даних до первинного завантаження в базу даних із застосуванням загальнозживаного інструментарію для проведення тестування інформаційних систем управління оборонними ресурсами викладено в роботі С. Бондарчука [4].

Крім того, низка дослідників, як вітчизняних, так і зарубіжних, висвітлює проблему методології

створення та впровадження автоматизованої системи управління логістичним забезпеченням у ЗС України та інших країн світу [5-11].

Привертають увагу дослідження Є. Лопіна, де наведено опис розробленої інформаційної технології криптографічно захищеного експорту/імпорту інформації таблиць бази даних медичної інформаційної системи, а також результати здійснених за допомогою цієї технології експериментів з експорту/імпорту інформації двох баз даних обліку пацієнтів закладів охорони здоров'я Міністерства оборони України [12]. Автор дослідив можливість розв'язання наукової проблеми забезпечення функціонування територіально та структурно масштабованих медичних інформаційних систем в умовах відсутності прямого доступу до глобальних мереж (Інтернет або ін.).

Водночас проведений аналіз засвідчив, що науковцями досліджено різні аспекти означеної проблеми, проте не вивченими залишились питання впровадження інформаційних технологій у систему медичного постачання ЗС України. У зв'язку з цим нами було проведено опитування експертів системи медичного постачання ЗС України щодо зазначених питань. Отримані результати дослідження викладено в попередніх публікаціях [13-15]. Проте не було визначено пріоритетні напрями інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України шляхом аналізу результатів експертного опитування методами багатофакторного і багатовимірного статистичного аналізу. Це і стало метою нашого подальшого дослідження.

Мета роботи полягає у кластерному аналізі результатів експертного опитування для визначення пріоритетних напрямів інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України.

Матеріали та методи. Для досягнення мети дослідження проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної наукової літератури, чинної нормативно-правової бази України, результатів експертного опитування. Під час виконання дослідження використано методи інформаційного пошуку, систематизації, контент-аналізу та метод ієрархічного агломеративного кластерного аналізу.

Результати та їх обговорення. У рамках проведеного наукового дослідження, результати якого викладено в попередній роботі [13], було наведено та проаналізовано інформаційні характеристики експертів з медичного постачання ЗС України, які задіяні в експертному опитуванні щодо впровадження в систему медичного постачання ЗС України інформатизації логістичних процесів. Загальна кількість респондентів становила 103 особи, що більше за мінімальну достатню чисельність вибірки для закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України. У науковій праці [14] викладено результати кластерного аналізу розподілу експертів, які брали участь

в опитуванні. Далі було досліджено стан готовності закладів та підрозділів медичного постачання до впровадження інформаційної системи управління логістичним забезпеченням медичним майном ЗС України [15].

Для визначення пріоритетних напрямів інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України проведено кластеризацію відповідей експертів на запитання анкет ієрархічним методом. Тобто методом, який передбачає не обрахування, а класифікацію отриманих результатів, що належить до технології непараметричного, ієрархічного агломеративного кластерного аналізу. У ролі змінних були вже не респонденти, а відповіді на запитання анкети, з отриманими від експертів визначеннями щодо згоди з певними варіантами (рис.).

У результаті кластеризації ми отримали розподіл на сім кластерів за стійкими групами, утвореними завдяки подібним відповідям на запитання. Це найбільш адекватно відбиває класифікацію оцінок експертів щодо заданої теми дослідження. Кількість кластерів визначено програмою побудови дендрограм без будь-яких припущень дослідника щодо їх кількості.

На вертикальній осі (рис.) зазначено номери відповідей на запитання анкет. Горизонтальна вісь визначає

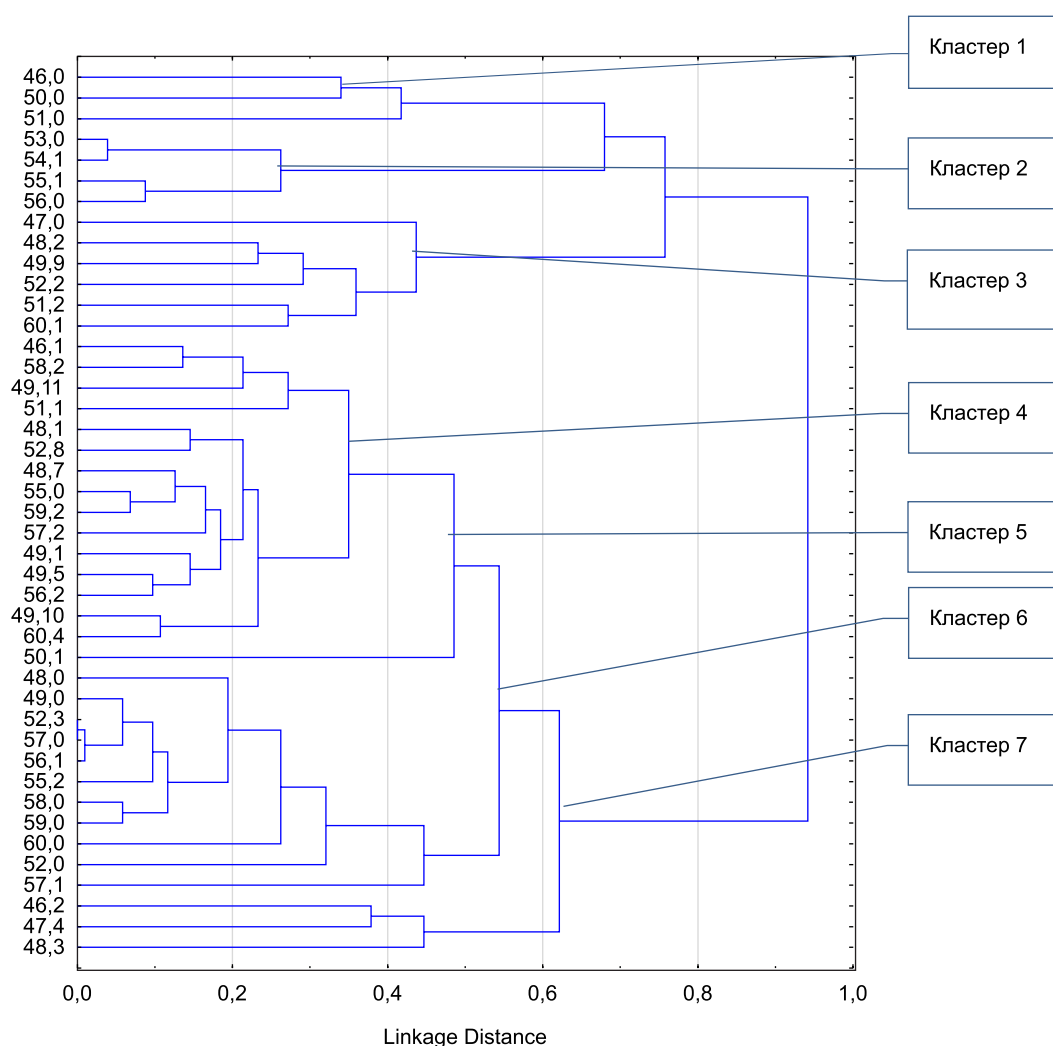


Рис. Дендрограма розподілу результатів експертного опитування щодо впровадження інформаційних технологій у логістичне забезпечення медичним майном Збройних Сил України

міру відстані між елементами кластерів – відсоток неузгодженості, як у дендрограмі попереднього дослідження [14]. Linkage Distance у цій дендрограмі характеризує загальну кількість збіжних відповідей респондентів. Що менше Linkage Distance між елементами кластерів, то частіше респонденти надавали відповідь на запитання анкети.

У поданій дендрограмі простежується потрапляння в один кластер певної кількості елементів, що свідчить про збіг за значущістю таких відповідей (на думку респондентів). Отже, найменші Linkage Distance мають найбільш важливі, з погляду експертів, аспекти проблем постачання медичного майна в ЗС України в контексті інформатизації зазначених процесів.

Відповіді на запитання про основні форми обліку медичного майна, що їх наразі застосовують у закладах та підрозділах медичного постачання, взаємопов'язані з відповідями про використання інформаційних технологій, адже вони потрапляють у перший кластер з Linkage Distance в діапазоні 0,1-0,3.

Зіставляючи одномірний розподіл даних, тобто частотний розподіл відповідей на питання анкети, викладений у роботі [15], та результати кластерного аналізу в цьому дослідженні, можемо побачити значущість кожного запитання для кожної окремої групи експертів (респондентів). Проте частотний розподіл є підрахунком кількості відповідей респондентів кожної окремої групи на запитання анкети. Кластерний аналіз продемонстрував стійкі кластерні угруповання з певним рівнем зв'язку між ознаками всередині і між кластерними угрупованнями, що відповідає баченню експертів, які окреслюють проблему з теми дослідження та визначають шляхи її розв'язання. Завдяки можливості проаналізувати персональний склад кожного кластера цей метод дозволяє оцінити взаємопов'язаність та узгодженість відповідей [14]. Також варто зауважити, що кластерний аналіз уможливило виявлення внутрішньої логіки розташування відповідей на питання, внесені до анкети, їх взаємозв'язки та взаємозалежності.

З отриманих результатів кластерного аналізу можна зробити висновок, що стосовно основних питань з впровадження інформаційних технологій у систему медичного постачання ЗС України певні групи експертів мають добре узгоджену думку, яка виникла на підставі набутого досвіду цих осіб, а також певне бачення шляхів покращення функціонування закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України. Водночас погляди експертів можна вважати об'єктивними, а їхні пропозиції щодо оптимізації логістичних процесів у системі постачання медичного майна ЗС України можуть реалізуватися через впровадження цифрових інформаційних технологій та програмно-апаратних засобів.

На основі отриманих результатів аналізу персонального складу кожного кластера виявлено високий рівень узгодженості відповідей експертів, а також визначено пріоритетні напрями інформатизації

логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України, з-поміж яких:

- впровадження програми для автоматичного обліку медичного майна, яка буде синхронізована з органом управління та закладами й підрозділами медичного постачання ЗС України;
- забезпечення сучасною комп'ютерною технікою закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України для встановлення зазначеного програмного забезпечення (ПЗ) та під'єднання ПК до мережі Інтернет;
- проведення навчання особового складу закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України, задіяного в зазначеній роботі, та постійне підвищення рівня його навичок;
- впровадження технології автоматичної ідентифікації (RFID-технології) у функціонування закладів і підрозділів медичного постачання ЗС України, яка дає можливість простежити рух матеріальних потоків на всьому ланцюзі постачання (враховуючи склади та розподільні центри), а також значно підвищує точність інвентаризації медичної техніки та майна;
- впровадження сучасного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень в управлінні потоковими процесами постачання медичної техніки та майна для потреб Управління медичного постачання Командування Медичних сил ЗС України.

Організація постачання медичної техніки та майна військовим частинам і закладам охорони здоров'я ЗС України здійснюється відповідно до чинних нормативно-правових актів, що регламентують забезпечення військ (сил) медичним майном [16, 17]. Водночас розроблення та прийняття ефективних управлінських рішень потребує застосування сучасних інформаційних технологій, що забезпечують повноту, своєчасність інформаційного відображення процесів, можливість їхнього моделювання, аналізу, прогнозування [18].

Управління, згідно з кібернетичним підходом, – це переведення системи з одного стану в інший за допомогою цілеспрямованого впливу керівника. У зв'язку з вищезазначеним, оптимальне управління – це переведення системи в новий стан з виконанням деяких критеріїв оптимальності, наприклад, мінімізації витрат часу, людської праці, бюджетних коштів тощо. Всі завдання оптимального управління можна розглядати як завдання математичного програмування, що добре розв'язуються за допомогою систем штучного інтелекту. Своєю чергою системи штучного інтелекту у своїх «рішеннях» спираються на математичний апарат і використовують формалізований досвід експертів у певній галузі. Інформаційні системи також спираються на наявність баз даних, з усіма їхніми атрибутами, та системи управління базами даних. Це дозволяє забезпечити гарантоване накопичення, зберігання і коректне оброблення даних, зробити адекватні

висновки щодо об'єктів, для яких створюється така система управління, і певною мірою уникнути людської суб'єктивності під час прийняття управлінських рішень. До того ж, кібернетичні інформаційні системи ніколи не забувають, не плутають дані, не втомлюються, що притаманне людині [19].

Отже, підвищується надійність функціонування тих закладів та підрозділів медичного постачання ЗС України, де буде застосована така система управління. На нашу думку, доцільним є створення інформаційної системи управління логістичними процесами в системі медичного постачання, побудованої на базі штучного інтелекту, який враховує досвід та бачення експертів у цьому секторі системи військової охорони здоров'я, надійно зберігає інформацію, тобто має якості експертної системи та системи підтримки прийняття рішень.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Кластеризацією результатів експертного опитування щодо інформатизації системи медичного постачання ЗС України отримано розподіл на сім кластерів, утворених завдяки подібним відповідям на питання анкети. Кількість кластерів визначено програмою побудови дендрограми без будь-яких припущень дослідника.

2. Кластерний аналіз засвідчив наявність стійких кластерних угруповань з певним рівнем зв'язку між ознаками як всередині кластера, так і між декількома кластерами, що відповідає баченню експертів, які окреслили проблему з теми дослідження і визначають шляхи її розв'язання.
 3. На основі отриманих результатів аналізу персонального складу кожного кластера виявлено високий рівень узгодженості відповідей експертів щодо необхідності впровадження інформатизації логістичних процесів у систему медичного постачання ЗС України. Визначено пріоритетні напрями інформатизації логістичних процесів у системі медичного постачання ЗС України, з-поміж яких чільне місце належить впровадженню програми для автоматичного обліку медичного майна в ЗС України.
 4. Обґрунтовано необхідність впровадження сучасного програмного забезпечення підтримки прийняття рішень в управлінні потоковими процесами постачання медичної техніки і майна ЗС України та інформаційних аналітичних інструментів для потреб Управління медичного постачання Командування медичних Сил ЗС України.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Про затвердження Концепції інформатизації Міністерства оборони України : Наказ Міністерства оборони України від 17.09.2014 р. № 650. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0650322-14#Text>.
2. Андрощук О. Аналіз застосування світових підходів для створення інформаційної інфраструктури Міністерства оборони України. *Збірник наукових праць Центру воєнно-стратегічних досліджень Національного університету оборони України імені Івана Черняхівського*. 2021. № 1 (71) С. 116–122. DOI <https://doi.org/10.33099/2304-2745/2021-1-71/116-122>.
3. Роль і місце систем автоматизації та інформатизації в розвитку потенціалу сектору безпеки та оборони / М. Ткач та ін. *Journal of Scientific Papers "Social Development and Security"*. 2021. № 2 (11). Р. 222–230. DOI: <https://doi.org/10.33445/sds.2021.11.2.19>.
4. Бондарчук С. В. Обґрунтування підходу щодо підготовки даних до первинного завантаження для проведення тестування інформаційних систем управління оборонними ресурсами. *Збірник наукових праць Центру воєнно-стратегічних досліджень Національного університету оборони України імені Івана Черняхівського*. 2021. № 1 (71). С. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.33099/2304-2745/2021-1-71/99-105>.
5. Беляченко В. В., Педан Ф. Ф., Романченко О. А. Підходи до створення, підтримки і вдосконалення АСУ логістичного забезпечення ЗС України з урахуванням досвіду країн-членів НАТО. *Збірник наукових праць Центру воєнно-стратегічних досліджень НУОУ ім. Івана Черняхівського*. 2018. № 3 (64).
6. Павловський І. В., Твердохлібов В. В., Башкиров О. М. Пропозиції щодо удосконалення системи логістичного забезпечення Збройних Сил України. *Озброєння та військова техніка*. 2017. № 13 (1). С. 50–54. DOI: [https://doi.org/10.34169/2414-0651.2017.1\(13\).50-54](https://doi.org/10.34169/2414-0651.2017.1(13).50-54).
7. Гаврилюк І. Ю., Мацько О. Й., Дачковський В. О. Концептуальні основи управління потоками в системі логістичного забезпечення Збройних Сил України. *Сучасні інформаційні технології у сфері безпеки та оборони*. 2019. № 1 (34). С. 37–44. DOI: <https://doi.org/10.33099/2311-7249/2019-34-1-37-44>.
8. Степанюк М. Ю., Сініцин І. П., Котеля О. В. Проблема створення інформаційної системи логістики в Збройних Силах України, що відповідає стандартам НАТО. *Проблеми програмування*. 2018. № 4. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>.
9. Pecina M., Husak J. Application of the NewNato Logistics System. *Land Forces Academy Review*. 2018. Vol. 23, № 2. Р. 121–127. DOI: <https://doi.org/10.2478/raft-2018-0014>.
10. Szabados J. J. A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben. *HSz Logisztika*. 2018. № 4. Р. 89–102.
11. Kress M. *Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations*. 2–nd ed. Switzerland : Springer International Publishing. 2016. URL: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>.
12. Лопін Є. Б. Інформаційна технологія криптографічно-захищеного експорту/імпорту рядків таблиць бази даних. *Медична інформатика та інженерія*. 2018. № 2. С. 62–72. DOI: <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2018.2.9306>.
13. Дослідження сучасного стану логістичних процесів у закладах та підрозділах медичного постачання Збройних Сил України / М. В. Білоус та ін. *Здоров'я суспільства*. 2019. Т. 8, № 6. С. 244–249. DOI: <https://doi.org/10.22141/2306-2436.8.6.2019.198397>.
14. Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П. Кластерний аналіз розподілу експертів у опитуванні щодо впровадження інформатизації логістичних процесів у систему медичного постачання Збройних Сил України. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2020. № 3 (63). С. 58–67. DOI: <https://doi.org/10.24959/uekj.20.24>.

15. Білоус М. В., Рижов О. А., Шматенко О. П. Вивчення стану готовності закладів та підрозділів медичного постачання Збройних Сил України до впровадження інформаційної системи логістики. *Фармацевтичний журнал*. 2020. № 4. С. 39–48. DOI: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.04>.
16. Про затвердження Керівництва з організації постачання медичною технікою та майном Збройних Сил України у мирний час : Наказ Директора Військово-медичного департаменту Міністерства оборони України від 12.12.2016 р. № 36. URL: <http://www.mil.gov.ua>.
17. Про затвердження Порядку постачання медичного майна Збройними Силами України в мирний час : Наказ МОУ від 11.05.2017 р. № 261. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0688-17>.
18. Прийняття управлінських рішень: навч. посіб. / Ю. Є. Петруня та ін.; за ред. Петруні Ю. Є. 4-те вид., перероб. і доп. Дніпро : Університет митної справи та фінансів, 2020. 276 с.
19. Страхова О. П. Система автоматизованого контролю функціонального стану людини, що перебуває у ергатичній системі “Людина-комп’ютер” : дис. ... канд. біол. наук : спец. 14.03.11. Запоріжжя, 2019. 211 с.

REFERENCES

1. Nakaz Ministra obrony Ukrainy vid 17.09.2014 № 650 «Pro zatverdzhennia Kontseptsii informatyzatsii Ministerstva obrony Ukrainy». *mil.gov.ua*. Available at: http://www.mil.gov.ua/content/other/MOU650_2014.pdf
2. Androshchuk, O. (2021). *Zbirnyk naukovykh prats Tsentru voienno-stratehichnykh doslidzhen Natsionalnoho universytetu obrony Ukrainy imeni Ivana Cherniakhovskoho, 1 (71)*, 116-122. doi: <https://doi.org/10.33099/2304-2745/2021-1-71/116-122>.
3. Tkach, M., Yasenko, S., Boyko, R., Drynov, D. (2021). *Social Development and Security, 2 (11)*, 222-230. doi: <https://doi.org/10.33445/sds.2021.11.2.19>.
4. Bondarchuk, S. V. (2021). *Zbirnyk naukovykh prats Tsentru voienno-stratehichnykh doslidzhen Natsionalnoho universytetu obrony Ukrainy imeni Ivana Cherniakhovskoho, 1 (71)*, 99-105. doi: <https://doi.org/10.33099/2304-2745/2021-1-71/99-105>.
5. Beliachenko, V. V., Pedan, F. F., Romanchenko, O. A. (2018). *Zbirnyk naukovykh prats Tsentru voienno-stratehichnykh doslidzhen Natsionalnoho universytetu obrony Ukrainy imeni Ivana Cherniakhovskoho, 3 (64)*. Available at: <http://znp-cvds.nuou.org.ua/article/view/177510/177369>.
6. Pavlovskiy, I. V., Tverdokhlivov, V. V., Bashkyrov, O. M. (2017). *Ozbroiennia ta viiskova tekhnika, 13 (1)*, 50–54. doi: [https://doi.org/10.34169/2414-0651.2017.1\(13\).50-54](https://doi.org/10.34169/2414-0651.2017.1(13).50-54).
7. Havryliuk, I. Yu., Matsko, O. Y., Dachkovskiy, V. O. (2019). *Suchasni informatsiini tekhnologii u sferi bezpeky ta obrony, 1 (34)*, 37–44. doi: <https://doi.org/10.33099/2311-7249/2019-34-1-37-44>.
8. Stepaniuk, M. Yu., Sinitsyn, I. P., Kotelia, O. V. (2018). *Problemy prohramuvannia, 4*, 101–110. doi: <https://doi.org/10.15407/pp2018.04.101>.
9. Pecina, M., Husak, J. (2018). Application of the New Nato Logistics System. *Land Forces Academy Review, 2*, 121–127. doi: <https://doi.org/10.2478/raft-2018-0014>.
10. Szabados, J. J. (2018). A logisztikai információs rendszer szükségessége és fejlesztési lehetőségei a Magyar Honvédségben. *HSz Logisztika, 4*, 89–102.
11. Kress, M. (2016). *Operational Logistics. The Art and Science of Sustaining Military Operations*. (2nd ed.). Springer International Publishing Switzerland. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9783319226736>.
12. Lopin, Ye. B. (2018). *Medychna informatyka ta inzheneriia, 2*, 62-72.
13. Bilous, M. V., Drozdov, D. V., Shmatenko, O. P., Trokhymchuk, V. V. (2019). *Zdorovia suspilstva, 5-6 (8)*, 244–249. doi: 10.22141/2306-2436.8.6.2019.198397
14. Bilous, M. V., Ryzhov, O. A., Shmatenko, O. P. (2020). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii, 3 (63)*, 58-67. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.20.24>.
15. Bilous, M. V., Ryzhov, O. A., Shmatenko, O. P. (2020). *Farmatsevtichnyi zhurnal, 4*, 39-48. doi: 10.32352/0367-3057.4.20.04.
16. Nakaz Dyrektora Viiskovo-medychnoho departamentu Ministerstva obrony Ukrainy vid 12.12.2016 № 36 «Pro zatverdzhennia Kerivnytstva z orhanizatsii postachannia medychnoiu tekhnikoiiu ta mainom Zbroinykh Syl Ukrainy u myrnyi chas». *mil.gov.ua*. Available at: <http://www.mil.gov.ua>.
17. Nakaz MOU vid 11.05.2017 r. № 261. «Pro zatverdzhennia Poriadku postachannia medychnoho maina Zbroinym Sylam Ukrainy v myrnyi chas». *zakon.rada.gov.ua*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0688-17>.
18. Pertunia, Yu. Ye., Litovchenko, B. V., Pasichnyk, T. O. et al. (2020). *Pryiniattia upravlinskykh rishen. (4th ed.)*. Dnipro: Universytet mytnoi spravly ta finansiv, 276.
19. Strakhova, O. P. (2019). Systema avtomatyzovanoho kontroliu funktsionalnogo stanu liudyny, shcho perebuvaie u erhatchynii systemi «Liudyna-kompiuter». *Candidates thesis. Zaporizhzhia*, 211.

Відомості про автора:

Білоус М. В., докторка фармац. наук, професорка кафедри військової фармації, Українська військово-медична академія.
E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Information about author:

Bilous M. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy.
E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Сведения об авторе:

Белоус М. В., доктор фармац. наук, профессор кафедры военной фармации, Украинская военно-медицинская академия.
E-mail: maryvictory@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4370-8813>

Надійшла до редакції 29.08.2021 р.

УДК 615.1:005.5

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.70>М. М. Кобець¹, Ю. М. Кобець², Н. Г. Малініна¹, О. В. Філіпцова¹, О. Л. Ібрагімова³¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² ТОВ «Брейн Сорс Корпорейшн», Україна³ Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Вивчення сучасного ставлення фахівців до системи мотивації персоналу в аптеці

Кожен завідувач аптеки стикається з питанням мотивації своїх співробітників. На жаль, універсальних мотиваційних схем, які б однаково ефективно впливали на усіх провізорів, не існує.

Метою роботи є вивчення сучасного ставлення фахівців до системи мотивації персоналу в аптеці.

Матеріали та методи. У роботі використано польові дослідження. Проведено анкетування провізорів та фармацевтів однієї з аптекних мереж м. Харкова. Опитано 107 фахівців. Отриману в результаті анкетування базу даних сформовано в Microsoft Excel. Усі розрахунки виконано в Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. Проведено анкетування провізорів та фармацевтів однієї з аптекних мереж м. Харкова. Збір отриманої в результаті анкетування інформації виконано згідно з етичними вимогами. Зв'язок між якісними ознаками здійснювали за допомогою критерію χ^2 . Вивчено сучасне ставлення фахівців до системи мотивації в аптеці. Виявлено, що мотивація співробітника на 70 % залежить від того, як працює над цією проблемою керівник. У результаті проведеного дослідження з'ясовано, що 46 % опитаних фахівців ідуть на роботу з почуттям звички і лише 16 % з почуттям творчого пориву. Досліджено питання щодо зміни місця роботи. Визначено, що 34% респондентів хочуть змінити своє місце роботи, 28 % респондентів повністю задоволені посадою, на якій перебувають. Хоча значний відсоток опитаних фахівців і замислюється над питанням зміни місця роботи, пандемія COVID-19 внесла свої корективи. Більшість працівників поки що залишається на своїх робочих місцях, оскільки боїться втратити роботу взагалі. Виявлено мотивувальні та демотивувальні фактори для працівників аптек. Серед мотивувальних факторів можна виокремити: лояльне ставлення керівництва, дружній колектив, наявність соціальних гарантій (право на працю, право на відпочинок, пенсійне забезпечення). Демотивувальні фактори: відсутність перспективи кар'єрного зростання, невідповідність умов праці, відсутність інновацій, недостатнє технологічне забезпечення.

Висновки. У результаті проведеного дослідження мотиваційного середовища однієї з аптекних мереж м. Харкова визначено, що застосовувані механізми недостатньо забезпечують досягнення цілей цієї мережі аптек. Для оптимального мотивування необхідно комплексно застосовувати елементи системи мотивації.

Ключові слова: мотивація; мотивувальні фактори; демотивувальні фактори; провізор; аптека; анкетування

M. M. Kobets¹, Yu. M. Kobets², N. G. Malinina¹, O. V. Filiptsova¹, O. L. Ibrahimova³

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

² Brain Source Corporation LLC, Ukraine

³ Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

The study of the current attitude of specialists to the system of the staff motivation in a pharmacy

Every pharmacy manager is faced with the question of motivating his/her employees. Unfortunately, there are no single motivational schemes that would effectively affect all pharmacists in the same manner.

Aim. To study the current attitude of specialists to the system of the staff motivation in a pharmacy.

Materials and methods. The field studies were used in the work. A survey of pharmacists and pharmacists of one of the pharmacy chain in Kharkiv was carried out. 107 specialists were interviewed. The database obtained as a result of the questionnaire was formed in Microsoft Excel. All calculations were performed in Microsoft Excel.

Results and discussion. A survey of pharmacists and pharmacists of pharmacies of one of the pharmacy network in Kharkiv was carried out. The information obtained as a result of the questionnaire was collected in accordance with ethical requirements. The relationship between qualitative characteristics was carried out using the χ^2 test. The current attitude of specialists to the system of motivation in a pharmacy was studied. It was revealed that the employee's motivation depended by 70 % on how the manager worked on this problem. As a result of the study, it was found that 46 % of the surveyed specialists went to work with a sense of habit and only 16 % with a sense of a creative impulse. The question of changing the place of work was investigated. It was determined that 34 % of respondents wanted to change their place of work, 28 % of respondents were completely satisfied with their position. Although a significant percentage of the surveyed specialists are now thinking about changing jobs, the COVID-19 pandemic has made its own adjustments. Most workers remain at their jobs for now, fearing that they will lose their jobs altogether. Motivating and demotivating factors for pharmacy workers were determined. Among the motivating factors, one can single out the loyal attitude of the management, a friendly team, the presence of social guarantees (the right to work, the right to rest, retirement benefits). Demotivating factors are the lack of career prospects, inadequate working conditions, the lack of innovation, insufficient technological support.

Conclusions. As a result of the study of the motivational environment of one of the network of pharmacies in Kharkiv, it has been found that the mechanisms used do not sufficiently ensure the achievement of the goals of this network of pharmacies. For optimal motivation, it is necessary to apply the elements of the motivation system in a comprehensive manner.

Key words: motivation; motivating factors; demotivating factors; pharmacist; pharmacy; questioning

М. Н. Кобець¹, Ю. Н. Кобець², Н. Г. Малинина¹, О. В. Филипцова¹, Е. Л. Ибрагимова³

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

² ООО «Брейн Сорс Корпорейшн», Україна

³ Харківський національний медичинський університет Міністерства здравоохоронення України

Изучение современного отношения специалистов к системе мотивации персонала в аптеке

Каждый заведующий аптекой сталкивается с вопросом мотивации своих сотрудников. К сожалению, универсальных мотивационных схем, которые бы одинаково эффективно влияли на всех провизоров, не существует.

Целью работы является изучение современного отношения специалистов к системе мотивации персонала в аптеке.

Материалы и методы. В работе использованы полевые исследования. Проведено анкетирование провизоров и фармацевтов одной из аптечных сетей г. Харькова. Опрошено 107 специалистов. Полученная в результате анкетирования база данных сформирована в Microsoft Excel. Все расчеты выполнены в Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Проведено анкетирование провизоров и фармацевтов одной из аптечных сетей г. Харькова. Сбор полученной в результате анкетирования информации проведен согласно этических требований. Связь между качественными признаками осуществляли с помощью критерия χ^2 . Изучено современное отношение специалистов к системе мотивации в аптеке. Выявлено, что мотивация сотрудника на 70 % зависит от того, как работает над этой проблемой руководитель. В результате проведенного исследования установлено, что 46 % опрошенных специалистов идут на работу с чувством привычки и только 16 % с чувством творческого порыва. Исследован вопрос об изменении места работы. Определено, что 34 % респондентов хотят изменить своё место работы, 28 % респондентов полностью удовлетворены занимаемой должностью. Хотя значительный процент опрошенных специалистов и задумывается сейчас над вопросом смены места работы, пандемия COVID-19 внесла свои коррективы. Большинство работников пока остается на своих рабочих местах, боясь потерять работу вовсе. Установлены мотивирующие и демотивирующие факторы для работников аптек. Среди мотивирующих факторов можно выделить: лояльное отношение руководства, дружный коллектив, наличие социальных гарантий (право на труд, право на отдых, пенсионное обеспечение). Демотивирующие факторы: отсутствие перспективы карьерного роста, несоответствие условий труда, отсутствие инноваций, недостаточное технологическое обеспечение.

Выводы. В результате проведенного исследования мотивационной среды одной из аптечных сетей г. Харькова установлено, что применяемые механизмы не в достаточной степени обеспечивают достижение целей данной сети аптек. Для оптимальной мотивации необходимо комплексно применять элементы системы мотивации.

Ключевые слова: мотивация; мотивирующие факторы; демотивирующие факторы; провизор; аптека; анкетирование

Вступ. З питанням мотивації співробітників аптеки стикається кожен завідувач. На жаль, єдиних мотиваційних схем, які б однаково ефективно впливали на всіх провизорів, не існує. Саме тому більшість завідувачів аптек експериментує з різними методами мотивації персоналу, намагаючись знайти з-поміж них такі, що якнайкраще відповідають певній компанії.

Застосування ефективною системи мотивації персоналу необхідно розпочинати з аналізу системи управління персоналом, яка існує в аптеці, і внести необхідні корективи [1]. Так, згідно з двофакторною теорією мотивації, розробленою відомим американським психологом Ф. Герцбергом [2], виокремлюють дві групи факторів, необхідних для задоволеності роботою – підтримувальні фактори (гігієнічні) та справжні (істинні) мотиви (таблиця).

Таблиця

Підтримувальні фактори і справжні мотиви згідно з двофакторною теорією Фредеріка Герцберга

Підтримувальні фактори	Справжні мотиви
Оплата праці	Визнання
Умови праці	Досягнення
Організація і управління	Праця «як сам собі знає»
Безпека і політика компанії	Відповідальність
Міжособистісні відносини	Особистісне зростання

Якщо всі перераховані вище підтримувальні фактори задовольняють персонал аптеки, то співробітники перебувають у нейтральному стані. Якщо хоча б один фактор відсутній, то співробітники перестають бути задоволеними своєю роботою. Отже, щоб система мотивації в аптеці функціонувала досить ефективно, необхідно спершу забезпечити наявність підтримувальних (гігієнічних) факторів, тобто закласти фундамент ефективною системи управління персоналом [2].

Підґрунтя сучасних уявлень про мотивацію персоналу як важливого елементу існування та розвитку підприємства створено завдяки науковим пошукам зарубіжних і вітчизняних учених різних часів. Проблеми мотивації праці, методи її стимулювання знайшли своє відображення в працях зарубіжних дослідників, з-поміж яких: М. Мескон [2], М. Альберт [2], Ф. Хедоурі [2], Е. Мейо [2], А. Маслоу [2], Ф. Герцберг [2], Ф. Котлер [3], К. Л. Келлер [3], В. М. Верхоглазенко [4], А. М. Леонтєва [4], О. С. Анісімова [4]. Щодо вітчизняних дослідників, то вагомий внесок у вивчення цієї проблеми належить таким ученим, як: З. М. Мнушко [5], І. В. Пестун [5], Л. П. Дорохова [5], О. Ю. Солошенко [6], К. С. Богомоллова [6], А. М. Колот [7], І. М. Герчикова [8], Л. Є. Басовський [9], Л. О. Лещенко [10] та ін.

На жаль, із наявних сьогодні в Україні засобів мотивації праці персоналу застосовують лише окремі елементи. Це зумовлює необхідність створення цілісної системи мотивації праці персоналу, орієнтованої

на результативність діяльності аптеки загалом. Тому виникла нагальна потреба розв'язання цього питання, зокрема удосконалення наукового та методично-забезпечення.

Метою роботи є аналіз основних напрямів мотивації персоналу та вивчення сучасного ставлення фахівців до системи мотивації в аптеці, що зумовлює визначення можливих перспектив поліпшення умов праці в аптеках. Актуальним є питання виявлення найбільш значущих позитивних та негативних факторів у роботі спеціалістів.

Матеріали та методи. Проведено анкетування провізорів та фармацевтів однієї з аптекних мереж м. Харкова. Опитано 107 фахівців. Частина анкет було відхилено через некоректне заповнення. Для аналізу використовували дані 98 анкет. Анкета для фахівців містила три частини: вступ; реквізитну частину для ідентифікації (дата заповнення, місце проведення анкетування, професійні дані експерта – освіта, спеціальність, посада, стаж роботи, категорія); головну частину (запитання до респондента стосовно ставлення провізорів та фармацевтів до системи мотивації в аптеці).

Збір інформації виконано відповідно до етичних вимог. Усі провізори, які взяли участь в опитуванні, дали свою згоду на проведення анкетування. Зв'язок між якісними ознаками здійснювали за допомогою критерію χ^2 . Висновок щодо статистичних гіпотез зроблено з урахуванням рівня значущості $p \leq 0,05$. Отриману в результаті анкетування базу даних сформовано в Microsoft Excel. Усі обчислення виконано в Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. У результаті аналізу професійних даних експертів було виявлено, що

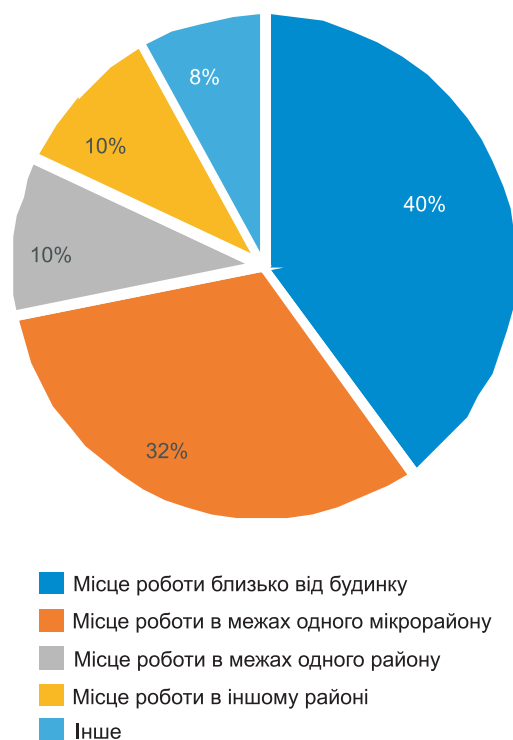


Рис. 1. Віддаленість місця роботи від місця проживання експертів

40 % респондентів мають вищу фармацевтичну освіту й перебувають на посадах провізора, завідувача аптеки, 60 % – спеціальну фармацевтичну освіту і обіймають посаду фармацевта. 24 % опитаних мають стаж роботи за фахом до 5 років, 58 % – від 5 до 10 років, 18 % – понад 10 років.

Ключовим фактором, що впливає на мотивацію співробітника, є безпосередній керівник. Так, 70 % респондентів стверджують, що керівник – це найвпливовіший мотиваційний фактор для працівника. Також у результаті проведених досліджень було виявлено, що найвагомішою є особиста мотивація до дій, а вже потім керівник і компанія-роботодавець. Суттєвою проблемою українського бізнесу є брак висококваліфікованих керівників. Тому інвестиції в їх навчання не тільки швидко окупляться, а й зроблять таких керівників конкурентною перевагою аптекної мережі.

Віддаленість місця зайнятості від місця проживання фахівця є досить важливим критерієм для вибору роботи, а отже, й одним із мотиваційних факторів. За результатами анкетування побудовано діаграму віддаленості робочого місця від місця проживання експерта (рис. 1).

Як видно з діаграми, більшість працівників аптеки проживають недалеко від місця роботи або мешкають у межах одного мікрорайону.

Почуття, з яким іде на роботу працівник аптеки, розподілились так: звичка (46 %); не бажають іти зовсім (16 %); бажання спілкуватися (22 %). Виявлено, що лише 16 % респондентів ідуть на роботу з почуттям творчого пориву.

Також нами було досліджено, чим є робота для експертів (рис. 2). Виявлено, що для провізорів робота – це засіб заробити гроші. Лише 6 % респондентів відповіли, що це засіб творчого зростання.

Щодо причин звільнення з аптеки, де працюють експерти, то опитані зазначили, що мають різні погляди з керівництвом на робочий процес (52 %); не будуть чекати звільнення, підуть самі (36 %); будуть звільнені через хронічні запізнення (12 %).

Було досліджено питання щодо зміни роботи. З'ясовано, що 38 % опитаних іноді хочуть змінити місце роботи; 34 % часто замислюються над цим, 28 % цілком задоволені своїм місцем роботи. Якщо ж працівник

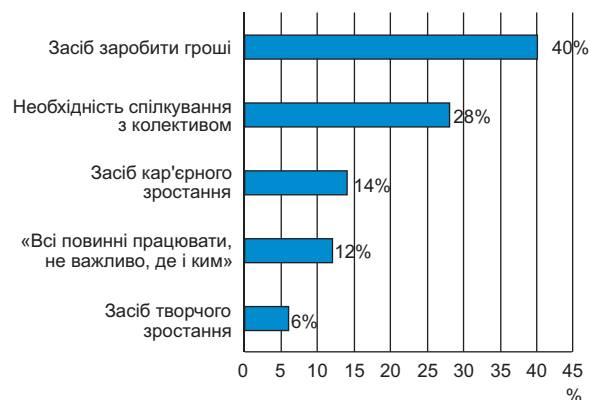


Рис. 2. Значення роботи для провізора/фармацевта



Рис. 3. Розподіл мотиваційних факторів за важливістю для фахівця



Рис. 4. Негативні фактори, що впливають на продуктивну роботу фахівця, за 5-ти бальною шкалою

все-таки вирішити піти з посади, то 68 % респондентів зовсім змінять місце роботи; 28 % опитаних підуть до іншого відділення тієї ж аптечної мережі; 4 % перейдуть в інший структурний підрозділ.

Під час дослідження визначено ставлення експертів до кола своїх обов'язків. Так, 52 % опитаних провізорів відповіли, що їх влаштовує коло виконуваних обов'язків, 36 % респондентів байдуже до них ставляться, 12 % – незадоволені. Під час виконання своїх безпосередніх обов'язків 24 % респондентів самостійно приймають рішення, 32 % виконують чіткі інструкції керівника, решта 44 % зіставляють чіткі інструкції керівництва з власним баченням проблеми.

З метою детальнішого вивчення системи мотивації було досліджено стосунки працівників аптеки з керівництвом. Мотивація співробітників на 40 % залежить від діяльності керівника. Виявлено, що нормальні ділові відносини з керівництвом у 36 % опитаних, відмінні і хороші – у 34 %, погані – у 30 % респондентів. Більша частина керівників досліджуваних аптек рідко або майже ніколи не критикує своїх підлеглих, 12 % респондентів вважають, що критикують саме їх, 18 % опитаних стверджують, що керівництво часто критикує колектив загалом (у цьому випадку керівництву потрібно переглянути свої методи управління).

Для вироблення системи мотивації в аптеці потрібно знати безпосередні потреби працівників. З метою визначення цих потреб нами було запропоновано респондентам оцінити важливість кожного з наведених факторів за 5-ти бальною шкалою (рис. 3).

Було виявлено, що найбільш значущими є зручне робоче місце, гідна заробітна плата і дружні взаємовідносини в колективі. Саме на ці критерії керівництву аптек потрібно звернути увагу, щоб мотивувати своїх співробітників до роботи. Мотиваційні фактори, які мають місце в аптеках: подарунки працівникам з нагоди свят і корпоративні заходи.

Також нами було виявлено фактори, які негативно впливають на роботу фахівця (рис. 4).

Отже, найбільш значущими негативними факторами, на думку респондентів, є: відсутність уваги до потреб працівників, відсутність інновацій, неможливість самостійного прийняття рішень.

Для оптимального мотивування не досить застосувати окремі елементи системи мотивації, бо спів-

робітники повсякчас підсвідомо відчуватимуть дискомфорт, що своєю чергою майже завжди спричинюватиме конфлікти, а отже, нестабільність діяльності і плинність кадрів.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Вивчено сучасне ставлення фахівців до системи мотивації в аптеці. Виявлено, що мотивація співробітника на 70 % залежить від того, як працює над цією проблемою керівник.

2. Почуття, з яким іде на роботу працівник аптеки, розподілились так: звичка (46 %); не бажають іти зовсім (16 %); бажання спілкуватися (22 %). Лише 16 % респондентів ідуть на роботу з почуттям творчого пориву.

3. Досліджено питання щодо зміни роботи. Визначено, що 34 % респондентів хочуть змінити своє місце роботи, 28 % опитаних цілком задоволені посадою, на якій перебувають. Хоча значний відсоток опитаних фахівців і замислюється зараз над питанням зміни місця роботи, пандемія COVID-19 внесла свої корективи. Більшість працівників поки що залишається на своїх робочих місцях, оскільки боїться втратити роботу взагалі.

4. Виявлено 5 найбільш значущих позитивних факторів у роботі спеціаліста: зручне робоче місце; гідна заробітна плата; дружні взаємини в колективі; премії і надбавки; чітке окреслення кола обов'язків і прав.

5. У результаті дослідження виявлено фактори, які негативно впливають на роботу спеціаліста. Це відсутність уваги до особистих проблем фахівця, відсутність інновацій, неможливість самостійно приймати рішення.

6. Проаналізовано основні напрями мотивації персоналу. Доведено, що вибір системи мотивації персоналу залежить як від потреб кожного провізора/фармацевта, так і колективу загалом.

7. У результаті проведеного дослідження мотиваційного середовища однієї з аптечних мереж м. Харкова з'ясовано, що застосовувані механізми недостатньо мірою забезпечують досягнення цілей цієї мережі аптек.

У подальшому планується вивчення питання впровадження матеріальних і моральних стимулів, поліпшення умов праці в аптеках досліджуваної аптечної мережі з метою підвищення мотивації фахівців.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Мнушко З. М., Пестун І. В., Бондарєва І. В. Сучасні підходи до процесу управління змінами на виробничому фармацевтичному підприємстві. *Фармаком*. 2011. № 4. С. 64–67.
2. Мескон М. Х., Альберт М., Хедоури Ф. Основы менеджмента, 3–е изд. / пер. с англ. Москва : Вильямс, 2008. 672 с.
3. Kotler Ph., Keller K. L. *Marketing management*. 14th ed. Pearson Education, 2012. 812 p. URL: <https://fliphtml5.com/lnym/rdkn/basic>.
4. Верхоглазенко В. Н. Система мотивації персоналу. *Жива психологія*. 2015. Том 2, № 4. С. 319–336. DOI: <https://doi.org/10.18334/lp.2.4.35133>.
5. Мнушко З. М., Діхтярєва Н. М. Менеджмент та маркетинг у фармацевції : ч. 1. Менеджмент у фармацевції : підруч. для студ. ВНЗ. 2–ге вид. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2009. 448 с.
6. Солошенко Ю. О. Методи мотивації персоналу на підприємствах. Вітчизняний та світовий досвід. *Вісник СНТ ННІ бізнесу і менеджменту ХНТУСГ*. Вип. 1. С. 69–71. URL: <http://dspace.khntusg.com.ua/bitstream/123456789/9045/1/23.pdf>.
7. Колот А. М. Мотивація персоналу : підруч. Київ : КНЕУ, 2002. 337 с.
8. Герчикова І. М. Менеджмент : підруч. 4–те вид., випр. та доп. Москва : ЮНІТІ–ДАНА, 2011. 500 с.
9. Басовський Л. Е. Маркетинг : курс лекцій. Москва : ІНФРА-М, 2008. 224 с.
10. Лещенко Л. О. Мотивація праці як фактор підвищення прибутковості виробництва. *Ефективна економіка*. 2016. № 4. URL: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=4917>.

REFERENCES

1. Mnushko, Z. M., Pestun, I. V., Bondarieva, I. V. (2011). *Farmakom*, 4, 64-67.
2. Meskon, M. Kh., Albert, M., Khedouri, F. (2008). *Osnovy menedzhmenta*. 3rd ed. Moscow: I. D. Vilyams, 672.
3. Kotler, Ph., Keller, K. L. (2012). *Marketing management*. 14th ed. Pearson Education, 812. Available at: <https://fliphtml5.com/lnym/rdkn/basic>.
4. Verkhohlazenko, V. N. (2015). *Zhyvaia psikhohihiia*, 2 (4), 319-336. doi: 10.18334/lp.2.4.35133.
5. Mnushko, Z. M., Dikhtiarova, N. M. (2009). *Menedzhment ta marketynh u farmatsii*. Ch. I. *Menedzhment u farmatsii*. 2nd ed. Kharkiv: Vyd-vo NFau: Zoloti storinki, 448.
6. Soloshenko, Yu. O. (2019). *Visnik SNT NNI biznesu i menedzhmentu KhNTUSG*, 1, 69-71. Available at: <http://dspace.khntusg.com.ua/bitstream/123456789/9045/1/23.pdf>.
7. Kolot, A. M. (2002). *Motivatsiia personalu*. Kyiv: KNYeU, 337.
8. Herchikova, I. M. (2011). *Menedzhment*. 4th ed. Moscow: YuNITI-DANA.
9. Basovskiy, L. Ye. (2008). *Marketing: Kurs lektzii*. Moscow: INFRA-M, 224.
10. Leshchenko, L. O. (2016). *Efektivna ekonomika*, 4. Available at: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=4917>.

Відомості про авторів:

Кобець М. М., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний

університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: maya4ok777@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0736-0167>

Кобець Ю. М., кандидатка фармац. наук, доцентка, фахівець з методів розширення ринку збуту лікарських засобів, ТОВ «Брейн Сорс Корпорейшн». E-mail: beretta98g@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3631-5018>

Малініна Н. Г., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичного менеджменту та маркетингу, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: malininanatala78@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7796-1924>

Філіпцова О. В., докторка біол. наук, професорка кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: philiptsova@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1297-1651>

Ібрагімова О. Л., кандидатка мед. наук, асистентка кафедри неврології № 1, Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: e.l.ibragimova7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-2166>

Information about authors:

Kobets M. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: maya4ok777@yahoo.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0736-0167>

Kobets Yu. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor, specialist in methods of expanding the sales market for drugs, Brain Source Corporation LLC, Ukraine E-mail: beretta98g@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3631-5018>

Malinina N. G., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: malininanatala78@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7796-1924>

Filipstsova O. V., Doctor of Biology (Dr. habil.), professor of the Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: philiptsova@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1297-1651>

Ibrahimova O. L., Candidate of Medicine (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Neurology 1, Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: e.l.ibragimova7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-2166>

Сведения об авторах:

Кобец М. Н., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармацевтического менеджмента и маркетинга, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: maya4ok777@yahoo.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0736-0167>

Кобец Ю. Н., кандидат фармац. наук, доцент, специалист по методам расширения рынка сбыта лекарственных средств, ООО «Брейн Сорс Корпорейшн». E-mail: beretta98g@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3631-5018>

Малинина Н. Г., кандидат фармац. наук, доцент кафедры фармацевтического менеджмента и маркетинга, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: malininanatala78@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7796-1924>

Филипцова О. В., доктор биол. наук, профессор кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: philiptsova@yahoo.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1297-1651>

Ибрагимова Е. Л., кандидат мед. наук, ассистент кафедры неврологии № 1, Харьковский национальный медицинский университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: e.l.ibragimova7@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8080-2166>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 547.789.1:615.214.21:615.213

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.53>М. В. Міщенко¹, С. Ю. Штриголь¹, А. В. Лозинський², Р. Б. Лесик²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Психотропні властивості потенційного антиконвульсantu 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону

Мета роботи. Визначити спектр психотропних властивостей нової оригінальної сполуки з протисудомною активністю 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на білих нелінійних мишах обох статей масою 20-27 г. Локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність вивчали в тесті відкритого поля, тривожність – у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, вплив сполуки на депресивну поведінку – у тесті підвішування за хвіст, здатність впливати на пам'ять – у тесті умовної реакції пасивного уникнення, вплив на тонус скелетних м'язів і координацію рухів – у тесті стрижня, що обертається, актопротекторні властивості – у тесті плавання з навантаженням 10 % від маси тварини.

Результати та їх обговорення. Вивчено супутні психотропні ефекти 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, який у попередніх дослідженнях виявив виразний антиконвульсantний ефект на моделях судом з різним механізмом розвитку. Визначено, що в інтактних мишей 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг за внутрішньошлункового введення не впливає на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід, на тривожність, депресивну поведінку (на відміну від препарату порівняння класичного антиконвульсantu вальпроату натрію, який виявив про-депресивні властивості), формування пам'ятного сліду. Досліджувана сполука не виявляє негативного впливу на тонус скелетних м'язів та координацію рухів, проте статистично достовірно підвищує фізичну витривалість тварин, лише тенденційно поступаючись класичному стимулятору ЦНС кофеїну.

Висновки. Результати проведеного дослідження дозволяють висувати, що 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон у дозі 100 мг/кг можна розглядати як потенційний антиконвульсant без супутніх психотропних ефектів з актопротекторними властивостями.

Ключові слова: похідні тіазолідинону; психотропні властивості; протисудомні засоби

M. V. Mishchenko¹, S. Yu. Shtrygol¹, A. V. Lozynskyi², R. B. Lesyk²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Psychotropic properties of a potential anticonvulsant of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone

Aim. To study the range of psychotropic properties of a new original compound of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone with the anticonvulsant activity.

Materials and methods. Adult nonlinear white mice of both sexes weighing 20-27 g were used in the experiments. The locomotor, exploratory, emotional activities were studied in the open field test. The elevated plus maze was used to study anxiety. The effect of the compound on depressive behavior was studied by the tail suspension test. The passive avoidance test was used to study memory. The influence of the compound on the skeletal muscle tone and coordination was studied in the rotarod test. Actoprotective properties were studied in a swimming test with a load of 10 % by weight of the animal.

Results and discussion. In the previous studies, 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone showed a pronounced anticonvulsant effect in seizure models with different pathogenesis. In this study the related psychotropic effects of the test compound were studied. It was found that in intact mice 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone in the dose of 100 mg/kg by intragastrical administration did not affect the locomotor, exploratory, emotional activity and its vegetative support, anxiety, depressive activity (in contrast to the reference drug – a classic anticonvulsant sodium valproate, which showed depressive properties), and memory. The test compound did not have a negative effect on the skeletal muscle tone and coordination, but statistically significantly increased the physical endurance of animals, being only slightly inferior to the classic CNS stimulant caffeine.

Conclusions. Thus, 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone in the dose of 100 mg/kg can be considered as a potential anticonvulsant without related psychotropic effects and with actoprotective properties.

Key words: thiazolidinone derivatives; psychotropic properties; anticonvulsants

М. В. Мищенко¹, С. Ю. Штрыголь¹, А. В. Лозинский², Р. Б. Лесык²

¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства здравоохоронення України

² Львівський національний медичинський університет імені Данила Галицького, Україна

Психотропные свойства потенциального антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона

Цель работы. Изучить спектр психотропных свойств нового оригинального соединения с противосудорожной активностью 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона.

Материалы и методы. Исследование проведено на белых нелинейных мышах обоего пола массой 20-27 г. Локомоторную, ориентировочно-исследовательскую, эмоциональную активность изучали в тесте открытого поля, тревожность – в тесте приподнятого крестообразного лабиринта, влияние соединения на депрессивное поведение – в тесте подвешивания за хвост, способность влиять на память – в тесте условной реакции пассивного избегания, влияние на тонус скелетных мышц и координацию движений – в тесте вращающегося стержня, актопротекторные свойства – в тесте плавания с нагрузкой 10 % от массы животного.

Результаты и их обсуждение. Изучены сопутствующие психотропные эффекты 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона, который в предыдущих исследованиях выявил выраженный антиконвульсантный эффект на моделях судорог с различным механизмом развития. Установлено, что у интактных мышей 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении не влияет на локомоторную, ориентировочно-исследовательскую, эмоциональную активность и ее вегетативное сопровождение, на тревожность, депрессивное поведение (в отличие от препарата сравнения классического антиконвульсанта вальпроата натрия, который проявил продепрессивные свойства), формирование памятного следа. Исследуемое соединение не оказывает негативного влияния на тонус скелетных мышц и координацию движений, однако статистически достоверно повышает физическую выносливость животных, лишь в виде тенденции уступая классическому стимулятору ЦНС кофеину.

Выводы. Таким образом, 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинон в дозе 100 мг/кг может рассматриваться как потенциальный антиконвульсант без сопутствующих психотропных эффектов с актопротекторными свойствами.

Ключевые слова: производные тиазолидинона; психотропные свойства; противосудорожные средства

Вступ. Епілепсія – значна медико-соціальна проблема, яка чинить негативний вплив на всі сторони життя хворого та його оточення, формування емоційних розладів [1]. Коморбідні психічні розлади, зокрема депресія або когнітивні труднощі, у разі епілепсії часто трапляються у хворих усіх вікових груп. Їх вважають пов'язаними з певними характеристиками епілепсії, як-от: локалізація епілептогенного вогнища або тип судом [2]. Складнощі викликає питання доцільності додаткової терапії антидепресантами, нейролептиками, безпеки й ефективності поєднання протиепілептичної та психотропної терапії. Фармакотерапія епілепсії з урахуванням її значної тривалості повинна не тільки забезпечувати контроль над нападами судом, а й позитивно впливати на психічні й поведінкові розлади, які передують їм або виникають у міжсудомний період.

Перспективним класом сполук для створення нових антиконвульсантів є тиазолидинони [3]. У попередніх дослідженнях [4] виявлено протисудомну активність оригінальної похідної тиазолидинону – 5-[(Z)-(4-нітробензилиден)]-2-(тиазол-2-іліміно)-4-тиазолідинону (лабораторний шифр Les-6222) та досліджено спектр її антиконвульсантної активності [5]. Цю сполуку (рис.) синтезовано у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом професора Р. Б. Лесика. На моделях судом із різним патогенезом досліджено широкий спектр протисудомних властивостей сполуки Les-6222. З огляду на це доцільним видається подальше поглиблене вивчення її супутніх психотропних властивостей.

Мета дослідження – визначити вплив 5-[(Z)-(4-нітробензилиден)]-2-(тиазол-2-іліміно)-4-тиазолідинону на

поведінкові реакції, тривожність, депресивність, пам'ять, тонус м'язів та координацію рухів, а також на фізичну витривалість тварин.

Матеріали та методи. Роботу виконано на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах. Дослідження виконано на 71 білій нелінійній статевозрілій миші обох статей масою 20-27 г. Тварин утримували за стандартних умов у віварії Центральної науково-дослідної лабораторії Національного фармацевтичного університету. Досліджувану сполуку вводили тваринам у дозі 100 мг/кг внутрішньошлунково (в/ш) у вигляді стабілізованої твіном-80 суспензії за 30 хв до проведення тесту. Тварини в групі контролю отримували в/ш воду очищену в аналогічному об'ємі (0,1 мл на 10 г маси тварини).

У тесті відкритого поля вивчали вплив сполуки Les-6222 на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку, емоційну активність та її вегетативний супровід протягом 3 хв. Тварин розміщували в центрі поля, реєстрували кількість перетнутих квадратів, вертикальних стійок, обстежених отворів, активів грумінгу, фекальних болосів і уринацій [6, 7].

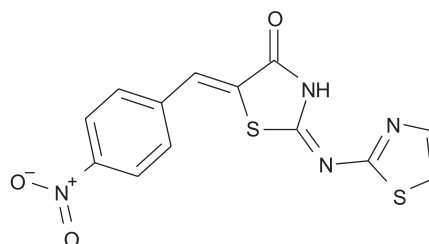


Рис. Хімічна структура 5-[(Z)-(4-нітробензилиден)]-2-(тиазол-2-іліміно)-4-тиазолідинону (сполуки Les-6222)

У тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту з'ясували вплив сполуки Les-6222 на тривожність. Тварину розміщували на центральному майданчику головою до освітленого рукава. Протягом 5 хв фіксували латентний час входу до темного рукава, час перебування та кількість відвідувань освітлених і темних рукавів, а також вегетативний супровід емоційних реакцій (фекальні болюси та уринації) [6, 7].

В іммобілізаційному тесті підвищування за хвіст вивчали вплив сполуки Les-6222 на депресивну поведінку. Протягом 6 хв реєстрували латентний час нерухомого зависання, кількість актів та тривалість іммобілізації [7].

Вплив сполуки Les-6222 на пам'ять інтактних тварин визначали в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Тварин розміщували на освітленому майданчику пристрою та вимірювали латентний час входу в темну камеру, де мишей піддавали електробольовому подразненню електричним струмом силою 0,3-0,6 мА. Через 24 год мишей вдруге розташовували на освітленому майданчику пристрою та реєстрували кількість незавершених спроб і латентний час входу. Тварин, які протягом 3 хв не входили в темну камеру, вважали такими, що досягли критерію навченості [7].

У тесті стрижня, що обертається, оцінювали вплив сполуки Les-6222 на тонус м'язів і координацію рухів. Протягом 5 хв реєстрували кількість тварин, що протягом певних інтервалів часу впали зі стрижня, який обертається зі швидкістю 10 обертів/хв [6, 7].

Вплив сполуки Les-6222 на фізичну витривалість вивчали в тесті примусового плавання з навантаженням. На корінь хвоста мишей прикріплювали вантаж (10 % від маси тіла), після чого тварин поміщали в басейн з водою температури 23-24 °С. Реєстрували час плавання до моменту, доки тварина не могла випірнути з води протягом 10 с [7].

Як препарат порівняння використано класичний антиконвульсант вальпроат натрію з доведеними нормативними властивостями в дозі 300 мг/кг в/ш у вигляді сиропу для орального застосування (Депакін, Sanofi-Aventis, Франція) [3, 11]. У тесті УРПУ використано пірацетам (Пірацетам-Дарниця, Дарниця, Україна)

у дозі 200 мг/кг в/ш як препарат з ноотропними властивостями [8]. У тесті плавання з навантаженням як референс-препарат, для якого характерне посилення фізичної витривалості за рахунок екстреної мобілізації резервних можливостей організму, використано кофеїн-бензоат натрію (Кофеїн-бензоат натрію-Дарниця розчин д/ін. 100 мг/мл, Дарниця, Україна) у дозі 20 мг/кг внутрішньоочередовно [9].

Для статистичного оброблення результатів використовували програму Statistica 12.0. Спершу проводили перевірку на нормальність розподілу, використовуючи метод boxplot, критерії Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Вілка. Якщо в одному з тестів розподіл не був нормальним, гіпотезу про нормальність відхилили. Використовували критерій Краскела-Волліса для множинного порівняння та U-критерій Манна-Вітні для попарного порівняння. Результати наведено у вигляді $Me[Q^{25}; Q^{75}]$. Відмінності вважали статистично значущими в разі $p < 0,05$ (з урахуванням перерахунку на кількість досліджуваних груп) [10].

Результати та їх обговорення. Результати тесту відкритого поля наведено в табл. 1. Отримані дані свідчать про відсутність статистично достовірного впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на локомоторну, орієнтовно-дослідницьку активність та емоційний стан тварин. Проте під дією сполуки Les-6222 рухова активність тенденційно підвищилась у 1,19 раза, сума показників орієнтовно-дослідницької діяльності зменшилась у 1,15 раза, а сума всіх активностей збільшилась на 17,45 %. Однак незначна виразність цих змін і відсутність статистичної значущості свідчать, що за цих умов 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон не виявляє ані седативних, ані стимулювальних властивостей. Вальпроат натрію незначно зменшував проти контролю показники кожного субтесту й суму всіх активностей (на 10,7 %). Статистично значущі відмінності між показниками поведінки мишей у відкритому полі під впливом вальпроату натрію та сполуки Les-6222 відсутні.

Аналіз даних табл. 2 свідчить, що в тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон виявив

Таблиця 1

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на поведінку мишей у тесті відкритого поля, $Me[Q^{25}; Q^{75}]$

Група, кількість тварин	Локомоторна активність (перетнуто квадратів)	Орієнтовно-дослідницька діяльність			Емоційні реакції та їх вегетативний супровід				Сума всіх активностей
		Стійки	Отвори	Сума	Болюси	Уринації	Грумінг	Сума	
Контроль (n=8)	33,5 [24,5; 41,5]	5 [4; 6]	33 [22,5; 38]	38,5 [28; 45,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	1,5 [0,5; 2]	1,5 [1; 2,5]	74,5 [56; 86,5]
Вальпроат натрію (n=8)	31 [22,5; 41]	4 [2; 10,5]	24,5 [17,5; 30]	32,5 [21; 43,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,5 [0; 1]	0,5 [0; 1]	66,5 [61; 76,5]
Сполука Les-6222 (n=8)	40 [34,5; 57]	4 [2; 13,5]	23,5 [19,5; 42,5]	33,5 [25; 52]	0,5 [0; 2]	0 [0; 0]	1 [0; 1]	1 [1; 3]	87,5 [64,5; 100,5]

Таблиця 2

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на тривожність мишей у тесті піднесеного хрестоподібного лабіринту, Me[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Латентний час входу в темну камеру, с	Час перебування		Кількість відвідувань			Вегетативний супровід емоційних реакцій		
		в освітлених рукавах, с	в темних рукавах, с	освітлених рукавів	темних рукавів	центрального майданчика	болюси	уринації	сума
Контроль (n=8)	17 [3,5; 56]	99,5 [73; 160]	200,5 [140; 227]	4,5 [3,5; 6]	5 [4,5; 6,5]	8,5 [7; 11]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]
Вальпроат натрію (n=8)	6 [4,5; 12,5]	49 [12,5; 71]	251 [229; 287,5]	3,5 [1; 5,5]	3 [1; 5,5]	5,5 [1; 10]	0 [0; 0,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0,5]
Сполука Les-6222 (n=8)	33,5 [24; 46] #	126 [77; 154] #	174 [149; 223] #	5 [3; 7,5]	5,5 [3,5; 7,5]	9,5 [5,5; 14]	0,5 [0; 1,5]	0 [0; 1]	1 [0; 2]

Примітка: # – статистично значущі відмінності з показниками групи вальпроату натрію ($p < 0,05$).

слабкий анксиолітичний ефект у вигляді тенденції – його параметри не сягнули статистично значущого рівня. Досліджувана сполука недостовірно щодо контролю подовжувала латентний період входу в темну камеру в 1,97 раза, збільшувала час перебування в освітлених рукавах у 1,27 раза та скорочувала тривалість перебування в темних рукавах у 1,16 раза. Класичний антиконвульсант вальпроат натрію виявив помірний, хоча й недостовірний анксиогенний вплив. Він спричинив скорочення латентного періоду входу в темну камеру щодо показника групи контролю у 2,83 раза, скорочував тривалість перебування тварин в освітлених рукавах у 1,26 раза та пролонгував перебування в темних рукавах у 1,25 раза. Проти ефекту вальпроату натрію сполука Les-6222 достовірно збільшувала латентний час входу мишей у темний відсік і тривалість перебування в освітленому рукаві, зменшуючи час перебування в затемненому.

Результати іммобілізаційного тесту наведено в табл. 3. Вальпроат натрію виявив депресогенний ефект, про що свідчить достовірне подовження тривалості нерухомого зависання на 11,11 %, збільшення кількості актив іммобілізації у 1,5 раза та збільшення середньої тривалості іммобілізації у 2,09 раза проти показників

контролю. Вальпроат натрію призначають у разі біполярних розладів як нормотимічний засіб, проте спектр його нормотимічної дії пов'язаний більшою мірою із запобіганням розвитку маніакальних фаз, ніж депресивних [11]. На тлі застосування 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону достовірних відмінностей з групою контролю не спостерігали. Отже, досліджувана сполука Les-6222 не виявила ані депресивного, ані антидепресивного ефекту.

На моделі УРПУ 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон скорочував вихідний латентний період входу до темної камери в 3,05 раза (табл. 4). Пірацетам впливав на цей показник аналогічно. Це могло б свідчити про анксиогенні властивості пірацетаму та сполуки Les-6222, але пірацетамові вони не притаманні, а у сполуки Les-6222, як зазначено вище, їх не виявлено (див. табл. 2). На формування пам'ятного сліду досліджувана сполука майже не впливала, про що свідчить відсутність достовірних відмінностей з показником групи контролю. Доза пірацетаму 200 мг/кг у нашому досліді виявилась недостатньою для достовірного мнемотропного ефекту – він лише тенденційно збільшив кількість тварин із закріпленим УРПУ.

Таблиця 3

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на депресивну поведінку мишей в іммобілізаційному тесті, Me[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Латентний період, с	Тривалість нерухомого зависання, с	Кількість актив іммобілізації	Середня тривалість іммобілізації, с
Контроль (n=8)	52,5 [37,5; 70,5]	193,5 [131,5; 208,5]	12 [9; 16]	16,21 [7,5; 23,27]
Вальпроат натрію (n=8)	50,5 [44; 60]	215 [205; 246] *	8 [6; 8,5] *	34 [26,78; 34,58] *
Сполука Les-6222 (n=8)	48 [35; 60]	184,5 [176; 203] #	9,5 [7; 12,5]	19,12 [15,68; 27,07] #

Примітка. Статистично значущі відмінності: * – з групою контролю ($p < 0,05$); # – з групою вальпроату натрію ($p < 0,05$).

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на поведінку інтактних мишей у тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ), M[Q25;Q75]

Група, кількість тварин	Доза, мг/кг	Латентний період входу до темної камери, с		Кількість мишей, що досягли критерію навченості		Кількість незавершених спроб входу (через 24 год)
		вихідний	через 24 год	абсолютна	%	
Інтактний контроль (n=7)	–	32 [19; 43]	165 [149; 180]	3	42,86	4 [2; 5]
Пірацетам (n=8)	200	12 [9,5; 41]	129,5 [28; 180]	4	50,00	4 [3; 5]
Сполука Les-6222 (n=8)	100	10,5 [8; 13]**	167,5 [34; 180]	4	50,00	4 [1; 4]

Примітка: ** – статистично значущі відмінності з групою контролю ($p < 0,01$).

Результати дослідження впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону та вальпроату натрію на м'язовий тонус і координацію рухів наведено в табл. 5. Отримані дані свідчать про відсутність в обох досліджуваних сполук негативного впливу на тонус скелетних м'язів і координацію рухів (статистично значущі відмінності з показником групи контролю відсутні).

Актопротекторні властивості 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону та препарату порівняння кофеїну-бензоату натрію наведено в табл. 6. Обидві сполуки з високим ступенем достовірності ($p < 0,01$) подовжували плавання тварин з навантаженням: похідна тіазолідинону – у 2,40 раза, а кофеїн-бензоат натрію – у 3,18 раза. Отже, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону притаманна сприятлива властивість підвищувати фізичну витривалість.

Постає закономірне питання про причини відсутності виразного впливу 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на показники поведінкових тестів. Безумовно, відсутність впливу пов'язана з механізмом дії цієї нової сполуки. На нинішньому етапі її дослідження точна й повна характеристика механізму дії не є можливою, але наявні дані фармакологічного аналізу дозволяють зробити деякі обґрунтовані припущення.

З огляду на результати досліджень взаємодії сполуки Les-6222 з різними судомними отрутами [4, 5], механізм дії яких добре відомий, вона може посилювати ГАМК-ергічні (виразний антагонізм з пентилентетразолом, пікротоксином), гліцинергічні (помірний антагонізм зі стрихніном) та аденозинергічні гальмівні процеси (виразний антагонізм з кофеїном).

Також цілком можлива здатність блокувати натрієві канали, про що свідчить ефективність у тесті максимального електрошоку. Результати, викладені в цій статті, дають підставу припустити, що сполука Les-6222, можливо, не є безпосереднім стимулятором іонотропних ГАМК_A-рецепторів, агоністам яких притаманна виразна анксиолітична дія (прикладом є бензодіазепінові транквілізатори, фенібут тощо). Для 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону вона не характерна. Показово, що, наприклад, габапентин – антиконвульсант, який модулює обмін ГАМК, але безпосередньо з ГАМК-рецепторами не зв'язується, а є лігандом $\alpha 2\delta$ -субодиниці потенціалзалежних кальцієвих каналів, також не має виразних протитривожних властивостей [12]. Проте інший антиконвульсант прегабалін, структурний аналог ГАМК зі складним механізмом дії, у якому також доведено зв'язування з $\alpha 2\delta$ -субодиницею потенціалзалежних кальцієвих каналів і не є типовою стимуляція ГАМК_A-рецепторів, чинить виразну анксиолітичну дію [12]. Ці зіставлення підкреслюють надзвичайну складність психотропних ефектів, механізми яких часто не піддаються вичерпному поясненню. Зроблене на підставі виразного антагонізму з пікротоксином припущення, що сполука Les-6222 може стимулювати ГАМК_A-рецепторний комплекс за рахунок протидії пікротоксин-індукованій блокаді хлорного каналу [5], не суперечить вищенаведеним поясненням: механізм анксиолітичної дії є складним і його окремі ланки інтерферують. Цілком можливо, що сполука Les-6222 впливає на метаболізм ГАМК та/або є алостеричним модулятором ГАМК-рецепторів.

Імовірно, 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, певним чином посилюючи

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону (100 мг/кг) та вальпроату натрію (300 мг/кг) на м'язовий тонус та координацію рухів у тесті стрижня, що обертається

Група, кількість тварин	Кількість мишей, що впали зі стрижня, абс./%			
	до 30 с	до 1хв	до 2 хв	до 5 хв
Контроль (n=8)	2 / 25 %	2 / 25 %	2 / 25 %	2 / 25 %
Вальпроат натрію (n=8)	4 / 50 %	2 / 25 %	1 / 12,5 %	1 / 12,5 %
Сполука Les-6222 (n=8)	2 / 25 %	2 / 25 %	3 / 37,5 %	1 / 12,5 %

Таблиця 6

Вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на фізичну витривалість мишей у тесті примусового плавання з навантаженням 10% від маси тіла, M[Q25; Q75]

Показник	Інтактний контроль (n=8)	Сполука Les-6222, 100 мг/кг (n=8)	Кофеїн-бензоат натрію, 20 мг/кг в/о (n=8)
Тривалість плавання до виснаження, хв	10,42 [8,25;15,42]	25,00 [19,38; 40,78]**	33,11 [26,72; 53,85]**

Примітка: ** – статистично значущі відмінності з групою контролю ($p < 0,01$).

ГАМК-ергічні процеси, не є прямим стимулятором метаботропних ГАМК_B-рецепторів, оскільки не погіршує показники тесту обертового стрижня, а отже, не знижує тонус м'язів і координацію рухів. Агоністи цих рецепторів (наприклад, баклофен) є центральними міорелаксантами [13].

Слабкість можливої гліцинергічної ланки механізму дії 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону, про яку свідчить лише подовження латентного періоду стрихнінових судом без захисного ефекту у вигляді зниження летальності [5], може частково пояснювати відсутність достовірної анксиолітичної дії досліджуваної сполуки.

Несподіваною є виразна актопротекторна дія 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. Збільшення фізичної витривалості – нетиповий ефект для сполуки з вибіркоким пригнічувальним (протисудомним) впливом на ЦНС, особливо з огляду на те, що за виразністю актопротекторної дії сполука Les-6222 майже не поступається класичному стимулятору кофеїну (див. табл. 6). Механізм цього ефекту складно пояснити. Пов'язати його з пригніченням гальмівних аденозінергічних впливів, характерним для препарату порівняння кофеїну, неможливо: навпаки, оскільки сполука Les-6222 ефективно протидіє кофеїн-індукованим судомам на рівні референс-препарату інозину [5], вона, очевидно, стимулює аденозінергічні процеси.

Отже, вивчення спектра центральних ефектів 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону зумовлює важливий напрям подальшого дослідження цієї сполуки – з'ясування нейротрансмітерних механізмів її дії. Унаслідок гальмівного впливу протиепілептичних препаратів на ЦНС за застосування практично всіх цих засобів можуть виникати такі побічні ефекти, як сонливість, астения, запаморочення, атаксія, зниження пам'яті, ослаблення когнітивних функцій [14]. Результати нашого дослідження свідчать про відсутність несприятливих психотропних ефектів у інтактних тварин після застосування

5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону. Це експериментально обґрунтовує можливість перевагу досліджуваного потенційного антиконвульсанту над наявними протисудомними препаратами в аспекті відсутності депримвальних побічних ефектів.

Висновки та перспективи подальших досліджень.

1. Визначено вплив 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону на поведінкові реакції, тривожність, депресивність, формування пам'ятного сліду, м'язовий тонус і координацію рухів, фізичну витривалість.
2. Виявлено, що після введення мишам 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону в дозі 100 мг/кг їхня локомоторна та орієнтовно-дослідницька активність, вегетативний супровід емоційних реакцій, рівень тривожності, пам'ять, показники, які характеризують депресивність, м'язовий тонус та координацію рухів, не мають достовірних відмінностей від відповідних показників інтактних тварин.
3. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон чинить нетиповий для пригнічувальних речовин актопротекторний ефект – значно збільшує фізичну витривалість мишей у тесті плавання з навантаженням.
4. 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинон, який за результатами попередніх досліджень не поступається вальпроату натрію за характеристикою первинної фармакодинаміки – антиконвульсантною активністю, вигідно відрізняється від препарату порівняння за характеристиками вторинної фармакодинаміки, зокрема за відсутністю продепресивного побічного ефекту.
5. Перспективним напрямом подальшого дослідження 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-іліміно)-4-тіазолідинону вважаємо з'ясування нейротрансмітерних ланок механізму дії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Berg A. T., Altalib H. H., Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58, Iss. 7. P. 1123–1130. DOI: <https://doi.org/10.1111/epi.13766>.
2. Salpekar J. A., Mula M. Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy & behavior*. 2019. Vol. 98. P. 293–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.023>.
3. Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents / M. Mishchenko et al. *Scientia Pharmaceutica*. 2020. Vol. 88, Iss. 1. P. 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
4. Скринінгове дослідження нових похідних тiazолідинону на протисудомну активність / М. В. Міщенко та ін. *Запорізький медичний журнал*. 2020. Т. 22, № 6. С. 840–846. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463>.
5. Міщенко М. В., Штриголь С. Ю. Спектр антиконвульсантної активності та гостра токсичність 5-[(Z)-(4-нітробензиліден)]-2-(тіазол-2-ілїміно)-4-тіазолідинону. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2020. Т. 15, № 6. С. 389–396. DOI: <https://doi.org/10.33250/14.06.389>.
6. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays / ed. by F. J. Hock. Springer International Publishing, 2016. 4314 p. URL: <https://link.springer.com/referencework/10.1007%2F978-3-319-05392-9>.
7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Подольський І. М., Штриголь С. Ю., Гриценко І. С. Вплив перспективного антидепресанта з ноотропними властивостями 2-метил-3-феніламінометилхінолін-4-ону на фази пам'яті. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. Т. 8, № 4. С. 104–107.
9. Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice / A. Szopa et al. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2016. Vol. 389, Iss. 2. P. 211–221. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1189-z>.
10. Методические рекомендации по статистической обработке результатов доклинических исследований лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. / под ред. А. Н. Миронова и др. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.
11. Xu N., Huggon B., Saunders K. E. A. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2019. Vol. 34, Iss. 1. P. 29–46. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2>.
12. Greenblatt H. K., Greenblatt D. J. Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2018. Vol. 7, Iss. 3. C. 228–232. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpdd.446>.
13. Kent C. N., Park C., Lindsley C. W. Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS chemical neuroscience*. 2020. Vol. 11, Iss. 12. C. 1740–1755. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00254>.
14. Stephen L. J., Wishart A., Brodie M. J. Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy & behavior: E&B*. 2017. Vol. 71. C. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.

REFERENCES

1. Berg, A. T., Altalib, H. H., Devinsky, O. (2017). Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia*, 58 (7), 1123–1130. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13766>.
2. Salpekar, J. A., Mula, M. (2019). Common psychiatric comorbidities in epilepsy: How big of a problem is it? *Epilepsy & Behavior*, 98, 293–297. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.023>.
3. Mishchenko, M., Shtryhol', S., Kaminskyi, D., Lesyk, R. (2020). Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Scientia Pharmaceutica*, 88, 16. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>.
4. Mishchenko, M. V., Shtryhol, S. Yu., Lesyk, R. B., Lozynskiy, A. V., Holota, S. M. (2020). Screening study of new thiazolidinone derivatives for anticonvulsant activity. *Zaporozhye medical journal*, 22 (6), 840–846. doi: [10.14739/2310-1210.2020.6.218463](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.6.218463).
5. Mishchenko, M. V., Shtryhol, S. Yu. (2020). The range of anticonvulsant action and acute toxicity 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 15 (6), 389–396. doi: <https://doi.org/10.33250/14.06.389>.
6. Hock, F. J. (Ed.). (2016). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Springer, Cham. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>.
7. Mironov, A. N., Buniatian, N. D., Vasilev, A. N., Verstakova, O. L., Zhuravleva, M. V., Lepakhin, V. K., Korobov, N. V., Merkulov, V. A., Orekhov, S. N., Sakaeva, I. V., Uteshev, D. B., Yavorskii, A. N. (Eds.). (2012). *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Ch. I*. Moscow: Grif i K.
8. Podolskiy, I. M. Shtryhol', S. Yu., Hritsenko, I. S. (2013). *Ukrainskiy zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 8 (4), 104–107.
9. Szopa, A., Poleszak, E., Wyska, E., Serefko, A., Wośko, S., Wlaź, A., Pieróg, M., Wróbel, A., Wlaź, P. (2015). Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389 (2), 211–221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-015-1189-z>.
10. Serhienko, V. I., Bondareva, I. B., Maevsky, E. I., Mironov, A. N. (Ed.). (2012). Metodicheskie rekomendatsii po statisticheskoi obrabotke rezul'tatov doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. A. N. Mironov et al. (Eds.). (Ch. I)*. Moscow: Grif i K.
11. Xu, N., Huggon, B., Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, 34 (1), 29–46. doi: [10.1007/s40263-019-00688-2](https://doi.org/10.1007/s40263-019-00688-2).
12. Greenblatt, H. K., Greenblatt, D. J. (2018). Gabapentin and Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 7 (3), 228–232. doi: [10.1002/cpdd.446](https://doi.org/10.1002/cpdd.446).
13. Kent, C. N., Park, C., Lindsley, C. W. (2020). Classics in Chemical Neuroscience: Baclofen. *ACS chemical neuroscience*, 11 (12), 1740–1755. doi: <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00254>.
14. Stephen, L. J., Wishart, A., Brodie, M. J. (2017). Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy & behavior: E&B*, 71 (Pt A), 73–78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>.

Відомості про авторів:

Мищенко М. В., аспірант кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Лозинський А. В., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Лесик Р. Б., доктор фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Information about authors:

Mishchenko M. V., postgraduate student of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Shtrygol' S. Yu., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: shtrygol@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Lozynskyi A. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Lesyk R. B., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Сведения об авторах:

Мищенко М. В., аспирант кафедры фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: mischmasha@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1564-758X>

Штриголь С. Ю., доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: shtrygol@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Лозинский А. В., кандидат фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: lozynskyiandrii@gmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Лесык Р. Б., доктор фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической, органической и биологической химии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого. E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

Надійшла до редакції 25.02.2021 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні вимоги до публікації

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім визначеним вимогам, зазначеним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами.

Обсяг статті – до 10-15 сторінок заданого формату.

Вимоги до змісту статті

Редколегія приймає до розгляду актуальні оригінальні статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук визначеної хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих відповідно до окремих нозологічних форм; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармації, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

Вимоги до структури статті

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить визначені підрозділи, назви яких вказуються напівжирним шрифтом без крапки в кінці. Текст з нового рядка. Обов'язкові підрозділи:

Вступ. У вступі визначається постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Необхідно обов'язково зазначити аналіз останніх досліджень і публікацій. Потрібно проаналізувати літературні джерела, дотичні до теми статті, а також власні попередні публікації з цієї тематики, які окреслюють наукову проблему. У цьому підрозділі необхідно зазначити результати, які вдалося отримати авторам попередніх видань, та зазначити не вирішені проблеми.

Мета містить постановку завдання.

Матеріали та методи містять характеристику методів та методик, які повинні давати чітке уявлення про об'єктивність отриманих результатів.

Результати та їх обговорення містять результати досліджень, зроблених автором. Вони мають бути викладені чітко та вичерпно з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Висновки та перспективи подальших досліджень містять основні висновки з певного дослідження, його подальшого застосування, критичну оцінку недоліків вивчення проблеми та перспективи подальших досліджень у певному напрямі.

Конфлікт інтересів. Будь-які потенційні конфлікти інтересів повинні бути розглянуті якомога раніше на ранній можливій стадії. Приклади потенційних конфліктів інтересів: оплачені дослідження, консультації, заявки на патент, гранти або інше фінансування, особисті відносини авторів з іншими людьми або організаціями. Редакція повинна застосовувати політику Elsevier щодо розкриття потенційних конфліктів інтересів між авторами і рецензентами, наприклад, керівні принципи ICMJE.

Перелік використаних джерел інформації, розташованих за згадуванням за текстом.

Подання статей

До статті додаються відомості про авторів, які містять: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), учене звання, учений ступінь; місце роботи та посаду, яку обіймає автор; назву країни, номери телефонів, E-mail для листування (без підкреслення), ORCID та Researcher ID (за наявності).

Вимоги до технічного оформлення статті

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервала на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).
2. Ініціали та прізвища авторів.
3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка. Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою надрядкового знака.
4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом із пропусками.
5. Анотація подається трьома мовами (українською, англійською, російською), але спочатку мовою статті, у якій наведено такі підрозділи: мета роботи, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, ключові слова. Усі підрозділи починаються з абзаців. Обсяг має бути не менше 1800 знаків. Рекомендовано будувати речення за зразком: “Виявлено...”, “Визначено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено внесок/вплив/роль...”, “Схарактеризовано закономірності...”, “Розглянуто...” тощо.
6. Словосполучення “*Ключові слова*” подається з абзацу мовою статті курсивом (ключові слова необхідні для пошукових систем і класифікації статей за темами). Англомовні ключові слова для статей бажано авторам обирати з рубрикатора MeSH Національної бібліотеки медицини США <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>. В інтересах автора зазначити кількість ключових слів, необхідних для збільшення шансів знаходження статті

через пошукові системи. Словосполучення вважаються одним ключовим словом. Кількість ключових слів – 5-8. У назвах, резюме та ключових словах використання торгових марок має бути максимально обмежене. Лікарські препарати за текстом мають згадуватись за їх міжнародними непатентованими назвами. У випадках, коли виробник лікарського препарату важливий у контексті дослідження, у дужках після непатентованої назви зазначається назва виробника.

7. Текст статті подається після анотації через інтервал, абзацний відступ – 1 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Посилання в тексті статті подаються у квадратних дужках із зазначенням порядкового номера в списку літератури. Нумери джерел розділяють комою, напр.: [7, 8, 12]. Крапку в реченні ставлять після дужок посилань.

10. Рисунки і таблиці оформлюються відповідно до ДСТУ 3008-95 та розташовуються в тексті точно в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожну роботу в списку літератури повинно бути зроблено посилання в тексті статті.

Основа джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані в престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Варто обмежити посилання на неавторитетні вебресурси, методичні рекомендації, підручники, посібники, тези конференцій. Посилання на URL-адреси мають обов’язково містити зазначення дати звернення до них. Автори повинні використовувати правила щодо скорочень назв видань у посиланнях за стандартами ISO/Medline/CAS. За наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це потрібно зазначати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (зазвичай у всіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими онлайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliterationsia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються трьома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією та повертаються автору на доопрацювання. Статті, надіслані авторам на виправлення або доопрацювання, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 3 дні після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення помилок набору та правильності інформації. Після узгодження оригінал-макета всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам надсилається **Договір про надання послуг з редакційної підготовки наукової статті до публікації у журналі “Вісник фармації”**. Цей договір з квитанцією про оплату необхідно повернути до видавничого центру НФаУ.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

- S. P. Svirska
THE STUDY OF FATTY ACIDS IN *ANCHUSA OFFICINALIS* L. HERB OF THE UKRAINIAN FLORA 3
С. П. Свірська / Вивчення жирних кислот у траві воловика лікарського (*Anchusa officinalis* L.) флори України
С. П. Свирская / Изучение жирных кислот в траве воловика лекарственного (*Anchusa officinalis* L.) флоры Украины
- N. A. Herbina, O. A. Ruban, T. M. Gontova, M. S. Yaremenko, C. Yu. Yurchenko
THE STUDY OF THE QUALITATIVE AND QUANTITATIVE CONTENT OF THE AMOUNT OF FLAVONOIDS
AND HYDROXYCINNAMIC ACIDS IN A DENSE EXTRACT OF COMMON TANSY FLOWERS 8
Н. А. Гербіна, О. А. Рубан, Т. М. Гонтова, М. С. Яременко, К. Ю. Юрченко / Дослідження якісного та кількісного
вмісту суми флавоноїдів та гідроксикоричних кислот у густому екстракті квіток пижма звичайного
Н. А. Гербина, Е. А. Рубан, Т. Н. Гонтовая, М. С. Яременко, Е. Ю. Юрченко / Исследование качественного и количественного
содержания суммы флавоноидов и гидроксикоричных кислот в густом экстракте цветков пижмы обыкновенной
- Ye. Yu. Zudova, O. P. Khvorost
THE STUDY OF THE ELEMENTAL COMPOSITION OF COMMON DOMESTIC TYPES
OF THE MEDICINAL PLANT RAW MATERIAL 14
Є. Ю. Зудова, О. П. Хворост / Дослідження елементного складу популярних вітчизняних видів
лікарської рослинної сировини
Е. Ю. Зудова, О. П. Хворост / Исследование элементного состава популярных отечественных
видов лекарственного растительного сырья

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- A. S. Gurtovsky, O. S. Shpychak, S. V. Spirydonov
ВИЗНАЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ПОРОШКОВИХ МАС ФЕНОЛЬНОГО ГІДРОФОБНОГО
ПРЕПАРАТУ ПРОПОЛІСУ, КІСТОЧОК ВИНОГРАДУ, НАСІННЯ ГІРКОКАШТАНА ТА ЇХ СУМІШЕЙ
У СКЛАДІ ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ 20
A. S. Gurtovsky, O. S. Shpychak, S. V. Spirydonov / Determination of technological parameters of powder masses
of the propolis phenolic hydrophobic drug, grape seeds, bitter chestnut seeds and their mixtures in solid dosage forms
А. С. Гуртовський, О. С. Шпичак, С. В. Спиридонов / Определение технологических параметров порошковых
масс фенольного гидрофобного препарата прополиса, косточек винограда, семян каштана конского и их смесей
в составе твердых лекарственных форм
- L. V. Ivanov, O. P. Bezugla, O. V. Shcherbak, L. V. Derimedved, V. G. Kravchenko
М'ЯКІ ЛІКАРСЬКІ ФОРМИ ЯК ІНТЕРФЕЙСИ 25
L. V. Ivanov, O. P. Bezugla, O. V. Shcherbak, L. V. Derimedved, V. G. Kravchenko / Soft dosage forms as interfaces
Л. В. Иванов, Е. П. Безуглая, Е. В. Щербак, Л. В. Деримедведь, В. Г. Кравченко / Мягкие лекарственные формы
как интерфейсы
- O. V. Kutova, O. A. Ruban, W. A. Alkhalaf Malek
МЕТОДИЧНИЙ ПІДХІД ДО ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО ВМІСТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН
У СКЛАДІ ТАБЛЕТОК 30
O. V. Kutova, O. A. Ruban, W. A. Alkhalaf Malek / The methodological approach to determination of the optimal content
of excipients in the composition of tablets
О. В. Кутовая, Е. А. Рубан, В. А. Алхалаф Малек / Методический подход к определению оптимального содержания
вспомогательных веществ в составе таблеток
- O. I. Cherniaeva, L. Ye. Nikishyna, S. V. Kravchenko, I. S. Gritsenko
ВИЗНАЧЕННЯ РОЗМІРУ ЧАСТИНОК СУБСТАНЦІЇ КАТІАЗИНУ МЕТОДОМ ЛАЗЕРНОЇ ДИФРАКЦІЇ 36
O. I. Cherniaeva, L. Ye. Nikishyna, S. V. Kravchenko, I. S. Gritsenko / Determination of the particle size of the catiazine
substance by laser diffraction
Е. І. Черняєва, Л. Е. Никишина, С. В. Кравченко, І. С. Гриценко / Определение размера частиц субстанции
катиазина методом лазерной дифракции

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

- A. A. Kотвіцька, O. Ю. Яковлєва
ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СТВОРЕННЯ БРЕНДУ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ 41
A. A. Kotvitska, O. Yu. Yakovlieva / The study of peculiarities of creating the brand of a higher education institution
A. A. Kотвицькая, E. Ю. Яковлева / Исследование особенностей создания бренда учреждения высшего образования
- M. C. Федотова, Г. Л. Панфілова, O. B. Цурикова, O. M. Блажівська
ДОСЛІДЖЕННЯ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ДЕМЕНЦІЇ ТА ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА В УКРАЇНІ..... 50
M. S. Fedotova, H. L. Panfilova, O. V. Tsurikova, O. M. Blazhiiivska / The study of epidemiology of dementia and Alzheimer's disease in Ukraine
M. C. Федотова, A. Л. Панфилова, O. B. Цурикова, O. M. Блажиевская / Исследование эпидемиологии деменции и болезни Альцгеймера в Украине
- V. C. Злагода, T. I. Івко, T. A. Германюк, Л. O. Бобрицька
МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ ПРОТИГРИПОЗНИХ ВАКЦИН В УКРАЇНІ..... 59
V. S. Zlahoda, T. I. Ivko, T. A. Germanyuk, L. O. Bobrytska / Marketing analysis of influenza vaccines in Ukraine
B. C. Злагода, T. И. Ивко, T. A. Германюк, Л. A. Бобрицкая / Маркетинговый анализ противогриппозных вакцин в Украине
- I. C. Казакова, C. M. Коваленко, B. O. Лебединець, B. C. Казакова
РОЗРОБЛЕННЯ КОНЦЕПТУАЛЬНИХ ПІДХОДІВ ДО РЕГУЛЮВАННЯ ОБІГУ КОСМЕТИЧНОЇ ПРОДУКЦІЇ В УКРАЇНІ 63
I. S. Kazakova, S. M. Kovalenko, V. O. Lebedynets, V. S. Kazakova / Development of conceptual approaches for regulating the turnover of cosmetic products in Ukraine
И. С. Казакова, С.Н. Коваленко, В. А. Лебединец, В. С. Казакова / Разработка концептуальных подходов к регулированию оборота косметической продукции в Украине
- M. C. Алмакаєв, O. Г. Башура, Л. M. Сіденко
ОЦІНЮВАННЯ РИЗИКІВ НА ЕТАПІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ КОМБІНОВАНОГО ПРЕПАРАТУ У ФОРМІ КАПСУЛ..... 75
M. S. Almakhaev, O. G. Bashura, L. M. Sidenko / The risk assessment of the combined medicine in the capsule dosage form at the pharmaceutical development stage
M. C. Алмакаев, A. Г Башура, Л. Н. Сиденко / Оценка рисков на этапе фармацевтической разработки комбинированного препарата в форме капсул
- M. B. Білоус
КЛАСТЕРНИЙ АНАЛІЗ У РОЗРОБЛЕННІ ПРІОРИТЕТНИХ НАПРЯМІВ ІНФОРМАТИЗАЦІЇ ЛОГІСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СИСТЕМІ МЕДИЧНОГО ПОСТАЧАВАННЯ ЗБРОЙНИХ СИЛ УКРАЇНИ..... 85
M. V. Bilous / The cluster analysis in the development of priority directions of informatization of logistics processes in the medical supply system of the Armed Forces of Ukraine
M. B. Белоус / Кластерный анализ в разработке приоритетных направлений информатизации логистических процессов в системе медицинского снабжения Вооружённых Сил Украины
- M. M. Кобець, Ю. M. Кобець, H. Г. Малініна, O. B. Філіпцова, O. Л. Ібрагімова
ВИВЧЕННЯ СУЧАСНОГО СТАВЛЕННЯ ФАХІВЦІВ ДО СИСТЕМИ МОТИВАЦІЇ ПЕРСОНАЛУ В АПТЕЦІ 91
M. M. Kobets, Yu. M. Kobets, N. G. Malinina, O. V. Filiptsova, O. L. Ibrahimova / The study of the current attitude of specialists to the system of the staff motivation in a pharmacy
M. H. Кобец, Ю. Н. Кобец, H. Г. Малинина, O. B. Филиппова, E. Л. Ибрагимова / Изучение современного отношения специалистов к системе мотивации персонала в аптеке

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- M. B. Міщенко, C. Ю. Штриголь, A. B. Лозинський, P. B. Лесик
ПСИХОТРОПНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОТЕНЦІЙНОГО АНТИКОНВУЛЬСАНТУ 5-[(Z)-(4-НІТРОБЕНЗИЛІДЕН)]-2-(ТІАЗОЛ-2-ІЛІМІНО)-4-ТІАЗОЛІДИНОНУ 96
M. V. Mishchenko, S. Yu. Shtrygol', A. V. Lozynskiy, R. B. Lesyk / Psychotropic properties of a potential anticonvulsant of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone
M. B. Мищенко, C. Ю. Штриголь, A. B. Лозинский, P. B. Лесык / Психотропные свойства потенциального антиконвульсанта 5-[(Z)-(4-нитробензилиден)]-2-(тиазол-2-илимино)-4-тиазолидинона
- ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" 104