

ISSN 0367-3057 (print), eISSN 2617-9628 (online). Фармац. журн. 2023. Т.78, № 6. 1–117

ISSN 0367-3057 (print)
eISSN 2617-9628 (online)

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ**
**FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

78 (6) • 2023

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ Т. 78, № 6
FARMATSEVTYCHNYI
ZHURNAL**

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД–ГРУДЕНЬ
2023•Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

C O N T E N T

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ
ФАРМАЦІЄЮ**

**ORGANIZATION AND
MANAGEMENT OF PHARMACY**

*Брух М. І., Левицька О. Р.,
Городецька І. Я., Корнієнко О. М.,
Громовик Б. П.* Імуномодулятори
як об'єкти фармацевтичного ринку.
Повідомлення III. Продуктова
кон'юнктура імуносупресантів та
їхнє місце у програмі державних
гарантій медичного обслуговування
населення 3

*Brukh M. I., Levytska O. R.,
Horodetska I. Ya., Korniyenko O. M.,
Hromovyk B. P.* Immunomodulators as
objects of the pharmaceutical market.
Message III. The product conjuncture
of immunosuppressants and their
place in the state guarantees program
of medical care of the
population 3

*Салій О. О., Тарасенко Г. В.,
Шовкова О. Ю., Курішко Г. Г.* Аналіз
ризиків в управлінні запасами,
зберіганні та транспортуванні вакцин
зкладам охорони здоров'я 15

*Salii O. O., Tarasenko H. V.,
Shovkova O. Yu., Kuryshko H. H.*
Analysis of risks in stock management,
storage and transportation of vaccines to
health care institutions 15

Кривов'яз О. В., Коваль В. М.
Порівняльна характеристика
функціонування аптечних закладів
в Україні та країнах Європейського
економічного простору 30

Kryvoviaz O. V., Koval V. M.
Comparative characteristics of the
functioning of pharmacy institutions
in Ukraine and the countries of the
European Economic Area 30

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

PHARMACOECONOMICS

*Юринець З. В., Московко С. П.,
Заремба Н. І., Прийма М. Ю.,
Мисак З. С., Герасимович І. М.*
Фармакоеконімічний аналіз
застосування едаравону у лікуванні
пацієнтів із гострим ішемічним
інсультом в Україні 46

*Yurynets Z. V., Moskovko S. P.,
Zaremba N. I., Pryima M. Yu.,
Gerasimovych I. M.* Pharmacoeconomic
analysis of edaravone usage
in the treatment of patients with
acute ischemic stroke
in Ukraine 46

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ
СПОЛУК**

Кленіна О. В., Чабан Т. І.
Використання баз даних хемоінформатики та біоінформатики у процесах комп'ютерного конструювання ліків (огляд) 61

**ФАРМАЦЕВТИЧНА
ТЕХНОЛОГІЯ**

Оглобліна М. В., Бушувєва І. В., Мартинишин В. П., Парченко В. В., Соловійов С. О., Гладішева С. А.
Розроблення технології промислового виробництва з визначенням якості м'якого лікарського засобу «Ветмікодерм» для ветеринарії 83

Ярошенко А. О., Шпичак О. С., Хохленкова Н. В., Юр'єва Г. Б.
Розробка промислової технології рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого... 94

**ФАРМАКОГНОСТИЧНІ,
ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Мазулін О. В., Фуклева Л. А., Стешенко Я. М., Мазулін Г. В., Салій О. О., Пучкан Л. О.
Дослідження вмісту каротиноїдів та хлорофілів у траві ефіроолійних видів роду *Thymus* L. у репродуктивний період.. 104

Покажчик статей, опублікованих у «Фармацевтичному журналі» за 2023 р. 114

**SYNTHESIS AND ANALYSIS
OF BIOLOGICALLY
ACTIVE COMPOUNDS**

Klenina O. V., Chaban T. I.
Use of chemoinformatics and bioinformatics databases in the processes of computer-aided drug design (review) 61

**PHARMACEUTICAL
TECHNOLOGY**

Ogloblina M. V., Bushueva I. V., Martynyshyn V. P., Parchenko V. V., Soloviov S. O., Gladisheva S. A.
Development of industrial production technology with determination of the quality of a soft medicine «Vetmikoderm» for veterinary 83

Yaroshenko A. O., Shpychak O. S., Khokhlenkova N. V., Yuryeva G. B.
Development of industrial technology of plant substance of viburnum opulus fruit liquid extract 94

**PHYTOCHEMICAL
RESEARCH**

Mazulin O. V., Fukleva L. A., Steshenko Y. M., Mazulin G. V., Salii O. O., Puchkan L. O.
Study of carotenoids and chlorophylls content in *Thymus* L. essential oils genus species at the reproductive period 104

Index of published articles of Farmatsevtichnyi zhurnal in 2023 114

М. І. БРУХ ¹ (<https://orcid.org/0009-0001-2517-5099>),О. Р. ЛЕВИЦЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>), д-р фарм. наук, доцент,І. Я. ГОРОДЕЦЬКА ² (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>), канд. фарм. наук, доцент,О. М. КОРНІЄНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>), канд. фарм. наук, доцент,Б. П. ГРОМОВИК ² (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>), д-р фарм. наук, проф.¹ КП ЛОР «Міжлікарняна аптека № 289», м. Львів² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**ІМУНОМОДУЛЯТОРИ ЯК ОБ'ЄКТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ.****ПОВІДОМЛЕННЯ Ш. ПРОДУКТОВА КОН'ЮНКТУРА****ІМУНОСУПРЕСАНТІВ ТА ЇХ МІСЦЕ У ПРОГРАМІ ДЕРЖАВНИХ****ГАРАНТІЙ МЕДИЧНОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ НАСЕЛЕННЯ****Ключові слова:** лікарський засіб, імуносупресанти, фармацевтичний ринок, програма державних гарантій медичного обслуговування населення**АНОТАЦІЯ**

Імуносупресанти використовують для запобігання низки автоімунних захворювань, неавтоімунних запальних захворювань та відторгнення трансплантованих органів. Глобальний ринок імуносупресантів характеризується високими темпами зростання.

Мета роботи – аналіз продуктової номенклатури імуносупресантів на фармацевтичному ринку України та їхня характеристика з погляду державних гарантій медичного обслуговування населення.

Матеріали дослідження – джерела спеціальної та науково-методичної літератури, Державний реєстр лікарських засобів України (станом на 01.02.2023 р.), Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення (станом на 14.02.2023 р.). Методи – інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, маркетингових досліджень.

Встановлено, що в Україні було зареєстровано 27 міжнародних непатентованих назв імуносупресантів у вигляді 134 торгових назв. При цьому сумарно майже половину досліджуваного асортименту становили препарати леналідоміду (23,13%), такролімусу (15,67%) і кислоти мікофенолової (9,70%). Імуносупресанти представлено у вигляді 7 лікарських форм, найчисленнішою лікарською формою були капсули (55,22%).

Для імуносупресантів характерна абсолютна імпортозалежність, позаяк 127 іноземних виробників із 27 країн світу зареєстрували 133 торгові назви або 99,25% імуносупресантів, а український виробник (АТ «Фармак») – лише одну позицію (0,75%), та й то з продукції in bulk. Найбільша виробнича активність характерна для Німеччини (22,83% від загальної кількості підприємств мали показник виробничої активності 20,81%), а серед виробників – два фармацевтичні підприємства: Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія та Сінтон Хіспанія С.Л, Іспанія (показник виробничої активності по 3,76%).

Реєстр лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, включав 5 міжнародних непатентованих назв імуносупресантів у вигляді 21 торгові назви для осіб у посттрансплантаційному періоді. Чотири п'ятих (80,95%) торгових назв імуносупресантів належать до вартісних ліків, про що свідчить величина їхньої роздрібною ціни за упаковку в розмірі 1 тис. грн і більше. Разом із тим 15 торгових назв хворі можуть отримати безоплатно, а для інших 6 торгових назв сплата хворим становила від 8,09 до 33,95% роздрібною вартості.

Одержані результати можуть слугувати прототипом під час формування продуктової політики виробників ліків, оптових фармацевтичних підприємств та аптечних закладів.

M. I. BRUKH ¹ (<https://orcid.org/0009-0001-2517-5099>),
O. R. LEVYTSKA ² (<https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>),
I. Ya. HORODETSKA ² (<https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>),
O. M. KORNIYENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>),
B. P. HROMOVYK ² (<https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>)

¹ *Communal enterprise of the Lviv Regional Council «Interhospital Pharmacy №289»*, Lviv
² *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

IMMUNOMODULATORS AS OBJECTS OF THE PHARMACEUTICAL MARKET.

Message III. THE PRODUCT CONJUNCTURE OF IMMUNOSUPPRESSANTS AND THEIR PLACE IN THE STATE GUARANTEES PROGRAM OF MEDICAL CARE OF THE POPULATION

Key words: drug, immunosuppressants, pharmaceutical market, state guarantees program of medical care of the population

ABSTRACT

Immunosuppressants (IS) are used to prevent a number of autoimmune diseases, non-autoimmune inflammatory diseases and rejection of transplanted organs. Global IS market is characterized by high growth rates.

The aim of the work: analyze the immunosuppressants product nomenclature on the pharmaceutical market of Ukraine, as well as their characteristics from the point of view of state guarantees of medical care of the population.

The research materials: the sources of special and scientific and methodical literature; The State Register of Drugs of Ukraine (as of February 1, 2023), the Register of Drugs that are subjects to reimbursement by the state guarantees program of medical care of the population, as of February 14, 2023. The methods of information search, analysis, generalization, and marketing research have been used.

It has been established that 27 INN of immunosuppressants in the form of 134 trade names had been registered in Ukraine. Almost half of the studied drugs consisted of lenalidomide (23.13%), tacrolimus (15.67%) and mycophenolic acid (9.70%). Immunosuppressants are presented in the shape of 7 dosage forms, mostly in capsules (55.22%).

It has been found that immunosuppressants are characterized by absolute import dependence, 127 foreign manufacturers from 27 countries have registered 133 trade names (99.25%), and the Ukrainian manufacturer (JSC «Farmak») – only one position (0.75%) and even that is from products in bulk. Germany is characterized as the country that has the highest production activity of immunosuppressants (22.83% of the enterprises had an indicator of production activity of 20.81%), and among the producers there are two pharmaceutical enterprises: Novartis Pharma Stein AG, Switzerland and Sinton Hispania S.L, Spain (production activity indicator 3.76% both).

The Register of drugs subjects to reimbursement under the state guarantees program of medical care of the population has included 5 INN of immunosuppressants in the form of 21 trade names for people in the post-transplantation period. Four-fifths (80.95%) of them belong to expensive drugs, as evidenced by their retail price per package of UAH 1,000 or more. However, patients can receive 15 trade names free of charge, for the other 6 trade names patient's payment ranges from 8.09 to 33.95% of retail value.

The obtained results can serve as a prototype for the formation of the product nomenclature of drug manufacturers, wholesale pharmaceutical enterprises and pharmacies.

Вступ

Імуносупресанти (ІС), які за АТХ-класифікацією входять до групи L – анти-неопластичні та імуномодуючі засоби [1], це клас лікарських засобів (ЛЗ), які пригнічують або знижують інтенсивність імунної відповіді в організмі та використовуються для забезпечення штучної імуносупресії [2]. Їх використовують для запобігання низці аутоімунних захворювань (міастенія, вовчак, ревматоїдний ар-

трит, хвороба Крона, псоріаз, розсіяний склероз), неавтоімунних запальних захворювань та відторгнення трансплантованих органів [3–6].

Глобальний ринок ІС характеризується високими темпами зростання [7]. У 2020 р. він оцінювався майже в 21,6 млрд. дол. США. Прогнозується, що в 2027 р. ринок ІС сягне 51,2 млрд. дол. США [4], а сукупний середньорічний темп його зростання становитиме 4,6% упродовж періоду 2023–2028 рр. [8].

Світовий ринок ІС сегментований за такими ознаками як клас ЛЗ (інгібітори кальциневрину, антипроліферативні засоби, кортикостероїди, моноклональні антитіла тощо), показання до застосування (лікування автоімунних розладів та неавтоімунних запальних захворювань, трансплантація органів), шлях введення (пероральні та парентеральні ЛЗ), канали дистрибуції (лікарняні, роздрібні чи онлайн-аптеки), кінцеві споживачі (лікарні, заклади по догляду вдома, спеціалізовані клініки тощо) та регіони [6, 8, 9].

Третину світового ринку (32%) серед ІС займають ЛЗ із підгрупи інгібіторів кальциневрину (циклоспорин і такролімус). На ЛЗ для лікування автоімунних розладів припадає майже половина (46%) ринку ІС. Понад дві п'ятіх (45%) цього ринку стосується госпітальних поставок. При цьому найбільшу частку (43%) із погляду географічного розподілу має регіон Північної Америки [9].

На відміну від імуностимуляторів, ІС не часто слугують предметом наукових досліджень. У доступних джерелах ми знайшли публікації, які стосуються вивчення асортименту ІС на ринку України станом на березень 2016 р. [10], дослідження асортименту та обсягів споживання цих ЛЗ на фармацевтичному ринку України за 2014–2016 рр. [11], а також аналізу та систематизації даних літератури стосовно доступності терапії розсіяного склерозу імуномодуляторами та ІС в Україні [12].

З одного боку, фармацевтичний ринок України загалом та ІС зокрема є динамічним, з другого – наказом МОЗ України від 21.02.2023 р. № 351 у Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення (програмою медичних гарантій), станом на 14.02.2023 р. було включено низку ІС для осіб у посттрансплантаційному періоді. Зазначене зумовило необхідність виділення цього питання в окремий напрям дослідження та його проведення у межах цього повідомлення.

Мета роботи – аналіз продуктової номенклатури ІС на фармацевтичному ринку України, а також їх характеристика з погляду державних гарантій медичного обслуговування населення.

Матеріали та методи дослідження

Матеріали – джерела спеціальної та науково-методичної літератури, Державний реєстр ЛЗ України (станом на 01.02.2023 р.) [13], Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою медичних гарантій (станом на 14.02.2023 р.) [14]. Методи – інформаційного пошуку, аналізу, узагальнення, маркетингових досліджень.

Результати дослідження та обговорення

Встановлено, що було зареєстровано 134 торгові назви (ТН) ІС у вигляді 27 міжнародних непатентованих назв (МНН) (рис. 1).

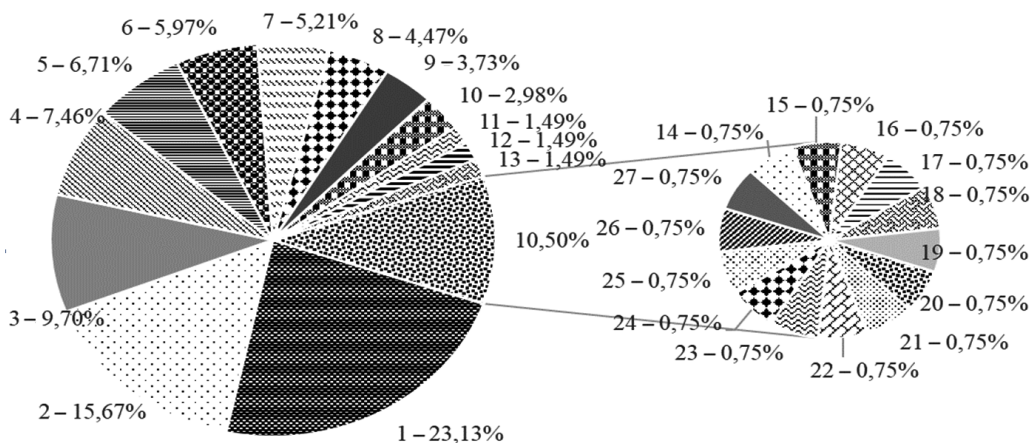


Рис. 1. Кількість зареєстрованих імуносупресантів в Україні:

- 1 – леналідомід; 2 – такролімус; 3 – кислота мікофенолова; 4 – метотрексат;
 5 – циклоспорин; 6 – фінголімод; 7 – помалідомід; 8 – адалімумаб;
 9 – лефлуномід; 10 – етанерцепт; 11 – диметилфумарат; 12 – талідомід;
 13 – тоцилізумаб; 14 – азатіоприн; 15 – антилімфоцитарний імуноглобулін (кінський); 16 – антитимоцитарний імуноглобулін (кроля); 17 – базиліксімаб;
 18 – голімумаб; 19 – еверолімус; 20 – інфліксимаб; 21 – окрелізумабу;
 22 – сатралізумаб; 23 – секукінумаб; 24 – тофацитиніб; 25 – теріфлуномід;
 26 – упадацитиніб; 27 – устекінумаб

Як бачимо з даних рис. 1, найчисленнішою групою асортименту цих ЛЗ є ТН леналідоміду (23,13%). ЛЗ такролімусу представляють 15,67% номенклатури, кислоти мікофенолової – 9,70%, метотрексату – 7,46%, циклоспорину – 6,71%, фінголімоду – 5,97%, помалідоміду – 5,21%, адалімумабу – 4,47%, етанерцепту – 2,98%. ЛЗ диметилфумарату, талідоміду, тоцилізумабу становить по 1,49% номенклатури ІС. Найменш численними (по одній ТН або по 0,75%) є ЛЗ азатіоприну, антилімфоцитарного імуноглобуліну (кінського), антитимоцитарного імуноглобуліну (кролячого), базиліксімабу, голімумабу, еверолімусу, інфліксимабу, окрелізумабу, сатралізумабу, тофацитинібу, теріфлуноміду, упадацитинібу, устекінумабу.

При цьому порівняно з 2014–2016 рр. з'ясовано збільшення майже удвічі кількості ІС за МНН (із 13–14 [10, 11] до 27), а також уп'ятеро за ТН (із 27 [10] до 134). Показано, що, на відміну від 2014–2016 рр., де значна частка асортименту ІС належала циклоспорину та метотрексату [11], у 2023 р. лідером був леналідомід.

На рис. 2 наведено результати аналізу досліджуваної номенклатури ІС за видом лікарської форми (ЛФ).

Результати дослідження (рис. 2) показали, що аналізовані ЛЗ представлено у вигляді 7 ЛФ. При цьому понад половину (55,22%) їх номенклатури становили капсули, майже четверту частину (23,89%) – таблетовані ЛФ, більш як десятку частину (11,20%) – розчини для ін'єкцій. Частка інших ЛФ незначна і знаходилась у межах від 0,75 до 4,47%.

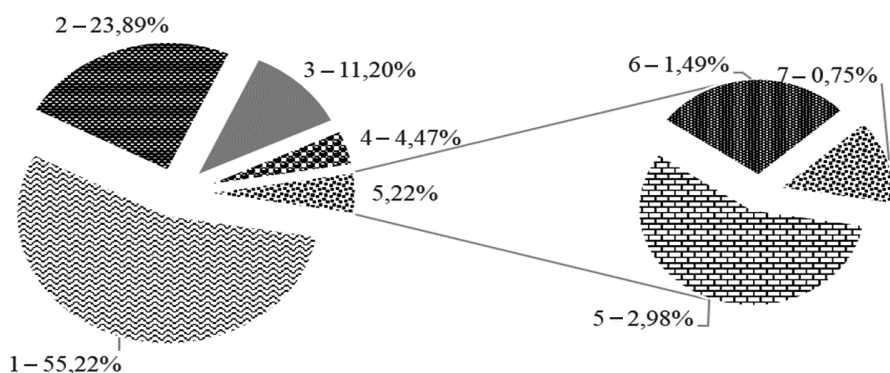


Рис. 2. Розподіл імуносупресантів за видом лікарської форми:

1 – капсули; 2 – таблетки; 3 – розчини для ін'єкцій; 4 – пор. ліофіліз. для пригот. концентрату для р-ну для інфузій; 5 – пор. ліофіліз. для пригот. р-ну для ін'єкцій; 6 – гранули для оральної суспензії; 7 – розчин оральний

З'ясовано, що для досліджуваної групи ЛЗ характерна абсолютна імпортозалежність, позаяк 127 іноземних виробників із 27 країн світу зареєстрували 133 назви або 99,25% ІС, а український виробник (АТ «Фармак») – лише одну позицію (0,75%). При цьому вітчизняний виробник здійснює вторинне пакування, контроль якості, випуск серії з продукції in bulk виробника Фарматен Інтернешнл СА або Фарматен СА (обидва – Греція) ЛЗ Фінгелія (фінголімод), капсули тверді по 0,5 мг № 28.

Майже половину (66 або 49,62%) зареєстрованих закордонних ІС виробляє одне підприємство, решту – від двох до 11 виробників (табл. 1).

Таблиця 1

Структура асортименту імуносупресантів іноземного виробництва

Назва виробника	Кількість ЛЗ	
	абс.	%
<i>ЛЗ, вироблені одним підприємством</i>		
Астеллас Ірландія Ко., Лтд., Ірландія	8	6,02
Релайнс Лайф Сайнсес Прайвіт Лімітед, Індія	6	4,51
Гетеро Лабз Лімітед, Індія	5	3,76
Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, Індія	5	3,76
Натко Фарма Лімітед, Індія	4	3,01
Медак Гезельшафт фюр клініше Шпецільпрепарате мбХ, Німеччина	4	3,01
Панацея Біотек Фарма Лтд., Індія	4	3,01
Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	3	2,26
Лабораторіез Цинфа С.А., Іспанія	3	2,26
Апотекс Інк., Канада	3	2,26
Конкорд Біотек Лімітед, Індія	2	1,50
Уорлд Медицин Ілач Сан. Ве Тідж. А.Ш., Туреччина	2	1,50
Ліпомед АГ, Швейцарія	2	1,50
Оріон Корпорейшн, Фінляндія	2	1,50
Інші 13 виробників	13	9,77

Назва виробника	Кількість ЛЗ	
	абс.	%
<i>ЛЗ, вироблені кількома підприємствами</i>		
Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія; Сінтон Чилі Лтда., Чилі; Фармадокс Хелскеа Лтд., Мальта	7	5,26
КРКА-ФАРМА д.о.о. Хорватія; КРКА, д.д., Ново место, Словенія та Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ і ТАД Фарма ГмбХ, обидва – Німеччина	7	5,26
Каталент Німеччина Ебербах ГмбХ, Німеччина; Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія; Лек Фармасьютикалс д.д., Словенія; Новартіс Фарма ГмбХ, Німеччина	4	3,01
Фармадокс Хелскер Лтд., Мальта; Лабормед-Фарма С.А., Румунія; Лотус Фармасьютикал Ко., Лтд., Тайвань; Фармакеа Преміум Лтд, Мальта	4	3,01
Г.Л. Фарма ГмбХ, Австрія; К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія; К'езі Фармацеутиці С.п.А., Італія; Нувісан ГмбХ /ТОВ «Фарма Пак Хунгарі», Німеччина/Угорщина; Роттендорф Фарма ГмбХ, Німеччина	3	2,26
ЕБЕВЕ Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрія; Салюгас Фарма ГмбХ та Гаупт Фарма Амарег ГмбХ, обидва – Німеччина	3	2,26
Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія; Квінта-Аналітіка с.р.о., Чеська Республіка; ІТЕСТ плюс, с.р.о. Чеська Республіка	3	2,26
Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія; Новартіс Фарма Продакшн ГмбХ, Німеччина; Лек Фармасьютикалс д.д., Словенія	2	1,50
Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ, Хаупт Фарма Мюнстер ГмбХ, обидва – Німеччина	2	1,50
Веттер Фарма-Фертігунг ГмбХ і Ко. КГ, Еббві Дойчленд ГмбХ і Ко. КГ, Еббві Біотекноложі ГмбХ, усі – Німеччина	2	1,50
Сандоз Прайват Лімітед, Індія; С.К. Сандоз С.Р.Л., Румунія; Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія	2	1,50
Астеллас Ірланд Ко. Лтд., Ірландія; Астеллас Фарма Тех Ко., Лтд., Тояма Техноложі Центр, Японія	2	1,50
Сінтон Чилі Лтда., Чилі; Сінтон Хіспанія, С.Л., Іспанія; Квінта-Аналітіка с.р.о., Чеська Республіка; ІТЕСТ плюс, с.р.о., Чеська Республіка; Лабор Л+С АГ, Німеччина	2	1,50
Колективне виробництво по 1 ЛЗ	24	18,05
Разом	133	100

Зважаючи на зазначене вище, здійснено структурування закордонних країн за показником виробничої активності (ПВА), під якою розуміють частоту зустрічань їх підприємств у виробництві конкретних ЛЗ (табл. 2).

Таблиця 2

Структура топ-10 закордонних країн за показником виробничої активності

Назва країни	Кількість виробників		ПВА	
	абс.	%	абс.	%
Німеччина	29	22,83	72	20,81
Індія	10	7,87	35	10,12
Швейцарія	7	5,51	31	8,96
Іспанія	3	2,36	19	5,49
Ірландія	7	5,51	19	5,49
Словенія	2	1,57	18	5,20
Мальта	2	1,57	16	4,62
Австрія	6	4,72	16	4,62
США	11	8,66	15	4,34

Назва країни	Кількість виробників		ПВА	
	абс.	%	абс.	%
Чеська Республіка	3	2,36	14	4,05
Разом	80	62,96	255	73,70
Інші 17 країн	47*	37,04	91**	26,30
Всього	127	100,0	346	100,0

Примітка: * – інші 17 країн були представлені від одного до п'яти підприємствами;

** – частота зустрічання підприємств у виробництві ЛЗ становила від одного до одинадцяти.

Як випливає з даних табл. 2, найбільшою виробничою активністю щодо ІС характеризується Німеччина (22,83% німецьких підприємств від загальної кількості іноземних виробників мали ПВА 20,81%). Вагома виробнича активність притаманна також 10 або 7,87% підприємствам з Індії, ПВА яких становив 10,12%. У семи виробників (5,51%) зі Швейцарії ПВА дорівнював 8,96%. ПВА інших країн становив 5,49% та менше.

Далі нами з'ясовано структуру іноземних підприємств за ПВА (табл. 3).

Таблиця 3

Структура топ-20 іноземних підприємств за показником виробничої активності

Назва виробника	Країна	ПВА	
		абс.	%
Новартіс Фарма Штейн АГ	Швейцарія	13	3,76
Сінтон Хіспанія, С.Л.	Іспанія	13	3,76
Фармадокс Хелскеа Лтд.	Мальта	12	3,47
Лек Фармацевтична компанія д.д.	Словенія	11	3,18
Астеллас Ірланд Ко. Лтд.	Ірландія	10	2,89
Сінтон Чилі Лтда.	Чилі	10	2,89
КРКА, д.д., Ново место	Словенія	7	2,02
КРКА-Фарма д.о.о.	Хорватія	7	2,02
Лабор ЛС СЕ & Ко. КГ	Німеччина	7	2,02
ТАД Фарма ГмбХ	Німеччина	7	2,02
Квінта-Аналігіка с.р.о.	Чеська Республіка	6	1,73
Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ	Німеччина	6	1,73
Релайнс Лайф Сайнсес Прайвіт Лімітед	Індія	6	1,73
Гетеро Лабз Лімітед	Індія	5	1,45
Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд	Індія	5	1,45
Ітест плюс, с.р.о.	Чеська Республіка	5	1,45
Новартіс Фарма АГ	Швейцарія	5	1,45
Новартіс Фарма ГмбХ	Німеччина	5	1,45
Сандоз ГмбХ	Австрія	5	1,45
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд	Швейцарія	5	1,45
Разом 20 виробників із 11 країн		150	43,35
Інші 107 виробників із 24 країн		196	56,65
Всього		346	100,0

Як випливає з даних табл. 3, серед іноземних підприємств найвища виробнича активність характерна для Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія та Сінтон Хіспанія С.Л, Іспанія (ПВА становить по 3,76%). Ще два іноземних підприємства

мали дещо меншу виробничу активність, а саме Фармадокс Хелскеа Лтд. з Мальти (ПВА = 3,47%) та Лек Фармацевтична компанія д.д. зі Словенії (ПВА = 3,18%). Значення ПВА решти виробників, які увійшли в топ-20, становило нижче 3%.

Попри війну, в Україні активно реалізовується програма державних гарантій медичного обслуговування населення. У Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за цією програмою, станом на 14.02.2023 р. (далі Реєстр) [14] внесено також ІС для осіб у посттрансплантаційному періоді [15]. Саме вони стали предметом нашого завершального етапу дослідження. Реєстр включає 5 МНН цих ЛЗ у вигляді 21 ТН (рис. 3).



Рис. 3. Кількість торгових назв імуносупресантів за міжнародними непатентованими назвами, включених у Реєстр (абс. од.)

Як бачимо з даних рис. 3, майже половина ТН ІС (10 або 47,62%), включених у Реєстр для осіб у посттрансплантаційному періоді, характерна для такролімусу, понад чверть (6 або 28,57%) – циклоспорину. Інші МНН ІС представлені однією–двома ТН.

Слід зазначити, що у цей Реєстр окрім ІС включено валганцикловір із групи J05 Противірусні засоби для системного застосування (Валганцикловір, табл. в/о., 450 мг № 60, Ципла Лтд., Індія), показанням до застосування якого є цитомегаловірусний ретиніт у хворих на СНІД. Водночас його застосовують також із метою профілактики цитомегаловірусної інфекції у пацієнтів після трансплантації органів [16].

Результати аналізу відшкодування вартості ІС за програмою медичних гарантій для осіб у посттрансплантаційному періоді наведено в табл. 4.

**Характеристика відшкодування вартості імуносупресантів
за програмою медичних гарантій**

ТН ЛЗ, форма випуску, виробник	РЦ за упаковку, грн	Розмір реімбурсації за упаковку ЛЗ, грн	Доплата хворим за упаковку	
			сума, грн	частка, %
1	2	3	4	5
<i>J05A B14 – Валганцикловір</i>				
1. Валганцикловір, табл. в/о., 450 мг № 60, Ципла Лтд., Індія	24 363,90	24 363,90	БВ*	
2. Вальцит, табл. в/о., 450 мг № 60, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія; Патеон Інк. Канада	26 508,14	24 363,90	2 144,24	8,09
<i>L04A A06 – Мікофенолова кислота та її солі</i>				
3. Міфортік, табл. кишковорозч. 180 мг № 120, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	2 199,67	2 199,67	БВ	
4. Міфенакс, капс. тверді, 250 мг № 100, АТ Фармацевтичний завод Тева, Угорщина	657,64	657,64	БВ	
<i>L04A A18 – Еверолімус</i>				
5. Сертикан, табл. 0,75 мг № 60, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	12 341,20	12 341,20	БВ	
<i>L04A D01 – Циклоспорин</i>				
6. Екворал, капс. м'які 25 мг № 50, Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	646,37	426,91	219,46	33,95
7. Сандіmun неорал, капс. м'які 25 мг № 50, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	564,27	426,92	137,35	24,34
8. Екворал, капс. м'які 50 мг № 50, Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	1 275,40	853,84	421,56	33,05
9. Сандіmun неорал, капс. м'які 50 мг № 50, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	999,85	853,83	146,02	14,60
10. Екворал, капс. м'які 100 мг № 50, Тева Чех Індастріз с.р.о., Чеська Республіка	2 125,67	1 707,67	418,00	19,66
11. Сандіmun неорал, капс. м'які 100 мг № 50, Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія	1 707,67	1 707,67	БВ	
<i>L04A D02 – Такролімус</i>				
12. Адваграф, капс. пролонг. дії, 0,5 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	1 063,47	1 063,47	БВ	
13. Програф, капс. тверді, 0,5 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	861,53	861,53	БВ	
14. Енвареус, табл. пролонг. дії, 0,75 мг № 30, К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія	1 476,15	1 476,15	БВ	
15. Адваграф, капс. пролонг. дії, 1 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	2 126,94	2 126,94	БВ	
16. Програф, капс. тверді, 1 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	1 723,00	1 723,00	БВ	
17. Енвареус, табл. пролонг. дії, 1 мг № 60, К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія	3 936,39	3 936,39	БВ	

1	2	3	4	5
18. Адваграф, капс. пролонг. дії, 3 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	6 380,82	6 380,82	БВ	
19. Енварсус, табл. пролонг. дії, 4 мг № 30, К'езі Фармас'ютікелз ГмбХ, Австрія	7 872,79	7 872,79	БВ	
20. Адваграф, капс. пролонг. дії, 5 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	10 634,69	10 634,69	БВ	
21. Програф, капс. тверді, 5 мг № 50, Астеллас Ірланд Ко. Лтд, Ірландія	8 615,01	8 615,01	БВ	

Примітка: * – БВ – безоплатний відпуск.

Як випливає з даних табл. 4, чотири п'ятих (80,95%) включених у Реєстр ТН ІС належать до вартісних ЛЗ, про що свідчить величина їх роздрібною ціни (РЦ) за упаковку в розмірі 1 тис. грн і більше. Разом із тим 15 ТН ЛЗ (71,43% аналізованої номенклатури) хворі можуть отримати безоплатно, серед них згаданий вище Валганцикловір, РЦ упаковки якого становить 24 363,90 грн. Для інших 6 ТН ІС сплата хворим становить від 8,09 до 33,95% або від 137,35 до 2 144,24 грн. Найменший відсоток, але найбільшу суму хворий сплачує за Вальцит, табл. в/о., 450 мг № 60, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія; Патеон Інк. Канада, РЦ упаковки якого 26 508,14 грн.

Висновки

1. Аналіз продуктової номенклатури ІС на фармацевтичному ринку України показав, що станом на 01.02.2023 р. в Україні було зареєстровано 27 МНН ІС у вигляді 134 ТН. При цьому сумарно майже половину досліджуваного асортименту ЛЗ становили препарати леналідоміду (23,13%), такролімусу (15,67%) і кислоти мікофенолової (9,70%). ІС представлені у вигляді 7 ЛФ, причому капсули (55,22%) були найчисленнішою ЛФ.

2. З'ясовано, що для ІС характерна абсолютна імпортозалежність, позаяк 127 іноземних виробників із 27 країн світу зареєстрували 133 ТН або 99,25% ІС, а український виробник (АТ «Фармак») – лише одну позицію (0,75%) та й то з продукції in bulk. Найбільшою виробничою активністю щодо ІС характеризувалася Німеччина (22,83% від загальної кількості підприємств мали ПВА 20,81%), а серед виробників – два фармацевтичні підприємства: Новартіс Фарма Штейн АГ, Швейцарія та Сінтон Хіспанія С.Л, Іспанія (ПВА по 3,76%).

3. Показано, що станом на 14.02.2023 р. Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, включав 5 МНН ІС у вигляді 21 ТН для осіб у посттрансплантаційному періоді. Чотири п'ятих (80,95%) включених у Реєстр ТН ІС належать до вартісних ЛЗ, про що свідчить величина їх РЦ за упаковку в розмірі 1 тис. грн і більше. Разом з тим 15 ТН ЛЗ (71,43% аналізованої номенклатури) хворі можуть отримати безоплатно. Серед них Валганцикловір, табл. в/о., 450 мг № 60, Ципла Лтд., Індія, РЦ упаковки якого становить 24 363,90 грн. Для інших 6 ТН ІС сплата хворим становить від 8,09 до 33,95% або від 137,35 до 2 144,24 грн. Найменший відсоток, але найбільшу суму хворий сплачуватиме за Вальцит, табл. в/о., 450 мг № 60, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія; Патеон Інк. Канада, РЦ якого 26 508,14 грн.

Список використаної літератури

1. L04A – WHOCC – ATC/DDD Index. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04A
2. Hussain Y., Khan H. Immunosuppressive Drugs // Encyclopedia of Infection and Immunity. – 2022. – P. 726–740. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9>. Epub 2022 Apr 8. PMID: PMC8987166.
3. Immunosuppressants Market Trend, Growth & Forecast 2026. – URL: <https://www.alliedmarketresearch.com/immunosuppressants-market>
4. Global Immunosuppressant Drugs Market – Forecasts from 2022 to 2027. – URL: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5649056/global-immunosuppressant-drugs-market>
5. Immunosuppressants Global Market Report 2023. – URL: <https://www.reportlinker.com/p06241886/Immunosuppressants-Global-Market-Report.html>
6. Global Immunosuppressant Market – Industry Trends and Forecast to 2028. – URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-immunosuppressants-market>.
7. Immunosuppressants – Worldwide. – URL: <https://www.statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/immunosuppressants/worldwide>.
8. Immunosuppressant Drugs Market Size & Share Analysis – Growth Trends & Forecasts (2023–2028). – URL: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/immunosuppressant-drugs-market>
9. The Global Immunosuppressants Market Report- Market Trends, Segmentation, Size and Forecast, Competitive Landscape and other key Analysis. – URL: <https://www.alltheresearch.com/report/442/immunosuppressants-market-market>.
10. Черкашина А. В., Муравйова А. С. Маркетинговий аналіз препаратів імуносупресивної дії на фармацевтичному ринку України / Зб. наук. ст. IV міжнар. наук.-практ. Internet-конф. «Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики» (м. Харків, 24–25 берез. 2016 р.). – Харків: НФаУ, 2016. – С. 457–459.
11. Качова О. В., Ногачевська Г. В. Імуносупресивні засоби: дослідження асортименту та обсягів споживання в Україні // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2019. – № 2 (58). – С. 70–75. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.18>
12. Літвінова О. В., Посилкіна О. В. Аналіз доступності терапії розсіяного склерозу імуномодуляторами та імуносупресантами в Україні // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. – 2019. – № 4 (60). – С. 55–63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.35>
13. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.com.ua/>
14. Наказ МОЗ України від 21.02.2023 р. № 351 «Про затвердження Реєстру лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 14 лютого 2023 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0351282-23#Text>
15. Препарати імуносупресії в програмі «Доступні ліки». Український центр трансплант-координації. – URL: <https://utcc.gov.ua/preparaty-imosupresiyi-v-programi-dostupni-lyky/>
16. Валганцикловір. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/86/402658/valganciclovirum/#toc-1>

References

1. L04A – WHOCC – ATC/DDD Index. – URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04A
2. Hussain Y., Khan H. Immunosuppressive Drugs // Encyclopedia of Infection and Immunity. – 2022. – P. 726–740. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9>. Epub 2022 Apr 8. PMID: PMC8987166.
3. Immunosuppressants Market Trend, Growth & Forecast 2026. – URL: <https://www.alliedmarketresearch.com/immunosuppressants-market>
4. Global Immunosuppressant Drugs Market – Forecasts from 2022 to 2027. – URL: <https://www.researchandmarkets.com/reports/5649056/global-immunosuppressant-drugs-market>
5. Immunosuppressants Global Market Report 2023. – URL: <https://www.reportlinker.com/p06241886/Immunosuppressants-Global-Market-Report.html>
6. Global Immunosuppressant Market – Industry Trends and Forecast to 2028. – URL: <https://www.databridgemarketresearch.com/reports/global-immunosuppressants-market>.
7. Immunosuppressants – Worldwide. – URL: <https://www.statista.com/outlook/hmo/pharmaceuticals/immunosuppressants/worldwide>.
8. Immunosuppressant Drugs Market Size & Share Analysis – Growth Trends & Forecasts (2023–2028). – URL: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/immunosuppressant-drugs-market>
9. The Global Immunosuppressants Market Report- Market Trends, Segmentation, Size and Forecast, Competitive Landscape and other key Analysis. – URL: <https://www.alltheresearch.com/report/442/immunosuppressants-market-market>.

10. Cherkashyna A. V., Muraviova A. Ye. Marketynhovy analiz preparativ imunosupresyvnoi dii na farmatsevychnomu rynku Ukrainy / Zb. nauk. st. IV mizhnar. nauk.-prakt. Internet-konf. «Menedzhment ta marketynh u skladi suchasnoi ekonomiky, nauky, osvity, praktyky» (m. Kharkiv, 24–25 berez. 2016 r.). – Kharkiv: NFaU, 2016. – S. 457–459.

11. Tkachova O. V., Nohachevska H. V. Imunosupresyvni zasoby: doslidzhennia asortymentu ta obsiahiv spozhyvannia v Ukraini // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2019. – № 2 (58). – S. 70–75. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.18>

12. Litvinova O. V., Posylkina O. V. Analiz dostupnosti terapii rozsiianoho sklerozy imunomodulatoramy ta imunosupresantamy v Ukraini // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2019. – № 4 (60). – S. 55–63. <https://doi.org/10.24959/uekj.19.35>

13. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: <http://www.drlz.com.ua/>

14. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.02.2023 r. № 351 «Pro zatverdzhennia Reiestru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 14 liutoho 2023 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0351282-23#Text>

15. Preparaty imunosupresii v prohrami «Dostupni liky». Ukrainyskyi tsentr transplant-koordynatsii. – URL: <https://utcc.gov.ua/preparaty-imunosupresiyi-v-programi-dostupni-liky/>

16. Valhantsykvovir. – URL: <https://compendium.com.ua/uk/akt/86/402658/valganciclovirum/#toc-1>

Надійшла до редакції 6 жовтня 2023 р.
Прийнято до друку 5 листопада 2023 р.

*Електронна адреса для листування з авторами: levytska.oksana@gmail.com
(Левицька О. Р.)*

О. О. САЛІЙ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,
Г. В. ТАРАСЕНКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>), канд. тех. наук, доцент,
О. Ю. ШОВКОВА^{1,2} (<https://orcid.org/0009-0009-8869-9429>),
Г. Г. КУРИШКО¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2024-2088>)

¹Київський національний університет технологій та дизайну

²Державне підприємство «Укрвакцина» МОЗ України, Київ

АНАЛІЗ РИЗИКІВ В УПРАВЛІННІ ЗАПАСАМИ, ЗБЕРІГАННІ ТА ТРАНСПОРТУВАННІ ВАКЦИН ЗАКЛАДАМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Ключові слова: вакцини проти COVID-19, розподіл вакцин, холодовий ланцюг, ланцюг поставок вакцин, оцінка ризиків

АНОТАЦІЯ

Інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин смертності населення в усьому світі, тому обіг, контроль за якістю і безпекою вакцин практично в усіх країнах перебуває під особливим контролем держави та здійснюється окремо від інших фармацевтичних препаратів, якість вакцин і ефективність процесу вакцинації населення значною мірою залежать від дотримання вимог щодо температурного режиму, які мають бездоганно виконуватися всіма учасниками фармацевтичних ланцюгів постачань – виробником вакцин, перевізником, дистриб'ютором, аптечною установою або закладом охорони здоров'я, кінцевим споживачем вакцин (пацієнтом).

Мета роботи – виявити ризики, наявні в ланцюзі постачання вакцин, в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я, а також дослідити пріоритетність цих ризиків у ланцюзі постачання вакцини проти COVID-19.

Оцінювання галузевих ризиків при забезпеченні вакцинами проти COVID-19 закладів охорони здоров'я здійснювали зі застосуванням методу аналізування видів, наслідків і критичності відмов (FMECA) із прийнятими кількісними значеннями оцінки тяжкості наслідків (S), ймовірності виникнення (O) та можливість виявлення (D). Кількісне оцінювання величини ризику (R) виконували за значенням пріоритетності рівня ризику RPN. Ідентифікацію специфічних ризиків зроблено методом експертних оцінок. Метод збору даних – анкетування.

Визначено категорії загальних, галузевих та специфічних ризиків. Встановлено, що загальні ризики виникають на загальнодержавному рівні ризиків, а їх недопущення знаходиться в сфері державного управління. Результати загального оцінювання галузевих ризиків методом FMECA свідчать, що ризик несправедливого розподілу вакцин є одним із суттєвих для зупинки пандемії та непотрібних смертей населення (RPN = 40). За результатами анкетування експертної групи найкритичнішим специфічним ризиком визначено ризик варіабельності вірусу (19% від визначеної вибірки).

Одержані дані свідчать, що пріоритетним напрямом зменшення ризиків в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я є впровадження державних програм для нарощування власних потужностей із виробництва вакцин.

O. O. SALII ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),
H. V. TARASENKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-0995-7322>),
O. Yu. SHOYKOVA ^{1,2} (<https://orcid.org/0009-0009-8869-9429>),
H. H. KURYSHKO ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2024-2088>)

¹ Kyiv National University of Technologies and Design

² SE «Ukrvaksina» Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

ANALYSIS OF RISKS IN STOCK MANAGEMENT, STORAGE AND TRANSPORTATION OF VACCINES TO HEALTH CARE INSTITUTIONS

Key words: COVID-19 vaccines, vaccine distribution, cold chain, vaccine supply chain, risk assessment

ABSTRACT

Infectious diseases remain one of the main causes of population mortality around the world, therefore the circulation, control over the quality and safety of vaccines in almost all countries is under special state control and is carried out separately from other pharmaceuticals. The quality of vaccines and the effectiveness of the population vaccination process largely depend on compliance with the requirements regarding the temperature regime, which must be flawlessly fulfilled by all participants in the pharmaceutical supply chain – the vaccine manufacturer, transporter, distributor, pharmacy or health care institution, the final consumer of vaccines (patient).

The purpose of the work is to identify the risks present in the vaccine supply chain, in the management of stocks, storage and transportation of vaccines to health care facilities, as well as to investigate the priority of these risks in the supply chain of the COVID-19 vaccine.

The assessment of industry risks in the provision of vaccines against COVID-19 to health care facilities was carried out using the method of analyzing the types, consequences and criticality of failures (FMECA) with the accepted quantitative values of the assessment of the severity of consequences (S), the probability of occurrence (O) and the possibility of detection (D). The quantitative assessment of the risk value (R) was carried out according to the priority value of the RPN risk level. Identification of specific risks was carried out by the method of expert assessments. The method of data collection is a questionnaire.

Categories of general, industry and specific risks were defined. It was established that general risks arise at the national level of risks, and their prevention is in the sphere of public administration. The results of the general assessment of industry risks by the FMECA method indicate that the risk of unfair distribution of vaccines is one of the essential ones for stopping the pandemic and unnecessary deaths of the population (RPN = 40). According to the results of the questionnaire of the expert group, the most critical specific risk was the risk of virus variability (19% of the determined sample).

The obtained data indicate that the priority direction of reducing risks in the management of stocks, storage and transportation of vaccines to health care institutions is the implementation of state programs for building up own capacities for the production of vaccines.

Вступ

Вакцини для імунпрофілактики та імунотерапії потребують особливих умов зберігання, а саме організації зберігання, транспортування та застосування шляхом «холодового ланцюга». Оскільки інфекційні хвороби залишаються однією з основних причин смертності населення в усьому світі, тому обіг, контроль за якістю і безпекою медичних імунобіологічних препаратів практично в усіх країнах перебуває під особливим контролем держави та здійснюється окремо від інших фармацевтичних препаратів [1]. Успішні програми імунізації населення залежать від створення швидких, ефективних та безперервних фармацевтичних ланцюгів постачань вакцин. Навіть через багато місяців після того, як вакцини проти COVID-19 було вперше дозволено для громадського використання, обмежені поставки вакцин могли лише частково зменшити руйнівні втрати життя та економічні витрати, спричинені пандемією [2]. Управління

ня запасами вакцин включає процеси, які здійснюються для забезпечення постійної наявності вакцин у потрібній кількості та якості в будь-якій точці ланцюга постачання вакцин, включаючи медичні заклади. Ці процеси включають адекватне прогнозування, реєстрацію, моніторинг термінів придатності та належне зберігання вакцин [3]. Роль фармацевтичних ланцюгів постачань полягає у забезпеченні належного транспортування, зберігання вакцин, поводження з ними і управління запасами, суворому контролю за температурним режимом у холододовому ланцюзі постачань і підтримці адекватних інформаційних систем управління логістикою, де кінцевою метою є забезпечення безперебійної доступності якісних вакцин у ланцюзі від виробника до кінцевих споживачів (закладів охорони здоров'я, населення) [4]. Висвітлено багато проблем охорони здоров'я, що пов'язані не стільки з низькою якістю виробництва вакцин, скільки з нездатністю існуючої системи постачання забезпечити збереження первинної якості виробленої термолабільної фармацевтичної продукції впродовж усього фармацевтичного ланцюга постачання. За результатами досліджень, проведених інспекторами органів стандартизації Великої Британії та США, відсоток найважливіших недоліків у системі постачання термолабільної фармацевтичної продукції, пов'язаних з порушенням температурних режимів, у середньому становить від 35 до 43% [5].

Отже, якість вакцин і ефективність процесу вакцинації населення значною мірою залежать від дотримання вимог щодо температурного режиму, які мають бездоганно виконуватися всіма учасниками фармацевтичних ланцюгів постачань – виробником вакцин, перевізником, дистриб'ютором, аптечною установою (або закладом охорони здоров'я (ЗОЗ)), кінцевим споживачем вакцин (пацієнтом) [6]. У період спалахів пандемії COVID-19 потреби закладів охорони здоров'я у вакцинах зростають на доставку принаймні однієї дози вакцини для населення, потім необхідна доставка другої дози вакцини у дводозовій схемі вакцинації [7]. Також суворі вимоги до підтримання температури у режимі 2–8 °С створюють значні проблеми для логістичної мережі холододового ланцюга у країні для ефективного розподілу вакцин. Вакцина Pfizer-BioNTech проти COVID-19, щоб залишатися ефективною, потребує наднизької температури заморожування (-70 °С) під час транспортування та зберігання [8].

Проблема забезпечення вакцинами має на сьогодні особливе загострення, коли в Україні тривають бойові дії, під час яких зазнали втрат як фармацевтичні підприємства, заклади охорони здоров'я, так і ланцюги постачання [9]. Вакцини різних компаній виробляються та транспортуються у великих кількостях, щоб задовольнити потреби багатьох країн, тому своєчасний і економічно ефективний розподіл вакцин проти COVID-19 через логістику холододового ланцюга став складною операційною проблемою [10]. Отже, аналіз останніх тенденцій у фармацевтичних ланцюгах постачань та визначення усіх ризиків, пов'язаних з їх функціонуванням, необхідні для опанування досвіду, як можна скоріше розпочати впроваджувати найкращі практики для запобігання можливого розриву ланцюгів постачань і недопущення загрози щодо лікарської безпеки країни.

Мета роботи – виявити ризики, наявні в ланцюзі постачання вакцин, в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я, а також дослідити пріоритетність цих ризиків у ланцюзі постачання вакцини проти COVID-19.

Матеріали та методи дослідження

Під час виконання досліджень було використано методи системного підходу, бібліографічного, інформаційного пошуку, а також узагальнення та аналізу.

Загальні підходи до проведення аналізу ризиків при забезпеченні вакцинами проти COVID-19 закладів охорони здоров'я було визначено на підставі методологій національних стандартів ДСТУ ISO 31000:2018 «Менеджмент ризиків. Принципи та керівні вказівки» [11] та ДСТУ ISO/IEC 31010:2013 «Керування ризиком. Методи загального оцінювання ризику» [12], відповідно до яких першочергово було здійснено ідентифікацію ризиків, які можуть впливати на досягнення мети щодо надійного забезпечення управління запасами, зберігання та транспортування вакцин закладам охорони здоров'я.

Оцінку галузевих ризиків виконували зі застосуванням методу аналізування видів, наслідків і критичності відмов (Failure Mode, Effects and Criticality Analysis – FMECA) із прийнятими кількісними значеннями оцінки тяжкості наслідків (S), ймовірності виникнення (O) та можливість виявлення (D) [13]. Кількісну оцінку величини ризику (R) робили за значенням пріоритетності рівня ризику RPN (Risk Priority Number), яке розраховували за формулою (1):

$$RPN = S \cdot O \cdot D, \quad (1)$$

де S (Severity) – тяжкість наслідків, бали від 1 (незначна) до 5 (катастрофічна);

O (Occurrence) – ймовірність виникнення, бали від 1 (практично неможливо) до 5 (дуже часто);

D (Detectability) – можливість виявлення, бали від 1 (велика) до 5 (дуже мала).

Для RPN було визначено відповідні категорії ризику, а саме: RPN від 0 до 10 – неістотний 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.

Ідентифікацію специфічних ризиків здійснено методом експертних оцінок, що передбачає індивідуальну незалежну роботу експертів, які працюють із проблемою COVID-19 у різних напрямках та сприятимуть ідентифікуванню джерела ризику та впливу, кількісному оцінюванню ймовірностей й наслідків та оцінюванню ризиків (метод Дельфі) [14]. Нами застосовано групу з 12 експертів з академічних, медичних, регуляторних, виробничих, логістичних організацій, діяльність яких є дотичною до проблеми COVID-19. Метод збору даних – анкетування.

Результати дослідження та обговорення

На сьогодні в Україні уряд ухвалив розпорядження про схвалення Стратегії реформування системи державного матеріального резерву на період до 2025 року [15]. Це рішення дало старт масштабній трансформації системи та дало змогу адаптувати її до нових умов, з якими Україна зіштовхнулася після повномасштабного вторгнення російської федерації. Актуалізовано номенклатуру матеріальних цінностей держрезерву, яка складатиметься з соціально важливих товарів за окремими напрямками, зокрема «медичний кошик», в який входять імунобіологічні препарати, вакцини. ДП «Укрвакцина» визначено суб'єктом, на потужностях якого зберігається номенклатура «медичного кошика» і який відповідає за оновлення відповідного запасу.

Проведення масової вакцинації населення від коронавірусу – це наймасштабніша і найбільш комплексна логістична операція в Україні. Встановлено, що в країні сьогодні існує обмежена кількість спеціалізованих логістичних операторів, які здатні забезпечувати належні умови транспортування і зберігання термочутливої фармацевтичної продукції в умовах «холодового ланцюга». Отже ризики, пов'язані з можливими відхиленнями параметрів від потрібного режиму у процесі перевезення

і зберігання вакцин, оцінюються як високі. Проведення системного аналізу ризиків логістичної діяльності підприємства є багаторівневою процедурою, включає величезний спектр специфічних знань. Проблемами більшості логістичних підприємств залишаються несистемність окремих видів аналізу ризиків, відсутність комплексних досліджень і загальних висновків, що призводить до внесення тільки окремих коректив у логістичну діяльність і виключає можливість своєчасного прийняття рішень під час виникнення будь-яких проблем. Тому, виходячи з об'єктивності існування ризиків логістичної діяльності та необхідності забезпечення раціонального управління ними, алгоритм управління ризиками у логістичній системі підприємства має охоплювати етапи ідентифікації ризиків, їх якісної та кількісної оцінки, оцінки ризиків та застосування заходів нейтралізації до неприйнятних логістичних ризиків.

До категорії загальних ризиків було віднесено ризики, які мають вплив зовнішніх факторів і виникають на загальнодержавному рівні і охоплюють на сьогодні всі сфери економічної діяльності в Україні. До цієї категорії було віднесено ризики, пов'язані з діючим в Україні воєнним станом, послабленням зовнішньоекономічної діяльності, нестабільністю фінансової сфери, наростаючою економічною кризою, неврегульованістю законодавчо-правової бази в нових реаліях, проблемами функціонування системи державних закупівель, станом державної інфраструктури. Загальні ризики мають бути включені до переліку ризиків, які необхідно оцінювати під час прийняття рішень щодо стабільного забезпечення вакцинами для проведення планових рутинних щеплень та швидкого реагування при спалах, епідеміях та пандемії.

Водночас, зважаючи на попередньо викладену інформацію та провівши її аналіз, автори виокремили низку загальних ризиків, які можна застосувати до управління запасами лікарських засобів, у т. ч. вакцин (табл. 1):

Таблиця 1

Перелік потенційних ризиків загального характеру, що виникають у процесі управління запасами лікарських засобів

Потенційний ризик	Потенційна причина виникнення	Потенційний вплив відмови
1	2	3
Глобалізація, об'єднання безлічі країн для роботи над спільними цілями, туризм	Спалахи нових інфекцій, пандемії	Неготовність країни забезпечити подолання інтенсивності розвитку епідемічного процесу
Військовий стан	Російська військова агресія	Доставка і забезпечення неможливе до ЗОЗ на окупованих територіях, у зоні бойових дій
Системне недофінансування галузі охорони здоров'я	Уряди змушені перенаправляти кошти державних бюджетів на допомогу системі охорони здоров'я і для фінансування програм соціального забезпечення	Величезна кількість виділених ресурсів, швидкість і механізми з якою вони розподіляються представляють сприятливі можливості для вчинення корупційних порушень, розкрадань коштів, завищення цін на лікарські засоби та предмети медичного призначення, маніпулювання процесами закупівель і т. і. Ефективність заходів по боротьбі зі захворюваннями багато в чому залежить від того, наскільки в країні дотримуються законодавчі норми, наскільки уряд слідує принципам прозорості та підзвітності при розподілі коштів і прийнятті інших управлінських рішень

1	2	3
Складнощі зовнішньоекономічної діяльності. Перенавантаження митниць, зупинка митниць на час повітряної тривоги	Восний стан, зупинка авіаційних та морських логістичних портів	За даних умов єдиним варіантом доставки стає наземний (автомобільний) транспорт, що призводить до більш тривалого часу доставки, таким чином збільшується ризик порушення температурних режимів транспортування, у зв'язку з тривалим часом очікування на прикордонні
Корупція та лобювання приватних інтересів при закупівлі вакцин	Відмова ЗОЗ* від вакцин, які не мають довіри з боку пацієнтів	Вакцини акумулюються на аптечних складах, спливає термін придатності, та відповідно дані ліки потребують подальшої утилізації, що потребує додаткового виділення коштів із державного бюджету на цей процес
COVAX – ініціатива є ризиком рівномірного розподілу вакцин за рахунок масштабу і сфери застосування фінансових інструментів у глобальному управлінні охороною здоров'я	Пошук можливостей фінансування у сфері охорони здоров'я	Запаси накопичилися у країнах з високим рівнем доходів, а дистрибуція в уразливих країнах і групах ризику відбувалася повільніше, ніж очіувалося
Проблеми функціонування системи державних закупівель	Різкий зріст попиту на вакцини у 2020/2022 рр.	Саме різкий зріст попиту призводить до пришвидшених процедур проведення закупівель, та відповідно може призвести до закупівлі вакцин зі скороченими термінами придатності у виробників, що готові поставити ЛЗ якнайшвидше. Таким чином, пріоритет надається не якості вакцин, а швидкості поставки
Відсутність налагодженої структури транспортування вакцин у «холодовому ланцюзі» за температури 2–8 °С	Не було передбачено ситуацію щодо пандемії та одночасно вакцинування великої кількості населення	Низький рівень вакцинації населення, спалахи та збільшення летальних випадків населення
Відсутність власних потужностей виробництва вакцин	До пандемії та військового стану фармацевтичні заводи не впровадили власне виробництво вакцин	100% залежність від постачання імпортованих вакцин, втрата часу на імунізацію населення
Відсутня пряма норма, яка передбачає відповідальність перевізника за недотримання відповідних вимог	Невиконання норм і правил транспортування вакцин	Невідповідність вакцин за показниками якості та ефективності, що призведе до неефективної імунізації населення
Знеструмлення електроенергії та забезпечення генераторами для підтримки умов зберігання	Енергетична криза внаслідок військових атак на об'єкти критичної інфраструктури	Втрата ефективності вакцин, неефективна імунізація населення, знищення вакцини

Встановлено, що кожен із вищезазначених ризиків потенційно може призвести до порушення ланцюга постачання необхідних лікарських засобів та вакцин, що призведе до дестабілізації політики підприємств у сфері управління запасами. Співпраця уряду з іноземними фармацевтичними підприємствами є запорукою виведення проблеми на керований рівень. Впровадження низки ініціатив, спрямованих на стимулювання виробництва вакцин в середині країни знизить імпортозалежність держави від іноземних виробників. Таким чином, буде усунуто основний ризик, щодо порушення температурного режиму під час тривалого транспортування вакцин [4]. Отже більшість загальних ризиків, а саме їх недопущення знаходиться у сфері державного управління. Уряди мають розроблювати стратегії, засновані на фактичних даних і оцінках ризику, щоб гарантувати, що вакцини проти COVID-19 сприятимуть масовій вакцинації.

До категорії галузевих ризиків віднесено ризики, що пов'язані зі специфікою функціонування галузі охорони здоров'я та фармацевтичного сектора, та які мають відношення до проблем фінансового забезпечення системи охорони здоров'я України. Галузеві ризики виникають при функціонуванні закладів охорони здоров'я, регулюванні обігу лікарських засобів, розподілу відповідальності та дотриманні вимог щодо якості, ефективності та безпеки лікарських засобів, відповідних регуляторних процедур, при виконанні належних умов зберігання, транспортування, приймання та обліку вакцин для планових щеплень та при спалахах, епідеміях та пандемії. Результати загального оцінювання галузевих ризиків, які визначено в ланцюзі постачання вакцин, управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я, яке було проведено відповідно до методу FMECA, подано в табл. 2.

Таблиця 2

Результати загального оцінювання галузевих ризиків, які визначено в ланцюзі постачання вакцин, управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я

Потенційний ризик	Потенційна причина виникнення	Потенційний вплив відмови	Ризики (R)			RPN
			S	O	D	
1	2	3	4	5	6	7
Отримання дозволу на екстрене використання на підставі оцінки ризик/користь, а не за результатами повних клінічних досліджень	Реєстрація та введення в обіг вакцин, які не пройшли повні 4 фази клінічних досліджень	Недоведена ефективність може призвести до неефективної імунізації населення	4	4	2	32
Прийняття політичних, економічних та управлінських рішень компетентних організацій	Вплив несправедливого розподілу вакцин серед країн на закупівлі вакцин	Збільшення кількості інфекцій і смертей у країні при відсутності вакцин власного виробництва	5	4	2	40
Координація ланцюгів постачання через перетин кордону та митне оформлення вакцин	Відсутність міжорганізаційної координації між державними органами влади, зокрема МОЗ України та Держмитслужбою України. Відсутність спрощеної,	Тривале перебування транспорту у прикордонній зоні, ризик направлення вантажу на повторний митний огляд, як наслідок відкриття автомобілів, що призводить до	4	2	2	16

1	2	3	4	5	6	7
	пріоритетної системи перетину кордону для транспорту, що перевозить вакцину	температурних перепадів. Дані обставини значно затримують доставку вантажу на аптечний склад, відповідно – затримка доставки в ЗОЗ				
Організація «холодового ланцюга» тривалий і затратний процес	Відсутність у ЗОЗ та складських приміщеннях «холодової кімнати» для зберігання вакцин	Якщо відхилення не встановлено – втрата ефективності вакцин, неефективна імунізація населення. Якщо відхилення встановлено – знищення вакцини	4	4	2	32
Організація спеціалізованого і ліцензованого транспорту – тривалий і затратний процес. Компанія-перевізник повинна мати в наявності достатню кількість рефрижераторного транспорту для забезпечення перевезення у режимі «холодового ланцюга» у повному обсязі, враховуючи форс-мажорні обставини. Транспорт має бути обладнаний системою сповіщення водія у випадку зміни температурних показників	Відсутність ліцензованого спеціалізованого транспорту для перевезення вакцин	Невідповідність вакцин за показниками якості та ефективності, що призведе до неефективної імунізації населення	3	3	2	18
Організація спеціалізованих лабораторій для вхідного контролю якості вакцин тривалий і затратний процес	Відсутність лабораторій, обладнання або контрольних зразків для визначення імуногенності вакцини	Допуск до реалізації вакцин здійснюється за результатами випробувань виробника	4	2	2	16
Будівництво і організація власного виробництва вакцин – тривалий і затратний процес	Неможливість забезпечити населення вакцинами українського виробництва, особливо в період пандемії	100% залежність від імпортованих вакцин	4	4	2	32

1	2	3	4	5	6	7
Організація «холодового ланцюга» в ЗОЗ	Порушення «холодового ланцюга» під час транспортування та зберігання в ЗОЗ	Невідповідність вакцин за показниками якості та ефективності, що призведе до неефективної імунізації населення	5	3	2	30
Корупція та лобювання приватних інтересів при закупівлі вакцин	Відмова ЗОЗ* від довіри з боку пацієнтів	Вакцини акумулюються на аптечних складах, спливає термін придатності та, відповідно, ці ліки потребують подальшої утилізації, що потребує додаткового виділення коштів із державного бюджету на цей процес	3	3	2	18

Визначено, що ризик несправедливого розподілу вакцин є одним зі суттєвих для зупинки пандемії та непотрібних смертей населення. Якщо галузь охорони здоров'я та фармацевтичний сектор країни не в змозі організувати і забезпечити доставку вакцин, то дефіцит вакцини проти COVID-19 та ризик спалахів нових штамів призведуть до непотрібних летальних наслідків [16]. Отже важливо, щоб запаси вакцин, надлишки вакцин у різних світових організаціях мали бути рівномірно розподілені по країнам як із високим, так і середнім, і низьким рівнем доходів, а нерівномірний розподіл вакцин між регіонами в Україні призводить до підвищеного ризику майбутніх хвиль (спричинених новими штамми), що впливають як на невакциноване, так і вакциноване населення.

Для визначення специфічних ризиків розроблено експертну панель Delphi ($n = 12$) (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристики експертної панелі

Характеристика	<i>n</i>	%
<i>Стать</i>		
Чоловіча	7	58,4
Жіноча	5	41,6
<i>Сектор зайнятості</i>		
Академічний	4	33,3
Регуляторна політика	2	16,7
Фармацевтична галузь	2	16,7
Державні закупівлі та формування запасів	2	16,7
Логістична організація	2	16,7
<i>Фах зайнятості</i>		
Викладання в університеті, спеціальність 226	4	33,3
Реєстрація лікарських засобів	2	16,7
Фармацевтичне виробництво	2	16,7
Охорона здоров'я	1	8,3
Транспортування та зберігання лікарських засобів	3	25,0

За результатами анкетування експертної групи до категорії специфічних ризиків постачання та зберігання вакцин віднесено ризики, пов'язані з вибором штаму для вакцини проти COVID-19, промисловим виробництвом вакцин на закордонних біотехнологічних підприємствах, організації фармацевтичної системи якості, управління ризиками для якості, контроль якості та випуск серії, умови постачання в інші країни. Для виробників вакцин суттєві ризики становлять регуляторні вимоги до обігу лікарських засобів щодо ліцензування, інспектування, реєстрації, державного контролю якості, фармаконагляду, бо існує невизначеність щодо реалізації цих регуляторних функцій стосовно вакцин для екстреного застосування. Також до специфічних ризиків постачання вакцин було віднесено проблеми безпеки транспортування та зберігання за низьких температур – 2–8 °С, мінус 20 °С, мінус 80 °С (табл. 4).

Таблиця 4

Перелік потенційних ризиків специфічного характеру, що виникають у процесі управління запасами лікарських засобів

Потенційний ризик	Потенційна причина виникнення	Потенційний вплив відмови
1	2	3
Варіабельні віруси, позначені як «варіанти, що викликають занепокоєння» (VOC), оскільки вони можуть (1) легше передаватися між людьми, (2) уникнути імунного контролю за допомогою вакцин проти COVID-19 першого покоління, (3) уникнути виявлення за допомогою певних аналізів ПЛР або (4) бути пов'язаними з вищим ризиком госпіталізації та смерті	Висока варіабельність вірусу, спалахи нових штамів	Поставка в країну вакцини з антигенами проти раніш заявлених штамів. Коли відбувається мутація, вакциновані люди стають повторно сприйнятливими до інфекції через варіанти, і ризик їх інфікування зростає зі зростанням кількості інфікованої популяції
Протягом 2021, 2022 років оновлено холодильне обладнання в 1 203 лікарняних закладах, однак близько 2 000 закладів залишаються зі застарілим обладнанням. Цю проблему вирішило б розроблення вітчизняної екологічно чистої, доступної холодильної системи без акумуляторів – технологія прямого приводу на сонячних батареях	Відсутність у ЗОЗ* спеціалізованого обладнання для зберігання вакцин	Втрата ефективності вакцин. Неєфективна імунізація населення
Забезпечення ЗОЗ обладнання для зберігання вакцини Pfizer за температури -80 °С	Відсутність у ЗОЗ обладнання для зберігання вакцини Pfizer-BioNTech за температури -80 °С	В Україні змінили жорсткі вимоги до зберігання вакцини, які не відповідають офіційно заявленим виробником. Після розмороження нерозведена вакцина може зберігатися за температури від +2 до +8 градусів протягом 30 діб, а не п'ять діб, як рекомендує виробник
Дотримання норм законодавства щодо перевезення небезпечних вантажів	Відсутність дозвільних документів на перевезення	За статистикою, оформлення дозвільної документації займає від 3-х тижнів до 2-х місяців. Ці бюрократичні процедури

1	2	3
	вантажів (сухий лід, літєві батареї, що містяться в реєстраторах/трекерах)	багато перевізників ігнорують, та здійснюють діяльність без відповідних документів
Дистанційний контроль дотримання температурного режиму під час транспортування	Несправність температурної моніторингової системи та відсутність єдиної електронної онлайн бази контролю температурного режиму	Більшість ЗОЗ та перевізників використовують температурні логери одного типу, таким чином у разі несправності приладу неможливо відслідкувати температурні коливання. Проблему можливо вирішити наявністю резервного активного бездротового датчика, який надсилає інформацію про температуру у реальному часі на приймачі, так звані безпроводні сенсорні шлюзи (USG), які пересилають дані через локальну мережу або GPRS
Гуманітарна допомога, надана МОЗ України від Бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні, ЮНІСЕФ, Фонду народонаселення ООН	Відсутність єдиної інформаційної бази, що відображає надходження гуманітарної допомоги від міжнародних організацій	Несправедливий розподіл серед регіонів. Унеможливлення публічного контролінгу розподілу гуманітарної допомоги серед кінцевих отримувачів, а також фактичного отримання ними цієї допомоги
Водночас, діджиталізація процесів відвантаження та прийняття товару потребує значних фінансових витрат та відповідного маркування, що має бути забезпечена не лише аптечним складом, а також постачальником і кінцевим ЗОЗ	Відсутність обов'язку підприємств, що здійснюють транспортування ЛЗ, забезпечити наявність дистанційних систем моніторингу під час перевезення ЛЗ	Неможливість контролювати в режимі реального часу процес приймання–передачі ЛЗ. Ризик постачання фальсифікату, або ж ЛЗ із порушеним температурним режимом, за відсутності спільної моніторингової системи у ланцюзі Виробник → Постачальник → Аптечний склад → ЗОЗ
Недостатній контроль дотримання графіків поставок і наявність вакцин	Рівень охоплення щепленнями в Україні за 2022 р. залишився нижчим за рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров'я та знижується у 2023 р.	Низький рівень вакцинації населення, спалахи та збільшення летальних випадків
Відсутність відповідальності для громадян за недотримання календаря щеплень	Слабка інформаційна обізнаність населення щодо наявності вакцин у ЗОЗ попри наявність численних інформаційних чат-ботів	Низький рівень вакцинації населення, спалахи та збільшення летальних випадків
Технічні рекомендації щодо вакцинації проти COVID-19 (перше видання) були видані Національною комісією охорони здоров'я, не містили протипоказання до вакцинації – поширені хронічні захворювання літніх людей	Люди похилого віку мають слабкий імунітет і є сприйнятливою групою ризику щодо поточної епідемії коронавірусної хвороби (COVID-19)	Поширені хронічні захворювання літніх людей, такі як високий кров'яний тиск, хвороби серця, діабет і пухлини, створюють додатковий ризик під час вакцинації

Найбільш критичним специфічним ризиком експертною групою визначено ризик варіабельності вірусу. Ризик спалаху епідемії COVID-19 за рахунок появи нових штамів збільшує захворюваність в т. ч. підвищує захворюваність попередніми штамми. Крім того, більша частка глобальної пропозиції вироблених вакцин для країн з високим рівнем доходу містить антигени для всіх раніш виникнутих штамів. А частка нових випадків, утворених іншими або новими штамми вірусу у країн з середнім рівнем доходу набагато вища, ніж у країн з високим рівнем доходу. Отже, коли відбувається мутація вірусу, то ефективність імунізації падає за рахунок: 1) поставки в Україну вакцини з антигенами проти раніш заявлених штамів; 2) вакциновані люди стають повторно сприйнятливими до інфекції через «варіанти, що визивають непокоєння», та ризик їх інфікування зростає зі зростанням кількості інфікованої популяції [16]. Ранжирування ймовірності виникнення специфічних ризиків наведено на рисунку.

Визначення специфічних ризиків мають перспективу подальших досліджень за рахунок залучення кількості експертів та зацікавлених сторін, осіб, які приймають рішення та роблять політику. Нарешті, у майбутніх дослідженнях оцінки ризиків можна вивчити застосування різної методології для визначення пріоритетів проблеми, проблем, рушійних факторів і перешкод, пов'язаних із поточною пандемією.

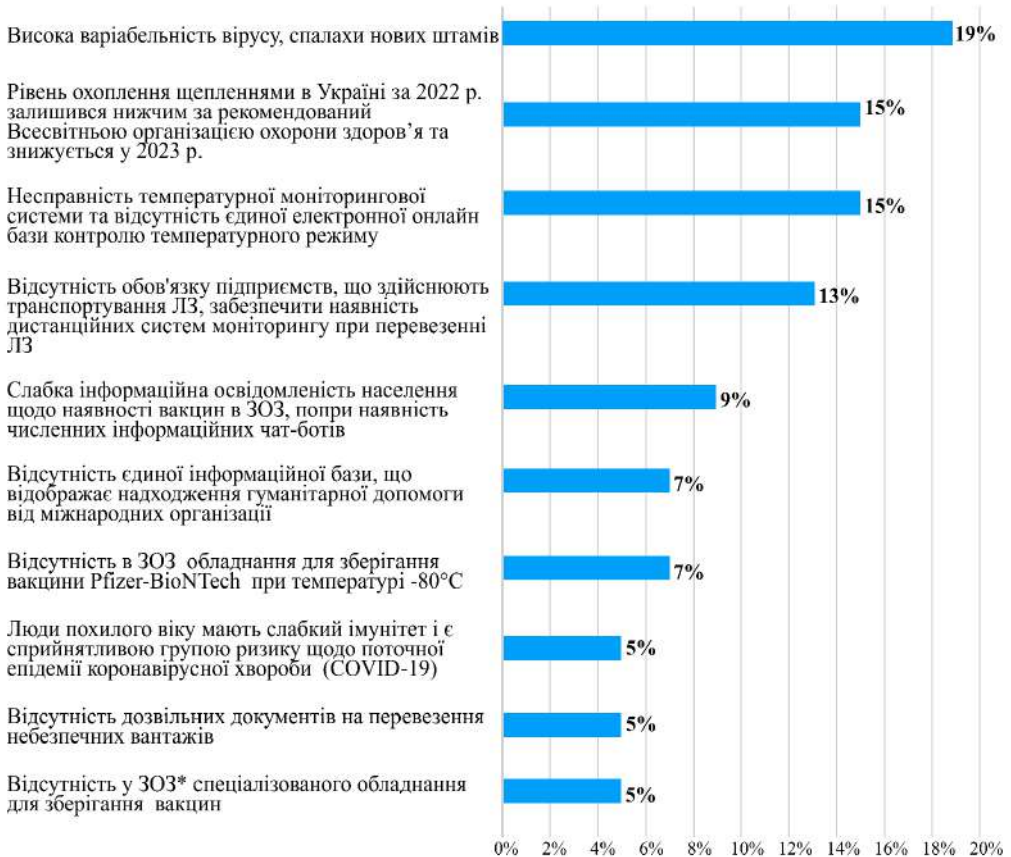


Рис. Ймовірності виникнення специфічних ризиків, які визначено в ланцюзі постачання вакцин, управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я

Висновки

1. Проведення масової вакцинації населення від коронавірусу визначено наймасштабнішою і найбільш комплексною логістичною операцією в Україні. Ризики, наявні в ланцюзі постачання вакцин, в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я, та пов'язані з можливими відхиленнями параметрів від потрібного режиму у процесі перевезення і зберігання вакцин, оцінюються як високі за рахунок обмеженої кількості спеціалізованих логістичних операторів.

2. Для гарантування ефективності та належної якості вакцин проти COVID-19, що постачаються від закордонних виробників для масової імунізації населення, необхідно оцінювати ризики як загальнодержавного, галузевого характеру, так і специфічні ризики, що пов'язані з вибором штаму для вакцини проти COVID-19, промисловим виробництвом вакцин на закордонних біотехнологічних підприємствах, управління ризиками для якості, контроль якості та випуск серії, умови постачання в країну, інформаційна обізнаність та довіра населення, для застосування заходів нейтралізації до неприйнятних логістичних ризиків.

3. До категорії загальних ризиків віднесено ризики, які мають вплив зовнішніх факторів і виникають на загальнодержавному рівні і охоплюють на сьогодні всі сфери економічної діяльності і пов'язані з діючим в Україні воєнним станом, послабленням зовнішньоекономічної діяльності, нестабільністю фінансової сфери, наростаючою економічною кризою, неврегульованістю законодавчо-правової бази в нових реаліях, проблемами функціонування системи державних закупівель, станом державної інфраструктури. Встановлено, більшість загальних ризиків, а саме їх недопущення, знаходиться в сфері державного управління.

4. Результати загального оцінювання галузевих ризиків методом аналізування видів, наслідків і критичності відмов (FMECA) встановили, що ризик несправедливого розподілу вакцин є одним з суттєвих для зупинки пандемії та непотрібних смертей населення, нерівномірний розподіл вакцин між регіонами в Україні призводить до підвищеного ризику майбутніх хвиль (спричинених новими штамми), що впливають як на невакциноване так і вакциноване населення.

5. За результатами анкетування експертної групи у категорії специфічних ризиків постачання та зберігання вакцин найкритичнішим специфічним ризиком визначено ризик варіабельності вірусу (19% від визначеної вибірки). Ризик спалаху епідемії COVID-19 за рахунок появи нових штамів збільшує захворюваність населення та підвищує захворюваність попередніми штамми.

6. Пріоритетним напрямом зменшення ризиків в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я є впровадження державних програм для нарощування власних потужностей із виробництва вакцин, а дослідження ризиків у цій сфері мають перспективу за рахунок залучення кількості експертів та зацікавлених сторін, осіб, які приймають рішення та політику, та застосування різних методологій для визначення пріоритетів проблеми, проблем, рушійних факторів і перешкод, пов'язаних із поточною пандемією.

Список використаної літератури

1. Салій О. О., Омельченко Ж. М. Маркетинговий аналіз особливостей ринку медичних імунобіологічних препаратів / Фізико-органічна хімія, фармакологія та фармацевтична технологія біологічно активних речовин. Зб. наук. праць / За заг. ред. А. Ф. Попова. – К.: КНУТД, 2019. – Вип. 2, Т. 2. – С. 115–126.
2. Bown C. P., Bollyk T. J. How COVID-19 vaccine supply chains emerged in the midst of a pandemic // The World economy. – 2022. – V. 45, N 2 – P. 468–522. <https://doi.org/10.1111/twec.13183>

3. *Iwu C. J., Ngcobo N., McCaul M. et al.* Vaccine stock management in primary health care facilities in OR Tambo District, Eastern Cape, South Africa // *Vaccine*. – 2020. – V. 22, N 38 (25). – P. 4111–4118. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.019>
4. *Посилкіна О. В., Літвінова О. В., Лісна А. Г.* Шляхи вирішення актуальних проблем фармацевтичної логістики в період пандемії // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 3–15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.01>
5. *Alam S. T., Ahmed S., Ali S. M. et al.* Challenges to COVID-19 vaccine supply chain: Implications for sustainable development goals // *Int. J. Production Economics*. – 2021. – V. 239. – P. 108193. <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2021.108193>
6. *Pambudi N. A., Sarifudin A., Gandidi I. M., Romadhon R.* Vaccine cold chain management and cold storage technology to address the challenges of vaccination programs // *Energy Reports*. – 2022. – N 8. – P. 955–972. <https://doi.org/10.1016/j.egy.2021.12.039>
7. *Betti M. L., Abouleish A. H., Spofford V. et al.* COVID-19 Vaccination and Healthcare Demand // *Bull. Mathematical Biol.* – 2023. – N 85. – P. 32 <https://doi.org/10.1007/s11538-023-01130-x>
8. *Fahrni M. L., Ismail I. A., Refi D. M et al.* Management of COVID-19 vaccines cold chain logistics: a scoping review // *J. Pharmac. Policy and Practice*. – 2022. – V. 15, N 1. – P. 16. <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00411-5>
9. *Баула О. П., Салій О. О., Галстян А. Г., Пазерська Т. В.* Дослідження заходів щодо забезпечення киснем закладів охорони здоров'я під час пандемії COVID-19: останні тенденції та актуальні пріоритети // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 6. – С. 11–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.02>
10. *Sun Xu, Ama Andoh Eugenia, Yu Hao.* A simulation-based analysis for effective distribution of COVID-19 vaccines: A case study in Norway // *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives*. – 2021. – V. 11. – P. 100453. <https://doi.org/10.1016/j.trip.2021.100453>
11. ДСТУ ISO 31000:2018 «Менеджмент ризиків. Принципи та керівні вказівки (ISO ДСТУ 31000:2018, IDT)». – URL: https://zakon.isu.net.ua/sites/default/files/normdocs/dstu_iso_31000_2018.pdf
12. ДСТУ ISO/IEC 31010:2013 «Керування ризиком. Методи загального оцінювання ризику (IEC/ISO 31010 2009, IDT)». – URL: <https://khoda.gov.ua/image/catalog/files/dstu%2031010.pdf>
13. Analysis techniques for system reliability-procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). IEC 60812 Technical Committee – IEC 60812, 2006. – URL: https://webstore.iec.ch/p-preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Dbd.pdf
14. *Lazarus J. V., Romero D., Kopka C. J. et al.* A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat // *Nature*. – 2022. – V. 611. – P. 332–345. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2>
15. Про схвалення Стратегії реформування системи державного матеріального резерву на період до 2025 року. Розпорядження Кабінету Міністрів від 19 серпня 2022 р. № 771-р. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771-2022-%D1%80#Text>
16. *Ye Y., Zhang Q., Wei X. et al.* Equitable access to COVID-19 vaccines makes a life-saving difference to all countries // *Nat. Hum. Behav.* – 2022. – V. 6. – P. 207–216. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01289-8>

References

1. *Salii O. O., Omelchenko Zh. M.* Marketynhovyi analiz osoblyvostei rynku medychnykh imunobiologichnykh preparativ / *Fizyko-orhanichna khimiia, farmakolohiia ta farmatsevychna tekhnolohiia biologichno aktyvnykh rechovyn. Zb. nauk. prats / Za zah. red. A. F. Popova.* – K.: KNUTD, 2019. – Vyp. 2, T. 2. – S. 115–126.
2. *Bown C. P., Bollyk T. J.* How COVID-19 vaccine supply chains emerged in the midst of a pandemic // *The World economy*. – 2022. – V. 45, N 2 – P. 468–522. <https://doi.org/10.1111/twec.13183>
3. *Iwu C. J., Ngcobo N., McCaul M. et al.* Vaccine stock management in primary health care facilities in OR Tambo District, Eastern Cape, South Africa // *Vaccine*. – 2020. – V. 22, N 38 (25). – P. 4111–4118. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.019>
4. *Posylkina O. V., Litvinova O. V., Lisna A. H.* Shliakhy vyrishennia aktualnykh problem farmatsevychnoi lohistyky v period pandemii // *Farmats. zhurn.* – 2020. – Т. 75, № 6. – С. 3–15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.01>
5. *Alam S. T., Ahmed S., Ali S. M. et al.* Challenges to COVID-19 vaccine supply chain: Implications for sustainable development goals // *Int. J. Production Economics*. – 2021. – V. 239. – P. 108193. <https://doi.org/10.1016/j.ijpe.2021.108193>
6. *Pambudi N. A., Sarifudin A., Gandidi I. M., Romadhon R.* Vaccine cold chain management and cold storage technology to address the challenges of vaccination programs // *Energy Reports*. – 2022. – N 8. – P. 955–972. <https://doi.org/10.1016/j.egy.2021.12.039>

7. *Betti M. I., Abouleish A. H., Spofford V. et al.* COVID-19 Vaccination and Healthcare Demand // *Bull. Mathematical Biol.* – 2023. – N 85. – P. 32 <https://doi.org/10.1007/s11538-023-01130-x>
8. *Fahrni M. L., Ismail I. A., Refi D. M et al.* Management of COVID-19 vaccines cold chain logistics: a scoping review // *J. Pharmac. Policy and Practice.* – 2022. – V. 15, N 1. – P. 16. <https://doi.org/10.1186/s40545-022-00411-5>
9. *Baula O. P., Saliy O. O., Halstian A. H., Pazerska T. V.* Doslidzhennia zakhodiv shchodo zabezpechennia kysnem zakladiv okhorony zdorovia pid chas pandemii COVID-19: ostanni tendentsii ta aktualni priorytety // *Farmats. zhurn.* – 2022. – T. 77, № 6. – S. 11–21. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.22.02>
10. *Sun Xu, Ama Andoh Eugenia, Yu Hao.* A simulation-based analysis for effective distribution of COVID-19 vaccines: A case study in Norway // *Transportation Research Interdisciplinary Perspectives.* – 2021. – V. 11. – P. 100453. <https://doi.org/10.1016/j.trip.2021.100453>
11. DSTU ISO 31000:2018 «Menedzhment ryzykiv. Pryntsyvy ta kerivni vkazivky (ISO DSTU 31000:2018, IDT)». – URL: https://zakon.isu.net.ua/sites/default/files/normdocs/dstu_iso_31000_2018.pdf
12. DSTU ISO/IEC 31010:2013 «Keruvannia ryzykom. Metody zahalnoho otsiniuvannia ryzyku (IEC/ISO 31010 2009, IDT)». – URL: <https://khoda.gov.ua/image/catalog/files/dstu%2031010.pdf>
13. Analysis techniques for system reliability-procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). IEC 60812 Technical Committee – IEC 60812, 2006. – URL: https://webstore.iec.ch/p-preview/info_iec60812%7Bed2.0%7Db.pdf
14. *Lazarus J. V., Romero D., Kopka C. J. et al.* A multinational Delphi consensus to end the COVID-19 public health threat // *Nature.* – 2022. – V. 611. – P. 332–345. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05398-2>
15. Pro skhvalennia Stratehii reformuvannia systemy derzhavnoho materialnoho rezervu na period do 2025 roku. Rozporiadzhennia Kabinetu Ministriv vid 19 serpnia 2022 r. № 771-r. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/771-2022-%D1%80#Text>
16. *Ye Y., Zhang Q., Wei X. et al.* Equitable access to COVID-19 vaccines makes a life-saving difference to all countries // *Nat. Hum. Behav.* – 2022. – V. 6. – P. 207–216. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01289-8>

Надійшла до редакції 20 листопада 2023 р.
Прийнято до друку 11 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: saliy.oo@knutd.edu.ua
(Салій О. О.)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНУВАННЯ АПТЕЧНИХ ЗАКЛАДІВ В УКРАЇНІ ТА КРАЇНАХ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ЕКОНОМІЧНОГО ПРОСТОРУ

Ключові слова: аптечні заклади, Україна, Європейський союз, екстемпоральне виробництво, електронний рецепт, фармацевтичне забезпечення

АНОТАЦІЯ

Аптека є закладом охорони здоров'я, першочерговою функцією якого є роздрібна реалізація лікарських препаратів, медичних виробів та інших товарів, а також виготовлення лікарських засобів за рецептами лікарів. Основне завдання аптеки полягає у своєчасному наданні населенню якісної фармацевтичної допомоги відповідно до вимог чинного законодавства та міжнародних стандартів.

Метою роботи стало вивчення та порівняння особливостей функціонування аптечних закладів у країнах Європейського економічного простору та Україні. Використано методи порівняльного та системного аналізу, проблемно-орієнтовний метод.

Незважаючи на багато спільних особливостей функціонування аптечних закладів в Україні та країнах Європейського Союзу, спостерігається низка відмінностей. В окремих країнах Європейського економічного простору значна частка аптек є закладами муніципальної власності, також існують лікарняні аптечні заклади, що провадять обов'язкову діяльність із виготовлення лікарських засобів за рецептами лікарів. В Україні кількість аптечних закладів, що перебувають у власності територіальних громад, є досить незначною. Також в Україні спостерігається катастрофічний занепад екстемпорального виробництва. У більшості країн Європейського економічного простору діє державне регулювання географічних та/або демографічних критеріїв щодо розташування аптек. В Україні такі обмеження не діють. Також у переважній більшості країн Європейського Союзу діє вимога щодо власників аптечних закладів. В Україні таких вимог не висувають. Ці обмеження перешкоджають монополізації фармацевтичного ринку та підтримують сприятливе конкурентне середовище. Як в країнах Європейського економічного простору, так і в Україні діють соціальні програми, що сприяють поліпшенню доступності до фармацевтичного забезпечення населення. В Україні та країнах Європейського економічного простору набула широкого розповсюдження практика застосування електронних рецептів, процес впровадження яких відбувається по різному.

Враховуючи обраний європейський вектор розвитку української економіки, доцільним вважаємо впровадження досвіду функціонування аптечних закладів країн Європейського економічного простору щодо розвитку мережі муніципальних закладів, упорядкування нормативних вимог до розташування аптек із метою поліпшення конкурентного середовища провадження діяльності, сприяння ефективному рівномірному розподілу аптек у містах та сільській місцевості.

О. В. KRYVOVIAZ (<https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>),

V. M. KOVAL (<https://orcid.org/0000-0001-9324-209X>)

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE FUNCTIONING OF PHARMACY INSTITUTIONS IN UKRAINE AND THE COUNTRIES OF THE EUROPEAN ECONOMIC AREA

Key words: pharmacies, Ukraine, European Economic Area, extemporaneous compounding, electronic prescription, pharmaceutical aid to the population

ABSTRACT

A pharmacy is a health care institution with the primary function of retail sale of medicines, medical products and other goods, as well as the compounding pharmaceutical products according to doctors'

prescriptions. The main task of the pharmacy is to provide the population with quality pharmaceutical care in a timely manner in accordance with the requirements of current legislation and international standards.

The purpose of the work was to study and compare the features of the functioning of pharmacies in the EEA countries and Ukraine. The methods of comparative and systemic analysis and the problem-oriented method have been used.

The functioning of pharmacies in Ukraine and the countries of EEA has a number of differences despite many common features. A significant share of pharmacies are municipally owned establishments in some countries of the EEA, and there are also hospital pharmacies with the mandatory activity of compounding medicines. The number of pharmacies owned by territorial communities in Ukraine is quite small. Ukraine is also witnessing a catastrophic decline in extemporaneous compounding. There is state regulation of geographic and/or demographic criteria for the location of pharmacies in most countries of the EEA. There are no such restrictions in Ukraine. There is also a requirement for the owners of pharmacies in the vast majority of EEA countries, Ukraine does not make such demands. These restrictions prevent the monopolization of the pharmaceutical market and maintain a favorable competitive environment. There are social programs that contribute to improving access to pharmaceutical aid for the population both in the EEA countries and in Ukraine. The practice of using electronic prescriptions has become widespread in Ukraine and the EEA countries, but the process of implementing takes place in different ways.

Taking into account the chosen European vector of the development of the Ukrainian economy, we consider it expedient to implement the experience of the operation of pharmacies in the countries of the European Economic Area regarding the development of the municipal owed pharmacies, to regulate the requirements for the location of pharmacies in order to improve the competitive environment for conducting activities, to promote the effective distribution of pharmacies in cities and rural areas.

Вступ

Аптека є закладом охорони здоров'я, першочерговою функцією якого в Україні, країнах Європейського економічного простору (ЄЕП) та інших державах є роздрібна реалізація лікарських засобів (ЛЗ), медичних виробів (МВ) та інших товарів, а також виготовлення ЛЗ за рецептами лікарів [1, 2]. Основне завдання аптеки полягає у своєчасному наданні населенню якісної фармацевтичної допомоги відповідно до вимог чинного законодавства та міжнародних стандартів. До основних функцій аптек відносять виробничу, торгівельну, інформаційну та соціальну [1]. Проте в сучасних умовах науково-технічного прогресу та стрімкого розвитку всіх сфер життя, за наявності високого рівня конкуренції, окремі вітчизняні та більшість європейських аптек виконують ще низку додаткових функцій (надають додаткові послуги) відповідно, переважно, до специфіки контингенту, який обслуговують.

Фармацевтична галузь, як і, безсумнівно, всі інші, гостро відчуває вплив як стану економіки держави, так і надзвичайних ситуацій, пандемій тощо. Оскільки під впливом цих факторів формується та змінюється структура попиту на ЛЗ, відчувається дефіцит певних ЛЗ або навіть груп ЛЗ. За умов воєнного стану та ведення активних бойових дій у країні спостерігається суттєва зміна або і руйнування добре налагоджених у мирний час логістичних шляхів постачання, які не передбачали створення довготривалих запасів ЛЗ та активних фармацевтичних інгредієнтів рівномірно у всіх регіонах країни, та різка зміна попиту на ЛЗ, зумовлена як потребами армії, так і цивільного населення.

Протягом останніх років країни Європи пережили пандемію коронавірусної хвороби, яка була спричинена коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19), що в подальшому спричинила і економічну кризу. Україна ж додатково до подолання наслідків пандемії та спричиненої нею кризи перебуває у режимі повномасштабного вторгнення російської федерації та воєнного стану.

Фармацевтичний ринок Європи посідає друге місце в світі за своїми обсягами. Його діяльність спрямована як на виробництво, так і на наукові розробки та дистрибуцію ЛЗ, допоміжних матеріалів.

Дослідження фармацевтичного ринку України свідчать про те, що його частка у світовому масштабі становить 0,24%. Починаючи з 2017 р. спостерігався стабільний розвиток та зростання продажів до початку 2022 р., навіть незважаючи на пандемію COVID-19 [3]. Хоча у 2020 р. кількість місць провадження діяльності роздрібною торгівлі ЛЗ та МВ зменшилась на 3,5% (за співвідношення кількості аптек та аптечних пунктів 8:2 відбувалось збільшення кількості аптек при зменшенні кількості аптечних пунктів) [4].

Структура видатків Державного бюджету України у 2021 р. вказує на те, що на охорону здоров'я було виділено на 1,74% більше порівнюючи з 2020 р. [3, 5]. При чому з 170,5 млрд. грн 10,3 млрд. грн було спрямовано на централізовану закупівлю лікарських засобів. Проте упродовж 2022 р. цей показник зменшився на 5% внаслідок надходження гуманітарної допомоги [4]. Однак повномасштабне вторгнення російської федерації в Україну зумовило різке погіршення позицій фармацевтичної галузі під впливом втрати частини споживачів фармацевтичної продукції (що пов'язано з тимчасовим переміщенням частини населення за межі України), зменшення платоспроможності населення, порушення логістичних процесів (зокрема внаслідок знищення складів фармацевтичної продукції, обмеження на пересування всередині країни під час комендантської години, відсутність авіаційного сполучення між містами України, а також з іншими країнами-постачальниками), порушення виробничого процесу на підприємствах фармацевтичної промисловості внаслідок проблем з електропостачанням [4].

Метою роботи стало вивчення та порівняння особливостей функціонування аптечних закладів у країнах Європейського економічного простору та України.

Матеріали і методи дослідження

У роботі було здійснено порівняльний та системний аналіз чинної нормативно-правової бази та джерел наукової фармацевтичної інформації щодо особливостей функціонування фармацевтичного ринку в Україні та країнах Європейського економічного простору, а також застосовано проблемно-орієнтований метод визначення сильних та слабких сторін системи фармацевтичного забезпечення населення

Результати дослідження та обговорення

До складу ЄЄП окрім країн-членів Європейського Союзу (ЄС) належать Ісландія, Ліхтенштейн та Норвегія. Населення перевищує 477 млн. чол., валовий внутрішній продукт (ВВП) становить 14,5 трлн. €, діють понад 50 організацій, які регулюють обіг ЛЗ. У ЄС функціонує Фармацевтична група (ФГЕС), членами якої є фармацевтичні асоціації та професійні організації 32 країн, включаючи країни-члени ЄС, країни-кандидати на вступ до ЄС та члени європейської асоціації вільної торгівлі (ЄАВТ) (станом на 2023 р.) [6]. Діяльність ФГЕС спрямована на активну участь у створенні нормативних актів, що регулюють діяльність фармацевтичних організацій.

В Україні існує ціла низка громадських організацій та професійних асоціацій, які досить часто представляють окремі регіони країни та не мають консолідації між собою, приймаючи неузгоджені рішення або вносячи неузгоджені пропозиції щодо удосконалення/змін, зокрема до нормативних документів. Доречним було б об'єднання їх в одну спільну асоціацію, що мала би головною метою своєї діяльності забезпечення гідного місця аптек та фармацевтів у загальній системі охорони здоров'я. На сьогодні в Україні функціонує ГО «Асоціація виробників медичної та мікробіологічної промисловості», яка, зокрема, є розробником професійного стандарту фармацевтів. Законотворчий процес і напрацювання нормативних актів у фармацевтичній галузі на етапі громадського обговорення передбачає залучення,

зокрема, представників громадських професійних асоціацій, проте їх рекомендації можуть часто бути не враховані.

Останнім часом у ЄЄП відбувається переважання швидкості зростання витрат на охорону здоров'я над темпами економічного розвитку [7]. Це спричиняє нагальну потребу в швидкому реформуванні також системи фармацевтичного забезпечення населення з метою його «територіального наближення» до пацієнтів [8–10]. За даними звітів [6], 58% населення ЄС може дістатись найближчої аптеки протягом 5 хвилин, а переважна більшість населення – не довше, ніж за 30 хвилин. У Великій Британії час до найближчої аптеки становить 10 хв пішки для 75% та 20 хв – для 89,2% пацієнтів.

Україна теж перебуває на стадії активного реформування системи охорони здоров'я [16]. При цьому варто зазначити, що цей процес передбачає укрупнення та ліквідацію частини лікувальних закладів (особливо актуальною ця проблема є для сільської місцевості), що ще більшою мірою спричиняє дефіцит доступу до фармацевтичної допомоги. Це пов'язано зокрема з тим, що ця категорія населення переважно забезпечується ліками через аптечні пункти, розташовані на території лікувальних закладів, або ж фельдшерсько-акушерські пункти чи амбулаторії загальної практики – сімейної медицини. Відтак, їх ліквідація призводить до суттєвого збільшення відстані до найближчого аптечного закладу, в якому населення може придбати необхідні лікарські засоби та вироби медичного призначення.

Окрім того в частині країн ЄЄП (зокрема Австрії, Бельгії, Франції, Угорщині, Латвії, Мальті, Польщі, Португалії, Румунії, Словенії, Іспанії, Хорватії, Італії) діє державне регулювання географічних (мінімальна відстань між найближчими аптеками від 200 м в Італії до 1 км у Бельгії) та/або демографічних (мінімальна кількість населення, що припадає на обслуговування однієї аптеки від 2 000 жителів в Бельгії до 6 000 у Словенії) критеріїв щодо розташування аптек. В Іспанії державою регулюється кількість аптек у кожному окремому регіоні та їх розташування з метою забезпечення доступності для пацієнтів та «здорової» конкуренції [17].

Залежно від кількості населення в населеному пункті, Постановою КМ України від 12.05.1997 р. № 447 «Про впорядкування діяльності аптечних закладів та затвердження Правил роздрібної реалізації лікарських засобів» було встановлено в Україні норму пішохідної доступності (мінімальна відстань між аптеками (метри)) та навантаження на одну аптеку (тис. чоловік) [18]. Згідно з Постановою КМ України від 19.01.1997 р. № 40 «Про затвердження нормативів мінімального забезпечення населення державними та комунальними закладами охорони здоров'я, що здійснюють реалізацію лікарських засобів» було внесено зміни до навантаження на одну аптеку залежно від наявності/відсутності права на виготовлення ЛЗ [19]. Вимогу до нормування пішохідної доступності аптек та навантаження на одну аптеку було повністю скасовано у 2001 р. на підставі Постанови КМ України від 21.06.2001 р. № 678 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України» [20]. Після того, починаючи з 2013 р. різні державні (в т. ч. Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (ДЛС)) та громадські організації (в т. ч. ГО «Всеукраїнська фармацевтична палата» (ВФП)) постійно розробляють та подають до МОЗ пропозиції щодо змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової, роздрібної торгівлі лікарськими засобами (ЛУ) із цього питання. Проте, на жаль, вже протягом понад 10 років ці пропозиції не схвалено [21]. Відтак нерегульоване відкриття аптек «двері в двері» створює передумови для погіршення конкурентного середовища для роздрібної реалізації лікарських засобів та медичних виробів.

Окрім державного регулювання вимог щодо розташування аптек запроваджено також нормативну базу щодо нормування вимог до власників аптечних закладів: у

понад половині країн-членів ЄС власником аптеки (або принаймні понад 51% акцій) має бути фармацевт [17]. Власником кожної аптеки (як у Франції, так і в Німеччині) має бути особа з фармацевтичною освітою. У Болгарії така вимога стосується виключно аптек, що здійснюють виробництво (виготовлення) ліків. У 12 країнах (зокрема Бельгії, Чехії, Ісландії, Ірландії, Литві, Мальті, Нідерландах, Норвегії) це питання законодавчо не є врегульованим, відповідно володіти аптекою може людина без фармацевтичної освіти. В частині країн (зокрема Хорватії, Словаччині, Італії, Швеції) значна частка (понад 20%) аптечних закладів перебуває у власності муніципалітетів, що є безперечним інструментом, який надає можливість громаді безпосередньо впливати на розвиток мережі аптечних закладів на своїй території [17]. Є країни, в яких відкриття аптек заборонено оптовим фармацевтичним компаніям (Естонія), фондам соціального страхування та працівникам галузі охорони здоров'я, що причетні до виписування рецептів (Данія, Естонія, Ірландія, Мальта, Швеція) [22].

В Україні ЛУ не висувають вимог до власника аптеки (аптечної мережі), проте містять чіткі вимоги до завідувача аптечного закладу щодо освіти, кваліфікації, стажу та досвіду роботи [21, 23]. Також слід зазначити, що за останнє десятиліття значно скоротилась мережа аптечних закладів, що знаходяться у власності територіальних громад, і суттєво поступається за чисельністю приватним структурам [23].

Діяльність фармацевта в ЄС належить до регульованих професій, як і в Україні. Директива 2005/36/ЄС передбачає здобуття освіти протягом щонайменше 5 років, що включає теоретичну та практичну підготовку у закладах вищої освіти (основними освітніми компонентами якої є фармакологія, мікробіологія, фармацевтична технологія, законодавство, фармакогнозія, фармацевтична хімія) та 6-місячну інтернатуру [24, 25]. В Україні здобуття другого (магістерського) ступеня вищої освіти зі спеціальності 226 Фармація, промислова фармація спеціалізації 226.01 Фармація триває протягом 5 років у закладі вищої освіти з подальшим проходження 10 місяців інтернатури [26].

Також в країнах ЄЄП спостерігається заборона/обмеження на відкриття одним власником декількох аптек, яка діє у Данії, Німеччині, Іспанії; обмеження на понад 4 місця провадження діяльності (МПД) – у Болгарії, Португалії, Польщі. У Чехії невелика кількість аптечних мереж, щоправда, є такі, на долю яких припадає понад половини фармацевтичного ринку. Відсутні аптечні мережі у Франції – один фармацевт може мати ліцензію лише на 1 аптеку, при чому (у випадку наявності партнерів) має володіти часткою не менше, ніж 25% на початку, та понад 50% через 10 років ведення бізнесу [22, 27].

Проблема глобалізації фармацевтичного ринку в Україні спостерігається як у цілому, так і для окремих його сегментів. У роздрібному фармацевтичному секторі відчувається тенденція до укрупнення мереж, зокрема тих, які знаходяться у власності компаній гуртової торгівлі, промислових фармацевтичних виробників тощо. Як основну причину об'єднання великих компаній у ще більші структури (в тому числі і за рахунок «поглинання» поодиноких фармацевтичних закладів) зазначають збільшення ними витрат на процеси, що забезпечують можливість успішної конкуренції компанії з іншими операторами фармацевтичного ринку [28–30].

У країнах ЄЄП аптечні заклади поділяються на три основні категорії: лікарняні, громадські (які здійснюють діяльність поза межами лікувальних закладів) та військові. Військові аптеки функціонують в прямому підпорядкуванні відповідним міністерствам та відомствам. Усі лікарняні аптеки поруч із функцією роздрібною реалізації лікарських засобів (зокрема за соціальними програмами) здійснюють виготовлення екстемпоральних лікарських препаратів [31]. Громадські аптеки частково залучені до державних програм відшкодування вартості ліків пацієнтам та не всі виконують

виробничу функцію поряд із торгівельною. В ЄС налічується близько 160 тис. громадських аптек, що обслуговують понад 46 млн. пацієнтів щоденно. Ключовою позицією ФГЕС є визнання фармацевтів аптек рівноправними працівниками галузі охорони здоров'я, зважаючи, що вони часто є першою і єдиною ланкою в ланцюгу, що забезпечує пацієнту отримання високоефективного безпечного лікування.

Переважає більшість відвідувачів громадських аптек є постійними, що сприяє підвищеному рівню їх довіри до фармацевта. Це відіграє важливу роль для позиціонування аптеки як джерела швидкого інформування громади, зокрема у випадку пандемій, надзвичайних ситуацій, воєнного стану тощо. Також це стосується надання можливості проведення швидкого діагностичного тестування фармацевтами безпосередньо у аптеках, посилення здійснення ними просвітницької діяльності, в тому числі з метою попередження поліпрагмазії, профілактики алкоголізму, тютюнопаління, наркоманії та токсикоманії, пропагування здорового способу життя, питань планування сім'ї [32, 33]. Так, у Франції фармацевти мають доступ до комп'ютеризованої системи отримання інформації щодо прийому ліків пацієнтом. До того ж, аптека в цій країні є першим місцем для рекомендації засобу лікування захворювання у випадку «недоступності» лікаря (наприклад, у вихідні або при віддаленості лікувальних закладів). У Бельгії фармацевти мають доступ до вичерпних даних фармаконагляду, що стосується кожного лікарського препарату, який відпускається з аптеки. В Данії увага фармацевта спрямована на інформацію щодо комплаєнсу, особливо у разі відпуску ліків із метою терапії хронічних захворювань, а також за тривалого лікування без досягнення відповідної ефективності. В Нідерландах особлива увага приділена практичному використанню даних доказової медицини в практиці фармацевтів. У Великій Британії пацієнт, придбавши нові ліки в аптеці, отримує двотижневий інформаційний супровід фармацевта, що включає щоденне спілкування щодо ефективності, побічних реакцій, комплаєнсу тощо. У Швейцарії фармацевти за допомогою розроблених та узгоджених лікарями алгоритмів дій приймають рішення щодо можливості самостійного призначення лікування пацієнтам, потреби надання пацієнтам телекомунікаційного зв'язку з лікарем безпосередньо з аптеки або ж направлення пацієнта на очну консультацію до лікаря [27, 33].

До додаткових функцій фармацевтів в аптеках Європи можна віднести також адресну доставку ліків пацієнтам, формування «індивідуальних упаковок» із ліками, що містять всі ЛЗ на кожен окремий прийом, встановлення додатків для телефона, що нагадують про прийом ліків у потрібний час, надання можливості для замовлення (навіть рецептурних) ліків через Інтернет, проведення діагностики ВІЛ та цукрового діабету, надання послуг з ін'єкційного введення ЛЗ, проведення вакцинації, здійснення утилізації використаних шприців, голки, невикористаних або протермінованих ЛЗ, друк етикеток (інструкцій до медичного використання) зі застосуванням шрифтів більшого розміру, перепакування ЛЗ в контейнери, що забезпечують легше відкриття (зокрема для людей старшого віку та осіб зі зниженими руховими функціями), послуга «Синхронізація ліків» для пацієнтів із хронічними захворюваннями, що забезпечує можливість пацієнту щомісяця в один і той самий день отримувати в аптеці необхідні попередньо зібрані ЛЗ відповідно до призначень лікаря, надання засобів екстреної контрацепції, надання послуг з «аптечки першої допомоги» вихідного дня – коли пацієнт у вихідний день не може зв'язатися зі своїм лікарем, щоб поновити рецепт на ЛЗ, які постійно застосовує і які не придбав вчасно [6, 33–35].

Вітчизняна фармацевтична галузь серед «додаткових» послуг, що надаються в аптеках, пропонує, переважно, лише вимірювання артеріального тиску, вимірювання маси тіла, визначення рівня цукру в крові, формування та відпуск або доставку інтернет-замовлень.

Доцільність впровадження практики країн ЄЕПС щодо діяльності аптек підсилюється також оприлюдненими результатами опитування 1 114 пацієнтів щодо задоволеності рівнем послуг, які надаються в громадських аптеках Португалії [36]. Наведені дані свідчать про те, що 36% респондентів звертаються до аптеки у випадку наявності «незначних захворювань», 54% – за отриманням відповідей на питання, що стосуються ліків, при цьому 94% були цілком або дуже задоволені результатом візиту в аптеку, але 29% опитаних зазначали, що хотіли б мати змогу отримувати в аптеках більше послуг, аналогічних тим, що надаються іншими закладами охорони здоров'я.

Однією з послуг, що надаються фармацевтами в аптеках у ряді країн світу та ЄЕП є проведення щеплень [37–42]. Особливо гостро це питання постало під час пандемії коронавірусної хвороби, яка була спричинена коронавірусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Так, саме протягом 2021–2022 рр. дозвіл на проведення вакцинації отримали фармацевти у Бельгії, Польщі, Німеччині, Італії, Литві, Латвії, Румунії. Крім здійснення самої вакцинації, фармацевти ряду країн мають право видавати певним категоріям пацієнтів рецепти на вакцини. Для отримання можливості надавати пацієнтам послугу з вакцинації пацієнти мають пройти спеціальне навчання, що включає теоретичний та практичний курс. Водночас, поряд із позитивними наслідками впровадження вакцинації в аптеках (як, зокрема, значне зростання частки населення, охопленого щепленнями, що призведе до зниження загального тягара захворювань на окремих пацієнтів, членів їх родин, суспільство та економіку країни в цілому), існує низка пересторог щодо недостатності кваліфікації фармацевтичного персоналу для здійснення таких маніпуляцій та можливості надання ними своєчасної відповідної допомоги пацієнтам у разі виникнення потреби (зокрема у разі розвитку побічних реакцій). Однак, за результатами досліджень, переваги оцінюють як максимальні відносно можливих ризиків [37].

В Україні триває пілотний проєкт із проведення профілактичних щеплень в аптеках та відбувається напрацювання нормативної бази, що регламентує цей процес. Так, знаходиться на етапі розгляду проєкт постанови щодо внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики, затверджених Постановою Кабінету Міністрів України від 02.03.2016 р. № 285 щодо дозволу на проведення профілактичних щеплень фармацевтичним працівникам в умовах аптек [43]. Окрім того, відповідно до Наказу МОЗ України від 25.01.2023 р. № 138 «Про затвердження змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 “Охорона здоров'я”» до кваліфікаційних характеристик фармацевтів, клінічних фармацевтів та фармацевтів-косметологів додано обов'язок з організації і проведення профілактичних щеплень [44].

Виготовлення ліків в умовах аптек має бути невід'ємною складовою системи надання пацієнту необхідної фармацевтичної допомоги, адже забезпечує можливість задовольнити не лише потребу у ЛЗ необхідного складу, лікарської форми, дозування, кількості, але також дає змогу уникнути дефіциту ЛЗ та забезпечити безперервність і ефективність надання як екстреної, так і спеціалізованої медичної допомоги населенню за умов пандемії, надзвичайних ситуацій, воєнного стану [45]. Лікарняні аптеки в ЄЕП здійснюють виготовлення екстемпоральних ліків [31, 34]. Асортимент ЛЗ у таких аптеках здебільшого орієнтовано на специфіку закладу охорони здоров'я, в якому вони розташовані, та пацієнтів якого, переважно, обслуговують.

В Україні спостерігається катастрофічний занепад екстемпорального виробництва – загалом, станом на жовтень 2018 р. менше, ніж 1,5% аптек мали ліцензію на виробництво (виготовлення) ліків [46]. Наприкінці 2022 р. частка місць проваджен-

ня діяльності з виробництва ліків в умовах аптек по відношенню до місць провадження діяльності з роздрібною торгівлі ЛЗ становила близько 1,16% [47].

Питання наявності ЛЗ на ринку тієї чи іншої країни залежить в першу чергу від системи ціноутворення та реімбурсації ЛЗ, розміру популяції та загалом функціонування системи охорони здоров'я [48–50]. Відчутно збільшує цінову доступність ліків для населення, а також збереження коштів держави, наявність на фармацевтичному ринку генеричних ЛЗ. У межах ЄСП досить гостро стоїть питання неузгодженості у фінансуванні, яке виділяється на фармацевтичну галузь [51]. Одним із шляхів вирішення цієї проблеми, які застосовуються на сьогодні, є налагодження системи ціноутворення та реімбурсації серед країн-членів ЄС [32]. Вона має базуватися на результатах фармако-економічного аналізу, а також на раціональності призначення ЛЗ і залученні системи соціального захисту населення [52]. Так, у Франції та Іспанії встановлено державне регулювання цін на ЛЗ, що відпускаються за рецептом лікаря та рівень відшкодування (реімбурсації); при відпуску ліків з аптеки обов'язково з'ясовується номер страхового полісу пацієнта та забезпечується відповідне відшкодування вартості ліків. Проте ціни на ліки в Іспанії є одними з найнижчих на території ЄС, тому пацієнти в цій країні рідше користуються страховими полісами у разі придбання ЛЗ.

В Україні наразі діє програма гарантованого медичного забезпечення, зокрема «Доступні ліки», за якою пацієнти можуть за рецептом лікаря отримати ЛЗ безкоштовно або з частковою доплатою [53]. Так, затверджено Реєстр ЛЗ, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення [54]. До Реєстру включено 405 МНН ЛЗ, окрім препаратів інсуліну та комбінованих лікарських засобів (вартість 132 із них відшкодовується повністю), 72 препарати інсуліну (45 з яких відпускаються безоплатно) та 9 комбінованих лікарських засобів (із них 7 – без доплати). Загалом серед усіх лікарських засобів, які підлягають реімбурсації, 259 є вітчизняного виробництва (серед них 32 препарати інсуліну, проте зовсім відсутні комбіновані ЛЗ).

Зростання прихильності до малорухливого способу життя, стрімкий розвиток технологій та усвідомлення зручності їх використання мають істотний вплив на фактори ризику і структуру захворюваності, а також сприяють активному впровадженню цифровізації в усі сфери життя, зокрема і лікарське забезпечення [55]. Тому, одним із напрямів надання фармацевтичної послуги, що активно розвивається, є реалізація ліків через мережу Інтернет. Факторами, що сприяють росту цього сегмента фармацевтичного ринку, є зручність оформлення онлайн замовлень (замовлення безпосередньо з дому або робочого місця, можливість обрати потрібний препарат серед великої кількості аналогів, можливість вибору оптимальної ціни, враховуючи акційні пропозиції та систему знижок, наявність необмеженої кількості часу для ознайомлення з вичерпною наведеною інформацією про обраний препарат), можливість вибору серед різноманітних запропонованих форм оплати, фізична доступність до найближчої аптеки, в якій можна забрати замовлення, або навіть доставка до місця проживання/знаходження замовника, можливість замовити необхідні ліки (зокрема з попередньою оплатою) для соціально незахищених верств населення.

Вимоги щодо провадження господарської діяльності з електронної роздрібною торгівлі лікарськими засобами в Україні регламентовано Постановою Кабінету міністрів України від 30 листопада 2016 р. № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» [21, 56]. Так, станом на грудень 2022 р. Реєстр містив 24 суб'єкти господарювання, що мали ліцензію на здійснення електронної роздрібною торгівлі ЛЗ [47].

Особливості відпуску ЛЗ (за рецептом лікаря чи без нього) визначаються під час його державної реєстрації і зазначаються в Державному реєстрі ЛЗ, реєстраційному посвідченні, інструкції з медичного застосування та інших пов'язаних документах. Окремим напрямом контролю за обігом (відпуском) рецептурних ЛЗ в останні роки є, зокрема, забезпечення запобігання антимікробній резистентності, оскільки відпуск антибіотиків без рецепта лікаря сприяє їх надширокому необґрунтованому, недоцільному, неконтрольованому використанню [27, 57]. Поряд з тим, що пацієнту призначається антимікробний ЛЗ безпосередньо лікарем відповідно до всіх показів, фармацевт, відпускаючи такий препарат за рецептом лікаря, має надати пацієнту вичерпну повну інформацію про всі особливості застосування, відповідно забезпечивши повний ланцюг комунікації лікар–фармацевт–пацієнт.

Правила виписування рецептів регламентуються в Україні Наказом МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і медичні вироби, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків». До цього наказу з 2005 по 2023 рр. було внесено 36 змін [58]. Ці зміни були покликані на мінімізацію проявів самолікування та спрощення процесу призначення і відпуску рецептурних ЛЗ, зокрема механізму поетапного впровадження електронних рецептів, застосування яких на початку стосувалось лише окремих груп ЛЗ із поступовим розширенням переліку.

Запровадження в Україні обігу електронних рецептів відбулось у квітні 2018 р. затвердженням Наказу МОЗ України від 18.04.2018 № 735 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 року № 360» [59]. Регламентовано, що пацієнтам за електронними рецептами з 01.04.2019 р. мають відпускати ЛЗ за програмою «Доступні ліки», з 01.08.2022 р. – антибіотики, з 01.10.2022 р. – наркотичні і психотропні ЛЗ, із 01.04.2023 р. – усі ЛЗ, які відпускаються за рецептом лікаря (за виключенням випадків, коли виникнення технічних причин унеможливило виписування е-рецептів). Наразі впровадження е-рецептів здійснюється поетапно та поступово, зважаючи на воєнний стан, під час дії якого врегульоване питання можливості відпуску ліків як за електронним, так і паперовим рецептом. Однак за інших умов фармацевтична галузь, а також населення, могли б зустрітися зі значною кількістю проблем та перепон із можливістю надання/отримання фармацевтичної допомоги в безперебійному режимі, а відповідно, спричинити шкоду здоров'ю та життю громадян.

Постанова КМ України від 04.08.2023 р. № 809 «Про внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)» [60], що набула чинності 09.10.2023 р. врегулювала питання функціонування мобільних аптечних пунктів (МАП) в Україні. МАП є транспортним засобом, що має затверджений маршрут та призначений для реалізації ЛЗ у сільській місцевості за умови відсутності там стаціонарних аптечних закладів. Окрім того, за умови воєнного стану, зумовленого повномасштабним вторгненням РФ на територію нашої держави, діяльність мобільних аптечних пунктів має сприяти забезпеченню необхідними ЛЗ пацієнтів на територіях активних бойових дій та тимчасово окупованих територіях. На період дії надзвичайного стану також нормується відпуск ЛЗ із МАП у межах територій, на яких введено надзвичайний стан. Водночас залишається безліч нез'ясованих питань щодо організації функціонування такого виду структурного підрозділу аптечного закладу, зокрема можливості відпуску ЛЗ за рецептом лікаря за умови відсутності регламентованої посади фармацевта у МАП.

Натомість в країнах ЄС практика реалізації ЛЗ із МАП не є розповсюдженою. Існує низка публікацій, що піднімають лише історичні питання використання МАП під час військових дій на території Європи у ХХ столітті [61].

Висновки

1. Фізична доступність до аптечних закладів у межах європейських країн є врегульованою. Українське законодавство такі показники щодо розташування аптек не регламентує. В Європейському союзі значну увагу приділяють забезпеченню рівномірного розподілу аптечних закладів у всіх регіонах. А в Україні на сьогодні існує величезна прогалина в питанні доступу до аптечних закладів сільського населення.

2. В окремих країнах Європейського економічного простору значна частка аптек є закладами муніципальної власності, саме тоді як в Україні кількість аптечних закладів, що перебувають у власності територіальних громад, є досить незначною. У більшості країн Європейського союзу, на відміну від України, законодавчо врегульованим є питання вимог до власника аптеки та кількості аптечних закладів, якими він може володіти.

3. Вітчизняна галузь охорони здоров'я, керуючись міжнародною практикою, активно сприяє функціонуванню системи реімбурсації з метою поліпшення доступності лікарських препаратів для населення. Особлива увага вітчизняної та європейської галузі охорони здоров'я сконцентрована на проблемі відпуску ліків з аптеки за рецептом лікаря, зокрема впровадженні електронних рецептів.

4. Актуальним напрямом, який набув широкого розповсюдження в Європі, але досі відчуває занепад в Україні, є екстемпоральне виготовлення ліків. Порівнюючи з країнами Європейського союзу, кількість додаткових послуг, що надаються в аптеках України, є значно меншою.

5. Враховуючи обраний європейський вектор розвитку української економіки, доцільним вважаємо впровадження досвіду функціонування аптечних закладів країн Європейського економічного простору щодо розвитку мережі муніципальних закладів, упорядкування нормативних вимог до розташування аптек із метою поліпшення конкурентного середовища провадження діяльності, сприяння ефективному рівномірному розподілу аптек у містах та сільській місцевості.

Список використаної літератури

1. Закон України «Про лікарські засоби» від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/zak02?opendocument>
2. Наказ МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських посад, посад фармацевтів, посад фахівців з фармацевтичною освітою, посад професіоналів у галузі охорони здоров'я, посад фахівців у галузі охорони здоров'я та посад професіоналів з вищою неметичною освітою у закладах охорони здоров'я». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#Text>
3. Аналіз ринку медичних послуг та фармацевтики в Україні. 2022 рік. – URL: <https://proconsulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-rynka-medicinskih-uslug-i-farmaceutiki-v-ukraine-2022-god>
4. Аналіз фармацевтичного ринку в Україні. 2023 рік. – URL: <https://proconsulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-rynka-v-ukraine-2023-god>
5. Аналіз фармацевтичного і аптечного ринку України. 2020 рік. – URL: <https://proconsulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-i-aptechnogo-rynka-ukrainy-2020-god>
6. Overview of Community Pharmacy Services in Europe. Pharmaceutical Group of European Union. – URL: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Item-2b-Overview-Community-Pharmacy-Services-Svarcaite%20.pdf>
7. Pacific WHORO for the W. Sustainable development goals (SDGs) : Goal 3. Target 3.8 : Achieve universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and access to safe, effective, quality and affordable essential medicines [Internet]. Manila : WHO Regional Office for the Western Pacific; 2016. – URL: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/12880>

8. Jagadeesan C. T., Wirtz V. J. Geographical accessibility of medicines: a systematic literature review of pharmacy mapping. // *J. Pharm. Policy and Pract.* – 2021. – V. 14. – P. 14–28. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00291-7>
9. Amstislavski P., Matthews A., Shefeld S. et al. Medication deserts: survey of neighborhood disparities in availability of prescription medications // *Int. J. Health Geogr.* – 2012. – V. 11 (1). <https://doi.org/10.1186/1476-072X-11-48>
10. Pednekar P., Peterson A. Mapping pharmacy deserts and determining accessibility to community pharmacy services for elderly enrolled in a State Pharmaceutical Assistance Program // *PLoS One.* – 2018. – V. 13 (6). – P. e0198173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198173>
11. Silverman R., Madan Keller J., Glassman A., Chalkidou K. Tackling the Triple Transition in Global Health Procurement. Final report of CGD's working group on the future of global health procurement. 2019. – URL: <https://www.cgdev.org/sites/default/files/better-health-procurement-tackling-triple-transition.pdf>
12. Hosseinpoor A. R., Bergen N., Magar V. Monitoring inequality: an emerging priority for health post-2015 // *Bull. World Health Organization.* – 2015. – V. 93 (9). – P. 591–591A. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.162081>
13. Todd A., Copeland A., Husband A. et al. Access all areas? An area-level analysis of accessibility to general practice and community pharmacy services in England by urbanity and social deprivation // *BMJ Open.* – 2015. – V. 5 (5). – P. e007328. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007328>
14. Todd A., Thomson K., Kasim A., Bamba C. Cutting care clusters: the creation of an inverse pharmacy care law? An area-level analysis exploring the clustering of community pharmacies in England // *BMJ Open.* – 2018. – V. 8 (7). – P. e022109. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022109>
15. Rushworth G. F., Cunningham S., Pfeger S. et al. A cross-sectional survey of the access of older people in the Scottish Highlands to general medical practices, community pharmacies and prescription medicines // *Res. Soc. Adm. Pharm.* – 2018. – V. 14. – P. 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.01.002>
16. Лехан В. М., Крячкова Л. В., Заярський М. І. Аналіз реформ охорони здоров'я в Україні: від здобуття незалежності до сучасності // *Україна. Здоров'я нації.* – 2018. – № 4 (52). – С. 5–11. – URL: <https://repo.dma.dp.ua/4987/>
17. WHO. The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region. Copenhagen, 2019. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326394/9789289054249-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1&ua=1>
18. Постанова КМ України від 12.05.1997 р. № 447 «Про впорядкування діяльності аптечних закладів та затвердження Правил роздрібною реалізації лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/447-97-%D0%BF#Text>
19. Постанова КМ України від 19.01.1997 р. № 40 «Про затвердження нормативів мінімального забезпечення населення державними та комунальними закладами охорони здоров'я, що здійснюють реалізацію лікарських засобів». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/40-98-%D0%BF#Text>
20. Постанова КМ України від 21.06.2001 р. № 678 «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/678-2001-%D0%BF#Text>
21. Постанова КМ України від 30.11.2016 р. № 929 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>
22. PGEU position paper on the reform of the EU Pharmaceutical Legislation. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/11/PGEU-Position-Paper-on-the-European-Commission-proposal-for-the-revision-of-the-general-pharmaceutical-legislation-Final.pdf>
23. Яцишин Я. І., Корнієнко О. М., Городецька І. Я. та ін. Організаційні особливості фармацевтичного забезпечення населення Тернопільської області // *Фармац. часопис.* – 2020. – № 2. – С. 60–68. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11174>
24. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32005L0036>
25. Стандарти і рекомендації щодо забезпечення якості в Європейському просторі вищої освіти (ESG, 2015). – URL: <https://cutt.ly/tJ3Rg1N>
26. Стандарт вищої освіти другого (магістерського) рівня галузі знань 22 «Охорона здоров'я» спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» / Міністерство освіти і науки України. – К., 2022. – URL: <https://cutt.ly/zwtA4D5U>
27. German pharmacies – figures, data, facts 2023 / Federal Union of German Associations of Pharmacists. – URL: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF-2023/ABDA_ZDF_2023_Brosch_english.pdf

28. Інфографічний довідник «Фармацевтика України 2021». – 2021. – URL: <https://www.darnitsa.ua/api/pharma-directory/pharmaceutyka-ukrainy2021/%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B5%D0%B2%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%202021.pdf>
29. Шандрівська О. Є., Цветковська А. В. Дослідження фармацевтичного ринку України: у фокусі концентрація ринку // Вісн. Нац. ун-ту «Львівська політехніка». Серія «Проблеми економіки та управління». – 2022. – № 1 (9). – С. 56–68. <https://doi.org/10.23939/semi2022.01.056>
30. Пашков В. М. Глобалізація фармацевтичного ринку: проблеми та перспективи / Вісн. Нац. ун-ту «Юридична академія України імені Ярослава Мудрого». – 2014. – № 1 (16). – С. 148–160. – URL: <http://econtlaw.nlu.edu.ua/wp-content/uploads/2015/12/1-148-160.pdf>
31. EAHP Position Paper on Pharmacy Preparations and Compounding. – URL: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_pharmacy_preparations_and_compounding_october_2020.pdf
32. Schulz M., Griese-Mammen N., Müller U. Clinical pharmacy services are reimbursed in Germany: challenges of real world implementation remain // Int. J. Clin. Pharm. – 2023. – V. 45. – P. 245–249. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01492-7>
33. Pharmacy services in Europe: evaluating trends and value. – URL: <https://lfaa.lv/wp-content/uploads/2021/07/Pharmacy-Services-in-Europe-Evaluating-Trends-and-Value.pdf>
34. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice. Standards for Quality of Pharmacy Services // WHO Tech Rep Ser. – 2011. – N 961 (Annex 8). – P. 20. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex8-fipwhoguidelinesgoodpharmacypractice.pdf>
35. Resolution CM/Res (2020) on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/EDQM-Resolution-on-Pharmaceutical-Care.pdf>
36. Policarpo V., Romano S., António J. H. C. et al. A new model for pharmacies? Insights from a quantitative study regarding the public's perceptions // BMC Health Serv. Res. – 2019. – V. 19. – P. 186–196. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3987-3>
37. PGEU Best Practice Paper on Communicable Diseases and Vaccination. Pharmaceutical Group of the European Union; Brussels, 2018. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/07/180403E-PGEU-Best-Practice-Paper-on-Communicable-Diseases-and-Vaccination.pdf>
38. Rechel B., Priaux J. et al. The organization and delivery of vaccination services in the European Union // Eur. J. Public Health. – 2019. – V. 29. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz185.375>
39. State of vaccine confidence in the EU 2018. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. – URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-11/2018_vaccine_confidence_en_0.pdf
40. Mereckiene J. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member State – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm, 2018. – 54 p. <https://doi.org/10.2900/721517>
41. Antczak A., Balcerzak M. et al. Szczepienia przeciw grypie w aptekach. Raport opieka farmaceutyczna. Fundacja Nadzieja dla Zdrowia. – Warszawa, 2020. – 64 p. – URL: http://opzg.cn-panel.pl/resources/Raport%20Opieka%20Farmaceutyczna_2020_akceptacja_final_final.pdf
42. May U., Bauer C., Giuliani-Limbach C., Schneider-Ziebe A. Improving Influenza Vaccination Rates: Evaluation of Pharmacy Vaccination Model Project during COVID-19 Pandemic in Germany // Value in Health. – 2022. – V. 25, Iss. 12S. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.1392>
43. Постанова КМ України від 02.03.2016 р. № 285 «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з медичної практики». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/285-2016-%D0%BF#Text>
44. Наказ МОЗ України від 25.01.2023 р. № 138 «Про затвердження змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я»». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0138282-23#Text>
45. Заліська О. М., Заболотня З. О., Семенов О. М. та ін. Аналіз тенденцій та необхідності екстемпорального виготовлення лікарських форм в аптеках під час воєнного стану й пандемії COVID-19 в Україні // Фармац. журн. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 14–26. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.02>
46. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення // 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – № 32. – С. 294–307. – URL: <https://www.nuozu.edu.ua/images/Наука/Zbirnyk/32/27.pdf>
47. Звіт про підсумки діяльності Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками у 2022 році. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/%D0%9F%D1%83%D0%B1%D0%BB%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9-%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82-%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8-%D0%B7%D0%B0-2022.pdf>

48. WHO Europe (2018), Health Workforce Data and Statistics. – URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Healthsystems/health-workforce/data-and-statistics>
49. EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages to improve patient outcomes. – URL: http://www.eahp.eu/sites/default/files/report_medicines_shortages2018.pdf
50. Chisholm-Burns M. A., Spivey C. A. et al. Evaluation of racial and socioeconomic disparities in medication pricing and pharmacy access and services // *Am. J. Heal. Pharm.* – 2017. – V. 74 (10). – P. 653–668. <https://doi.org/10.2146/ajhp150872>
51. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk. – URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
52. Manfrin A., Tinelli M., Thomas T., Kraska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients // *BMC Health Serv. Res.* – 2017. – V. 17. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2245-9>
53. Ніженковська І. В., Бабенко М. М., Гала Л. О. та ін. Аналіз забезпечення населення лікарськими засобами за кошти державного бюджету в Україні // *Фармац. журн.* – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 3–10. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.01>
54. Наказ МОЗ України від 21.08.2023 р. № 1495 «Про затвердження Переліків лікарських засобів і медичних виробів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1495282-23#Text>
55. Блавацька О. Б., Яцкова Г. Ю., Сосновська Г. О. Аналіз тенденцій і динаміки виписування електронних рецептів на антибіотики та їх електронного відпуску в Україні та у Львівській області // *Фармац. журн.* – 2023. – Т. 78, № 3. – С. 58–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.23.06>
56. PGEU (2016) PGEU eHealth Statement: Annex of Best Practices. – URL: <https://pgeu.eu/en/policy/9:e-health.html>
57. PGEU (2017) Best Practice Paper on Antimicrobial Resistance. – URL: <https://pgeu.eu/en/policy/6:antibiotic-resistance.html>
58. Наказ МОЗ України від 19.07.2005 р. № 360 «Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські засоби і медичні вироби, Порядку відпуску лікарських засобів і медичних виробів з аптек та їхніх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text>
59. Наказ МОЗ України від 18.04.2018 р. № 735 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 року № 360». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0502-18#Text>
60. Постанова КМ України від 04.08.2023 р. № 809 «Про внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібною торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/809-2023-%D0%BF#Text>
61. Sukalo A., Catic T., Skrbo A. et al. Mobile Pharmacies Throughout History // *Materia Socio Medica.* – 2021. – V. 33 (2). – P. 148–159. <https://doi.org/10.5455/msm.2021.33.148-159>

References

1. Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby» vid 04.04.1996 r. № 123/96–VR. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/zak02?opendocument>
2. Nakaz MOZ Ukrainy vid 28.10.2002 № 385 «Pro zatverdzhennia perelikiv zakladiv okhorony zdorovia, likarskykh posad, posad farmatsevtiv, posad fakhivtsiv z farmatsevtichnoiu osvitoiu, posad profesionaliv u haluzi okhorony zdorovia, posad fakhivtsiv u haluzi okhorony zdorovia ta posad profesionaliv z vyshchoiu nemedychnoiu osvitoiu u zakladakh okhorony zdorovia». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0892-02#Text>
3. Analiz rynku medychnykh posluh ta farmatsevtiky v Ukraini. 2022 rik. – URL: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-rynka-medicinskih-uslug-i-farmaceutiki-v-ukraine-2022-god>
4. Analiz rynku medychnykh posluh ta farmatsevtiky v Ukraini. 2023 rik. – URL: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-rynka-v-ukraine-2023-god>
5. Analiz rynku medychnykh posluh ta farmatsevtiky v Ukraini. 2020 rik. – URL: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-i-aptechnogo-rynka-ukrainy-2020-god>
6. Overview of Community Pharmacy Services in Europe. Pharmaceutical Group of European Union. – URL: <https://www.oecd.org/els/health-systems/Item-2b-Overview-Community-Pharmacy-Services-Svarcaite%20.pdf>
7. Pacific WHORO for the W. Sustainable development goals (SDGs) : Goal 3. Target 3.8 : Achieve universal health coverage, including financial risk protection, access to quality essential health-care services and

access to safe, effective, quality and affordable essential medicines [Internet]. Manila : WHO Regional Office for the Western Pacific; 2016. – URL: <http://iris.wpro.who.int/handle/10665.1/12880>

8. Jagadeesan C. T., Wirtz V. J. Geographical accessibility of medicines: a systematic literature review of pharmacy mapping. // *J. Pharm. Policy and Pract.* – 2021. – V. 14. – P. 14–28. <https://doi.org/10.1186/s40545-020-00291-7>

9. Amstislavski P., Matthews A., Shefeld S. et al. Medication deserts: survey of neighborhood disparities in availability of prescription medications // *Int. J. Health Geogr.* – 2012. – V. 11 (1). <https://doi.org/10.1186/1476-072X-11-48>

10. Pednekar P., Peterson A. Mapping pharmacy deserts and determining accessibility to community pharmacy services for elderly enrolled in a State Pharmaceutical Assistance Program // *PLoS One.* – 2018. – V. 13 (6). – P. e0198173. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198173>

11. Silverman R., Madan Keller J., Glassman A., Chalkidou K. Tackling the Triple Transition in Global Health Procurement. Final report of CGD's working group on the future of global health procurement. 2019. – URL: <https://www.cgdev.org/sites/default/files/better-health-procurement-tackling-triple-transition.pdf>

12. Hosseinpoor A. R., Bergen N., Magar V. Monitoring inequality: an emerging priority for health post-2015 // *Bull. World Health Organization.* – 2015. – V. 93 (9). – P. 591–591A. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.162081>

13. Todd A., Copeland A., Husband A. et al. Access all areas? An area-level analysis of accessibility to general practice and community pharmacy services in England by urbanity and social deprivation // *BMJ Open.* – 2015. – V. 5 (5). – P. e007328. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007328>

14. Todd A., Thomson K., Kasim A., Bamba C. Cutting care clusters: the creation of an inverse pharmacy care law? An area-level analysis exploring the clustering of community pharmacies in England // *BMJ Open.* – 2018. – V. 8 (7). – P. e022109. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022109>

15. Rushworth G. F., Cunningham S., Pfefer S. et al. A cross-sectional survey of the access of older people in the Scottish Highlands to general medical practices, community pharmacies and prescription medicines // *Res. Soc. Adm. Pharm.* – 2018. – V. 14. – P. 76–85. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.01.002>

16. Lekhan V. M., Kriachkova L. V., Zaiarskyi M. I. Analiz reform okhorony zdorovia v Ukraini: vid zdobuttia nezalezhnosti do suchasnosti // *Ukraina. Zdorovia natsii.* – 2018. – № 4 (52). – С. 5–11. – URL: <https://repo.dma.dp.ua/4987/>

17. WHO. The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region. Copenhagen, 2019. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/326394/9789289054249-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1&ua=1>

18. Postanova KM Ukrainy vid 12.05.1997 r. № 447 «Pro vporiadkuvannia diialnosti aptechnykh zakladiv ta zatverdzhennia Pravyl rozdrubnoi realizatsii likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/447-97-%D0%BF#Text>

19. Postanova KM Ukrainy vid 19.01.1997 r. № 40 «Pro zatverdzhennia normatyviv minimalnogo zabezpechennia naselennia derzhavnymy ta komunalnymy zakladamy okhorony zdorovia, shcho zdiisniuiut realizatsiiu likarskykh zasobiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/40-98-%D0%BF#Text>

20. Postanova KM Ukrainy vid 21.06.2001 r. № 678 «Pro vnesennia zmin do deiakykh postanov Kabinetu Ministriv Ukrainy». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/678-2001-%D0%BF#Text>

21. Postanova KM Ukrainy vid 30.11.2016 r. № 929 «Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv)». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>

22. PGEU position paper on the reform of the EU Pharmaceutical Legislation. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2023/11/PGEU-Position-Paper-on-the-European-Commission-proposal-for-the-revision-of-the-general-pharmaceutical-legislation-Final.pdf>

23. Yatsyshyn Ya. I., Korniienko O. M., Horodetska I. Ya. ta in. Orhanizatsiini osoblyvosti farmatsevtichnogo zabezpechennia naselennia Ternopilskoi oblasti // *Farmats. chasopys.* – 2020. – № 2. – S. 60–68. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11174>

24. Directive 2005/36/EC of the European Parliament and of the Council of 7 September 2005 on the recognition of professional qualifications – URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32005L0036>

25. Standarty i rekomendatsii shchodo zabezpechennia yakosti v Yevropeiskomu prostori vyshchoi osvity (ESG, 2015) – URL: <https://cutt.ly/tj3Rg1N>

26. Standart vyshchoi osvity druhoho (mahisterskoho) rivnia haluzi znan 22 «Okhorona zdorovia» spetsialnosti 226 «Farmatsiia, promyslova farmatsiia» / Ministerstvo osvity i nauky Ukrainy. – K., 2022. – URL: <https://cutt.ly/zwtA4D5U>

27. German pharmacies – figures, data, facts 2023 / Federal Union of German Associations of Pharmacists – URL: https://www.abda.de/fileadmin/user_upload/assets/ZDF/ZDF-2023/ABDA_ZDF_2023_Brosch_english.pdf
28. Infografichniy dovidnyk «Farmatsevytka Ukrainy 2021». – 2021. – URL: <https://www.darnitsa.ua/api/pharma-directory/pharmatsevytka-ukrainy2021/%D1%84%D0%B0%D1%80%D0%BC%D0%B0%D1%86%D0%B5%D0%B2%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D1%83%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%97%D0%BD%D0%B8%202021.pdf>
29. *Shandrivska O. Ye., Tsvetkovska A. V.* Doslidzhennia farmatsevychnoho rynku Ukrainy: u fokusi kontsentratsiia rynku // *Visn. Nats. un-tu «Lvivska politekhnika». Serii «Problemy ekonomiky ta upravlinnia»*. – 2022. – № 1 (9). – S. 56–68. <https://doi.org/10.23939/semi2022.01.056>
30. *Pashkov V. M.* Hlobalizatsiia farmatsevychnoho rynku: problemy ta perspektyvy / *Visn. Nats. un-tu «Iurydychna akademiia Ukrainy imeni Yaroslava Mudroho»*. – 2014. – № 1 (16). – S. 148–160. – URL: <http://econtlaw.nlu.edu.ua/wp-content/uploads/2015/12/1-148-160.pdf>
31. EAHP Position Paper on Pharmacy Preparations and Compounding – URL: https://www.eahp.eu/sites/default/files/eahp_position_paper_on_pharmacy_preparations_and_compounding_october_2020.pdf
32. *Schulz M., Griese-Mammen N., Müller U.* Clinical pharmacy services are reimbursed in Germany: challenges of real world implementation remain // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2023. – V. 45. – P. 245–249. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01492-7>
33. Pharmacy services in Europe: evaluating trends and value. – URL: <https://lfaa.lv/wp-content/uploads/2021/07/Pharmacy-Services-in-Europe-Evaluating-Trends-and-Value.pdf>
34. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice. Standards for Quality of Pharmacy Services. // WHO Tech Rep Ser. – 2011. – N 961 (Annex 8). – P. 20. – URL: <https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/distribution/trs961-annex8-fipwhoguidelinesgood-pharmacypractice.pdf>
35. Resolution CM/Res (2020) on the implementation of pharmaceutical care for the benefit of patients and health services. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/03/EDQM-Resolution-on-Pharmaceutical-Care.pdf>
36. *Policarpo V., Romano S., António J. H. C. et al.* A new model for pharmacies? Insights from a quantitative study regarding the public's perceptions // *BMC Health Serv. Res.* – 2019. – V. 19. – P. 186–196. <https://doi.org/10.1186/s12913-019-3987-3>
37. PGEU Best Practice Paper on Communicable Diseases and Vaccination. Pharmaceutical Group of the European Union; Brussels, 2018. – URL: <https://www.pgeu.eu/wp-content/uploads/2019/07/180403E-PGEU-Best-Practice-Paper-on-Communicable-Diseases-and-Vaccination.pdf>
38. *Rechel B., Priaux J. et al.* The organization and delivery of vaccination services in the European Union // *Eur. J. Public Health.* – 2019. – V. 29. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckz185.375>
39. State of vaccine confidence in the EU 2018. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. – URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2018-11/2018_vaccine_confidence_en_0.pdf
40. *Mereckiene J.* Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member State – Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons / European Centre for Disease Prevention and Control. – Stockholm, 2018. – 54 p. <https://doi.org/10.2900/721517>
41. *Antczak A., Balcerzak M. et al.* Szczepienia przeciw grypie w aptekach. Raport opieka farmaceutyczna. Fundacja Nadzieja dla Zdrowia. – Warszawa, 2020. – 64 p. – URL: http://opzg.cn-panel.pl/resources/Raport%20Opieka%20Farmaceutyczna_2020_akceptacja_final_final.pdf
42. *May U., Bauer C., Giulini-Limbach C., Schneider-Ziebe A.* Improving Influenza Vaccination Rates: Evaluation of Pharmacy Vaccination Model Project during COVID-19 Pandemic in Germany // *Value in Health.* – 2022. – V. 25, Iss. 12S. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.09.1392>
43. Postanova KM Ukrainy vid 02.03.2016 r. № 285 «Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z medychnoi praktyky». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/285-2016-%D0%BF#Text>
44. Nakaz MOZ Ukrainy vid 25.01.2023 r. № 138 «Pro zatverdzhennia zmin do Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv. Vypusk 78 «Okhorona zdorovia»». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0138282-23#Text>
45. *Zaliska O. M., Zabolotnia Z. O., Semenov O. M. ta in.* Analiz tendentsii ta neobkhidnosti ekstemporalnoho vyhotovlennia likarskykh form v aptekakh pid chas voiennoho stanu i pandemii COVID-19 v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2023. – T. 78, № 4. – S. 14–26. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.02>
46. *Polovko N. P., Zuikina Ye. V.* Stan ekstemporalnoi retseptury Ukrainy ta problemy sohodennia // *Zb. nauk. prats spivrobot. NMAPO imeni P. L. Shupyka.* – 2018. – № 32. – S. 294–307. – URL: <https://www.nuozu.edu.ua/images/Nauka/Zbirnyk/32/27.pdf>

47. Zvit pro pidsumky diialnosti Derzhavnoi sluzhby Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky u 2022 rotsi. – URL: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/%D0%9F%D1%83%D0%B1%D0%BB%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9-%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82-%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8-%D0%B7%D0%B0-2022.pdf>
48. WHO Europe (2018), Health Workforce Data and Statistics – URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/Healthsystems/health-workforce/data-and-statistics>
49. EAHP's 2018 Survey on Medicines Shortages to improve patient outcomes – URL: http://www.eahp.eu/sites/default/files/report_medicines_shortages2018.pdf
50. *Chisholm-Burns M. A., Spivey C. A. et al.* Evaluation of racial and socioeconomic disparities in medication pricing and pharmacy access and services // *Am. J. Heal. Pharm.* – 2017. – V. 74 (10). – P. 653–668. <https://doi.org/10.2146/ajhp150872>
51. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk. – URL: <https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups>.
52. *Manfrin A., Tinelli M., Thomas T., Krska J.* A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients // *BMC Health Serv. Res.* – 2017. – V. 17. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2245-9>
53. *Nizhenkovska I. V., Babenko M. M., Hala L. O. ta in.* Analiz zabezpechennia naseleння likarskymy zasobamy za koshty derzhavnoho biudzhetu v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2023. – T. 78, № 5. – S. 3–10. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.01>
54. Nakaz MOZ Ukrainy vid 21.08.2023 r. № 1495 «Pro zatverdzhennia Perelikiv likarskykh zasobiv i medychnykh vyrobiv, yaki pidliahaiut reimbursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння, stanom na 10 serpnia 2023 roku». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1495282-23#Text>
55. *Blavatska O. B., Yatskova H. Yu., Sosnovska H. O.* Analiz tendentsii i dynamiky vypysuvannia elektronnykh retseptiv na antybiotyky ta yikh elektronnoho vidpusku v Ukraini ta u Lvivskii oblasti // *Farmats. zhurn.* – 2023. – T. 78, № 3. – S. 58–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.23.06>
56. PGEU (2016) PGEU eHealth Statement: Annex of Best Practices – URL: <https://pgeu.eu/en/policy/9:e-health.html>
57. PGEU (2017) Best Practice Paper on Antimicrobial Resistance – URL: <https://pgeu.eu/en/policy/6:antibiotic-resistance.html>
58. Nakaz MOZ Ukrainy vid 19.07.2005 r. № 360 «Pro zatverdzhennia Pravyl vypysuvannia retseptiv na likarski zasoby i medychni vyroby, Poriadku vidpusku likarskykh zasobiv i medychnykh vyrobiv z aptek ta yikhnikh strukturnykh pidrozdiliv, Instruksii pro poriadok zberihannia, obliku ta znyschennia retsepturnykh blankiv». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text>
59. Nakaz MOZ Ukrainy vid 18.04.2018 r. № 735 «Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19 lypnia 2005 roku № 360». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0502-18#Text>
60. Postanova KM Ukrainy vid 04.08.2023 r. № 809 «Pro vnesennia zmin do Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv)». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/809-2023-%D0%BF#Text>
61. *Šukalo A., Čatić T., Škrbo A. et al.* Mobile Pharmacies Throughout History // *Materia Socio Medica.* – 2021. – V. 33 (2). – P. 148–159. <https://doi.org/10.5455/msm.2021.33.148-159>

Надійшла до редакції 20 листопада 2023 р.
Прийнято до друку 11 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: olena.kryuvoviaz@untpi.edu.ua
(Кривов'яз О. В.)

З. В. ЮРИНЕЦЬ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9027-2349>), д-р екон. наук, проф.,
С. П. МОСКОВКО² (<https://orcid.org/0000-0003-3910-2672>), д-р мед. наук, проф.,
Н. І. ЗАРЕМБА³ (<https://orcid.org/0000-0001-8185-1752>), канд. фарм. наук, доцент,
М. Ю. ПРИЙМА⁴ (<https://orcid.org/0009-0006-2454-3757>),

З. С. МИСАК³ (<https://orcid.org/0000-0002-8468-9305>),

І. М. ГЕРАСИМОВИЧ³ (<https://orcid.org/0000-0002-9371-7689>)

¹ Львівський національний університет імені Івана Франка

² Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

³ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

⁴ ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», м. Київ

ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЕДАРАВОНУ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ В УКРАЇНІ

Ключові слова: гострий ішемічний інсульт, стандартна терапія, амбулаторна реабілітація, фармакоекономічний аналіз

АНОТАЦІЯ

Щороку в світі зростає кількість нових випадків інсультів. Більше ніж 62% усіх інсультів – це ішемічні інсульти. Ішемічний інсульт є серйозною медико-соціальною проблемою й однією з основних причин смерті та інвалідності в Україні та світі. Вагоме значення у фармакотерапії ішемічного інсульту має застосування лікарських засобів, основним завданням яких є збільшення схоронності нервової тканини.

Метою роботи було здійснення аналізу одержаних результатів обчислень показників ефективності витрат і впливу на бюджет під час застосування препарату Ксаврон® для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Україні.

Матеріали дослідження: нормативно-правове забезпечення України, науково-методичні вказівки щодо медичного застосування лікарських засобів, клінічні дослідження та відповідні рекомендації, аналітичні матеріали, дані щодо цін на лікарські препарати з агрегаторів лікарських засобів та електронної системи публічних закупівель, тарифи на медичні послуги згідно з програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Методи дослідження: аналіз витрат (метод «знизу вгору» та «дерево рішень»), аналіз «вартість–ефективність» та «вплив на бюджет», метод «площина ефективності витрат» і аналіз чутливості.

Встановлено, що метод лікування зі застосуванням препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією є менш витратним за більшої ефективності: показник «вартість–ефективність» для медичної терапії на основі Ксаврону® становить 84 639,24 грн, водночас для стандартної терапії – 88 340,62 грн.

Результати аналізу інкрементального показника ефективності (ICER) для лікування гострого ішемічного інсульту на основі Ксаврону® дорівнює 24 838,69 грн. Це вказує на те, що метод лікування зі застосуванням препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією є більш ефективним і менш витратним.

Проведений аналіз чутливості засвідчив стійкість фармакоекономічних розрахунків щодо зміни основних параметрів моделі.

Метод терапії на основі Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією є кращою стратегією з точки зору аналізу «вплив на бюджет». Він дає економію коштів із бюджету охорони здоров'я України 237 641 992,50 грн по всіх пацієнтах і додаткові витрати у сумі 6 804,10 грн для одного пацієнта.

Відповідно до результатів прогнозування, сума зекономлених коштів бюджету охорони здоров'я України на 2023–2027 рр. (5 років) на всіх пацієнтів становитиме 1 247 480 956,10 грн.

Впровадження запропонованих методів лікування дасть змогу поліпшити результати лікування пацієнтів з ішемічним інсультом, а також знизити соціальний і економічний тягар цього захворювання.

Z. V. YURYNETS ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-9027-2349>),
S. P. MOSKOVKO ² (<https://orcid.org/0000-0003-3910-2672>),
N. I. ZAREMBA ³ (<https://orcid.org/0000-0001-8185-1752>),
M. Y. PRYIMA ⁴ (<https://orcid.org/0009-0006-2454-3757>),
Z. S. MYSAK ³ (<https://orcid.org/0000-0002-8468-9305>),
I. M. GERASYMOVYCH ³ (<https://orcid.org/0000-0002-9371-7689>)

¹ Ivan Franko National University of Lviv

² National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

³ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

⁴ YURiA-PHARM LLC, Kyiv

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF EDARAVONE USAGE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE IN UKRAINE

Key words: acute ischemic stroke, standard therapy, outpatient rehabilitation, pharmaco-economic analysis

ABSTRACT

Every year, the number of new cases of strokes is increasing all over the world. More than 62% of all strokes are ischemic strokes. Ischemic stroke is a serious medical and social problem and one of the main causes of death and disability in Ukraine and around the world. The use of drugs, the main task of which is to increase the safety of nervous tissue, has the great importance in the pharmacotherapy of ischemic stroke.

The aim of the study was to analyze the results of cost-effectiveness calculations and the impact on the budget during the use of the drug Xavron® for the treatment of patients with acute ischemic stroke in Ukraine.

Research materials: regulatory and legal framework of Ukraine, scientific and methodological guidelines for the medical use of medicines, clinical trials and relevant recommendations, analytical materials, data on drug prices from drug aggregators and the electronic public procurement system, tariffs for medical services under the program of state guarantees of medical care for the population. Research methods: cost analysis (bottom-up and decision tree methods), cost-effectiveness and budget impact analysis, cost-effectiveness plane method, and sensitivity analysis.

It was established that the method of treatment using Xavron® in combination with standard therapy is less expensive and more effective: the «cost-effectiveness» indicator for medical therapy based on Xavron® amounted to UAH 84,639.24, while for standard therapy – UAH 88,340.62.

The results of the analysis of the incremental efficiency indicator (ICER) for the treatment of acute ischemic stroke based on Xavron® amounted to UAH 24,838.69. This indicates that the method of treatment using Xavron® in combination with standard therapy is more effective and less costly.

The conducted sensitivity analysis confirmed the stability of pharmaco-economic calculations regarding changes in the main parameters of the model.

The method of treatment using Xavron® in combination with standard therapy and inpatient rehabilitation is the best strategy in terms of budget impact analysis. It results in savings of UAH 237,641,992.50 from the Ukrainian healthcare budget for all patients and additional costs of UAH 6,804.10 per patient.

According to the results of the forecast, the amount of saved funds from the healthcare budget of Ukraine for 2023–2027 (5 years) for all patients will amount to UAH 1,247,480,956.10.

The implementation of the proposed methods of treatment will make it possible to improve the results of treatment of patients with ischemic stroke, as well as reduce the social and economic burden of this disease.

Вступ

Однією зі суттєвих соціально-медичних проблем в Україні, як і в світі загалом, є ішемічний інсульт.

Щороку в світі зростає кількість нових випадків інсультів [1]. Більше ніж 62% усіх інсультів – це ішемічні інсульти. Ішемічний інсульт може виникнути в будь-якому віці, однак є основною причиною смерті людей у віці від 65 років і старше [2]. Він також є однією з основних причин інвалідності у людей усіх вікових груп.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2020 р. у світі було зареєстровано 10,9 мільйона випадків ішемічного інсульту. З них 6,2 мільйона випадків закінчи-

лися смертю, а 4,7 мільйона випадків призвели до інвалідності. Глобальний інформаційний бюлетень з інсульту, опублікований у 2022 р., показує, що ризик розвитку інсульту протягом життя збільшився на 50% за останні 17 років, і зараз, за оцінками ВООЗ, 1 із 4 людей матиме інсульт протягом свого життя. З 1990 по 2019 рік захворюваність на інсульт зросла на 70%, смертність від інсульту – на 43%, поширеність інсульту – на 102%, а кількість років життя з поправкою на інвалідність (DALY) – на 143% [3].

Вагоме значення у фармакотерапії ішемічного інсульту має застосування лікарських засобів (ЛЗ), основним завданням яких є збільшення схоронності нервової тканини. Ці лікарські засоби діють за різними механізмами, але їхня загальна мета – захистити мозок від пошкодження і сприяти його відновленню.

Едаравон (Ксаврон®, ТОВ «Юрія-Фарм», Україна) – це український генеричний лікарський засіб, ідентичний до оригінального японського едаравону Радікат (Radicut®, Mitsubishi Tanabe Pharma), який використовують для лікування гострого ішемічного інсульту. За механізмом дії Ксаврон® є блокатором ішемічного каскаду. Він є антиоксидантом, який діє за двома основними механізмами [4]:

- нейтропротекція, тобто лікарський засіб, який здійснює захист клітин мозку від пошкодження, нейтралізуючи вільні радикали;
- антиоксидантна дія, зокрема зменшення кількості вільних радикалів, які можуть пошкодити клітини мозку.

Аналіз ефективності витрат та оцінка якості медичної допомоги постають важливими завданнями сучасної системи охорони здоров'я [1, 5]. Таким чином, актуальним і затребуваним завданням є проведення аналізу й обчислення показників ефективності витрат і впливу на бюджет застосування Ксаврону® в процесі терапії гострого періоду ішемічного інсульту.

Метою роботи було здійснення аналізу одержаних результатів обчислень показників ефективності витрат і впливу на бюджет під час застосування препарату Ксаврон® для лікування пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Для здійснення фармакоеконічного дослідження було використано нормативно-правове забезпечення України, науково-методичні вказівки щодо медичного застосування лікарських засобів, клінічні дослідження та відповідні рекомендації, аналітичні матеріали, дані щодо цін на лікарські препарати з агрегаторів лікарських засобів та електронної системи публічних закупівель, тарифи на медичні послуги згідно з програмою державних гарантій медичного обслуговування населення. Підґрунтям для встановлення цін на лікарські засоби була інформація щодо тарифів програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 р. [8], інформація з Реєстру оптово-відпускних цін станом на 18.08.2023 р. [9], а також ціни на ЛЗ із агрегаторів лікарських засобів (онлайн-сервіси пошуку ліків) [10]. Основні ресурси та посилання на джерела наведено по тексту.

Сформульована мета дослідження та результати обчислення індикаторів ефективності були одержані завдяки обчисленню показника загальних витрат, використанню аналізу витрат із реалізацією методу «знизу вгору» та «дерево рішень», фармакоеконічного аналізу «вартість–ефективність» та «вплив на бюджет», методу «площина ефективності витрат» та аналізу чутливості.

Обчислення показника загальних витрат виконано за формулою [6]:

$$Пзв = DC + IC,$$

де DC – прямі витрати;

ІС – непрямі витрати.

Метод «знизу вверх» – це метод аналізу витрат, який починається з визначення витрат на окремі операції або послуги, а потім узагальнює ці витрати для визначення загальних витрат. Метод «дерево рішень» як метод аналізу витрат використовують для ухвалення рішень у ситуаціях, коли існує кілька варіантів і кожен варіант має свої наслідки, він дає змогу оцінити витрати, ризики, пов'язані з різними рішеннями.

Аналіз «вартість–ефективність» оцінює ефективність медичної технології порівняно з її вартістю, дає можливість порівняти різні медичні технології та визначити, яка з них є найбільш ефективною з точки зору вартості. Аналіз «вплив на бюджет» оцінює вплив медичної технології на бюджет системи охорони здоров'я та вимірює, як зміняться витрати системи охорони здоров'я в результаті впровадження медичної технології.

Метод «площина ефективності витрат» застосовують для порівняння ефективності та вартості різних медичних технологій. Цей метод дає змогу побачити, як змінюються ефективність та вартість медичних технологій за різних рівнів витрат. Аналіз чутливості використовують для оцінки того, як зміна одного або декількох параметрів фармакоеконічного аналізу може вплинути на результати аналізу. Аналіз чутливості здійснюють шляхом зміни одного або декількох параметрів аналізу і повторного виконання аналізу. Потім результати оригінального аналізу порівнюють із результатами повторного аналізу, щоб визначити, як зміни параметрів вплинули на результати.

Результати дослідження та обговорення

Показник загальних витрат (Пзв) було використано для встановлення порівняльної вартості:

- застосування Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією, порівнюючи з використанням лише стандартної терапії;
- застосування Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією та амбулаторною реабілітацією, порівнюючи з використанням лише стандартної терапії й амбулаторної реабілітації;
- застосування Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією, порівнюючи з використанням лише стандартної терапії та стаціонарної реабілітації.

Прямі витрати у процесі аналізування витрат включають такі види медичних витрат:

- вартість курсу терапії лікарськими засобами у випадку застосування технології для поліпшення рівня охорони здоров'я;
- вартість використаних медичних виробів (МВ), які потрібні з метою проведення курсу терапії лікарськими засобами;
- вартість проведення стандартної терапії, враховуючи стандартні тарифи, які необхідні на пролікований випадок і визначені Національною службою здоров'я України (НСЗУ);
- вартість стаціонарної й амбулаторної реабілітації, яку розраховано відповідно до стандартних тарифів на один пролікований випадок, що визначені НСЗУ;
- вартість стандартних тарифів НСЗУ передбачає і вартість діагностичних тестів, тому не потребувала додаткових розрахунків;
- вартість проведення лікування побічних реакцій (ПР) не обчислювалась, позаяк відповідно до результатів клінічного аналізу не встановлено відмінностей безпеки між технологіями, які порівнювали, чи додаткового виду ризику щодо появи побічних реакцій від деяких компонентів складу пропонованої технології [7].

Непрямі витрати у процесі аналізування витрат включають:

- розмір допомоги за тимчасової втрати працездатності;
- розмір невиробленого ВВП за рік.

Обчислення прямих медичних витрат для трьох варіантів терапії було виконано на підставі інструкції щодо медичного застосування лікарських засобів і клінічних пропозицій, враховуючи загальнопоширену клінічну практику. Вартість препарату Ксаврон® наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Вартість препарату Ксаврон®

Назва препарату	Дозування та виробник	Ціна, грн
Ксаврон®, розчин для ін'єкцій в ампулах	Ксаврон® по 1,5 мг/мл по 20 мл № 10 (5×2) в ампулі, ТЗОВ «Юрія-Фарм», Україна	3 009,55

Згідно з інструкцією щодо медичного використання, дозування та тривалість курсу лікування медикаментом Ксаврон® визначає лікуючий лікар. Процедура застосування препарату Ксаврон® передбачає внутрішньовенне його введення по 30 мг двічі на добу. Тривалість введення (відповідно до інструкції рекомендується тривалість 10–14 діб) була обмежена часом перебування пацієнта у відділенні та моментом виписки, коли, на думку лікаря, прийшов момент достатньої клінічної стабілізації і можливий перехід до ранньої реабілітації. Зазвичай, термін введення препарату Ксаврон® становив у середньому 10 діб [7].

Для застосування препарату Ксаврон® необхідний ще такий лікарський засіб, як натрію хлорид. Сюди ще входить використання одноразової системи для вливання інфузійних розчинів, пов'язки пластирної для фіксації канюль, рукавичок медичних оглядових нестерильних, серветки спиртової для оброблення поверхні шкіри перед ін'єкцією. Для встановлення вартості зазначеного лікарського засобу та медичних виробів здійснено пошук цін в онлайн-сервісах пошуку ліків [10] та електронній системі публічних закупівель ProZorro [11].

Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією на один курс лікування наведено в табл. 2.

Аналізування прямих витрат, що необхідні на один курс застосування препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією у пацієнтів, засвідчує, що сума прямих витрат становить 30 190,68 грн.

Вартість стандартної терапії одного пролікованого випадку ішемічного інсульту визначається сумою відшкодування за тарифами НСЗУ на 2023 р. [8]. Залежно від виду медичних послуг, що будуть включені в терапію пацієнта, встановлено три відповідні тарифи: 14 952,00 грн, 62 565,00 грн або 131 472,00 грн. Позаяк специфіка надання медичних послуг та їхня вартість мають суттєву різницю, ухвалено рішення використовувати середньозважену вартість одного пролікованого випадку ішемічного інсульту за 2022 р. Згідно з даними аналітичних панелей НСЗУ [12], у 2022 р. серед населення України проліковано 128 862 нових випадків ішемічного інсульту на загальну суму 3 013 641 301,00 грн. Вартість одного пролікованого випадку відповідно становить 23 386,58 грн. Індексацию вартості тарифів не застосовували, так як вартість тарифів на лікування ішемічного інсульту в 2022 р. ідентична вартості тарифів на лікування ішемічного інсульту в 2023 р. [13].

**Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні
зі стандартною терапією на один курс лікування**

Назва лікарського засобу та форма випуску	Кількість одиниць ЛЗ в упаковці, шт.	Вартість за упаковку, грн	Вартість за одиницю ЛЗ, грн	Потрібна кількість одиниць ЛЗ на один прийом, шт.	Кількість застосувань на одну добу	Вартість за добу дозу, грн	Кількість днів використання впродовж курсу, дів	Вартість на один курс лікування, грн
Ксаврон®, розчин для ін'єкцій в ампулах	10	3 009,55	300,955	1	2	601,91	10	6 019,10
Натрію хлориду, 0,9%, 100 мл	1	13,27	13,27	1	2	26,54	10	265,40
Одноразова інфузійна система MP MedPlast (2В (ПР))	1	9,40	9,40	1	2	18,80	10	188,00
Пов'язка пластирна Cosmopor I.V. для фіксації канюль, 6 см × 8 см, 50 штук	50	548,50	10,97	1	2	21,94	10	219,40
Рукавички оглядові MP MedPlast латексні без пудри нестерильні, розмір М, пара, розмір S–M–L	1	5,25	5,25	1	2	10,50	10	105,00
Серветка спиртова для оброблення поверхні шкіри перед ін'єкцією (30 мм×60 мм, № 100)	100	36,00	0,36	1	2	0,72	10	7,20
Вартість використання Ксаврону								6 804,10
Вартість стандартної терапії								23 386,58
Разом								30 190,68

Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією й амбулаторною реабілітацією на один курс лікування подано в табл. 3.

Аналізування прямих витрат, що необхідні на один курс застосування препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією та амбулаторною реабілітацією у пацієнтів, підтверджує, що сума прямих витрат становить 41 010,68 грн. Вартість амбулаторної реабілітації одного пролікованого випадку ішемічного інсульту визначається сумою відшкодування за тарифами НСЗУ на 2023 р. і становить 10 820,00 грн [8]. Водночас вартість стандартної терапії та амбулаторної реабілітації становить 34 206,58 грн.

**Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні
зі стандартною терапією та амбулаторною реабілітацією на один курс
лікування**

Варіанти лікування	Ціна, грн
Вартість використання Ксаврону	6 804,10
Вартість стандартної терапії	23 386,58
Вартість амбулаторної реабілітації	10 820,00
Разом	41 010,68

Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією на один курс лікування наведено в табл. 4.

**Розрахунок вартості використання препарату Ксаврон® у поєднанні
зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією на один курс
лікування**

Варіанти лікування	Ціна, грн
Вартість використання Ксаврону	6 804,10
Вартість стандартної терапії	23 386,58
Вартість стаціонарної реабілітації	19 769,00
Разом	49 959,68

Аналізування прямих витрат, що необхідні на один курс застосування препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією у пацієнтів, свідчить, що сума прямих витрат становить 49 959,68 грн. Вартість стаціонарної реабілітації одного пролікованого випадку ішемічного інсульту визначається сумою відшкодування за тарифами НСЗУ на 2023 р. і становить 19 769,00 грн [8]. Водночас вартість стандартної терапії та стаціонарної реабілітації становить 43 155,58 грн.

Для поліпшення візуального сприйняття, на рис. 1 наведено графічне представлення структури витрат за методом лікування на основі використання препарату Ксаврон® та за стандартною терапією. Дані отримано на підставі аналізу витрат зі застосуванням методу «знизу вверху».

Щоб урахувати клінічну ефективність представлених порівнюваних технологій і провести оцінювання реального економічного впливу від реалізованої нової технології, було здійснено аналізування витрат на підставі непараметричної моделі «дерево рішень». Цю модель сформовано для лікування пацієнтів впродовж 10 та 90 днів після випадку ішемічного інсульту, беручи до уваги імовірність проходження курсу амбулаторної чи стаціонарної реабілітації (рис. 2).

Відповідно до непараметричної моделі «дерево рішень», після 10-го дня від початку розвитку ішемічного інсульту, пацієнта можуть виписати зі стаціонару у відновленому стані (повне відновлення), або в необхідності продовження терапії до 90 днів у таких варіантах: стандартна терапія й амбулаторна реабілітація або стандартна терапія та стаціонарна реабілітація.

У подальших розрахунках було використано такий алгоритм – брали до уваги тих пацієнтів, які залишилися живими після виписки; від кількості цих пацієнтів обчислювати відсоток для 90-го дня; ті пацієнти, що мали 6 балів (смерть) були включені до стаціонарної реабілітації.

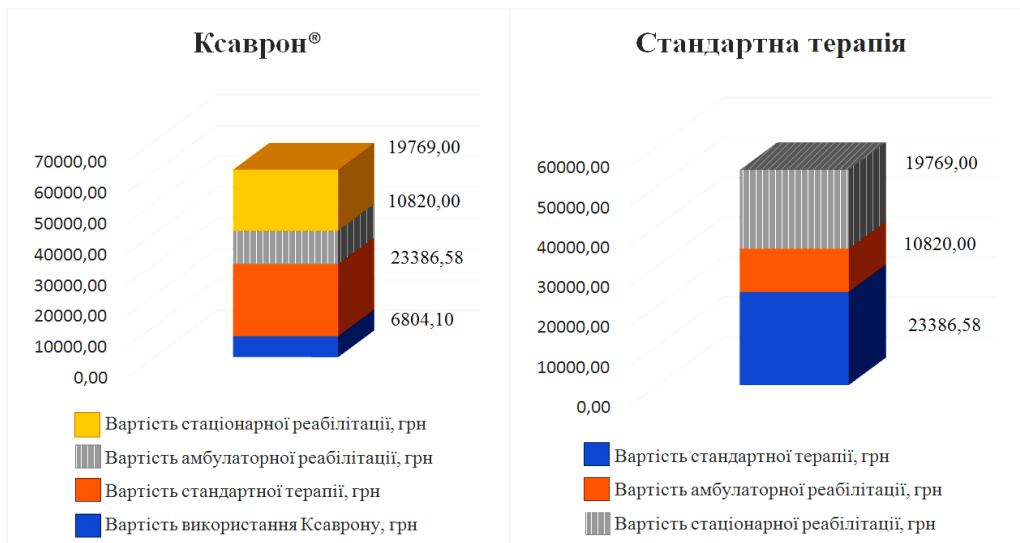


Рис. 1. Структуризація витрат відповідно до результатів аналізу витрат зі застосуванням методу «знижу зверху»

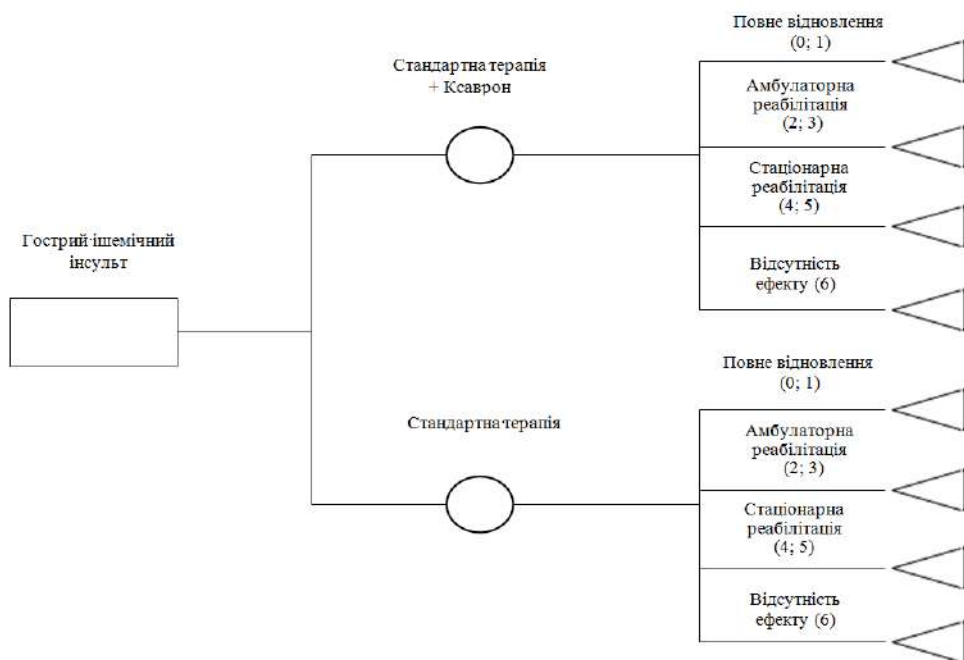


Рис. 2. «Дерево рішень» для проведення двох варіантів терапій

Розподіл кількості пацієнтів відповідно до шкали mRS 90 (90-й день від початку хвороби) наведено у табл. 5.

Непрямі витрати, які враховуються під час розрахунків, наведено в табл. 6.

За результатами проведених розрахунків аналізу в контексті моделі «дерево рішення» загальні витрати під час застосування Ксаврону® у різних комбінаціях та стандартної терапії на одного пацієнта та всіх пацієнтів наведено у табл. 7.

Розподіл кількості пацієнтів відповідно до шкали mRS 90

№	Інтерпретація результатів за mRS	Стандартна терапія + Ксаврон (кількість пацієнтів у %)	Стандартна терапія + Ксаврон (кількість пацієнтів, осіб)	Стандартна терапія (кількість пацієнтів у %)	Стандартна терапія (кількість пацієнтів, осіб)
1	0–1	42,91	242	33,41	141
2	2–3	43,26	244	45,73	193
3	4–5	3	78	20,85	88
4	Разом виписані живими після стаціонарного лікування	100	564	100	422

Таблиця 6

Непрямі витрати для проведення розрахунків

Непрямі витрати	За 1 день	За 10 днів	За 90 днів
Розмір допомоги по тимчасовій втраті працездатності (станом на січень 2023 р.), грн	220,11	2 201,10	19 809,90
Розмір невиробленого ВВП за 2022 р (ВВП за рік на одну особу/кількість роб. днів), грн	490,86	3 926,92	31 906,22
Загалом	–	6 128,02	51 716,12

Таблиця 7

Аналіз витрат згідно з розрахунками в контексті моделі «дерево рішення»

Стан	Вартість на одного пацієнта, грн	Кількість пацієнтів, осіб	Вартість для всіх пацієнтів, грн
Стандартна терапія + Ксаврон			
Повне відновлення	30 190,68	242	7 306 144,56
Непрямі витрати	6 128,02		1 482 980,80
<i>Загалом</i>	36 318,70		8 789 125,36
Стандартна терапія + Ксаврон + амбулаторна реабілітація			
Повне відновлення	41 010,68	244	10 006 605,92
Непрямі витрати	51 716,12		12 618 734,19
<i>Загалом</i>	92 726,80		22 625 340,11
Стандартна терапія + Ксаврон + стаціонарна реабілітація			
Повне відновлення	49 959,68	78	3 896 855,04
Непрямі витрати	51 716,12		4 033 857,65
<i>Загалом</i>	101 675,80		7 930 712,69
Стандартна терапія			
Повне відновлення	23 386,58	141	3 297 507,78
Непрямі витрати	6 128,02		864 050,7981
<i>Загалом</i>	29 514,60		4 161 558,58
Стандартна терапія + амбулаторна реабілітація			
Повне відновлення	34 206,58	193	6 601 869,94
Непрямі витрати	51 716,12		9 981 211,88
<i>Загалом</i>	85 922,70		16 583 081,82
Стандартна терапія + стаціонарна реабілітація			
Повне відновлення	43 155,58	88	3 797 691,04
Непрямі витрати	51 716,12		4 551 018,89
<i>Загалом</i>	94 871,70		8 348 709,93

Відповідно до проведених розрахунків, під час використання Ксаврону® за повного відновлення ефективність становила 42,91%, водночас ефективність стандартної терапії – 33,41%.

Відповідно до фармакоеконічного аналізу із використанням методу «вартість–ефективність», виконано обчислення коефіцієнта ефективності витрат (CER) та інкрементального коефіцієнта ефективності витрат ICER для всіх варіантів лікування, який характеризує додаткову суму витрат за додаткову одиницю ефективності (табл. 8).

Таблиця 8

Результати обчислень на основі аналізу «вартість–ефективність»

Показник	Стандартна терапія і Ксаврон®	Стандартна терапія
Загальні витрати, грн	36 318,70	29 514,60
Ефективність, %	42,91	33,41
CER, грн	84 639,24	88 340,62
Різниця витрат, грн	6 804,10	–
Різниця ефективності, %	9,50	–
ICER, грн	71 622,11	–

З позиції методу «витрати–ефективність» фармакоеконічного аналізу діагностична технологія може бути визнана: «суворо кращою», «затратно-ефективною» та «неефективною» [6].

Відповідно до проведених математичних обчислень, коефіцієнт ефективності витрат CER у разі застосування методу лікування «Стандартна терапія + Ксаврон®» майже вдвічі є нижчим за відповідний методу «Стандартна терапія». Технологія лікування на основі заявленого лікарського засобу є затратно-ефективною з точки зору «витрати–ефективність», оскільки переважають високі витрати, але йому характерна і вища ефективність, тобто показник CER характеризується меншим значенням. А розрахований інкрементальний показник ефективності витрат ICER показав, що для досягнення однієї додаткової одиниці ефективності за умови застосування методу лікування «Стандартна терапія + Ксаврон®» у порівнянні з методом «Стандартна терапія» є більш ефективною на 71 622,11 грн.

Авторами було застосовано метод «площина ефективності витрат», що віддзеркалює поріг платоспроможності та відображає різницю поміж описаними вище витратами та результатами використання двох досліджуваних методів лікування ішемічного інсульту згідно з рекомендаціями «Порядку проведення державної оцінки медичних технологій» [14]. Витрати для впровадження методичної технології вважаються ефективними, якщо показник ефективності витрат (ICER) перебуває в межах 1–3 ВВП на душу населення [15].

Дані для реалізації методу «площина ефективності витрат» [16] та побудована «площина ефективності витрат» у випадку використання Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією, порівнюючи зі застосуванням лише стандартної терапії, наведено відповідно у табл. 9 та на рис. 3.

Таблиця 9

Дані для реалізації методу «площина ефективності витрат»

Показник	Результат, грн
1 ВВП на душу населення у 2022 році	126 152,30
3 ВВП на душу населення у 2022 році	378 456,90
ICER	71 622,11
Співзалежність $\frac{\text{ICER}}{1 \text{ ВВП}}$	0,57
Співзалежність $\frac{\text{ICER}}{3 \text{ ВВП}}$	0,19

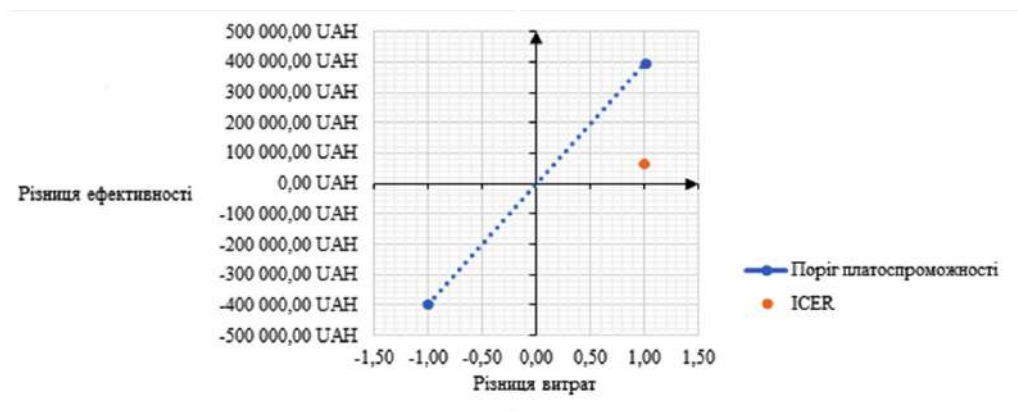


Рис. 3. Відображення «площини ефективності витрат» у випадку використання Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією, порівнюючи зі застосуванням лише стандартної терапії

Для виявлення зміни різних чинників, що впливають на чутливість результатів моделювання, застосовано метод – аналіз чутливості (однофакторний). Аналіз чутливості є методом оцінювання найбільшого впливу змін основних параметрів моделі на результати розрахунків за фармакоекономічним аналізом. Аналіз чутливості було проведено для індикатора ICER. З метою покращеного візуального представлення результати обчислень зображено на рис. 4 завдяки діаграмі «Торнадо».



Рис. 4. Діаграма «Торнадо» для зображення аналізу чутливості індикатора ICER

Ключовим маркером методу «аналіз чутливості» є виявлення стійкості фармакоекономічних розрахунків до зміни основних параметрів моделі. Це означає, що результати розрахунків не змінюються суттєво під час зміни значень цих параметрів, а, отже, висновки дослідження є надійними і не залежать від випадкових змін значень основних параметрів моделі.

Здійснений аналіз чутливості засвідчив стійкість фармакоекономічних розрахунків щодо зміни основних параметрів моделі, а саме: тривалості медичної терапії, вартості Ксаврону та додаткових медичних виробів, ефективності Ксаврону,

вартості стандартної терапії, непрямих витрат на період терапії. Отже, технологія лікування на основі заявленого лікарського засобу залишається затратно-ефективною з точки зору аналізу чутливості.

Для аналізу впливу на бюджет було використано методи лікування «Стандартна терапія + Ксаврон® + стаціонарна реабілітація» та «Стандартна терапія + стаціонарна реабілітація». Окрім того, застосовано прогнозні дані по кількості пацієнтів в Україні у 2023–2027 рр. (табл. 10), які наведено у праці [13] із розбивкою пацієнтів відповідно до шкали mRS 90.

Таблиця 10

Прогнозована кількість випадків ішемічного інсульту за період 2023–2027 рр. [12]

Рік	Кількість випадків, <i>n</i>
2023	113 707
2024	116 543
2025	119 379
2026	122 215
2027	125 051

Наприклад, у праці [13] прогнозна кількість пацієнтів на 2023 р. становила 113 707. Тоді, використовуючи відсоткове співвідношення розподілу кількості пацієнтів відповідно до шкали mRS 90, що наведено у табл. 5, прогнозована кількість пацієнтів, яку необхідно буде пролікувати за методом «Стандартна терапія + Ксаврон® + стаціонарна реабілітація» становитиме 15 715, а прогнозована кількість пацієнтів, яку потрібно буде пролікувати за методом «Стандартна терапія + стаціонарна реабілітація» – 23 711.

Результати аналізу впливу на бюджет подано у табл. 11.

Таблиця 11

Аналіз впливу на бюджет

Показник	Стандартна терапія + Ксаврон® + стаціонарна реабілітація	Стандартна терапія + стаціонарна реабілітація
Кількість пацієнтів в Україні у 2023 р. (прогнозні дані), осіб	15 715	23 711
Середні витрати на одного пацієнта, грн	101 675,80	94 871,70
Середні витрати на цільову когорту пацієнтів, грн	1 598 896 362,00	2 249 542 085,00
Середня тривалість курсу лікування, діб	90	90
Очікувана кількість повторюваних курсів лікування	1	1
Передбачуваний щорічний вплив на бюджет охорони здоров'я України, грн (на одного пацієнта)	49 959,68	43 155,58
Передбачуваний щорічний вплив на бюджет охорони здоров'я України, грн (по всіх пацієнтах)	785 637 758,90	1 023 279 751,00
Економія коштів бюджету охорони здоров'я України (на одного пацієнта), грн	-6 804,10	–
Економія коштів бюджету охорони здоров'я України (на всіх пацієнтів), грн	237 641 992,50	–

Відповідно до здійсненого прогнозування впливу методу терапії «Стандартна терапія + Ксаврон® + стаціонарна реабілітація» на бюджет, він є кращою стратегією, оскільки економія коштів із бюджету охорони здоров'я України становитиме 237 641 992,50 грн по всіх пацієнтах і додаткові витрати – у сумі 6 804,10 грн для одного пацієнта.

Прогнозування впливу методу лікування «Стандартна терапія + Ксаврон + стаціонарна реабілітація» на бюджет на 2023–2027 рр. подано в табл. 12.

Таблиця 12

Прогнозування впливу методу лікування «Стандартна терапія + Ксаврон + стаціонарна реабілітація» на бюджет на 2023–2027 рр.

Показники	2023	2024	2025	2026	2027
Кількість пацієнтів, осіб	15 725	16 118	16 510	16 902	17 294
Економія коштів бюджету охорони здоров'я України (на всіх пацієнтів), грн	237 641 992,50	243 569 092,00	249 496 191,00	255 423 290,60	261 350 390,00
Вартість запропонованого методу лікування на 2023–2027 рр. (за 5 років), грн	1 247 480 956,10				

Відповідно до результатів прогнозування, вартість запропонованого методу лікування «Стандартна терапія + Ксаврон + стаціонарна реабілітація» на 2023–2027 рр. (за 5 років), тобто сума зекономлених коштів бюджету охорони здоров'я України на всіх пацієнтів становитиме 1 247 480 956,10 грн.

Впровадження запропонованих методів лікування дасть змогу поліпшити результати лікування, знизити соціальний і економічний тягар цього захворювання.

Висновки

1. Аналіз прямих і непрямих витрат, що необхідні на один курс застосування препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією у пацієнтів з ішемічним інсультом, засвідчує, що сума прямих витрат становить 30 190,68 грн та непрямих витрат – 36 318,70 грн на 1 особу. Водночас прямі і непрямі витрати на проведення лише стандартної терапії становлять 23 386,58 грн та 29 514,60 грн на 1 особу відповідно.

2. Відповідно до принципів здійснення фармакоеконічного аналізу зі врахуванням методу «вартість–ефективність» авторами обчислено показник «вартість–ефективність», який для медичної терапії на основі Ксаврону® становить 84 639,24 грн, водночас для стандартної терапії – 88 340,62 грн. Така ситуація свідчить, що метод лікування зі застосуванням препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією є менш витратним за більшої ефективності.

3. Згідно з результатами аналізу, показник ICER (інкрементальний показник ефективності) для лікування гострого ішемічного інсульту на основі Ксаврону® дорівнює 24 838,69 грн. Це вказує на те, що метод лікування зі застосуванням препарату Ксаврон® у поєднанні зі стандартною терапією є більш ефективним і менш витратним. Взаємовідношення порогу «готовності платити» та обчисленого значення індикатора ICER, яке зображено на площині ефективності витрат, свідчить, що запропонований метод лікування є економічно ефективним для лікування гострого ішемічного інсульту, а відносно ступеня ефективності витрат – перебуває

у рамках порогу готовності платити, враховуючи перспективи бюджету охорони здоров'я України.

4. Здійснений аналіз чутливості засвідчив стійкість фармакоекономічних розрахунків щодо зміни основних параметрів моделі, а саме: тривалості медичної терапії, вартості Ксаврону® та додаткових медичних виробів, ефективності Ксаврону®, вартості стандартної терапії, непрямих витрат на період терапії. Це означає, що результати розрахунків не змінюються суттєво під час зміни значень цих параметрів, а, отже, висновки дослідження є надійними і не залежать від випадкових змін значень основних параметрів моделі.

5. Метод терапії на основі Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією є кращою стратегією з точки зору аналізу «вплив на бюджет» – економія коштів із бюджету охорони здоров'я України 237 641 992,50 грн по всіх пацієнтах і додаткові витрати у сумі 6 804,10 грн для одного пацієнта.

6. Відповідно до результатів прогнозування, вартість запропонованого методу лікування на основі Ксаврону® у поєднанні зі стандартною терапією та стаціонарною реабілітацією на 2023–2027 рр. (5 років), тобто сума зекономлених коштів бюджету охорони здоров'я України на всіх пацієнтів становитиме 1 247 480 956,10 грн.

Список використаної літератури

1. Юринець З. В., Юринець Р. В., Петрух О. А. Система державного регулювання інноваційного розвитку сфери охорони здоров'я України // Науковий вісник ІФНТУНГ. Серія: Економіка та управління в нафтовій і газовій промисловості. – 2019. – № 1 (19). – С. 180–186. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvifnunge_2019_1_19
2. Global Stroke Fact Sheet 2022. World Stroke Organization (WSO), 2022. – URL: https://www.worldstroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf
3. World Stroke Day 2022. World Health Organization, 2022. – URL: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022>
4. Ксаврон (Xavron). Офіційний сайт ТОВ «ЮРІЯ-ФАРМ», 2023. – URL: <https://xavron.com.ua/faq-stroke/>
5. Zimenkovsky A., Gutor T., Lesniak O. Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise «Lviv Clinical Emergency Hospital») // Acta Medica Leopoliensia. – 2021. – V. 27 (1–2). – P. 83–100. <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.083>
6. Заліська О. М. Фармакоекономіка: теорія і практика // Фармац. журн. – 2000. – № 2. – С. 10–16.
7. Московко С. П., Кириченко О. В., Руденко Г. С. Остаточна оцінка результатів дослідження СТИКс (Супутня Терапія Інсульту Ксавроном) // Міжнар. неврол. журн. – 2021. – Т. 17. – № 5. <http://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519>
8. Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2023 році. Постанова Кабінету Міністрів України від 27.12.2022 р. № 1464. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-п#Text>
9. Про декларування зміни оптово-відпускних цін на лікарські засоби станом на 18 серпня 2023 року. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.08.2023 р. № 1507. – URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknih-cin-na-likarski-zasobi>
10. Ціни на ЛЗ в агрегаторів лікарських засобів (онлайн-сервісах пошуку ліків). – URL: <https://tabletki.ua>
11. Електронна система публічних закупівель Prozorro. – URL: <https://prozorro.gov.ua>
12. Аналітичні панелі Національної служби здоров'я України. – URL: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard>
13. Костюк І., Міщенко Т., Шалабін С. Фармакоекономічний аналіз застосування комбінацій комплексних сполук електролітів із цитиколіном у лікуванні пацієнтів з гострим ішемічним інсультом в Україні // Фармац. журн. – 2023. – Т. 78, № 4. – С. 62–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.06>
14. Про затвердження Порядку проведення державної оцінки медичних технологій. Постанова Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 р. № 1300. – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf

15. Настанова «Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів». Стандарт МОЗУ 42-9.1:2021. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2021. – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf

16. Валовий внутрішній продукт (ВВП) в Україні 2022 році. Мінфін, 2023. – URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/economy/gdp/>

References

1. *Yurynets Z. V., Yurynets R. V., Petrukh O. A.* Systema derzhavnoho rehuliuвання innovatsiinoho rozvytku sfery okhorony zdorovia Ukrainy // *Naukovyi visnyk IFNTUNH.* – 2019. – № 1 (19). – P. 180–186. – URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/nvifnunge_2019_1_19
2. Global Stroke Fact Sheet 2022. World Stroke Organization (WSO). – URL: https://www.worldstroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf
3. World Stroke Day 2022. World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/srilanka/news/detail/29-10-2022-world-stroke-day-2022>
4. Ksavron (Xavron). Ofitsiyniy sait TOV «YURIA-FARM», 2023. – URL: <https://xavron.com.ua/faq-stroke/>
5. *Zimenkovsky A., Gutor T., Lesniak O.* Quality assessment of medical care according to data of annual reports (as exemplified by Urology Department of Municipal Non-profit Enterprise «Lviv Clinical Emergency Hospital») // *Acta Medica Leopoliensia.* 2021. – № 27(1–2). – P. 83–100. <https://doi.org/10.25040/aml2021.01-02.083>
6. *Zaliska O. M.* Farmakoeconomika: teoriia i praktyka // *Farmats. zhurn.* – 2000. – № 2. – P. 10–16.
7. *Moskovko S. P., Kyrychenko O. V., Rudenko H. S.* Ostatochna otsinka rezultativ doslidzhennia STIKS (Sputnia Terapiia Insultu Ksavronom) // *Mizhnar. nevrolog. zhurn.* – 2021. – V. 17, № 5. <http://doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519>
8. Deiyaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia u 2023 rotsi. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27.12.2022 r. № 1464. – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1464-2022-p#Text>
9. Pro deklaruvannia zmin optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby stanom na 18 serpnia 2023 roku. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 22.08.2023 r. № 1507. – URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpusknykh-cin-na-likarski-zasobi>
10. Tsiny na LZ v ahrehatorakh likarskykh zasobiv (onlain-servisakh poshuku likiv). – URL: <https://tabletki.ua>
11. Elektronna systema publichnykh zakupivel Prozorro. – URL: <https://prozorro.gov.ua>
12. Analychni paneli Natsionalnoi sluzhby zdorovia Ukrainy. – URL: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard>
13. *Kostiuk I. A., Mishchenko T. S., Shalabin Y. E.* Farmakoeconomichnyi analiz zastosuvannia kombinatsii kompleksnykh spoluk elektrolitiv iz tsytokolinom u chysli zaznachenykh z hostryim ishemicnym insultom v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2023. – T. 78, № 4. – P. 62–79. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.23.06>
14. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 23.12.2020 r. № 1300. – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf
15. Nastanova «Derzhavna otsinka medychnykh tekhnolohii dlia likarskykh zasobiv». Standart MOZU 42-9.1:2021. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. 2021. – URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/omt/Attitude_v1.pdf
16. Valovy vnutrishnii produkt (VVP) v Ukraini 2022 rik. Minfin. 2023. – URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/economy/gdp/>

Надійшла до редакції 4 листопада 2023 р.

Прийнято до друку 1 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: zogupa_uir@ukr.net

(Юринець З. В.)

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 547, 615.1, 547.9; 577.1, 615.012:547.789:547.642

DOI: 10.32352/0367-3057.6.23.05

О. В. КЛЕНІНА (<https://orcid.org/0000-0002-8946-3698>), канд. фарм. наук, доцент,

Т. І. ЧАБАН (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>), канд. фарм. наук, доцент

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВИКОРИСТАННЯ БАЗ ДАНИХ ХЕМОІНФОРМАТИКИ ТА БІОІНФОРМАТИКИ У ПРОЦЕСАХ КОМП'ЮТЕРНОГО КОНСТРУЮВАННЯ ЛІКІВ (огляд)

Ключові слова: комп'ютерне конструювання ліків, база даних, раціональне конструювання ліків, ідентифікація мішені, хемоінформатика, біоінформатика

АНОТАЦІЯ

Впровадження методів комп'ютерного моделювання у процес розроблення лікарських засобів (computer-aided drug discovery – CADD) дає змогу мінімізувати час та вартість створення нових біологічно активних речовин порівнюючи з традиційними експериментальними підходами. Процес *in silico* розроблення ліків включає ідентифікацію біологічних мішеней для потенційних лікарських засобів та створення комбінаторних бібліотек низькомолекулярних сполук із подальшим проведенням їх віртуального скринінгу до обраних макромолекул. Такий підхід є можливим за наявності інформації про тривимірні хімічні структури лігандів та біомолекул. У цьому контексті бази даних хемоінформатики та біоінформатики є високоефективними ресурсами для використання на різних етапах процесу раціонального конструювання ліків.

Метою цього огляду став розгляд основних підходів у разі застосування методів молекулярного моделювання у процесі раціонального конструювання ліків, а також аналіз та узагальнення інформації про сучасні бази хемоінформатики та біоінформатики, які є у вільному доступі та широко використовуються на всіх етапах пошуку і розроблення потенційних лікарських засобів.

У роботі використано комплекс загальнонаукових методів пошуку та систематизації джерел літератури, аналіз та порівняння інформації з різних джерел, узагальнення зі зазначенням тенденцій розвитку, виділення нових та перспективних напрямів досліджень.

В огляді охарактеризовано основні сучасні хемоінформатичні та біоінформатичні бази даних, які є у вільному доступі. Ці інформаційні ресурси широко використовуються для проведення ліганд-орієнтованого та рецептор-орієнтованого віртуального скринінгу, що є основними підходами у процесі комп'ютерного конструювання ліків.

Успіхи у розвитку органічного синтезу та високопродуктивного скринінгу, експериментальної біології, хімії та медицини, а також розроблення і запровадження нових підходів та інструментів хемоінформатики та біоінформатики, технологій обробки великих даних (Big Data) та досягнень інформаційних технологій створили підґрунтя для розроблення та швидкого наповнення високоефективних і структурованих баз даних. Ресурси баз даних хемоінформатики та біоінформатики, які є у вільному доступі, широко використовуються у процесах *in silico* розроблення та удосконалення потенційних лікарських засобів.

О. В. KLENINA (<https://orcid.org/0000-0002-8946-3698>),

Т. І. CHABAN (<https://orcid.org/0000-0003-0618-275X>)

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv

USE OF CHEMOINFORMATICS AND BIOINFORMATICS DATABASES IN THE PROCESSES OF COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN (Review)

Key words: computer-aided drug design, database, rational drug design, target identification, chemoinformatics, bioinformatics

ABSTRACT

The introduction of molecular modeling methods into the computer-aided drug discovery (CADD) process allows to minimize the time and costs for construction and development of new biologically active

© О. В. Кленіна, Т. І. Чабан, 2023

substances in comparison with traditional experimental approaches. *In silico* drug development process includes the identification of potential biological targets for drug candidates and the combinatorial libraries creation of low molecular weight compounds followed by their virtual screening to selected macromolecules. This approach becomes possible due to the availability of information about the three-dimensional chemical structures of ligands and biomolecules. In this context, freely available chemoinformatics and bioinformatics databases are the highly effective resources for use at various stages of the rational drug design process.

The aim of this review was to consider the main approaches towards the application of molecular modeling methods in the process of rational drug discovery, as well as to analyse and summarize information concerning modern chemoinformatics and bioinformatics databases, which are freely available and widely used at all stages of the search and development of potential drug candidates.

In the process of the review preparation we used a complex of general scientific methods of searching and systematizing literary references, analysis and comparison of information from various sources, generalization with the indication of development trends, selection of new and promising research directions.

This review also describes the main modern freely available chemoinformatics and bioinformatics databases. These information resources are widely used for ligand-based and receptor-based virtual screening, which are the main approaches in the process of computer-aided drug design.

Successes in the development of organic synthesis, high-throughput screening, experimental biology, chemistry, and medicine, as well as the development and implementation of new approaches and tools in chemoinformatics and bioinformatics, Big Data and information technologies achievements have created the basis for the development and increasing updating of highly efficient and curated databases. Freely available chemoinformatics and bioinformatics database resources are widely used in the processes of *in silico* discovery and improvement of potential drug candidate.

Вступ

В основу сучасних методів комп'ютерного конструювання ліків, що базуються на дослідженнях молекулярних механізмів біологічної дії існуючих лікарських засобів, покладено підхід раціональної розробки ліків, який передбачає наявність ідентифікованої біологічної мішені та полягає у поетапному відборі сполук-хітів за результатами віртуального у бібліотек сполук, їх подальшій оптимізації з метою поліпшення «лікоподібних» властивостей і селективності та зниження токсичності. Впровадження таких методів стало можливим завдяки їх широкій міждисциплінарності з можливістю залучення новітніх досягнень у галузях геноміки, молекулярної біології, протеоміки, фармакології, медицини, а також розробки обчислювальних алгоритмів та інструментів молекулярного моделювання. Такі міждисциплінарні дослідження є основою сучасного раціонального дизайну нових лікарських засобів, спрямованого на створення речовини з бажаними фізико-хімічними властивостями та заданою біологічною дією [1].

Традиційний підхід до процесу розроблення та удосконалення існуючих лікарських засобів є затратним і тривалим процесом, основними етапами якого є ідентифікація та валідація біологічних мішеней, створення комбінаторних бібліотек хімічних сполук, відбір із них сполук-хітів із поліпшеними «лікоподібними» властивостями, оптимізація їх структури, а також доклінічні *in vitro* та *in vivo* дослідження їхньої біологічної активності, які завершуються клінічними випробуваннями. За сучасними підрахунками, орієнтовна вартість виведення на ринок нового препарату становить приблизно 1,8 мільярда доларів США [2], а рівень відсіювання, особливо під час клінічних етапів дослідження потенційного лікарського засобу, досягає 96%. Причиною такого високого коефіцієнта відсіювання, що виражається низькою ефективністю лікоподібних речовин, є недостатній рівень їх адсорбції, розподілу, метаболізму та виведення, а також висока токсичність (ADME-Tox) [3]. Як правило, *in vivo* та *in vitro* методи використовують для дослідження безпечності ліків, включно зі встановленням їх побічних ефектів і токсичності. Для прискорен-

ня ідентифікації біологічно активних речовин серед великої кількості синтезованих сполук за допомогою автоматизованих підходів було розроблено методи високоєфективного скринінгу (ВЕС) (High-throughput screening (HTS) methods). Хоча автоматизовані підходи ВЕС зменшують затрати часу і людської праці, масштаби застосування методів високоєфективного скринінгу залишаються низькими порівняно з різноманітністю хімічних структур.

Метою цього огляду став розгляд основних підходів у разі застосування *in silico* методів у процесі розроблення лікарських засобів, а також аналіз та узагальнення інформації про сучасні хемоінформаційні та біоінформаційні бази даних, які є у вільному доступі і широко використовуються у процесі раціонального конструювання ліків.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано комплекс загальнонаукових методів пошуку та систематизації літературних джерел, аналіз та порівняння інформації з різних джерел, узагальнення зі зазначенням тенденцій розвитку, виділення нових та перспективних напрямів досліджень.

Результати дослідження та обговорення

1. Значення методів комп'ютерного моделювання у раціональному конструюванні ліків

Впровадження методів комп'ютерного моделювання у процес конструювання ліків (computer-aided drug design – CADD) дає змогу мінімізувати час та вартість створення нових лікарських засобів порівнюючи з традиційними експериментальними підходами. Процес раціонального конструювання ліків із використанням методів комп'ютерного моделювання ґрунтується на ідентифікації потенційних біологічних мішеней та передбаченні механізму взаємодії рецептора і ліганду. Наступні етапи процесу розроблення кандидатів у лікарські засоби, тобто речовин, які, як передбачається, будуть з високою афінністю та селективністю зв'язуватись з обраною мішенню, включають створення хімічних бібліотек низькомолекулярних сполук, проведення віртуального скринінгу та кількісне оцінювання афінності лігандів до біологічної мішені, а також моделювання зв'язування ліганд–мішень, при якому враховується специфічність взаємодії низькомолекулярної хімічної сполуки із відповідною біомолекулою [4]. Ряд наступних стадій складається з ідентифікації сполук-хітів за результатами віртуального скринінгу, їх подальшої оптимізації з метою підвищення афінності та селективності (оптимізація «від хіта до лідера»), *in silico* прогнозування основних показників біодоступності та потенційної токсичності, а також подальша оптимізація структур-лігандів із метою поліпшення цих показників і зниження токсичності при збереженні спорідненості до зв'язування з мішенню. Після проведення обчислень всіх зазначених характеристик для сполук, відібраних як кандидати у лікарські засоби, ці ж характеристики вивчають експериментально *in vitro/in vivo* для підтвердження теоретичних результатів. Таким чином, підходи комп'ютерного моделювання потенційних лікарських засобів можуть зменшити кількість хімічних сполук, для яких потрібно провести фармакологічний скринінг, одночасно збільшуючи кількість потенційних кандидатів у лікарські засоби за рахунок виключення з розгляду неефективних і токсичних хімічних сполук. Отже, використання *in silico* методів у процесах конструювання ліків дає змогу суттєво підвищити ефективність процесу створення потенційних лікарських засобів на стадії ідентифікації сполук-хітів та їх подальшої структурної оптимізації.

На сьогодні методи комп'ютерного моделювання успішно використовують для виведення нових лікарських сполук на ринок для лікування різних захворювань [5–7], включаючи препарати, що інгібують вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) (атазанавір), протипухлинних препаратів (ралтитрексед) та антибіотиків (норфлоксацин).

2. Основні підходи при застосуванні *in silico* методів для розроблення лікарських засобів

Основною метою раціонального конструювання ліків є пошук невеликих молекул-лігандів, які можуть модулювати функцію ідентифікованої біологічної мішені і, тим самим, модулювати фенотип захворювання. Крім того, необхідно ідентифікувати невеликі молекули, які виявляють ефективні фармакокінетичні властивості та низьку токсичність. Застосування *in silico* методів у процесі розроблення потенційних лікарських засобів можливе також на всіх етапах скринінгу включно із доклінічним та клінічним етапами, що помітно знижує ризик невдач.

На початковій стадії розробки лікарських засобів широко використовують два основних типи конструювання ліків: структура-орієнтоване (мішень-орієнтоване) [8] та ліганд-орієнтоване конструювання ліків [9], які дають змогу проводити скринінг бібліотек потенційних лікарських засобів. Вибір відповідного типу конструювання залежить від наявності інформації про структуру цільової біологічної мішені. У випадку структура-орієнтованого типу конструювання необхідна наявність інформації про структуру цільової біомолекули, яку зазвичай отримують експериментально за допомогою ядерного магнітного резонансу або рентгенівської кристалографії. Якщо експериментальна інформація про 3D-структуру мішені є недоступною, для її прогнозування можна використовувати методи моделювання гомології або *ab initio*. Після встановлення структури можливе проведення віртуального скринінгу, зокрема молекулярного докінгу. Ліганд-орієнтований тип раціонального конструювання ліків зазвичай використовують як альтернативний метод у тих випадках, коли неможливо отримати структуру цільової біологічної мішені. Хоча цей підхід потребує попередньої наявності інформації про вже відомі біологічно активні речовини, що мають високу афінність до цільової біомолекули, багато сполук із різними видами активності було виявлено і зібрано у загальнодоступні бази даних, якщо мішень для них вже відома [10].

2.1. Ліганд-орієнтований тип раціонального конструювання ліків

Ліганд-орієнтований підхід до раціонального конструювання ліків зазвичай використовується, коли тривимірна структура цільової біологічної мішені невідома. Такі методи, як пошук подібності, фармакофорне моделювання та QSAR, надають корисну інформацію про взаємодію між мішенню та лігандом за відсутності знань про структуру біомолекули [11]. При застосуванні цього типу розробки ліків використовують попередні знання про ефективність та властивості лікоподібних сполук, зокрема їх структурні особливості, фізичні та хімічні властивості, з метою конструювання нових кандидатів у лікарські засоби з подібними біологічними ефектами (рис. 1).

Відомі біологічно активні сполуки використовують для прогнозування активності нових потенційних лікарських засобів з-поміж великої кількості синтезованих або віртуальних структур. Прогнозування біологічної активності сполук при ліганд-орієнтованому типі раціонального конструювання ліків ґрунтується на подібності ознак (наприклад, ароматичних властивостях, наявності акцепторів та донорів водневих зв'язків, гідрофобності) між хімічними сполуками, виходячи з припущення, що сполуки, які мають високу структурну та фізико-хімічну подібність, найбільш імовірно, проявлятимуть подібну біологічну активність. Іншим інструментом при ліганд-орієнтованому типі створення ліків є розробка фармако-

форних моделей із використанням баз даних відомих біологічно активних сполук, які визначають та об'єднують мінімально необхідні структурні характеристики ліганду, необхідні для його ефективного та селективного зв'язування з обраною біологічною мішенню [12]. Крім того, у ліганд-орієнтованому пошуку ліків широко використовуються кількісні співвідношення структура–активність (QSAR) [13], за допомогою яких встановлюється кореляція між розрахованими властивостями молекул та їхньою експериментально визначеною біологічною активністю; ці кореляції в подальшому використовують для віртуального скринінгу нових потенційно активних сполук серед похідних цього класу.



Рис. 1. Процес ліганд-орієнтованого комп'ютерного конструювання ліків

У сучасній медичній хімії завдяки суттєвому розширенню хімічних баз даних та розвитку комп'ютерних технологій віртуальний скринінг на основі пошуку подібності та за допомогою розроблених фармакофорних і QSAR моделей став одним із важливих засобів пошуку сполук-хітів, для яких здійснюється подальша оптимізація та синтез потенційних біологічно активних сполук із прогнозованою активністю.

2.2. Структура-орієнтований тип конструювання ліків

При застосуванні структура-орієнтованого типу раціонального конструювання ліків визначають комплементарність ліганду до цільової біологічної мішені та розраховують афінність (енергію зв'язку) між лігандом і біомолекулою, використовуючи відому інформацію про їх структуру (рис. 2). Отже, початковими етапами структура-орієнтованого конструювання ліків є ідентифікація та валідація біологічної мішені, а також пошук ефективних лігандів для неї [15].

На першому етапі визначають потенційну терапевтичну мішень із встановленою 3D структурою. Зазвичай, тривимірні структури всіх терапевтично важливих біомолекул визначаються експериментально методами інтегративної структурної біології, наприклад ЯМР, рентгенівська кристалографія або криоелектронна мікроскопія. Якщо повна тривимірна структура біомолекули недоступна, використовують методи молекулярного моделювання, зокрема гомологічне, порівняльне або *ab initio* моделювання. Валідація структури біологічної мішені передбачає пере-

вірку її стереохімії та можливих конформацій для всіх амінокислотних залишків, присутніх у її структурі. Для ідентифікації ділянки зв'язування виконують ретельне дослідження тривимірної структури цільової біомолекули шляхом аналізу фізико-хімічних характеристик, електростатичних властивостей і характеристик форми активних та алостеричних центрів макромолекули, а також здійснюють перевірку на наявність порожнин, щілин і додаткових алостеричних кишень.

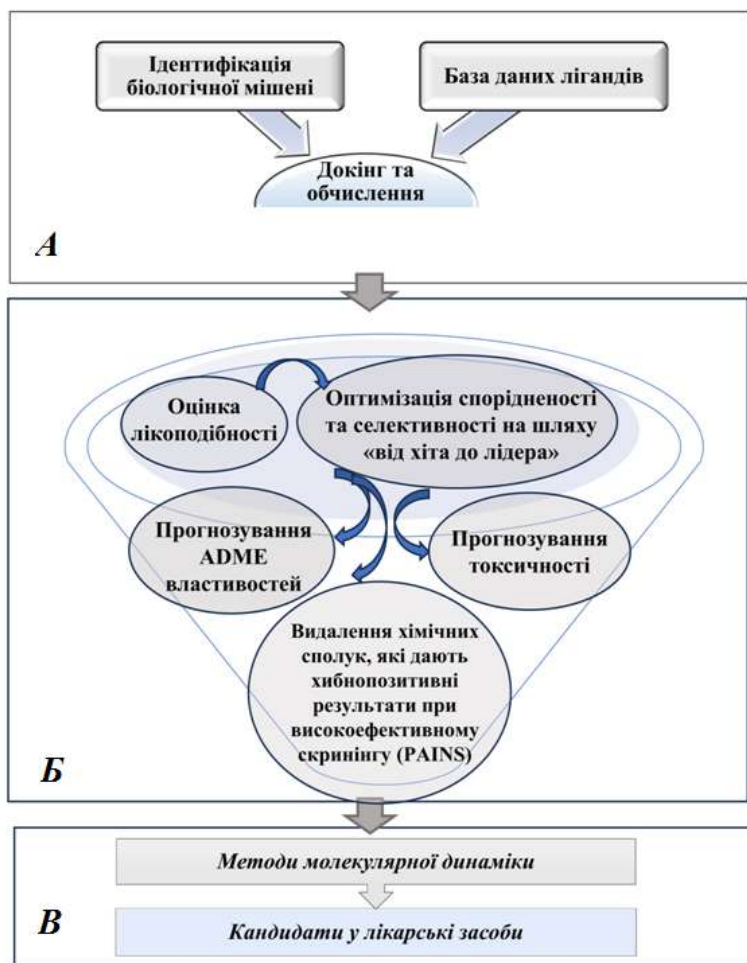


Рис. 2. Процес структура-орієнтованого комп'ютерного конструювання ліків

А – Здійснюється ідентифікація біологічної мішені та її ділянки зв'язування, а також створюється бібліотека потенційних лігандів. Проводиться молекулярний докінг лігандів до цільової біологічної мішені, отримані комплекси мішень–ліганд розташовуються у послідовності посилення афінності ліганду до мішені та поліпшення їх комплементарності, необхідної для досягнення оптимального типу зв'язування.

Б – Здійснюється структурна оптимізація сполук-хітів, виконується їх фільтрація за фізико-хімічними властивостями, що визначають ADME-Tox та інші фармакологічні характеристики.

В – Додаткове моделювання молекулярної динаміки виконується для вдосконалення структур хімічних речовин, і, зрештою, відбираються кандидати у лікарські засоби. В подальшому для них здійснюють фармакологічний скринінг.

Основними методами пошуку потенційних терапевтично ефективних лігандів, здатних модулювати функції обраної біологічної мішені, є віртуальний скринінг великих хімічних баз даних та *de novo* дизайн, спрямований на конструювання молекул лігандів з окремих фрагментів, у якому окремі «будівельні блоки» (атоми, цикли, функціональні групи тощо) з'єднують між собою безпосередньо у ділянці зв'язування біологічної мішені таким чином, щоб утворена молекула була максимально комплементарною до активного центру і могла проявляти високу афінність до обраної біомолекули.

До відібраних на попередньому етапі сполук застосовують процедуру молекулярного докінгу. При цьому спорідненість ліганду до зв'язування з біомолекулою визначають як за допомогою оцінюючих функцій, так і за стеричним розташуванням ліганду у центрі зв'язування мішені та його здатністю приймати конформацію, що забезпечує утворення саме тих типів зв'язків та міжмолекулярних взаємодій у комплексі «ліганд–мішень», які необхідні для існування стабільного комплексу. За результатами проведеного докінгу здійснюють ранжування лігандів за енергіями зв'язку у комплексах «ліганд–мішень» та за величинами різноманітних оцінюючих функцій.

Для сполук-хітів, виявлених за результатами молекулярного докінгу, на наступному етапі проводиться оцінка їх фармакокінетичних властивостей, показників біодоступності і токсичності. Завдяки прогресу в алгоритмах машинного навчання та накопичених базах даних, ADME-Tox властивості також можна передбачити за допомогою *in silico* методів. Для прогнозування фармакокінетичних властивостей хімічних сполук розроблено низку моделей із використанням алгоритмів машинного навчання, зокрема PreADMET [15] та SwissADME [16].

Проведення симуляції комплексу «ліганд–мішень» методами молекулярної динаміки надає більш детальну інформацію про динамічну поведінку молекулярної системи та стабільність утвореного комплексу у часі, зокрема дає змогу проаналізувати конформаційні зміни ліганду, динаміку взаємодії між лігандом і біомолекулою та оцінити можливі конформаційні зміни у структурі макромолекули, спричинені її взаємодією з лігандом. Ця інформація може бути корисною під час подальшого розроблення лікарських засобів і прогнозуванні потенційної взаємодії ліганду з мішенню.

Отже, методи молекулярного моделювання та їх впровадження у процес раціонального конструювання ліків продемонстрували величезний потенціал для прискорення розроблення нових ефективних та безпечних лікарських засобів.

3. Бази даних хемоінформатики та біоінформатики, що використовують у процесах комп'ютерного конструювання ліків

Необхідною умовою застосування ліганд-орієнтованого або структура-орієнтованого типів комп'ютерного конструювання ліків є наявність і доступність інформації про структури біологічних мішеней або потенційних лігандів із відомою біоактивністю. Протягом останніх десятиліть за допомогою експериментальних методів структурної біології, фармакологічного скринінгу та органічного синтезу було отримано масштабні дані про сотні тисяч біомолекул та низькомолекулярних сполук. Тому необхідною передумовою досягнення максимальної ефективності у використанні загальнодоступних баз даних в галузях хемо- та біоінформатики, та з метою використання повного потенціалу наявної в них інформації, є знання того, яка саме інформація міститься у кожній базі даних, основні принципи її структуризації, індексування та пошуку.

3.1. Хемоінформатика та біоінформатика як сучасні мультидисциплінарні галузі знань

Хемоінформатика – це новий мультидисциплінарний напрям сучасної хімічної науки, у якому запроваджено використання інформаційних технологій та інструментів для зберігання, аналізу, оброблення та візуалізації великої кількості

хімічної інформації. Також хемоінформатика є сучасним обчислювальним інструментом для індексування та пошуку хімічної інформації, необхідної для виконання завдань, пов'язаних із конструюванням ліків, кращим розумінням механізмів хімічної взаємодії, стандартизації протоколів виробництва ліків тощо. [17]. Таким чином, трьома основними аспектами хемоінформатики є: 1) збір інформації, тобто процес генерування та збору хімічної інформації про сполуки, отриманої як емпіричним шляхом (за експериментальними результатами синтезу та аналізу), так і теоретичної інформації, одержаної в результаті застосування методів молекулярного моделювання; 2) адміністрування інформації, що уможлиблює її зберігання та ефективний пошук; 3) використання інформації, що передбачає аналіз даних, пошук кореляцій та побудова моделей, а також її застосування у хімічних та біохімічних науках, зокрема для прогнозування властивостей потенційних лікарських засобів, віртуальний скринінг хімічних бібліотек та інші [18].

Біоінформатика – це міждисциплінарна галузь знань, яка використовує обчислювальні інструменти та алгоритми для вивчення структури і функцій біомолекул та аналізу біологічних даних. Шляхом дослідження та інтерпретації величезної кількості біологічної інформації, зокрема нуклеотидних послідовностей РНК і ДНК, структури протеїнів та профілів експресії генів, біоінформатика отримує цінну інформацію про молекулярні механізми, які лежать в основі захворювань, що дає змогу ідентифікувати потенційні терапевтичні мішені.

Класичними об'єктами дослідження у біоінформатиці є вивчення послідовностей нуклеотидів РНК та ДНК у генах або повних геномів, встановлення амінокислотних послідовностей протеїнів, визначення тривимірних структур протеїнів, нуклеїнових кислот і білково-нуклеїнових комплексів. Інші типи даних, якими оперує біоінформатика, отримуються при застосуванні оміксних технологій до біологічних об'єктів та включають у себе зокрема [19]:

- геноміку (вивчає всі ДНК організму, тобто його геном, дозволяє ідентифікувати та охарактеризувати всі гени та функціональні елементи у геномі, а також способи їх взаємодії);

- епігенетику (вивчає спадкові зміни у фенотипі або експресії генів, що зумовлені іншими механізмами, ніж зміна нуклеотидної послідовності в ДНК, наприклад, метилювання ДНК або модифікацію гістонів);

- транскриптоміку (вивчає транскриптому, тобто сукупності всіх РНК-транскриптів організму, а також рівні регуляції експресії генів);

- протеоміку (ідентифікація та кількісне визначення білків у складних біологічних зразках, їх субклітинної локалізації та функцій, прогнозування тривимірних структур, вивчення протеїн-протеїнових взаємодій);

- метаболоміку (комплексне вивчення низькомолекулярних сполук (метаболітів) у біологічних системах, у тому числі закономірності їх перетворень біохімічними шляхами);

- інтерактоміку (дослідження закономірностей взаємодії між молекулами, зокрема взаємодій протеїн-протеїн та протеїн-нуклеїнова кислота).

Основними завданнями, які покликана вирішувати біоінформатика, є [20]:

- Розробка ефективних алгоритмів для вимірювання подібності послідовностей. Сучасними інструментами для вирівнювання послідовностей та пошуку гомологічних послідовностей є BLAST, FASTA, SSearch, GL Search та інші. Послідовності можна задати у вигляді файла або у форматі fasta. Наприклад, програма BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>), розроблена Національним центром біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information, NCBI), використовує алгоритм Сміта-Вотермена для по-

рівняння амінокислотної послідовності у досліджуваному протеїні або послідовності нуклеотидів з нуклеотидними послідовностями у цільовій базі даних з метою ідентифікації областей локального вирівнювання та створення профілю із вирівнювання множинних послідовностей, подібність яких вище заданого порогового значення.

- Розширення експериментальних даних шляхом генерування прогнозованих біологічних даних. Фундаментальною метою обчислювальної біології є передбачення структури білка за амінокислотною послідовністю.

- Прогнозування взаємодії між протеїнами, враховуючи індивідуальні структури окремих білків. Застосування докінгу для дослідження протеїн-протеїнових комплексів дозволяє виявити, що протеїни у таких комплексах демонструють високу комплементарність за формою поверхні та полярністю і стабілізуються переважно за рахунок слабких взаємодій, зокрема шляхом утворення водневих зв'язків та сил Ван-дер-Ваальса. Одним завданням, яке може мати важливе терапевтичне застосування, є розробка антитіл, які здатні з високою спорідненістю зв'язуватись із цільовим білком.

У процесах конструювання ліків дані біоінформатики використовують перш за все для порівняння певного набору даних між носіями досліджуваної симптоматики (пацієнти, тестування захворювань на тваринах, культивування клітин *in vitro* тощо) і контрольними групами без ознак цієї симптоматики. Такі порівняння здатні успішно вирішувати декілька завдань: 1) пов'язати симптоми захворювання з генетичними мутаціями, епігенетичними модифікаціями та іншими факторами навколишнього середовища, що модулюють експресію генів; 2) ідентифікувати біологічні мішені ліків, які можуть або відновлювати порушені клітинні функції, або знищувати «несправні» клітини; 3) прогнозувати потенційні лікарські засоби, які можуть впливати на цільову біомішень для досягнення запланованого терапевтичного результату та мінімізації побічних ефектів; 4) оцінити вплив лікарських засобів на навколишнє середовище та потенційну появу резистентності до них [21].

Проте на даний час спостерігається тенденція до зближення біоінформатики та хімоінформатики у формі запровадження перехресних посилань. Компоненти візуалізації низки веб-ресурсів спрямовано на візуалізацію не лише окремих молекул, але й молекулярних механізмів перебігу процесів у біологічних системах, які охоплюють шкалу від окремих клітин до цілих організмів. Зрештою, такі зусилля можуть уможливити створення персоналізованих профілів функцій клітин і тканин, що може призвести до більш спрямованих підходів до спрямованого конструювання ліків, діагностики та лікування захворювань.

3.2. Бази даних хемоінформатики

Хімічна інформація, яку акумулюють і адмініструють сучасні хемоінформатичні бази даних, складається з хімічних формул сполук, їх хімічних структур та властивостей, спектральних характеристик тощо. Сучасні бази даних хемоінформатики містять інформацію здебільшого про хімічні сполуки з невеликою молекулярною масою (до 500). Це пов'язане з тим, що саме невеликі молекули, які здатні проявляти «лікоподібні» властивості, є важливими при вивченні молекулярних та клітинних функцій організмів, оскільки вони здатні модулювати певні біологічні мішені, що проявляється у їх терапевтичній ефективності. Більшість існуючих на даний час ліків належить до цього класу речовин [22].

Важливою характеристикою сучасних хемоінформатичних баз даних є те, що вони анують хімічні дані інформацією з інших наукових областей, наприклад, генетики, геноміки, фармакології, токсикології, медицини, біоінформатики та системної біології, що є надзвичайно корисним при їх використанні у процесах конструювання ліків.

Завдяки бібліотекам хімічної інформації медична хімія отримала потужний інформаційний ресурс для ідентифікації потенційних біологічно активних речовин при проведенні широкомасштабного віртуального скринінгу. На даний час суттєво збільшилась кількість хімічних баз даних та засобів програмного забезпечення, що є у вільному доступі – із відкритим вихідним кодом або з веб-підтримкою.

Існує три типи хемоінформатичних баз даних: 1) архівовані, або «глобальні»; 2) спеціалізовані, з високим рівнем адміністрування; 3) структурні бази даних [17].

❖ Глобальні хімічні бази даних зберігають інформацію про велику кількість хімічних сполук, їх властивості та біологічну активність. Прикладом архівованої бази даних хімічних сполук є PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

❖ Спеціалізовані бази даних є меншими ресурсами порівняно з глобальними. Вони зазвичай містять інформацію про тисячі чи десятки тисяч біоактивних сполук, проте, на відміну від глобальних баз, вони також містять детальну інформацію про цикли біологічних перетворень низькомолекулярних речовин в організмі, біологічні мішені, механізми дії, асоційовані з патогенезом відповідних захворювань, токсикологічні дані та фармакогеномні наслідки. Більшість із цих баз даних також мають широкий інструментарій пошуку і можливостей перегляду, включаючи пошук тексту, послідовності та структурної подібності. ChEBI (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>) та DrugBank (<https://go.drugbank.com/>) є спеціалізованими базами даних з високим рівнем адміністрування.

❖ Третьою категорією хемоінформатичних баз даних є структурні бази, що містять 3D координати сполук. ZINC20 (<https://zinc.docking.org/>) можна віднести до структурної бази даних. Деякі бази даних, наприклад, Cambridge Structure Database (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), містять експериментально визначені 3D координати хімічних сполук. Більш детальну характеристику деяких із зазначених баз даних буде наведено нижче.

Також очевидно, що для здійснення ефективного пошуку у хемоінформатичних базах даних критичною необхідністю є розробка і доступність інструментів пошуку, тобто програмного забезпечення для введення та зчитування хімічної інформації. Такими інструментами у теперішній час слугують, наприклад, комп'ютерний застосунок OpenBabel (<http://openbabel.org/>), який використовують як програмне забезпечення для конвертації форматів файлів, MolConvert від Chemaxon (<https://docs.chemaxon.com/display/docs/molconvert.md>) та Corina від Molecular Networks GmbH and Altamira, LLC (<https://mn-am.com/products/corina/>), які використовують як програмне забезпечення для прогнозування 2D і 3D структур хімічних сполук, відповідно.

Короткий огляд деяких важливих хемоінформатичних баз даних, що є у вільному доступі, представлено на рис. 3. Для них наведено уніфіковані локатори ресурсів (URL), які також вказані нижче, у більш детальному описі кожної бази даних.

Ці бази даних суттєво різняться за вмістом, розміром (рис. 4) та якістю. Деякі з них надають доступ до широкого спектру інформації про мільйони молекул, агрегованих з сотень зовнішніх джерел. Інші містять спеціалізовану інформацію про кількості тисяч молекул, яка підтримується та адмініструється.

Оскільки поширеною практикою є обмін даними між цими загальнодоступними базами даних, у них трапляються деякі збіги та дублювання вмісту, проте кожна база даних має унікальне наповнення, цінне для отримання певного виду необхідної інформації. Також кожна з цих баз даних забезпечує користувачів унікальними інструментами для пошуку, перегляду, візуалізації та завантаження інформації.

• ZINC20 (<https://zinc20.docking.org/>) – це оновлена версія ZINC, відкритої бази даних комерційно доступних сполук для проведення віртуального скринінгу [23]. На даний час ZINC містить інформацію про понад 230 мільйонів доступних для при-

дбання хімічних речовин, хімічні структури яких доступні для завантаження у 2D і 3D форматах, що є зручним для проведення їх подальшого докінгу. Веб-ресурс забезпечує швидкий пошук серед хімічних структур та їх аналогів. ZINC також містить інформацію про понад 750 мільйонів комерційно доступних речовин, пошук яких можна здійснювати на сайті як за базовими структурами, так і за структурами аналогів. Такий веб-дизайн сайту повністю відповідає стрімкому зростанню хімічного простору: від менше 1 мільйону сполук у 2005 році до майже 2 мільярдів на сьогодні.

<ul style="list-style-type: none"> • ZINC20 (https://zinc20.docking.org/) Містить інформацію про > 230 млн. хімічних сполук, доступних для завантаження у 2D і 3D форматах, а також містить інформацію про > 750 млн. комерційно доступних хімічних речовин.
<ul style="list-style-type: none"> • ChemSpider (http://www.chemspider.com/) Містить інформацію про > 128 млн. сполук, зібрану з ~ 500 джерел.
<ul style="list-style-type: none"> • PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) Надає доступ до комплексної інформації про > 128 млн. унікальних сполук, зібраної з > 7500 джерел, а також експериментальні дані щодо їх біологічної активності.
<ul style="list-style-type: none"> • ChEMBL (https://www.ebi.ac.uk/chembl/) Містить інформацію про ~ 2,4 млн. біологічно активних низькомолекулярних сполук та дані щодо їх біологічної активності, реферовані з першоджерел
<ul style="list-style-type: none"> • DrugBank (https://go.drugbank.com/) Забезпечує доступ до комплексної інформації про > 500 тис. лікарських засобів, затверджені FDA, а також потенційні лікарські засоби на різних стадіях досліджень.
<ul style="list-style-type: none"> • Відкрита база даних Національного Інституту раку США (Open National Cancer Institute (NCI) database) (https://cactus.nci.nih.gov/) Надає доступ до 250250 хімічних сполук, включено можливість прогнозування для них різних видів біологічної активності.

Рис. 3. Загальна характеристика хімічних баз даних із відкритим доступом

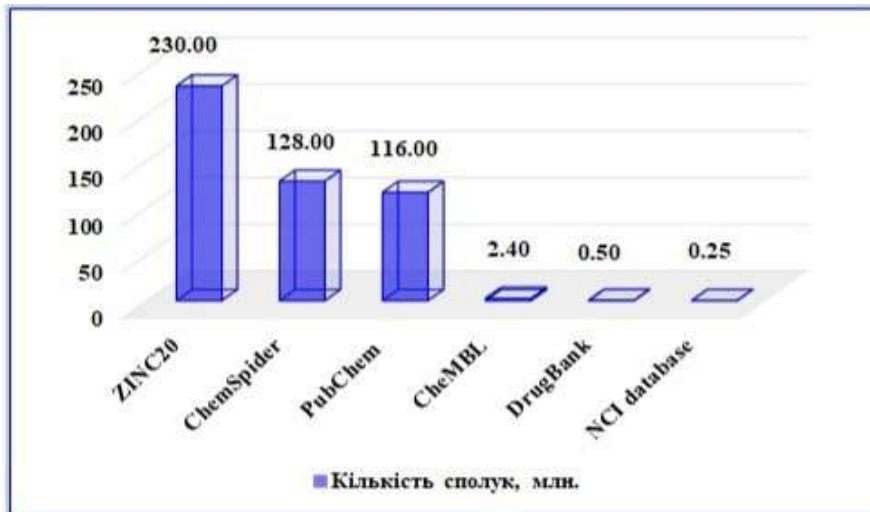


Рис. 4. Кількість хімічних сполук, що містяться у хемоінформатичних базах даних, що розглядаються у цьому огляді (станом на листопад 2023 р.)

Окрім даних про хімічні сполуки, ZINC також містить набір інструментів для їх ефективного пошуку. Важливим новим інструментом ZINC є пошук аналогів біологічно активної молекули з використанням так званого підходу «аналоги-за-каталогом», заснованого на принципі молекулярної подібності для ідентифікації сполук, подібних до вихідної, для яких можна створювати і досліджувати зв'язки

«структура–активність». Нові безкоштовні інструменти ZINC дають змогу створювати бібліотеки хімічних структур «на вимогу» шляхом здійснення пошуку за подібністю як для структури цілої молекули, так і для структур окремих її фрагментів (підструктур, або будівельних блоків). Пошук у базі даних за подібністю для всієї молекули проводиться з використанням SmallWorld – методу «відстані редагування графів» (graph-edit-distance) і пошуку максимального подібного підграфа, анованого традиційними методами пошуку подібності за «відбитками пальців» або обчислених коефіцієнтів подібності Tanimoto. Пошук подібності для підструктур здійснюють зі застосуванням підходу Arthor, що використовує налаштований збіг шаблонів хемотипу, який дозволяє вказувати типи атомів та варіанти їх заміни, бажану наявність певних функціональних груп і скафолдів, комбінації функціональних груп, тому цей підхід є зручним у використанні з метою пошуку реагентів для побудови віртуальних бібліотек сполук.

- *ChemSpider* [24] (<http://www.chemspider.com/>) – це безкоштовна онлайн-база даних хімічних речовин, що надає доступ до їх фізичних та хімічних властивостей, молекулярної структури, спектральних даних, методів синтезу, інформації про токсичність та номенклатуру для приблизно 128 мільйонів унікальних хімічних сполук, отриманих і пов'язаних із майже 400 окремими джерелами даних в Інтернеті.

- *PubChem* (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) – це база даних хімічних сполук та їх активностей, визначених на різних біологічних моделях і за різними протоколами [25]. Система підтримується Національним центром біотехнологічної інформації (NCBI), підрозділом Національної медичної бібліотеки, яка є частиною Національного інституту здоров'я США (NIH). Доступ до PubChem із можливістю завантаження структурної інформації можна отримати безкоштовно через веб-інтерфейс користувача. Дані у PubChem систематизовані у вигляді трьох окремих менших баз: Речовини (Substance), Сполуки (Compound) і Біопротоколи (BioAssay), у яких можна здійснювати пошук хімічних речовин за назвою, молекулярною формулою, структурою та іншими ідентифікаторами, визначати їх хімічні та фізичні властивості, біологічну активність, знаходити інформацію про безпеку і токсичність, патенти, зовнішні посилання тощо.

- *ChEMBL* [26] (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>) – це відкрита база даних, яка містить інформацію про типи зв'язування, біологічну активність та ADME-Tox властивості великої кількості «лікоподібних» сполук. Ці дані регулярно реферуються вручну за первинними науковими публікаціями, а потім додатково систематизуються та стандартизуються, щоб максимально збільшити ефективність їх застосування у широкому діапазоні дослідницьких проблем хімічної біології та розробки ліків. На даний момент база даних містить 5,4 мільйона записів про біологічну активність для близько 2,4 мільйона низькомолекулярних сполук та 5 200 білків-мішеней. Доступ до бази здійснюється через веб-інтерфейс, який надає доступ до завантаження даних і ряду веб-сервісів.

- *DrugBank* [27] (<https://go.dragbank.com/>) – це унікальний веб-ресурс для біоінформатики / хемоінформатики, який поєднує детальні дані про ліки (тобто хімічні речовини) з вичерпною інформацією про їх біологічні мішені (цільові білки). База даних містить близько 13 850 записів про біологічно активні речовини, включаючи > 2 660 схвалених FDA низькомолекулярних і біотехнологічних препаратів, а також > 3 200 кандидатів у лікарські засоби на різних стадіях розробки. Крім того, у бані наявна інформація про > 14 000 цільових послідовностей білків або інших біологічних мішеней, пов'язаних із певним низькомолекулярним лігандом. До багатьох записів створено гіперпосилання на інші бази даних (KEGG, PubChem, ChEBI, PDB, Swiss-Prot і GenBank) і різноманітні аплети для перегляду структури. База да-

них повністю доступна та підтримує розширений пошук по тексту, послідовності, хімічній структурі та за іншими пов'язаними запитамі. Потенційні застосування DrugBank включають *in silico* виявлення біологічних мішеней, докінг або інші види віртуального скринінгу, прогнозування метаболізму ліків та ін.

• *Відкрита база даних Національного Інституту раку США (Open National Cancer Institute (NCI) database)* (<https://cactus.nci.nih.gov/>) створена групою NCI/CADD, що є дослідницьким підрозділом лабораторії хімічної біології Національного інституту раку. База хімічних структур NCI – це колекція з приблизно півмільйона структур, накопичена протягом останніх 45 років під час скринінгу сполук на протиракову активність, а пізніше також на дію проти ВІЛ-інфекції. Приблизно 50% сполук бази даних захищена угодами про конфіденційність із постачальниками зразків, тоді як інша половина є відкритою і доступною для завантаження, при цьому користувач може сортувати і завантажувати з використанням веб-браузера близько 250 000 структур за більш ніж 600 критеріями. До веб-сервісу також включено можливість прогнозування порядку 550 різних видів біологічної активності, розрахованих програмою PASS.

3.3. Бази даних біоінформатики

Як правило, бази даних біоінформатики складаються з великих колекцій послідовностей та/або структур білків, РНК або ДНК. Біоінформатичні бази даних також поділяються на (1) архівовані, або «глобальні», прикладом яких є GenBank, що є базою послідовностей нуклеотидів (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>); (2) спеціалізовані, з високим рівнем адміністрування, до яких належать бази даних SwissProt (<https://www.expasy.org/resources/uniprotkb-swiss-prot>) та UniProt (<https://www.uniprot.org/>); (3) структурні бази даних, наприклад PDB (<https://www.rcsb.org/>). Окремою групою баз даних у біоінформатиці є бази даних біологічних механізмів, що містять інформацію про біологічні процеси у серіях молекулярних подій. Прикладами таких баз даних є Reactome (<https://reactome.org/>) і KEGG (<https://www.genome.jp/kegg/>).

Короткий огляд деяких важливих біоінформатичних баз даних, які є у вільному доступі, представлено на рис. 5. Для них наведено уніфіковані локатори ресурсів (URL), які також будуть вказані нижче, при більш детальному описі кожної бази даних.

• *GenBank* (www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank) – це повна база даних нуклеотидних послідовностей і допоміжних бібліографічних і біологічних анотацій із відкритим доступом [28]. Базу було створено та підтримується Національним центром біотехнологічної інформації (National Center for Biotechnology Information, NCBI), підрозділом Національної медичної бібліотеки (National Library of Medicine, NLM) Національного інституту здоров'я США (US National Institutes of Health, NIH) у м. Бетесда, штат Меріленд, США. Станом на жовтень 2023 р. містить загалом 19,6 трильйонів пар основ із понад 2,9 мільярдів нуклеотидних послідовностей РНК та ДНК для 504 000 офіційно описаних видів організмів. GenBank доповнюється даними як з окремих лабораторій, так і з великомасштабних проектів повного секвенування геномів. Щоденний обмін даними з Європейським нуклеотидним архівом (ENA) і Банком даних ДНК Японії (DDBJ) забезпечує надходження до бази інформації зі всього світу. GenBank категоризує послідовності за кількома розділами на основі таксономії джерела або стратегії секвенування, використаної для отримання даних. Отже, GenBank складається з 12 таксономічних підрозділів і 5 високопродуктивних підрозділів. Окрім того, підрозділ PAT містить дані, надані патентними відомствами, а підрозділ TSA містить послідовності, надані проектами зі складання транскриптомів. Кожному запису GenBank (нуклеотидна послідовність та анотація до неї) присвоюється унікальний ідентифікатор – номер доступу, що є спільним для

трьох баз даних (GenBank, DDBJ, ENA). Записи послідовностей у GenBank доступні через пошукову систему NCBI Entrez. Записи GenBank зберігаються у базі даних Nucleotide. Послідовності GenBank, які є частиною популяційних або філогенетичних досліджень, також акумулюються у базі даних PopSet, а концептуальні трансляції послідовностей CDS доступні також у базі даних Protein. Кожна з цих баз даних має відповідні посилання на оригінальне опубліковане дослідження у PubMed.

<ul style="list-style-type: none"> • GenBank (www.ncbi.nlm.nih.gov/Genbank). Містить дані геноміки, транскриптоміки та інформацію про протеїни. Станом на жовтень 2023 р. містить загалом 19,6 трильйонів пар основ із понад 2,9 мільярдів нуклеотидних послідовностей РНК та ДНК для 504 000 офіційно описаних видів організмів.
<ul style="list-style-type: none"> • PDB (https://www.rcsb.org/). Архівує структурні дані у 3D форматі для біологічних макромолекул (білків, ДНК і РНК), що є пріоритетно важливими для наукових досліджень і освіти у галузях фундаментальної біології, охорони здоров'я, енергетики та біотехнології. Станом на 04.10.2023 р. містить дані про 212061 експериментально встановлених структур та 1068577 теоретично передбачених структур.
<ul style="list-style-type: none"> • UniProt (https://www.uniprot.org/). Випуск 2023_05 від 08.11.2023 р. бази даних UniProtKB/Swiss-Prot містить дані про 570420 амінокислотних послідовностей, реферованих з 295467 оригінальних посилань, які сумарно містять 206321560 амінокислот.
<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutic Target Database (TTD) (http://db.idrblab.net/ttd/). Містить інформацію про відомі та досліджені терапевтичні біологічні мішені - білки та нуклеїнові кислоти, а також інформацію про роль у молекулярних механізмах цільового захворювання та відповідні лікарські засоби, які проявляють спрямовану дію на кожну з цих мішеней. Загалом містить дані про 426 клінічно підтверджених біомішеней, 1014 мішеней на стадії клінічних випробувань, 212 запатентованих мішеней, що перебувають на стадії доклінічних випробувань, та 1479 біомішеней, реферованих за оригінальними посиланнями.
<ul style="list-style-type: none"> • SuperTarget (http://iisilico.clia.riete.de/supertarget/). На даний момент оновлена база даних містить дані про > 6000 білків-мішеней, які анотовані > 330 000 гіперпосиланнями до 196 000 сполук (включно із затвердженими препаратами); для переважної більшості комплексів ліганд-мішень наведено величини афінності.
<ul style="list-style-type: none"> • BRENDA (https://www.brenda-enzymes.org/). Містить понад 5000000 даних, реферованих вручну із ~157000 первинних літературних джерел, які анотують інформацію про ~90000 протеїнів з ~13000 організмів, доповнену інформацією, отриманою в результаті аналізу текстових описів та інших даних, а також при інтеграції даних із зовнішніх джерел та згенеровану з використанням алгоритмів прогнозування.
<ul style="list-style-type: none"> • SCOP (https://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/). База даних надає детальний опис структурних та еволюційних зв'язків між усіма протеїнами з відомою структурою, який включає широкий огляд усіх відомих «складок» певного білка, докладну інформацію про споріднені до нього протеїни, що становить основу класифікації білків. Останнє оновлення від 29.06.2022 р. включає 72 544 модульні домени, що представляють 861631 структур протеїнів.
<ul style="list-style-type: none"> • Reactome (https://reactome.org/). Це адміністрована база даних про біологічні взаємодії між молекулами в клітині, яка також надає інструменти для візуалізації, інтерпретації та аналізу даних про молекулярні механізми процесів, аналізу генома та моделювання. Включає дані про 14803 біохімічні реакції, які відбуваються в організмі людини, організовані у 2647 ланцюги перетворень, у яких беруть участь 30338 білків і модифікованих форм білків, кодованих 11154 різними генами людини, дані про 14441 комплексів, 2025 низькомолекулярних сполук та 1119 лікарських засобів. Інформація анотована посиланнями з 37156 літературних джерел.

Рис. 5. Загальна характеристика баз даних біоінформатики з відкритим доступом

- *Банк даних білків (Protein Data Bank, PDB)* (<https://www.rcsb.org/>) є найбільшою на даний час базою тривимірних структурних даних біологічних мішеней, що знаходиться у публічному домені та може використовуватись безкоштовно. Архів PDB містить >212 000 тривимірних структур біомолекул на атомному рівні, експериментально визначених за допомогою кристалографії, спектроскопії ядерного магнітного резонансу та електронної мікроскопії. RCSB PDB обслуговує мільйони користувачів у всьому світі, його дані є інтегрованими з ~40 зовнішніми ресурсами біологічних даних. Було виявлено, що архівні фонди PDB сприяли відкриттю

~90% із 210 нових ліків, схвалених Управлінням з контролю за продуктами й ліками США у 2010–2016 роках [29]. Майже 3/4 (~73%) структур PDB також містять дані про структуру одного або більше лігандів (наприклад, ферментних кофакторів та інгібіторів, лікарських засобів, схвалених FDA, і металів), а ~10% структур PDB включають один або більше вуглеводних компонентів. Архів PDB зараз вважається міжнародним суспільним надбанням, оскільки практично всі результати структурних досліджень було одержано за фінансової підтримки урядів різних країн або приватних благодійних організацій, відновна вартість поточних архівних фондів PDB консервативно оцінюється у >15 мільярдів доларів США.

• *Універсальна база даних протеїнів UniProt (Universal Protein Knowledgebase)* (<https://www.uniprot.org/>) – це повний, високоякісний і вільнодоступний ресурс амінокислотних послідовностей та функціональної інформації про протеїни [30]. UniProt складається з чотирьох компонентів, кожен з яких оптимізований для різних цілей: 1) База знань UniProt (UniProtKB) є центральною інформаційною частиною, що забезпечує доступ до великої систематизованої інформації про білки, включно з їх функціями, класифікацією та перехресними посиланнями. UniProtKB складається з двох розділів: 1.1) UniProtKB/Swiss-Prot, який анотують вручну та періодично переглядається; 1.2) UniProtKB/TrEMBL, який автоматично анотується та не переглядається. 2) Бази даних UniProt Reference Clusters (UniRef) надають кластеризовані набори амінокислотних послідовностей із UniProtKB та відповідні їм анотації, з метою забезпечення максимально повного покриття хімічного простору, приховуючи зайві послідовності. 3) Архів UniProt (UniParc) – це комплексне сховище, яке використовується для відстеження послідовностей та їхніх ідентифікаторів. Випуск UniProt 2022_03 містить понад 227 мільйонів амінокислотних послідовностей в UniProtKB. Портал UniProtKB Proteomes (<https://www.uniprot.org/proteomes/>) надає доступ до більш ніж 451 000 протеомів, які є наборами білкових послідовностей, що походять від повністю секвенованих вірусних, бактеріальних, архейних та еукаріотичних геномів. Крім того, платформа UniProt забезпечує можливість використання п'яти інструментів для аналізу структурних даних протеїнів: 1) BLAST є базовим інструментом пошуку локального вирівнювання для пошуку подібності амінокислотних послідовностей; 2) інструмент 'Align' використовують для вирівнювання кількох послідовностей; 3) інструмент 'Peptide search' застосовують для створення запитів з коротких пептидних послідовностей, щонайменше з трьох амінокислотних залишків, та пошуку всіх послідовностей UniProtKB, які мають точну відповідність послідовності запиту; 4) інструмент 'ID mapping' служить для використання списку ідентифікаторів з метою отримання пакетів записів UniProtKB і перетворення ідентифікаторів бази даних із UniProt у зовнішні бази даних або навпаки; 5) інструмент «SPARQL» є загальним пошуковим інструментом, що створює запити до всієї бази даних.

• *Therapeutic Target Database (TTD)* [31] (<http://db.idrblab.net/ttd>) – онлайн-ресурс, що містить дані експериментальної валідації 37 316 біологічно активних речовин і близько 3 419 біологічних мішеней. У цій базі даних біологічні мішені систематизовано за дев'ятьма категоріями, серед яких здатність протеїна бути мішенню для низькомолекулярних інгібіторів, агоністів, модуляторів, тощо, підтверджена закономірностями молекулярних взаємодій; функціональні властивості біомолекули у протеїн-протеїнових взаємодіях; профіль подібності мішені до протеїнів людини за межами свого сімейства; участь мішені у встановлених циклах метаболізму; розподіл по тканинах і органах людини. Базу було створено в результаті систематичного огляду реферованих посилань на 426 клінічно підтверджених біомішеней, 1 014 мішеней на стадії клінічних випробувань, 212 запатентованих

мішеней, що перебувають на стадії доклінічних випробувань, та 1 479 біомішеней, реферованих за оригінальними посиланнями.

- *SuperTarget* (<http://iisilico.cliarite.de/supertarget/>) [32] – ресурс з інформацією про 195 770 низькомолекулярних лікарських сполук і 6 219 біологічних мішеней.

- *BRENDA* (BRaunschweig ENzyme DAtabase) (<https://www.brenda-enzymes.org/>) була створена у 1987 р. у Німецькому національному дослідницькому центрі біотехнології в Брауншвейзі (GBF) [33], у теперішній час база підтримується Інститутом біохімії Кельнського університету. Цю інформаційну систему було розроблено для збору та зберігання даних щодо функціональних властивостей ферментів та їх метаболізму, зібраних з первинних наукових джерел. База містить дані щонайменше про 90 000 різних ферментів із 13 000 організмів, біохімічну та молекулярну інформацію про їх класифікацію та номенклатуру, реакційну здатність та специфічність, функціональні параметри, структуру, застосування, стабільність, пов'язані захворювання, способи виділення, літературні посилання. Класи ферментів визначаються відповідно до типу каталізованих реакцій, на теперішній час база класифікує ензими за близько 7 600 типів різних реакцій. Реферовані дані, які складають базу, отримано з приблизно 157 000 посилань на оригінальні дослідження, які цитуються в PubMed. Інформація про ензими анотована реферованими даними про пов'язані захворювання, даними амінокислотних послідовностей протеїнів, їх 3D-структурами, також наведено прогнозовані активні сайти ферментів та анотації геномів.

- *SCOP* (Structure classification of Proteins) (<https://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/>) – це база даних, яка класифікує білкові домени відповідно до областей структурної подібності, використовуючи як ручне, так і автоматичне адміністрування [34]. Ця база даних використовує відомі структури з PDB для ієрархічної класифікації конформацій білків на основі структурних та еволюційних зв'язків. Користувачі можуть ідентифікувати відомі конформації білка і використовувати цю інформацію, щоб визначити потенційні функції досліджуваного протеїна.

- *Reactome* (<https://reactome.org/>) – це адміністрована база даних, яка містить інформацію про молекулярні взаємодії та механізми у широкому діапазоні фізіологічних і патологічних біологічних процесів людини, включаючи також спадкові та набуті захворювання. Біохімічні процеси у базі анотуються як упорядкована мережа молекулярних перетворень в єдиній узгодженій моделі даних. Таким чином, Reactome функціонує як цифровий адміністрований архів біологічних процесів людини і, у той же час, як інструмент для виявлення функціональних зв'язків серед таких даних, як профілі експресії генів або каталоги соматичних мутацій пухлинних клітин. Також ручне адміністрування бази дозволило розширити анотації нормальних і пов'язаних із захворюваннями сигнальних процесів і препаратів, що спричиняють дію на дані патологічні ланки, включно з інфекційними та вірусними процесами. Нові інструменти підтримують кращий одночасний аналіз високопродуктивних даних із кількох джерел і розміщення недостатньо вивчених («темних») білків із проаналізованих наборів даних у контексті введених вручну механізмів.

Крім окремих баз даних, на сьогодні створено великі портали хімічної та біологічної інформації, що об'єднують інформацію з декількох баз та забезпечують її використання за допомогою спеціально розроблених інструментів пошуку і навігації. Прикладами таких величезних конгломератів веб-даних, що є у вільному доступі, можуть слугувати EMBL-EBI та ExPASy.

- ❖ Веб-портал *EMBL-EBI* створено Європейським інститутом біоінформатики (European Bioinformatic Institute, EBI) (www.ebi.ac.uk), який є підрозділом Європейської лабораторії молекулярної біології (EMBL) та спеціалізується на дослідженнях та послугах у галузі біоінформатики. Веб-портал надає доступ до широкого спектра

основних баз даних і інструментів аналізу, що мають ключове значення у біоінформатиці. Окрім надання веб-інтерфейсів до цих ресурсів, веб-сервіси порталу забезпечуються програмним доступом за допомогою протоколів REST і SOAP та дозволяють інтегрувати їх в інші програми та аналітичні робочі процеси. Ресурси даних EMBL-EBI включають: бази даних, які архівують експериментальну інформацію; доповнювані бази даних, які забезпечують анотування, адміністрування, повторний аналіз та інтеграцію депонованих даних; інструменти програмного забезпечення з відкритим вихідним кодом, які дозволяють повторно використовувати ці ресурси. Двома найбільшими архівними ресурсами є Європейський архів нуклеотидів (ENA) та Європейський архів геному-феному (EGA), на які припадає понад 90% усіх даних порталу на сьогодні. Помітно швидке зростання даних за останні роки спостерігалось для ресурсу даних зображень – BioImage Archive (BIA), який зберігає та надає доступ до біологічних зображень, пов'язаних з рецензованою публікацією. Іншими веб-ресурсами є: ArrayExpress (база експериментальних даних функціональної геноміки), BioModels (репозиторій рецензованих опублікованих обчислювальних моделей), BioSamples (база даних, що описує біологічні зразки та надає посилання на відповідні експериментальні дані), BioStudies (база даних, що містить описи біологічних досліджень, посилання на них у інших базах даних у складі EMBL-EBI або за її межами), ChEBI (база еталонних хімічних структур, їх номенклатура та онтологічна класифікація), ChEMBL (база даних, пов'язаних з біологічно активними сполуками – функціональні дані прояву їх біоактивності та ADME-Tox властивості), а також багато інших ресурсів та інструментів. Новим ресурсом EMBL-EBI є AlphaFold – система штучного інтелекту, розроблена компанією DeepMind, яка дає змогу прогнозувати тривимірну структуру протеїна за його амінокислотною послідовністю з точністю, яка може конкурувати з експериментальною.

❖ *ExPASy* – це веб-портал ресурсів біоінформатики Швейцарського інституту біоінформатики (Bioinformatics Resource Portal, SIB) (<http://expasy.org/>), який надає доступ до наукових баз даних і програм для їх аналізу в різних галузях біомедичних наук. Цей інтегрований портал надає доступ до понад 160 баз даних і програмних інструментів, розроблених SIB Groups у галузі ряду наук про життя та клінічних досліджень, від геноміки, протеоміки, транскриптоміки та структурної біології до еволюції та філогенії, системної біології та медичної хімії.

3.4. *Посаднання досягнень хемоінформатики та біоінформатики у процесах конструювання ліків*

Хемоінформатика та біоінформатика доповнюють одна одну у галузі дослідження біомолекулярних процесів, зокрема при вивченні структури та функцій білків, зв'язування ліганду із біологічною мішенню та видів взаємодій у ділянках зв'язування, перетворення субстрату в складі фермент-субстратного комплексу та ферментативного каталізу біохімічних реакцій. Розробка нових методів та інструментів хемо- і біоінформатики дозволяє збільшувати ефективність адміністрування накопичених біологічних та хімічних даних та їх використання.

Інструменти хемоінформатики та біоінформатики є взаємодоповнюючими на різних етапах процесу комп'ютерного конструювання ліків (рис. 7, адаптований за *Raslan M. A. et al.* [36]). Ідентифікувати біологічну мішень на початковому етапі раціонального конструювання ліків можна за допомогою різних біоінформатичних інструментів, наприклад, методами геноміки та протеоміки. Пошук і оптимізацію сполук-хітів та сполук-лідерів зазвичай здійснюють з використанням ряду інструментів хемоінформатики, наприклад, аналізу та скринінгу хімічних баз даних, QSAR аналізу та *in silico* прогнозування ADME-Tox властивостей з метою пошуку потенційних лігандів з мінімальними побічними ефектами.

Сучасні наукові тенденції в галузі конструювання ліків спрямовані на застосування існуючих алгоритмів пошуку та аналізу для обробки величезної кількості накопичених цифрових даних [37]. Такий підхід сприяє розширеному прогнозуванню біологічних особливостей поведінки біомолекул при їх модуляції потенційними лігандами. У процесах конструювання більш ефективних та безпечних ліків широко запроваджується інтеграція структурної, генетичної інформації та фармакологічних даних від рівня окремих молекул до рівня всього організму.



Рис. 6. Застосування інструментів біоінформатики та хемоінформатики на різних етапах процесу конструювання ліків

Деякі приклади результативного застосування низки інструментів хемоінформатики та біоінформатики у галузі конструювання ліків та класифікації захворювань наведено в таблиці, зокрема у разі розроблення нового антибіотика, діагностиці COVID-19 на основі даних рентгенографії і комп'ютерної томографії, при ідентифікації мікрорезистентних організмів та з метою пошуку нових протипухлинних агентів – інгібіторів гену ECT2.

Велика кількість існуючих баз даних хімічної та біологічної інформації зумовила необхідність розробки великомасштабного веб-інструмента, який би дозволив встановлювати зв'язки та здійснювати пошук між всіма збереженими і описаними хімічними структурами та їхніми хімічними ідентифікаторами з усіх окремих хімічних ресурсів. Таким веб-інструментом може слугувати UniChem.

UniChem (<https://www.ebi.ac.uk/unichem/>) – це масштабна служба відображення ідентифікаторів та гіперпосилань між хімічними структурами та інтернет-ресурсами, що містять первинну хімічну інформацію про дану структуру, а також іншими базами даних, що стосуються макромолекул, проте містять інформацію, певним чином пов'язану із зазначеною хімічною сполукою (наприклад, UniProt, PDB тощо) [42]. UniChem є безкоштовним вільнодоступним інтернет-сервісом, у якому обмін даними між веб-інструментом і браузером надається за допомогою безпечного протоколу HTTPS.

**Узагальнена інформація про успішне застосування інструментів
хемоінформатики та біоінформатики у конструюванні ліків**

№	Галузь знань, інструмент	Медична галузь	Результат
1	Хемоінформатика (поліпшення фармакологічного профілю, зокрема показників біодоступності та стійкості, шляхом обчислення показника відносної біодоступності)	Розробка антибіотиків	Тетрацикліновий аналог В (йодоциклін). Більш активний, ніж тетрациклін, і менш бактеріорезистентний [38]
2	Біоінформатика (застосування методів глибокого навчання, зокрема методу створення конволюційної нейронної мережі, Convolutional Neural Networks (CNNs), та розробка моделі логістичної регресії, що складається з ансамблю з п'яти класифікаторів: SGD, SVM, Naive Bayes, Random Forest і KNN	Діагностика захворювання	Ґрунтуючись на даних рентгенографії і комп'ютерної томографії, було проведено дослідження можливості діагностики COVID-19. Було показано, що таку діагностику можливо забезпечити шляхом використання декількох класифікаторів, нашарованих у вигляді ансамблю. Кількісна оцінка результатів дослідження вказує на ефективність запропонованої техніки на рівні 99% точності діагностики [39]
3	Хемоінформатика (біоізостерне заміщення скафолда, SAR аналіз, докінг); Біоінформатика (метод 3D-SAR аналізу з метою біологічно-релевантного порівняння молекул, зокрема з метою пошуку кращих конформерів шляхом порівняння бази конформерів з еталонною молекулою)	Визначення антибактеріальної активності відносно резистентних мікроорганізмів	Три досліджені сполуки на основі піразолу та бензімідазолу показали помірну бактерицидну ефективність проти MSSA, MRSA та ванкомицин-резистентного <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA) [40]
4	Хемоінформатика (генетична зміна ECT2 та її кореляція з виживанням пацієнтів, молекулярний докінг із наступним моделюванням методом молекулярної динаміки)	Дія на ракові клітини	Результати дослідження демонструють, що ген ECT2 здатний підвищувати концентрацію як мРНК, так і білка при різних типах раку людини, тим самим забезпечуючи більше елімінування супресорних клітин мієлоїдного походження (MDSC – (myeloid-derived suppressor cells) і зменшуючи популяцію природних Т-лімфоцитів, що безпосередньо впливає на прогноз виживання хворого. У дослідженні здійснено пошук протипухлинних агентів – інгібіторів ECT2 [41]

На сьогодні UniChem містить інформацію про більш ніж 145 мільйонів хімічних структур та акумулює дані з 40 джерел, включаючи такі ресурси:

– бази даних первинної хімічної інформації, що відноситься до низькомолекулярних сполук, зокрема ChEMBL, DrugBank, PubChem, ZINC, NIH Clinical Collection та інші;

– бази даних, які мають інший основний фокус, наприклад PDBe та Gene Expression Atlas, основними цільовими об'єктами яких є структури протеїнів та

дані про експресію генів відповідно, проте ці дані часто анотуються інформацією про низькомолекулярні речовини, наприклад, про положення та взаємодію хімічної сполуки-інгібітора у центрі зв'язування білкової макромолекули, або про регуляцію транскрипції генів низькомолекулярними сполуками.

Таким чином, веб-сервіси в UniChem надають користувачам єдиний простий автоматизований механізм для підтримки усіх посилань з їхнього ресурсу на всі інші джерела, представлені в UniChem, тобто для кожного надісланого запиту усі посилання на та з усіх інших джерел автоматично ідентифікуються та стають доступними для використання. Тому веб-сервіс UniChem можна вважати гнучким інтеграційним рішенням для створення, підтримки та адміністрування зв'язків та гіперпосилань між іншими інтернет-ресурсами хімічної та біологічної інформації, яке потребує мінімальних зусиль з боку користувача, важливою властивістю якого є також можливість залучати нові додаткові джерела в майбутньому.

Завдяки стрімкому зростанню кількості загальнодоступних онлайн-ресурсів було розроблено багато методів прогнозування, заснованих на машинному навчанні, для встановлення взаємодії лікарських засобів та біологічних рецепторів, кількісної оцінки проникності гематоенцефалічного бар'єру для різних речовин [43] та прогнозування ADME-Tox властивостей потенційних лікарських засобів [44]. Напрямок комп'ютерного моделювання лікарських засобів стрімко розвивається, зокрема активно розробляються нові методики та інструменти. Таким чином, протягом останніх кількох років інтеграція великих баз біологічних даних і методів машинного навчання відкрила нові можливості для підвищення ефективності комп'ютерного конструювання ліків із заданою активністю та прогнозованою низькою точністю.

Висновки

1. Технології комп'ютерного конструювання ліків є важливою складовою сучасної медичної хімії, оскільки дають змогу суттєво скоротити час і затрати для створення нових лікарських засобів.

2. Завдяки прогресу в обчислювальних алгоритмах і накопичених базах даних, інструменти комп'ютерного моделювання інтегровані у кожен етап процесу конструювання ліків.

3. Із розвитком органічного синтезу та високопродуктивного скринінгу, біоінформатики, експериментальної біології, хімії та медицини, великі обсяги накопичених результатів дали змогу розробити численні бази даних хімічних сполук, лікарських засобів та біологічних мішеней, що містять інформацію про структуру речовин, фармакологічну активність сполук, роль протеїнів у патогенезі захворювань та механізми інгібіторної дії лігандів. Використання таких баз даних у процесі *in silico* раціонального конструювання ліків є надзвичайно ефективним з огляду на їх високу структурованість, що дає можливість здійснювати пошук і фільтрування даних за ключовими словами, а також наявність великої кількості перехресних посилань.

References

1. Shaker B., Ahmad S., Lee J. et al. *In silico* methods and tools for drug discovery // Computers in Biology and Medicine. – 2021. – V. 137 – P. 104851. <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104851>
2. Paul S. M., Mytelka D. S., Dunwiddie C. T. et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge // Nature Reviews Drug Discovery. – 2009. – V. 9. – P. 203–214. <https://doi.org/10.1038/nrd3078>
3. Giri S., Bader A. A low-cost, high-quality new drug discovery process using patient-derived induced pluripotent stem cells // Drug Discov. Today. – 2015. – V. 20. – P. 37–49. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.011>

4. Rognan D. The impact of in silico screening in the discovery of novel and safer drug candidates // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2017. – V. 175 – P. 47–66. <https://doi.org/10.1016/j.phar>
5. Robinson B. S., Riccardi K. A., Gong Y.-f. et al. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2000. – V. 44. – P. 2093–2099. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.8.2093-2099.2000>
6. Anderson A. C. The process of structure-based drug design // *Chem. Biol.* – 2003. – V. 10. – P. 787–797. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2003.09.002>
7. Rutenber E. E., Stroud R. M. Binding of the anticancer drug ZD1694 to *E. coli* thymidylate synthase: assessing specificity and affinity // *Structure*. – 1996. – V. 4. – P. 1317–1324. [https://doi.org/10.1016/s0969-2126\(96\)00139-6](https://doi.org/10.1016/s0969-2126(96)00139-6)
8. Jhoti H., Leach A. R. *Structure-based drug discovery*. – Dordrecht (Netherland): Springer, 2007. – 250 p.
9. Vidal D., Garcia-Serna R., Mestres J. Ligand-based Approaches to *in silico* pharmacology // *Cheminformatics and Computational Chemical Biology*. – 2011. – V. 672. – P. 489–502. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-839-3_19
10. Talele T. T., Khedkar S. A., Rigby A. C. Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2010. – V. 10. – P. 127–141. <https://doi.org/10.2174/156802610790232251>
11. Klenina O. V., Tsepelevski H. O., Bannyi I. P. *ta in*. Vyvchennia zalezhnosti diuretychnoi, hemostatychnoi, depyrmuiuchoi, anallhetychnoi ta protyzapalnoi aktyvnosti pokhidnykh ε -karboksypentylamidiv *R*-benzolsulfoniloksamnoovykh kyslot, a takozh ikh toksychnosti vid kvantovokhimichnykh parametriv budovy ikh molekul // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 1 – S. 54–63.
12. Yang S.-Y. Pharmacophore modeling and applications in drug discovery: Challenges and recent advances // *Drug Discovery Today*. – 2010. – V. 15. – P. 444–450. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.03.013>
13. Vucicevic J., Nikolic K., Mitchell J. B. Rational drug design of antineoplastic agents using 3D-QSAR, cheminformatic, and virtual screening approaches // *Current Medicinal Chemistry*. – 2019. – V. 26. – P. 3874–3889. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170712115411>
14. Batool M., Ahmad B., Choi S. A Structure-based drug discovery paradigm // *Inter. J. Mol. Sci.* – 2019. – V. 20, N 11. – P. 2783. <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>
15. Nunes A. M. V., de Andrade F. D. C. P., Filgueiras L. A. et al. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis? // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2020. – V. 80. – P. 103470. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103470>
16. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // *Sci. Reports*. – 2017. – V. 7. – P. 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
17. Wishart D. S. Introduction to Cheminformatics // *Current Protocols in Bioinformatics*. – 2007. <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi1401s18>
18. Begam B. F., Kumar J. S. A study on cheminformatics and its applications on modern drug discovery // *Procedia engineering*. – 2012. – V. 38. – P. 1264–1275. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2012.06.156>
19. Manzoni C., Kia D. A., Vandrovцова J. et al. Genome, transcriptome and proteome: the rise of omics data and their integration in biomedical sciences // *Briefings in bioinformatics*. – 2018. – V. 19, N 2 – P. 286–302. <https://doi.org/10.1093/bib/bbw114>
20. Lesk A. M. «Bioinformatics». *Encyclopedia Britannica*, 12 Sep. 2023. – URL: <https://www.britannica.com/science/bioinformatics>.
21. Xia X. Bioinformatics and drug discovery // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 17, N 15. – P. 1709–1726. <https://doi.org/10.2174/156802661766616116143440>
22. Wishart D. S., Knox C., Guo A. C. et al. DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets // *Nucleic Acids Research*. – 2008. – V. 36. – P. D901–D906. <https://doi.org/10.1093/nar/gkm958>
23. Irwin J. J., Tang K. G., Young J. et al. ZINC20 – a free ultralarge-scale chemical database for ligand discovery // *J. Chemical Information and Modeling*. – 2020. – V. 60, N 12. – P. 6065–6073. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00675>
24. Pence H. E., Williams A. ChemSpider: an Online Chemical Information Resource // *J. Chem. Education*. – 2010. – V. 87, N 11. – P. 1123–1124. <https://doi.org/10.1021/ed100697w>
25. Kim S., Chen J., Cheng T. et al. PubChem in 2021: new data content and improved web interfaces // *Nucleic Acids Research*. – 2021. – V. 49, N D1. – P. D1388–D1395. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa971>

26. Zdrzil B., Felix E., Hunter F. et al. The ChEMBL Database in 2023: a drug discovery platform spanning multiple bioactivity data types and time periods // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – gkad1004. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1004>
27. Wishart D. S., Feunang Y. D., Guo A. C. et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018 // *Nucleic Acids Research*. – 2018. – V. 46, N D1. – P. D1074–D1082. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1037>
28. Sayers E. W., Cavanaugh M., Clark K. et al. GenBank 2023 update // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – V. 51, N D1. – P. D141–D144. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1012>
29. Goodsell D. S., Zardecki C., Di Costanzo L. et al. RCSB Protein Data Bank: Enabling biomedical research and drug discovery // *Protein Sci*. – 2020. – V. 29, N 1. – P. 52–65. <https://doi.org/10.1002/pro.3730>
30. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2023 // *Nucleic Acids Research*. – 2023. – V. 51, N (D1). – P. D523–D531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>
31. Wang Y., Zhang S., Li F. et al. Therapeutic target database 2020: enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics // *Nucleic Acids Research*. – 2020. – V. 48. – P. DI031–DI041. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz981>
32. Hecker N., Ahmed J., von Eichborn J. et al. SuperTarget goes quantitative: update on drug-target interactions // *Nucleic Acids Research*. – 2012. – V. 40. – P. D1113–D1117. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr912>
33. Chang A., Jeske L., Ulbrich S. et al. BRENDA, the ELIXIR core data resource in 2021: new developments and updates // *Nucleic Acids Research*. – 2021. – V. 49, N D1. – P. D498–D508. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1025>
34. Andreeva A., Howorth D., Brenner S. E. et al. SCOP database in 2004: refinements integrate structure and sequence family data // *Nucleic Acids Research*. – 2004. – V. 1, N 32 (Database issue). – P. D226–D229. <https://doi.org/10.1093/nar/gkh039>
35. Gillespie M., Jassal B., Stephan R. et al. The reactome pathway knowledgebase 2022 // *Nucleic Acids Research*. – 2022. – V. 50, N D1. – P. D687–D692. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1028>
36. Raslan M. A., Raslan S. A., Shehata E. M. et al. Advances in the Applications of Bioinformatics and Chemoinformatics // *Pharmaceuticals*. – 2023. – V. 16, N 7. – P. 1050. <https://doi.org/10.3390/ph16071050>
37. Lin X., Li X., Lin X. A review on applications of computational methods in drug screening and design // *Molecules*. – 2020. – V. 25, N 6. – P. 1375. <https://doi.org/10.3390/molecules25061375>
38. Kassab M. M. Development of novel antimicrobial tetracycline analog b (iodocycline) by chemoinformatics // *Ain Shams Med. J.* – 2022. – V. 73. – P. 969–981. <https://doi.org/10.21608/ASMJ.2022.285476>
39. Dawod E. F., Mahmoud N., Elsisi A. Hybrid approach for COVID-19 detection from chest radiography/IJCI // *Inter. J. Computers and Information*. – 2021. – V. 8. – P. 71–76. <https://doi.org/10.21608/IJCI.2021.207754>
40. Shalaby M.-A. W., Dokla E. M., Serya R. A. T. et al. Identification of novel pyrazole and benzimidazole based derivatives as PBP2a inhibitors: Design, synthesis, and biological evaluation // *Archives of Pharmaceutical Sciences Ain Shams University*. – 2019. – V. 3. – P. 228–245. <https://doi.org/10.21608/APS.2019.16625.1010>
41. Soltan M. A., Eldeen M. A., Sajer B. H. et al. Integration of Chemoinformatics and Multi-Omics Analysis Defines ECT2 as a Potential Target for Cancer Drug Therapy // *Biology*. – 2023. – V. 12. – P. 613. <https://doi.org/10.3390/biology12040613>
42. Chambers J., Davies M., Gaulton A. et al. UniChem: a unified chemical structure cross-referencing and identifier tracking system // *J. Cheminformatics*. – 2013. – V. 5, N 1. – P. 3. <https://doi.org/10.1186/1758-2946-5-3>
43. Wang W., Kim M. T., Sedykh A. et al. Developing enhanced blood-brain barrier permeability models: integrating external bio-assay data in QSAR modeling // *Pharmac. Res.* – 2015. – V. 32, N 9. – P. 3055–3065. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1687-1>
44. Schyman P., Liu R., Desai V. et al. vNN web server for ADMET predictions // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – V. 8 – P. 889. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00889>

Надійшла до редакції 20 жовтня 2023 р.
Прийнято до друку 6 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: olena_klenina@yahoo.com;
chabantaras@ukr.net
(Кленіна О. В., Чабан Т. І.)

М. В. ОГЛОБЛІНА¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. БУШУЄВА² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

В. П. МАРТИНИШИН³ (<https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>), PhD,

В. В. ПАРЧЕНКО² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

С. О. СОЛОВЙОВ⁴ (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), д-р фарм. наук, доцент,

С. А. ГЛАДИШЕВА² (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>), канд. фарм. наук

¹ Навчально-науковий медичний інститут Чорноморського національного університету імені Петра Могили, Миколаїв

² Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

³ Львівський національний університет ветеринарної медицини та біотехнологій імені С. З. Гжицького

⁴ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ПРОМИСЛОВОГО ВИРОБНИЦТВА З ВИЗНАЧЕННЯМ ЯКОСТІ М'ЯКОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ «ВЕТМІКОДЕРМ» ДЛЯ ВЕТЕРИНАРІЇ

Ключові слова: кількісний аналіз, якісний аналіз, технологічний процес, м'яка лікарська форма, лінімент, технологія виготовлення, виробництво

АНОТАЦІЯ

Добре відомо, що похідні 1,2,4-тріазолу мають широкий спектр біологічних властивостей, виявляючи водночас незначну токсичність. Оригінальне моделювання похідних 1,2,4-тріазолу дає змогу одержувати нові молекули з унікальними властивостями. Подібні цілеспрямовані зміни молекул користуються популярністю серед багатьох науковців, тому що дають можливість одержувати сполуки з «покращеними» властивостями. Такою сполукою стала субстанція 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-метил)морфолін із перспективою створення м'якого лікарського засобу – лініменту «Ветмікодерм».

Головною перевагою такої лікарської форми є низька травматична дія на ушкоджені тканини, створення максимального контакту з рановою поверхнею тощо. Доведено, що наявні на ринку ветеринарних препаратів протимікробні засоби, зокрема і у формі мазей, гелей та лініментів, відзначаються тим, що не завжди стимулюють процеси регенерації тканин. Лікувальні засоби зі здатністю поліпшувати загоєння ран зазвичай мають незначні антисептичні властивості. За цих обставин пошук, розроблення та впровадження лікарських засобів, які мають протимікробну та протигрибкову дію, є надзвичайно актуальним питанням сучасної ветеринарної медицини.

Метою наших досліджень стало вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, обґрунтування складу та аналізу м'якої лікарської форми – препарату «Ветмікодерм».

У ході дослідження визначали показники якості препарату: зовнішній вигляд (фізичний стан, ступінь забарвлення, запах, прозорість), густину препарату, об'єм заповнення одиниці спожиткового пакування. Здійснювали ідентифікацію АФІ з визначенням його вмісту методом газової хроматографії. Застосовували метод зовнішнього стандарту. Мікробіологічну чистоту (бактерій, дріжджових та плісневих грибів (сумарно), наявність бактерій родини *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* і *Pseudomonas aeruginosa*) визначали згідно з вимогами ДФУ методом мембранної фільтрації. Визначення нешкідливості робили за показником «аномальна токсичність».

На підставі проведених досліджень представлена розробка технології з визначенням якості лікарського засобу лініменту «Ветмікодерм», що забезпечує можливість одержання вказаної лікарської форми в промислових умовах. Запропоновані методи аналізу лікарської форми характеризуються чутливістю і відтворюваністю.

M. V. OGLOBLINA ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-5696-3621>),
I. V. BUSHUEVA ² (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),
V. P. MARTYNYSHYN ³ (<https://orcid.org/0000-0001-6429-1722>),
V. V. PARCHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>),
S. O. SOLOVIOV ⁴ (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),
S. A. GLADISHEVA ² (<https://orcid.org/0000-0003-4595-9445>)

¹ *Educational and Scientific Medical Institute of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv*

² *Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University*

³ *Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv*

⁴ *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL PRODUCTION TECHNOLOGY WITH DETERMINATION OF THE QUALITY OF A SOFT MEDICINE «VETMIKODERM» FOR VETERINARY

Key words: quantitative analysis, qualitative analysis, technological process, soft medicinal form, liniment, manufacturing technology, production

ABSTRACT

It is well known, that 1,2,4-triazole derivatives have a wide range of biological properties, showing little toxicity. Original modeling of 1,2,4-triazole derivatives allows obtaining new molecules with unique properties. Such purposeful changes in molecules are popular among many scientists because they make it possible to obtain compounds with «improved» properties. Such a compound was the substance (4-((5-(decylthio)-4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-methyl)morpholine with the prospect of creating a mild medicinal product – liniment «Vetmikoderm».

The main advantage of these medicinal forms is a low traumatic effect on damaged tissue, creating maximum contact with the wound surface, etc. It has been proven, that the antimicrobial agents available on the veterinary drugs' market, including those ones in the form of ointments, gels and liniments, are characterized by the fact that they do not always stimulate tissue regeneration processes. Medicines with the ability to improve wound healing, as a rule, have minor antiseptic properties. Under these circumstances, the search, development and introduction of the medicines that have antimicrobial and antifungal action is an extremely urgent issue of modern veterinary medicine.

The aim of our research was to study the technological aspects and manufacturing features, the substantiation of the composition, the analysis of the soft medicinal form of the drug «Vetmikoderm».

During the research, the appearance, transparency, and thickness of the drug were determined. APHI identification was carried out with the determination of its content by the gas chromatography's method. The external standard method was used. Microbiological purity (bacteria, yeast and mold fungi (in total), the presence of bacteria of the *Enterobacteriaceae* family, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*) was determined in accordance with the requirements of the SPHU by the membrane filtration method. Sterile soy–casein agar was used to determine the total number of aerobic bacteria. Determination of harmlessness was carried out according to the «abnormal toxicity» indicator.

On the basis of the conducted research, the technological aspects and manufacturing features, substantiation of the composition, quantitative and qualitative analysis of the «Vetmikoderm» liniment were determined, which ensures the possibility of the medicinal form's obtaining in industrial conditions. The proposed methods of the medicinal form's analysis are characterized by sensitivity and reproducibility.

Вступ

Добре відомо, що похідні 1,2,4-триазолу мають широкий спектр біологічних властивостей, виявляючи водночас незначну токсичність [1, 2]. Оригінальне моделювання похідних 1,2,4-триазолу дає змогу одержувати нові молекули з унікальними властивостями [3, 4]. Зміна молекулярного складу зазначених похідних за рахунок поєднання 1,2,4-триазолу з різними типовими фармакофорами призводить

до одержання перспективних сполук, які можуть бути у перспективі активними фармацевтичними інгредієнтами нових вітчизняних ліків [5]. Подібні цілеспрямовані зміни молекул користуються популярністю серед багатьох науковців, тому що дають можливість одержувати сполуки з «покрашеними» властивостями [6, 7].

З'ясовано, що впровадження у медичну практику лікарських засобів із новими фармакологічними властивостями, як правило, відбувається за рахунок оптимізації лікування зі застосуванням відповідних лікарських форм. Ефективність лікарського засобу залежить від багатьох факторів [11]. Як лікарські препарати для зовнішнього використання найвживанішими у практиці ветеринарної медицини є саме мазі, гелі та лініменти. Головною перевагою цих лікарських форм є низька травматична дія на пошкоджені тканини, створення максимального контакту з рановою поверхнею тощо [8].

Дерматози у дрібних домашніх тварин належать до особливо актуальних захворювань, оскільки завдають не лише значних матеріальних збитків, але й у разі ускладнення патологічного процесу можуть бути небезпечними для здоров'я людини. На сьогодні понад 25% випадків звернень власників собак до фахівців ветеринарної медицини пов'язані з патологією шкіри. Немає жодних сумнівів, що причиною шкірних захворювань у цих тварин є різноманітні організми (бактерії, віруси, гриби, рикетсії і т. п.), ектопаразити (кліщі, блохи, воші, волосоїди), аутоімунні та ендокринні порушення. Серед широкої гами збудників, що провокують розвиток дерматитів, особливе місце займають патогенні гриби (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*). При цьому неабияку роль у прояві вірулентних властивостей збудників мікозів відіграє низка чинників: порода, певна вікова група тварин, зниження резистентності макроорганізму, гормональний дисбаланс, порушення гомеостазу, хронічний перебіг деяких інфекційних чи інвазійних захворювань тощо.

Доведено, що наявні на ринку ветеринарних препаратів протимікробні засоби, зокрема і у формі мазей, гелей та лініментів, відзначаються тим, що не завжди стимулюють процеси регенерації тканин. Лікувальні засоби зі здатністю поліпшувати загоєння ран зазвичай мають незначні антисептичні властивості [9]. За цих обставин пошук, розроблення та впровадження лікарських засобів, які мають протимікробну та протигрибову дію, є надзвичайно актуальним питанням сучасної ветеринарної медицини [10, 11].

Основними компонентами комплексного лікування мікозів шкіри є фунгіцидні і фунгіостатичні засоби зовнішнього використання, оскільки препарати системної дії мають багато протипоказань. М'які лікарські форми протигрибової дії за місцевого їх застосування безпосередньо впливають на осередок ураження або вже розвиненого на цьому тлі запального процесу, на збудників захворювань тощо. Тому розроблення і впровадження в практику ветеринарної медицини нових препаратів у м'яких лікарських формах із протигрибовою дією та здатністю виявляти протимікробний ефект щодо супутньої вторинної мікрофлори і водночас діяти десенсибілізуюче є надзвичайно актуальною проблемою і потребує глибоких досліджень.

Метою наших досліджень було вивчення технологічних аспектів та особливостей виготовлення, обґрунтування складу, аналізу м'якої лікарської форми препарату «Ветмікодерм».

Матеріали та методи дослідження

Діюча речовина препарату «Ветмікодерм» 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін – кристалічний порошок світло-жовтого кольору, легко розчинний у диметилсульфоксиді, етанолі, практично нерозчинний у воді.

До складу препарату входить: 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін – активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) – 10% (м/м); олія розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) J. Gaertn., син. *Carduus marianus* L.), 100%, холодного чавлення (розчинник), згідно з ТУ У 10.437396500-001:2015, або ТУ У 1.4-1945822130-002:2016 – до 100%(м/м).

Визначення зовнішнього вигляду (консистенції, ступеня каламутності та ступеня забарвлення) препарату здійснюють візуально за денного освітлення. Прозорість або ступінь каламутності препарату визначають згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 47, шляхом порівняння з водою очищеною.

Визначення ступеня забарвлення препарату роблять візуально за методом П, згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 49.

Визначення густини препарату – відношення маси речовини до її об'єму за температури 20 °С, здійснюють гравіметрично за методом 1 згідно з ДФУ 2.0, т.1, с. 55, або за методом 2 згідно з ГОСТ 18995.1. Значення густини препарату (ρ_{20}), в г/см³ (= г/мл), обчислюють згідно з формулою 1:

$$\rho_{20} = \frac{m_2 - m_1}{V_p}, \quad (1)$$

де m_1 – маса пікнометра, г;

m_2 – маса пікнометра з препаратом, г;

V_p – номінальний об'єм пікнометра, см³ (= мл).

За результат випробування приймають середнє арифметичне результатів двох паралельних визначень густини, відносна допустима розбіжність між якими не має перевищувати 0,002 г/см³ (розрахунки здійснюють відповідно до вимог ГОСТу 27025).

Ідентифікацію АФІ препарату здійснюють одночасно з визначанням його вмісту методом газової хроматографії (ГХ). Застосовують метод зовнішнього стандарту, порівнюючи на хроматограмах *розчину порівняння* (розчину робочого СЗ–АФІ) час виходу піка СЗ–АФІ препарату – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну з часом виходу основного піка на хроматограмах випробовуваного розчину (розчину робочого випробовуваного зразка препарату), а також порівнюють хроматограми випробовуваного розчину і розчину порівняння з хроматограмами олії.

Приготування розчину робочого випробовуваного зразка препарату (випробовуваного розчину)

До близько 1г (точна наважка) препарату в мірній колбі ємністю 100 мл додають 50 мл *n*-гексану, ретельно перемішують, інкубують в УЗ-бані упродовж 10 хв за температури 40 °С, охолоджують до кімнатної температури, доводять об'єм розчину у колбі до мірної риски тим самим розчинником та ретельно перемішують (розчин 1).

5 мл (точний об'єм) розчину 1 у мірній колбі ємністю 50 мл доводять тим самим розчинником до мірної риски та ретельно перемішують (розчин 2). Розчин 2 використовують свіжоприготованим. Аліквоту розчину 2 об'ємом 1,5 мл безпосередньо перед інжекцією фільтрують крізь мембранний фільтр у скляну віалу 1 мл для газової хроматографії (випробовуваний розчин). Випробовуваний розчин використовують *ex tempore*.

Приготування розчину робочого СЗ АФІ (розчину порівняння)

Близько 100 мг (точна наважка) субстанції 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну використовують для готування розчину порівняння за тією самою схемою, за якою готують випробовуваний розчин. У 1 мл розчину порівняння міститься близько 0,100 мг 99,5%-го 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-

триазол-3-іл)метил)морфоліну. Розчин порівняння придатний упродовж одного дня за умови його зберігання у холодильнику у герметично закритому скляному посуді з темного скла.

Приготування розчину робочого зразка олії розторопші (розчину ОР)

Близько 1 г (точна наважка) олії розторопші використовують для готування розчину ОР за тією самою схемою, за якою готують випробовуваний розчин. Розчин ОР використовують *ex tempore*.

Аналіз виконують на газовому хроматографі з полуменево-іонізаційним детектором (ПІД). Одержують почергово не менше 5 хроматограм розчину порівняння, випробовуваного розчину та розчину ОР за таких умов:

- капілярна хроматографічна колонка DB-5 ms 5% Phenyl Methyl Silox розміром 30 м × 250 мкм × 0,25 мкм;
- газ-носії – гелій 99,9999%;
- швидкість потоку рухомої фази – 1,6 мл/хв (у режимі постійного потоку);
- температура блоку введення проб – 230 °С, температуру піднімають зі швидкістю 12 °С/с до температури 275 °С;
- об'єм інжекції – 0,5 мкл у режимі пульсової інжекції з поділом потоку у співвідношенні 1:30;
- температура термостата програмована, початкова – 80 °С (затримка 1 хв), далі збільшення температури відбувається за схемою: зростання зі швидкістю 40 °С/хв до 240 °С, далі – зростання зі швидкістю 10 °С/хв до 280 °С, далі – зі швидкістю 2 °С/хв до досягнення температури 300 °С (затримка 1хв);
- витрати газів на детекторі: потік водню – 30 мл/хв, потік повітря – 300 мл/хв, піддування гелію (make up) – 10 мл/хв;
- температура ПІД становить 250 °С.

Спершу хроматографують розчин порівняння. Одержують не менше 3 хроматограм. Другою чергою хроматографують випробовуваний розчин, після якого хроматографують розчин ОР, для кожного з яких теж одержують не менше, ніж по 3 хроматограми.

Вміст $C_{18}H_{34}N_4OS$ у препараті (X), у мг/г, розраховують за співвідношенням площ відповідних піків на хроматограмах випробовуваного розчину та розчину порівняння, за формулою 2:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P_0}{S_0 \cdot m_1 \cdot 100}, \quad (2)$$

де S_0 – середнє значення площі основного піка, вираховане за хроматограмами розчину порівняння;

S_1 – середнє значення площі основного піка, вираховане за хроматограмами випробовуваного розчину;

m_0 – маса наважки СЗ–АФІ, використана для приготування розчину порівняння, мг;

m_1 – маса наважки препарату, використана для приготування випробовуваного розчину, г;

P_0 – вміст основної речовини $C_{18}H_{34}N_4OS$ у відсотках (99,5%) у СЗ–АФІ;

100 – фактор перерахунку відсотків у частки одиниці.

Мікробіологічну чистоту визначають згідно з вимогами ДФУ 2.0, т. 1, с. 251, та ДФУ 2.0, т. 1, с. 259, методом мембранної фільтрації. 10 г препарату у спожитковому пакованні витримують із постійним перемішуванням на водяній бані за температури 40–42 °С до максимального розчинення дрібнодисперсних частинок

АФІ (близько 30–40 хв), далі одразу кількісно переносять препарат до стерильної мірної колби об'ємом 100 мл, використовуючи 20–30 мл підігрітого до 40 °С стерильного ізопропілміристату, додають 5 г стерильного полісорбату-80, ретельно перемішують та підігрівають на водяній бані за температури 40–42 °С до повного розчинення препарату. Після цього повільно вносять 30 мл попередньо підігрітої до температури 42 °С стерильної типової нейтралізуючої рідини, вносять близько 5 г стерильних скляних намистинок, інтенсивно струшують колбу з розчином, поступово додаючи у колбу, попередньо підігрітій до 42 °С, буферний розчин із натрій хлоридом та пептоном рН 7,0 до мірної риски, при цьому суміш у колбі ретельно перемішують упродовж не більше 30 хв. Одержану емульсію (розведення препарату 1:10) використовують для подальшого випробування.

Для виконання випробування використовують метод мембранного фільтрування. Використовують фільтраційну установку, що дає можливість перенесення мембранного фільтра на поживне середовище. Використовують мембранні фільтри з діаметром пор 0,45 мкм. Підготований зразок – розведення 1:10, використовують окремо для кожного випробування, при цьому кожного разу використовують окремий мембранний фільтр. За необхідності підготоване розведення 1:10 розводять до 1:20, 1:40, 1:100 буферним розчином із натрій хлоридом та пептоном, рН 7,0, попередньо підігрітим до 42 °С.

Із кожного розведення досліджуваного зразка використовують для фільтрації 10 мл розчину. Кожен мембранний фільтр промивають 5 порціями по 20 мл стерильної типової нейтралізуючої рідини, після чого промивають ще 3 порціями буферного розчину з натрій хлоридом та пептоном рН 7,0.

Для визначення загальної кількості аеробних бактерій використовують стерильний соєво-казеїновий агар. По 1 промитому фільтру вміщують на поверхню агару в чашці Петрі. Інкують зразки за температури від 30 °С до 35 °С упродовж від 3 до 5 діб.

Для визначення загальної кількості дріжджових та плісневих грибів аналогічно використовують чашки Петрі з поживним середовищем сабуро-декстрозним агаром. Чашки із сабуро-декстрозним агаром інкують за температури від 20 °С до 25 °С упродовж від 5 до 7 діб.

Для кожного розведення використовують не менше трьох чашок із кожним поживним середовищем. Обчислюють середнє арифметичне значення числа колоній і визначають число колонієутворюючих одиниць (КУО) у 1 грамі, враховуючи розведення проби. Випробування на наявність окремих мікроорганізмів виконують згідно з ДФУ 2.0, т. 1, с. 258.

Визначення нешкідливості за показником «аномальна токсичність»

Загальний принцип випробування полягає у визначенні аномальної токсичності на клінічно здорових білих мишах обох статей, масою 19–21 г. Перед проведенням випробування 5 клінічно здорових інтактних білих мишей упродовж 6–14 діб утримують на карантині та постійному збалансованому раціоні. Тварин утримують у приміщенні з постійною кімнатною температурою упродовж 24 год перед проведенням і під час досліду. Дві години перед зважуванням і відбором тварин не годують і не напувають. Для визначення нешкідливості препарату дослідних тварин використовують для випробування лише один раз. Не дозволяється проводити випробування на тваринах, яких використовували раніше для інших випробувань.

Тест-дозу препарату 0,5 мл вводять внутрішньошлунково за допомогою металічного зонду (ін'єкційна голка з наплавленим оловом) одній миші. Препарат вважають нешкідливим, якщо упродовж часу спостереження (72 год) після введення препарату усі тварини залишилися живими та клінічно здоровими. Якщо після введення ви-

пробовуваного препарату загинула хоча б одна миша, дослід повторюють на 5 мишах; якщо загинуло дві миші – дослід повторюють на 15 тваринах. Вважається, що випробовуваний препарат пройшов випробування, якщо у повторному дослідженні не відмічено загибелі мишей, і за сумою двох випробувань загибель тварин не перевищувала 10% усіх дослідних особин. У всіх інших випадках препарат бракується.

Дослідження здійснювали за загальними етичними принципами експериментів на тваринах, що ухвалені Першим національним конгресом України з біоетики (Київ, 2001) та «Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). До експерименту залучали статевозрілих самців і самок (вік – 6–8 місяців). Результати вивчення гострої токсичності препарату наведено у табл. 1.

Таблиця 1

Показники гострої токсичності препарату «Ветмікодерм» за внутрішньошлункового введення (обчислення LD_{50} за методом Г. Кербера)

Показник	Дози препарату, мг/кг				
	5 000	10 000	15 000	20 000	25 000
Вижило, гол.	6	5	3	2	0
Загинуло, гол.	0	1	3	4	6
z	0,5	2,0	3,5	5,0	
d	5 000	5 000	5 000	5 000	
$\Sigma(zd)$	2 500	10 000	17 500	25 000	

DL_{50} розраховували за формулою:

$$DL_{50} = DL_{100} - \Sigma (z d)/m \quad (3),$$

де DL_{100} – доза, від якої загинули всі тварини;

Σ – символ суми;

z – половина загальної кількості тварин, які загинули від двох наступних доз;

d – різниця двох наступних доз;

m – кількість тварин у групі на кожну дозу.

Згідно з формулою (3) DL_{50} препарату «Ветмікодерм» становила:

$$DL_{50} = 25\ 000 - [(2\ 500 + 10\ 000 + 17\ 500 + 25\ 000):6] = 15\ 833,2 \text{ мг/кг маси тіла.}$$

Отже, відповідно до класифікації речовин за токсичністю, згідно зі СОУ 85.2-37-736:2011, досліджуваний засіб за внутрішньошлункового введення належить до 4 класу токсичності, тобто до малотоксичних речовин.

Результати дослідження та обговорення

Для виготовлення препарату використовують сировину вітчизняного виробництва – субстанцію (4-((5-(децилтіо)-4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-метил)морфолін, згідно ТУ У 21.2-00492990-017:2020 – активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) та олію розторопші плямистої (*Silybum marianum* (L.) J. Gaertn., син. *Carduus marianus* L.) 100%, холодного чавлення (розчинник), згідно з ТУ У 10.437396500-001:2015 або ТУ У 1.4-1945822130-002:2016), яка відповідає вимогам чинних нормативних документів на неї. Субстанція зареєстрована, має реєстраційне посвідчення Державної служби України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів і дозволена до застосування в Україні.

За органолептичними та фізико-хімічними показниками препарат має відповідати вимогам, які наведено в табл. 2.

Показники якості препарату

Найменування показника	Характеристики та норми
1. Опис (фізичний стан, ступінь забарвлення та запах)	Від світло-жовтого до жовтого, з ледь коричневатим відтінком, олійна суспензія з легким запахом олії розторопші, з дрібнодисперсними світло-коричневатими флокулами, допускається осад, що легко диспергується у разі збовтування
2. Густина, ρ_{20}	Від 0,990г/см ³ до 1,020г/см ³
3. Об'єм заповнення одиниці спожиткового пакування	1 мл, 2 мл, 5 мл, 10 мл, 20 мл. Допустиме відхилення від номінального значення $\pm 3\%$
4. Ідентичність АФІ	Позитивна
5. Вміст АФІ	(100 \pm 10) мг/г
6. Мікробіологічна чистота: – бактерій – дріжджових та плісневих грибів (сумарно) – наявність бактерій родини <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> і <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Не більше 100 КУО/г; Не більше 50 КУО/г; Не допускається
7. Нешкідливість (за показником «аномальна токсичність»)	Має бути нешкідливим

Технологічний процес виробництва ветеринарного препарату «Ветмікодерм» лінімент включає такі стадії:

ДР. 1. Санітарна підготовка виробництва;

ДР. 2. Підготовка сировини;

ДР. 2.1. Відважування та відмірювання сировини;

ТП. 3 Приготування лініменту;

ТП. 3.1 Приготування олійного розчину АФІ;

ТП. 3.2 Фільтрація розчину;

ТП. 3.3 Введення МГД в олійний розчин АФІ;

ТП. 3.4 Деаерація композиції;

ПМВ. 4. Упаковка, маркування, відвантаження лініменту;

ПМВ. 4.1 Підготовка флаконів;

ПМВ. 4.2 Підготовка ковпачків;

ПМВ. 4.3 Наповнення, закупорювання флаконів;

ПМВ. 4.4 Упаковка та маркування готової продукції. Блок-схему технологічного процесу виготовлення лініменту наведено на рисунку.

Маркування

Маркування виконують згідно з ДСТУ ОІМЛ R79. Кожну одиницю спожиткового пакування маркують етикеткою, на якій вказують:

– назву країни;

– назву та повну адресу, телефон виробника, адресу потужностей виробництва, знак для товарів та послуг (за наявності);

– найменування продукції;

– склад та призначення;

– спосіб використання;

– напис «Тільки для зовнішнього застосування!»;

– масу нетто;

- позначення цих ТУ;
- дату виготовлення (число, місяць, рік);
- термін придатності;
- умови зберігання.

Кожна одиниця групової тари (коробка, ящик) маркується етикеткою, де вказано: країну, назву, повну адресу та телефон виробника, знак для товарів та послуг (за наявності), найменування препарату, вміст діючої речовини, число флаконів у коробці, ящику, умови зберігання, номер серії, номер контролю, термін придатності, дату виготовлення, попереджуючі написи – «Для ветеринарної медицини», «Для перорального застосування», штрих-код EAN (за обов'язкового введення) згідно з ДСТУ 3147, знак відповідності згідно з ДСТУ 2296 (для сертифікованої продукції). Етикетки виготовляють із паперу етикеткового, згідно з чинною НД, або крейдового паперу, згідно з ДСТУ ГОСТ 21444, або офсетного чи іншого паперу, згідно з чинних НД, якість якого не нижче вказаного. Етикетки можуть виготовляти по типу імпортованих клейких етикеток. Текст маркування, а також листівки-вкладки та пакувальний аркуш виконують українською мовою. У разі поставок на експорт текст маркування та листівки-вкладки виконують мовою, вказаною в контракті. Транспортне маркування має відповідати вимогам згідно з ГОСТ 14192 із нанесенням застережних та маніпуляційних знаків: «Крихке. Обережно», «Верх», «Берегти від вологи», «Оберігати від нагрівання», «Дотримуватися інтервалу температур», «Не заморожувати». Суміщення транспортного маркування та маркування, що характеризує запаковану продукцію, на одному боці транспортної тари не допускається.

Пакування

Препарат пакують згідно з ДСТУ ISO 15378. Препарат фасують у флакони з темного скла з горловиною з гвинтовою різьбою по 10, 20 та 50 мл для фармацевтичної продукції згідно з діючою НД.

Флакони закупорюють ковпачками пластиковими з гвинтовою різьбою для фармацевтичної продукції, спорядженими м'якими пластиковими герметизуючими прокладками згідно з чинною НД, що забезпечує відповідну якість препарату впродовж терміну його придатності. Флакони з препаратом вкладають у коробки з картону (групова тара першого порядку) згідно з діючою НД та пакують у ящики з картону гофрованого (групова тара другого порядку, може слугувати транспортною тарою) згідно з діючими НД. Вільний простір дозволяється заповнювати макулатурою паперовою згідно з ДСТУ 3500. У групову та транспортну тару (коробку, ящик) вкладають листівки-вкладки кількістю, що відповідає кількості спожиткових флаконів, та пакувальний аркуш, на якому вказують:

- назву підприємства-виробника;
- назву препарату;
- номер серії;
- кількість одиниць споживчої тари в коробці;
- прізвище або номер пакувальника.

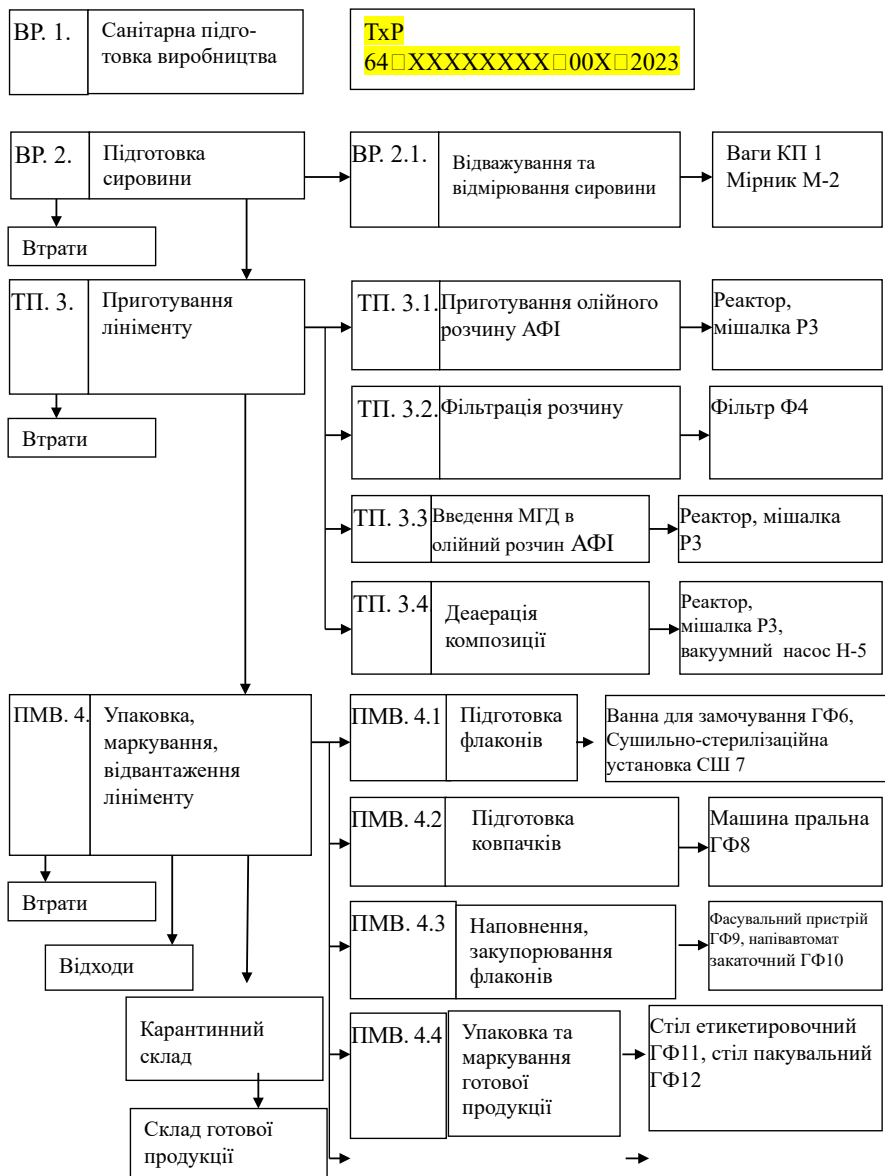


Рис. Блок-схема технологічного процесу виготовлення лініменту «Ветмікодерм»

Висновок

Здійснено розроблення технології з визначенням якості м'якого лікарського засобу – лініменту «Ветмікодерм», що забезпечує подальшу можливість одержання вказаної лікарської форми в промислових умовах.

Автори статті щиро дякують Збройним Силам України та науковому журналу «Фармацевтичний журнал» за можливість працювати та публікувати результати досліджень.

Список використаної літератури

1. Парченко В. В. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану / Дис. ... канд. фарм. наук – К., 2006. – 207 с.
2. Парченко В. В. Противірусна активність похідних 1,2,4-триазолу // Фармац. журн. – 2011. – № 3. – С. 49–53.

3. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives // *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* – 2017. – V. 10, N 2. – P. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409–2932.2017.2.103517>.
4. *Danilchenko D. M., Parchenko V. V.* Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Zaporozhye Medical Journal.* – 2017. – V. 19, N 1. – P. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310–1210.2017.1.91735>
5. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V. et al.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4- Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice.* – 2012. – V. 12, N 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Мартинишин В. П., Гунчак В. М., Гутий Б. В., Глух О. С.* До методики приготування лініменту на основі тіопохідної триазолу та його оцінка за фізичними властивостями і дією на окремі мікроорганізми та грибки // *Науковий вісник ЛНУВМБ імені С. З. Гжицького.* – 2017. – Т. 19, № 82. – С. 36–40.
9. *Hunchak V. M., Martynushyn V. P., Gutyj B. V., Hunchak A. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020 – V.11, N 2. – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Соловьев О. С., Тихонов О. І., Ярних Т. Г. та ін.* Проблема наукового обґрунтування технологій екстемпоральної рецептури та шляхи її вирішення // *Фармац. журн.* – 2014. – № 1. – С. 3–21.
11. *Бушусьва І. В.* Технологічні аспекти виробництва 1% ін'єкційного розчину «Авесстим» // *ScienceRise.* – 2015. – № 2 (1). – С. 101–105. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.37794>

References

1. *Parchenko V. V.* Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti pokhidnykh 1,2,4-tryazol-3-tionu, yaki mistyat' yadro furanu / *Dys. ... kand. farm. nauk* – К., 2006. – 207 s.
2. *Parchenko V. V.* Protyvirusna aktyvnist pokhidnykh 1,2,4-tryalolu // *Farmats. zhurn.* – 2011. – № 3. – S. 49–53.
3. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol S-derivatives // *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice.* – 2017. – V. 10, N 2. – P. 135–140. <https://doi.org/10.14739/2409–2932.2017.2.103517>.
4. *Danilchenko D. M., Parchenko V. V.* Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives // *Zaporozhye Medical Journal.* – 2017. – V. 19, N 1. – P. 105–107. <https://doi.org/10.14739/2310–1210.2017.1.91735>
5. *Bihdan O. A., Parchenko V. V.* Some aspects of synthesis 3-(2-florphenyl)-6-R1-[1,2,4]triazol[3,4-b][1,3,4]thiadiazole and 3-(2-, 3-florphenyl)-6-R2-7H[1,2,4]triazolo[1,3,4]tiadiazines // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2018. – V. 9, N 3. – P. 463–470.
6. *Goma'a H. A. M., Ghaly M. A., Abou-zeid L. A. et al.* Synthesis, Biological Evaluation and In Silico Studies of 1,2,4-Triazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives as Antiherpetic Agents // *Chemistry Select.* – 2019. – V. 4, N 21. – P. 6421–6428. <https://doi.org/10.1002/slct.201900814>
7. *Zazharskyi V., Bigdan O., Parchenko V. et al.* Antimicrobial Activity of Some Furans Containing 1,2,4-Triazoles // *Archives of Pharmacy Practice.* – 2012. – V. 12, N 2. – P. 60–65. <https://doi.org/10.51847/RbJb3waUBB>
8. *Martynushyn V. P., Hunchak V. M., Hutyj B. V., Hlukh O. S.* Do metodyky pryhotovannia linimentu na osnovi tiopokhidnoi triazolou ta yoho otsinka za fizychnymy vlastyvyostyamy i diieiu na okremi mikroorhanizmy ta hrybky // *Naukovyi visnyk LNUVMB imeni S. Z. Gzhytskoho.* – 2017. – Т. 19, № 82. – С. 36–40.
9. *Hunchak V. M., Martynushyn V. P., Gutyj B. V. et al.* Impact of 1,2,4-thio-triazole derivative-based liniment on morphological and immunological blood parameters of dogs suffering from dermatomycoses // *Regul. Mech. Biosyst.* – 2020 – V. 11, N 2. – P. 294–298. <https://doi.org/10.15421/022044>
10. *Solovev O. S., Tykhonov O. I., Yarnykh T. H. ta in.* Problema naukovoho obhruntuvannia tekhnolohii ekstemporalnoi retseptury ta shliakhy ii vyrishennia // *Farmats. zhurn.* – 2014. – №1. – С. 3–21.
11. *Bushuieva I. V.* Tekhnolohichni aspekty vyrobnytstva 1% iniektiinoho rozchynu «Avesstym» // *ScienceRise.* – 2015. – № 2 (1). – С. 101–105. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.37794>

Надійшла до редакції 1 листопада 2023 р.

Прийнято до друку 5 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: valery999@ukr.net

(Бушусьва І. В.)

РОЗРОБКА ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ РОСЛИННОЇ СУБСТАНЦІЇ КАЛИНИ ЗВИЧАЙНОЇ ПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ РІДКОГО

Ключові слова: калини звичайної плоди, екстракт рідкий, технологія, таблетки, кардіопротекторна дія

АНОТАЦІЯ

В умовах сьогодення розроблення вітчизняних фітопрепаратів для лікування захворювань серцево-судинної системи залишається однією з актуальних проблем у системі охорони здоров'я України. До деяких видів рослинної сировини, що з успіхом може використовуватися в комплексній терапії серцево-судинних захворювань, належать плоди калини.

Попередньо доклінічними дослідженнями *in vitro* було підтверджено антимікробні, антиоксидантні та кардіопротекторні властивості розробленого на їх основі калини звичайної плодів екстракту рідкого.

Мета дослідження – розроблення промислової технології вітчизняної рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракт рідкий із метою подальшого її введення до складу таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії.

Як об'єкт дослідження було використано експериментальні зразки калини звичайної плодів вітчизняного походження, заготовлених на дослідних полях Інституту овочівництва і баштанництва НААН України (Харківська область) для одержання рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого. У роботі було використано фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження.

У результаті проведених фізико-хімічних та фармакотехнологічних досліджень, шляхом екстракції калини звичайної плодів (*Viburni opuli fructus*) водно-етанольною сумішшю з концентрацією етанолу 50% за загального співвідношення сировина:екстрагент – 1:10 було розроблено та стандартизовано вітчизняну рослинну субстанцію – калини звичайної плодів екстракт рідкий (*Viburni opuli fructus extractum solutum*), здійснено аналіз кожної стадії виробництва технологічного процесу з метою встановлення критичних технологічних параметрів, що підлягають моніторингу під час впровадження рослинних субстанцій у промислове виробництво та в ході виконання валідації технологічного процесу.

Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію одержання вітчизняної фітосубстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого з метою подальшого її введення в таблетовану лікарську форму кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії. Розроблено технологічну блок-схему з визначенням основних її критичних стадій виробничого процесу фітосубстанції та апаратурну схему виробництва, які апробовано в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків.

A. O. YAROSHENKO ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-4054-6206>),
O. S. SHPYCHAK ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-3015-8584>),
N. V. KHOKHLENKOVA ² (<https://orcid.org/0000-0003-1676-7591>),
G. B. YURYEVA ² (<https://orcid.org/0000-0001-9719-2122>)

¹ Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialist, National University of Pharmacy, Kharkiv

² National University of Pharmacy, Kharkiv

DEVELOPMENT OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF PLANT SUBSTANCE OF VIBURNUM OPULUS FRUIT LIQUID EXTRACT

Key words: viburnum opulus fruit, liquid extract, technology, tablets, cardioprotective action

ABSTRACT

Nowadays, the development of domestic herbal medicines for the treatment of diseases of the cardiovascular system remains one of the current problems in the health care system of Ukraine. Some types of plant raw materials that can be successfully used in the complex therapy of cardiovascular diseases include viburnum fruits (*Viburnum opulus* L.). Pharmacological activity, the antimicrobial, antioxidant and cardioprotective properties of the extract developed on their basis from the fruits of the viburnum opulus fruit liquid extract (VOFLE) have studied by preclinical *in vitro* researches.

The aim of the work was the development of industrial technology of the domestic plant substance *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE) for the purpose of it further introduction into the tablet dosage form.

Experimental samples of viburnum opulus fruits of domestic origin were used as object of research, harvested in the experimental fields of the Institute of Vegetable and Melon growing of the National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine (Kharkiv region) to obtain the plant substance VOFLE. Physicochemical and pharmacotechnological methods of research have been used in our work.

As a result of physical, chemical and pharmacotechnological researches, a domestic plant substance – *Viburnum opulus* fruit liquid extract (VOFLE) has been developed and standardized by extracting viburnum fruits (*Viburni opuli fructus*) by water-ethanol mixture 50% at the general ratio of raw material: extractant – 1:10, the analysis of each production stage of the technological process was carried out in order to establish the main technological parameters that are subjected to monitoring during the introduction of plant substances in industrial production and during the validation of the technological process.

The technology of the domestic herbal substance viburnum opulus fruit liquid extract (VOFLE) obtaining was theoretically justified and experimentally developed with the aim of its further introduction into a tablet medicinal form of cardioprotective and membrane-stabilizing activity. A technological block diagram was developed with the definition of its main critical stages of the production process of the herbal substance, as well as a production equipment scheme, which was tested in industrial conditions of the LLC «Pharmaceutical Company “Zdorovya”», Kharkiv

Вступ

В умовах сьогодення розроблення високоєфективних вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ), створених на основі стандартизованих субстанцій рослинного походження, набуває все більш актуального значення для фармацевтичної галузі в системі охорони здоров'я [1–3]. Широкий спектр фармакологічної активності та мінімізація ризиків щодо виявлення їхніх побічних ефектів, створюють, насамперед, сприятливі умови для подальшого розвитку промислового сектора фітохімічних субстанцій з упровадженням у виробництво та просуванням на фармацевтичний ринок фітопрепаратів вітчизняної флори [2–4].

Особливої уваги потребує вітчизняна сировина рослинного походження зі значними ресурсами щодо її сировинної бази та широким досвідом застосування в історичному аспекті як у традиційній, так і в народній медицині. До таких видів рослин-

ної сировини належать плоди калини звичайної (*Viburnum opulus* L.) роду Калина (*Viburnum*) родини Жимолостних (Адоксових) (*Adoxaceae*), які є перспективною сировиною для створення лікарських засобів кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії [5–7]. Враховуючи різноманітний склад біологічно-активних речовин (БАР), що містяться у плодах калини, зокрема флавоноїдів, проціанідинів, органічних кислот (розмаринової, хлорогенової, аскорбінової) та мінералів (феруму, магнію, селену та ін.) [7, 8], та попередні експериментальні дослідження [9], доцільно було виконати доклінічні фармакологічні дослідження для з'ясування можливості подальшого їх використання у складі лікарських засобів кардіологічної дії [10] із метою розроблення вітчизняної стандартизованої рослинної субстанції – калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) (*Viburni opuli fructus extractum solutum*).

Екстракт рідкий із калини звичайної плодів одержували в умовах фітохімічної лабораторії шляхом екстракції водно-етанольною сумішшю з концентрацією етанолу 50% [11]. За результатами виконаних доклінічних досліджень *in vitro* було встановлено, що екстракт рідкий із плодів калини звичайної виявляє мембраностабілізуючі, антиоксидантні та антимікробні властивості [10, 11]. У зв'язку з цим, розробниками було запропоновано одержаний рослинний КЗПЕР використати як активний фармацевтичний інгредієнт для створення твердої лікарської форми у вигляді таблеток під умовною назвою «Вібурнікор», що виявляє кардіопротекторні та мембраностабілізуючі властивості.

Мета дослідження – розроблення промислової технології вітчизняної рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкий (КЗПЕР) із метою подальшого її введення до складу таблеток кардіопротекторної та мембраностабілізуючої дії.

Матеріали та методи дослідження

Як об'єкт дослідження використано експериментальні зразки калини звичайної плодів вітчизняного походження, заготовлених у жовтні 2020 р. на дослідних полях Інституту овочівництва і баштанництва НААН України (Харківська область) для одержання рослинної субстанції КЗПЕР.

У роботі використано фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи дослідження, зокрема визначали основні технологічні характеристики сухих та подрібнених плодів калини звичайної (плинність, насипний об'єм та насипна густина, кут природного укосу, середній розмір частинок, втрата маси під час висушування та ін.). Дослідження технологічних параметрів рослинної сировини є досить важливим завданням у технології фітохімічних препаратів, оскільки їх розрахунок необхідний для визначення оптимального ступеня подрібнення сировини, дослідження процесів просіювання, змішування, дозування, транспортування та встановлення витратних норм для раціонального підходу до виробничого процесу одержання фітосубстанції та лікарського засобу на її основі

Результати дослідження та обговорення

Рослинну субстанцію калини звичайної плодів екстракту рідкий одержували шляхом екстракції калини звичайної плодів водно-етанольною сумішшю з концентрацією етанолу 50% упродовж 48 год за кімнатної температури та загальному співвідношенні сировина:екстрагент – 1:10 із подальшим її відстоюванням і фільтрацією [9]. Усі технологічні параметри в процесі екстракції визначали експериментальним шляхом з урахуванням біологічної активності одержаного фітозасобу, доступності,

ефективності та нешкідливості реактивів, а також практичного відтворення процесу одержання витяжки з рослинної сировини в промислових умовах [9, 11].

Експериментальним шляхом було встановлено, що найдоцільнішим під час здійснення процесу екстракції рослинної сировини є використання саме водно-етанольної суміші з концентрацією етанолу 50% за співвідношення сировина:екстрагент – 1:10. При цьому, якщо співвідношення було менше 1:10, то не забезпечувалась достатня екстракція БАР, що призводило до зниження фармакологічної активності та виходу готового продукту. Якщо ж співвідношення було більшим ніж 1:10, то це призводило до ускладнення і подовження терміну проведення технологічного процесу та збільшення енерговитрат [9, 11].

У ході розроблення промислової технології КЗПЕР враховували вимоги Додатку 7 «Виробництво лікарських засобів рослинного походження» Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», що регламентують виробництво РЛЗ [12].

Процес виробництва фітосубстанції КЗПЕР здійснювали з дотриманням відповідних гігієнічних та санітарних вимог, спрямованих на запобігання мікробного забруднення як вихідної сировини, так і готової продукції, що викладено у розробленому проєкті технологічного регламенту (ТР).

Відомо, що технологічний процес виробництва ЛЗ має проводитись в умовах безпеки праці і охорони здоров'я з дотриманням виробничої і особистої гігієни персоналу, спрямованих на усунення мікробної контамінації з метою забезпечення якості кінцевого продукту, його зберігання та транспортування. Процес одержання екстракту рідкого з калини звичайної плодів містить такі основні стадії виробництва: підготовка сировини, одержання рідкої витяжки калини звичайної плодів, відстоювання і фільтрування одержаного продукту, фасування, пакування, маркування [12].

Під час розроблення промислової технології КЗПЕР було виконано аналіз кожної стадії виробничого технологічного процесу з метою встановлення основних технологічних параметрів, що підлягають моніторингу під час впровадження рослинних субстанцій у промислове виробництво та в ході виконання валідації технологічного процесу. Сировину, допоміжні і пакувальні матеріали, що передавали на виробництво, піддавали вхідному контролю у відділі контролю якості на відповідність вимогам нормативної документації як на сировину, так і на матеріали. Сировина надходила разом зі сертифікатом аналізу виробника-постачальника з додатковою інформацією щодо проведеного радіологічного контролю.

Контроль сировини, зберігання та її оброблення є важливим фактором у разі виробництва фітопрепаратів, враховуючи особливості їхнього хімічного складу. Відповідно до вимог Додатку 7 Настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика», рослинну сировину використовують за умови її належної якості, а відомості щодо її підтвердження надають виробнику фітопрепарату. Крім того, слід вжити заходів щодо запобігання поширенню мікроорганізмів, які потрапили разом із рослинною сировиною для запобігання росту плісняви, ферментації та перехресної контамінації. Також слід використовувати закриті зони для карантину сировини, що надходить на перероблення і виробництво фітосубстанцій та дозволеної до застосування (затвердженої) рослинної сировини.

Зона зберігання має бути обладнана відповідною вентиляцією; контейнери розміщують таким чином, щоб постійно забезпечити рівномірну циркуляцію повітря. Для зберігання рослинної сировини (рослинних субстанцій) та фітопрепаратів слід контролювати і забезпечувати умови щодо вологості, температури та захисту від світла.

Враховуючи той факт, що під час перероблення рослинної сировини утворюється пил, а ЛРС піддається впливу мікробної і перехресної контамінації, важливим фактором також є й очищення обладнання, яке має легко піддаватися мийці і дезінфекції та піддається санітарному обробленню відповідно до графіка. Використання апаратури та обладнання, що виділяє волокна та інші механічні домішки в зовнішнє середовище чистих зон має бути обмеженим. Фільтруючі матеріали та обладнання, що використовується під час виробничого процесу, мають бути сумісними з розчинником-екстрагентом для запобігання його виділення або утворення небажаної абсорбції фітосубстанції, що негативно впливає на кінцеву продукцію.

Опис технологічного процесу

Рослинну субстанцію КЗПЕР спочатку одержували в лабораторних умовах методом мацерації за кімнатної температури (20 ± 2 °C) та загального співвідношення сировина:екстрагент – 1:10. До попередньо підготовленої рослинної сировини (подрібнених до розміру 2–3 мм плодів калини звичайної) як екстрагент додавали водно-етанольну суміш із концентрацією етанолу 50% та екстрагували методом мацерації протягом 48 год. Одержаний екстракт відокремлювали від сировини, відстоювали впродовж 1 год та відфільтровували від дрібних частинок сировини та осаду високомолекулярних баластних сполук. Вихід екстракту рідкого становив 100 ± 2 мл.

За результатами експериментальних досліджень було встановлено контрольовані технологічні параметри для кожної стадії технологічного процесу виготовлення рослинної субстанції КЗПЕР, які наведено в табл. 1 та розроблено блок-схему виробництва КЗПЕР, зразки яких апробовано в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров’я”», м. Харків (рис. 1). На рис. 2 подано апаратурну схему виробництва рослинної субстанції КЗПЕР у промислових умовах із постадійним описом технологічних стадій виробництва.

Т а б л и ц я 1

Критичні параметри технологічного процесу виробництва калини звичайної плодів екстракту рідкого

Стадія технологічного процесу	Критичний параметр, що контролюється в ході проведення технологічного процесу
Зважування сировини	– маса сировини (відхилення в масі не має перевищувати $\pm 1\%$)
Подрібнення сировини	– ступінь подрібнення сировини ($2,0 \pm 0,5$ мм); – маса сировини
Просіювання сировини	– розмір отворів вібросита ($2,0 \pm 0,5$ мм); – однорідність та кількість просіяної сировини
Приготування екстрагента	– об’єм; – концентрація етанолу, % ($50 \pm 0,5\%$); – температура (20 ± 2 °C)
Одержання витяжки	– тривалість процесу (48 год); – температура (20 ± 2 °C)
Відстоювання витяжки	– тривалість процесу (48 год); – температура (8–10 °C)
Фільтрування витяжки (одержання екстракту рідкого)	– тиск азоту (тиск 0,06–0,08 МПа); – кількість одержаної витяжки (відхилення в об’ємі не має перевищувати $\pm 1\%$); – якість готового продукту на відповідність вимогам МКЯ (зовнішній вигляд, опис, ідентифікація (метод ТШХ), вміст етанолу, метанолу і 2-пропанолу, сухий залишок, важкі метали, мікробіологічна чистота, кількісне визначення суми проціанідинів у перерахунку на ціанідину хлорид та суми органічних кислот у перерахунку на кислоту лимонну)



Рис. 1. Технологічна блок-схема виробництва рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого в промислових умовах

Технологічний процес промислового виробництва екстракту рідкого виконували з дотримання відповідних санітарних вимог. Підготовка виробництва (підготовка вентиляційного повітря, санітарна обробка приміщень, інвентарю, обладнання, апаратурного оснащення та комунікацій, приготування дезінфікуючих розчинів, підготовка до роботи персоналу та технологічного одягу) та контроль мікробної контамінації здійснювали відповідно до вимог чинної нормативної документації (НД). Оскільки виробництво екстракту рідкого належить до нестерильної продукції, то воно робилось у виробничих приміщеннях класу чистоти D.

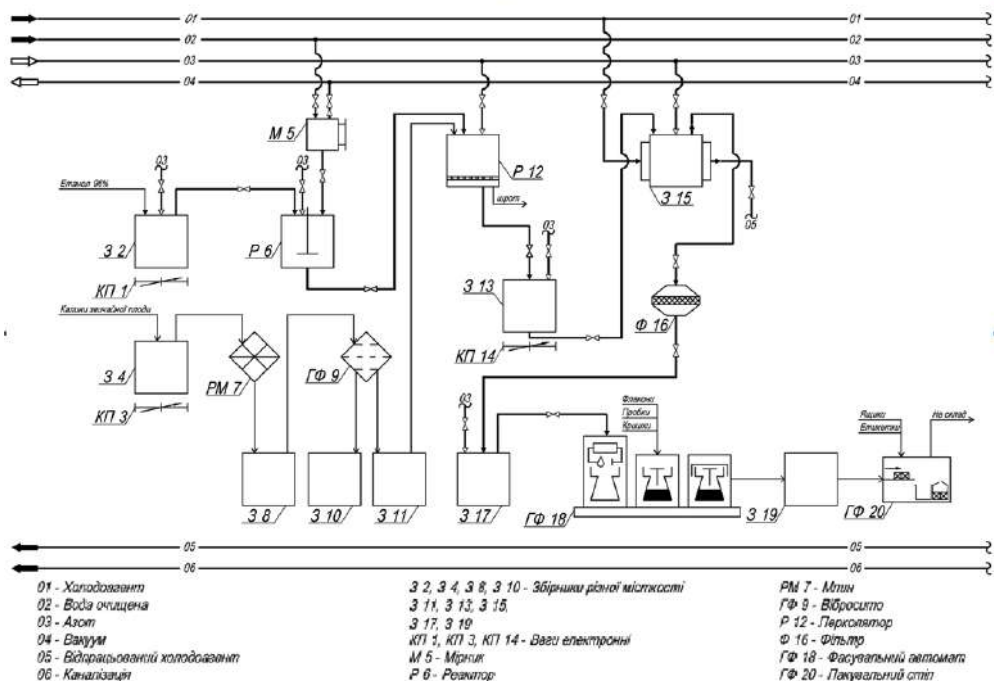


Рис. 2. Апаратурна схема виробництва рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого в промислових умовах

Під час вхідного контролю рослинної сировини перевіряли наявність аналітичного паспорта, що підтверджує відповідність якості сировини вимогам нормативно-технічної документації (НТД). Сировину та допоміжні матеріали допускали у виробництво після проведених лабораторних досліджень на відповідність вимогам чинної НД.

Рослинну сировину передавали на виробництво за потреби її використання. Транспортували сировину зі складу за допомогою візків та автотранспорту. З метою уникнення утворення мікробної контамінації в кінцевому продукті, вивільнення сировини від тари та пакування робили в окремому приміщенні. Транспортування сировини та допоміжних матеріалів, вивільнених від пакування, здійснювали у закритих ємностях, оформлених відповідними етикетками зі зазначенням назви сировини, маси та дати її надходження.

Технологічний процес виробництва КЗПЕР складається з 8 стадій.

Стадія 1. Подрібнення сировини.

Майстер виконує розрахунок завантаження сировини та проводить формування наважок на вагах у збірник відповідної місткості відповідно до виробничої рецептури. Попередньо відважені калини звичайної плоди завантажують у млин по мірі дроблення попередніх порцій. Подрібнені плоди калини вивантажують у збірник, контролюючи при цьому ступінь подрібнення та однорідність подрібненої сировини. Збірник зі сировиною герметично закривають та передають на стадію «Просіювання сировини».

Стадія 2. Просіювання сировини.

Попередньо подрібнені калини звичайної плоди зі збірника самоплином поступово завантажують до бункера вібросита, при цьому використовуючи перехідни-

ки та воронки, здатні герметизувати з'єднання збірника та вібросита, виключаючи можливість запилення повітря робочої зони. Просіювання сировини роблять у збірник крізь сито з розмірами отворів $0,32 \pm 0,10$ мм, при цьому контролюють якість просіювання та однорідність просіяної сировини. Просіяну сировину зі збірника вивантажують у мішки з мішкщини та виконують контрольне зважування на вагах подрібнених та просіяних калини звичайної плодів. Мішки завантажують у збірники, герметично їх закривають та передають на стадію «Одержання витяжки».

Стадія 3. Приготування екстрагенту.

Перед початком роботи здійснюють продування азотом усього необхідного ємнісного обладнання, що контактує з етанолом. З транспортної тари за допомогою азоту у збірник для зважування подають етанол 96% об/об. Після завантаження необхідної його кількості, за допомогою азоту етанол зі збірника перевантажують у реактор, при цьому контролюючи герметичність з'єднань та трубопроводів.

За допомогою вакууму у мірник завантажують розраховану кількість води очищеної, після чого її самопливом додають у реактор. Після завантаження сировини вмикають мішалку і перемішують розчин упродовж 15 ± 3 хв. По закінченню процесу перемішування мішалку вмикають і відбирають пробу за допомогою пробовідбірника з метою визначення концентрації екстрагенту відповідно до методики. Час та умови зберігання екстрагенту у закритому реакторі – протягом 48 год.

Стадія 4. Одержання витяжки.

Витяжку з калини звичайної плодів отримують методом мацерації. На перфороване днище перколятора зі збірника у мішках завантажують подрібнені та просіяні калини звичайної плодів. Далі перколятор герметично закривають та за допомогою азоту з реактора подають екстрагент через нижній штуцер з метою витіснення повітря зі сировини і виконують настоювання протягом 48 год, після чого витяжку зливають у збірник та передають на стадію «Відстоювання витяжки».

Стадія 5. Відстоювання витяжки.

Відстоювання витяжки калини звичайної плодів здійснюють у збірнику з теплообмінною оболонкою, у який попередньо завантажують витяжку. Пуском холодоагенту в оболонку збірника витяжку охолоджують до $8-10$ °С і за цієї самої температури витримують упродовж 48 год. Кришка збірника у період відстоювання має бути щільно закритою. Після закінчення процесу освітлення, витяжку декантують і передають до збірника на стадію «Фільтрування витяжки».

Стадія 6. Фільтрування витяжки.

Перед початком фільтрування витяжки перевіряють цілісність фільтрувальної перегородки друк-фільтра. Витяжку зі збірника за допомогою азоту передають до друк-фільтра та фільтрують у збірник. Тиск фільтрації не має перевищувати $2,5$ кгс/см². Перевищення тиску зазвичай свідчить, що фільтрувальна перегородка є забитою, і у цьому випадку необхідно її замінити на нову. В процесі фільтрування контролюють відсутність механічних включень. По завершенню фільтрування відбирають середню пробу та здають на аналіз до лабораторії відділу контролю якості. Одержаний екстракт являє собою густу рідину темно-помаранчово-червоного кольору з характерним специфічним ароматним запахом. Контроль напівпродукту здійснюють відповідно до технологічної схеми виробництва за відповідними специфікаціями. Контролюють об'єм екстракту рідкого, (мл), який не має перевищувати $\pm 1\%$ від загального об'єму та інші показники якості, що зазначені у Специфікації та МКЯ на розроблений екстракт рідкий. У разі отримання позитивних результатів аналізу одержану у збірнику витяжку за допомогою насоса передають на стадію «Фасування екстракту в контейнери».

Стадія 7. Фасування екстракту в контейнери.

Перевіряють правильність маркування на контейнері. Виконують фасування екстракту рідкого у полімерні контейнери або флакони з темного скла, при цьому контролюючи його кількість у контейнері (об'єм екстракту рідкого у контейнері не має перевищувати $\pm 1\%$) та якість його герметизації. Отримані контейнери з екстрактом рідким передаються на пакувальний стіл для пакування в ящики.

Стадія 8. Пакування контейнерів в ящики.

На пакувальному столі вручну здійснюють пакування контейнерів або флаконів із темного скла в ящики з гофрокартону, на торцеву сторону якого наклеюють групу етикетку. При цьому контролюють кількість контейнерів або флаконів у ящику та правильність маркування групової етикетки.

Готову продукцію передають на карантинне зберігання. Відділ контролю якості здійснює повний аналіз відібраних зразків відповідно до вимог нормативної документації (МКЯ) і готують сертифікат якості серії.

Результати експериментальних досліджень використали під час розроблення блок-схеми технологічного процесу виробництва рослинної субстанції КЗПЕР та апаратурної схеми, апробованих в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків, та визначенні контрольованих технологічних параметрів для кожної стадії технологічного процесу виготовлення розробленого нами екстракту рідкого.

Висновки

1. Теоретично обґрунтовано та експериментально розроблено технологію одержання вітчизняної фітосубстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого (КЗПЕР) із метою подальшого її введення в таблетовану лікарську форму кардіопротекторної та мембраностабілізуювальної дії.

2. З урахуванням науково обґрунтованих підходів до фармацевтичної розробки фітопрепаратів, на субстанцію КЗПЕР було розроблено технологічну блок-схему з визначенням основних її критичних стадій виробничого процесу фітосубстанції та апаратурну схему виробництва, які апробовано в промислових умовах ТОВ «Фармацевтична компанія «Здоров'я»», м. Харків.

Список використаної літератури

1. *Altemimi A., Lakhssassi N., Baharlouei A. et al.* Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts // *Plants*. – 2017. – V. 6, N 4. – P. 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>
2. *Филипюк О. М., Вишневецька Л. І.* Дослідження деяких фармакотехнологічних, фізико-хімічних та фармакогностичних властивостей фенхелю звичайного (*Foeniculum vulgare*) плодів // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 84–91. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.09>
3. *Попова Н. В., Литвененко В. И.* Лекарственные растения мировой флоры. – Харьков: Диска-плюс, 2016. – 540 с.
4. *Котов С. А., Гонтова Т. М., Котов А. Г.* Аспекти проектування комбінованого засобу поліфункціональної дії на основі лікарської рослинної сировини // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 5. – С. 57–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.06>
5. *Vasanthi H., Shrishrimal N., Das D.* Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – V. 19, N 14. – P. 2242–2251. <https://doi.org/10.2174/092986712800229078>
6. *Bachheti R. K., Worku L. A., Gonfa Y. H. et al.* Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: A review // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2022. Article ID 5741198. <https://doi.org/10.1155/2022/5741198>

7. Леонтиєв Б. С., Хворост О. П. Дослідження елементного складу серій плодів калини звичайної (*Viburnum Opulus* L.). // Фармац. журн. – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 62–70. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.07>

8. Носаль М. А., Носаль І. М. Лікарські рослини і способи їх застосування в народі. – Київ, 2013. – 324 с.

9. Khvorost O. P., Leontiiiev B. S., Yaroshenko A. O., Shpychak O. S. Study of Amino Acid Composition and Basic Technological Parameters of Viburnum Fruits Harvested in Ukraine. // J. Global Pharma Technol. – 2020. – V. 12, Iss. 01 (Suppl.). – P. 618–624.

10. Ярошенко А. О., Міценко О. Я., Шпичак О. С. Мембраностабілізуючі властивості калини звичайної плодів екстракту рідкого та кардіопротекторна дія таблеток на його основі // Вісн. фармації. – 2023. – № 2 (106). – С. 71–78. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.118>

11. Пат. на корисну модель № 150941 Україна. Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю / Шпичак О. С., Ярошенко А. О., Хворост О. П., Скребцова К. С. – № u 202106958; заявл. 06.12.2021; опубл. 11.05.2022, Бюл. № 19.

12. Ляпунов М. та ін. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – К.: МОЗ України, 2020. – 338 с.

References

1. Altemimi A., Lakhssassi N., Baharlouei A. et al. Phytochemicals: Extraction, Isolation, and Identification of Bioactive Compounds from Plant Extracts // *Plants*. – 2017. – V. 6, N 4. – P. 42. <https://doi.org/10.3390/plants6040042>

2. Fylypiuk O. M., Vyshnevskaya L. I. Doslidzhennia deiakykh farmakotekhnolohichnykh, fizyko-khimichnykh ta farmakohnostychnykh vlastyvostei fenkheliu zvychainoho (*Foeniculum vulgare*) plodiv // *Farmats. zhurn.* – 2022. – Т. 77, № 4. – С. 84–91. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.09>

3. Popova N. V., Litvienienko V. I. Liekarstviennyye rastieniia mirovoi flory. – Kharkov: Disa-plus, 2016. – 540 s.

4. Kotov S. A., Hontova T. M., Kotov A. H. Aspekty proektuvannia kombinovanoho zasobu polifunktsionalnoi dii na osnovi likarskoi roslynnoi syrovyny // *Farmats. zhurn.* – 2021. – Т. 76, № 5. – С. 57–67. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.06>

5. Vasanthi H., Shrishrimal N., Das D. Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease // *Curr. Med. Chem.* – 2012. – V. 19, N 14. – P. 2242–2251. <https://doi.org/10.2174/092986712800229078>.

6. Bachheti R. K., Worku L. A., Gonfa Y. H. et al. Prevention and treatment of cardiovascular diseases with plant phytochemicals: A review // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2022. Article ID 5741198. <https://doi.org/10.1155/2022/5741198>

7. Leontiiiev B. S., Khvorost O. P. Doslidzhennia elementnoho skladu serii plodiv kalyny zvychainoi (*Viburnum Opulus* L.). // *Farmats. zhurn.* – 2023. – Т. 78, № 5. – С. 62–70. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.23.07>

8. Nosal M. A., Nosal I. M. Likarski roslyny i sposoby yikh zastosuvannia v narodі. – Kyiv, 2013. – 324 s.

9. Khvorost O. P., Leontiiiev B. S., Yaroshenko A. O., Shpychak O. S. Study of Amino Acid Composition and Basic Technological Parameters of Viburnum Fruits Harvested in Ukraine. // J. Global Pharma Technol. – 2020. – V. 12, Iss. 01 (Suppl.). – P. 618–624.

10. Yaroshenko A. O., Mishchenko O. Ya., Shpychak O. S. Membranostabilizovalni vlastyvosti kalyny zvychainoi plodiv ekstraktu rikdoho ta kardioprotekturna diia tabletok na yoho osnovi // *Visn. Farmatsii*. – 2023. – № 2 (106). – С. 71–78. <https://doi.org/10.24959/nphj.23.118>

11. Пат. на корисну модель № 150941 Україна. Спосіб одержання засобу з антимікробною та антиоксидантною активністю / Шпичак О. С., Ярошенко А. О., Хворост О. П., Скребцова К. С. – № u 202106958; заявл. 06.12.2021; опубл. 11.05.2022, Біул. № 19.

12. Liapunov M. та ін. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 «Лікарські засоби. Належна виробнича практика». – К.: МОЗ України, 2020. – 338 с.

Надійшла до редакції 6 листопада 2023 р.

Прийнято до друку 5 грудня 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: shpychak.oleg@gmail.com
(Шпичак О. С.)

**STUDY OF CAROTENOIDS AND CHLOROPHYLLS CONTENT IN
THYMUS L. ESSENTIAL OILS GENUS SPECIES AT THE REPRODUCTIVE
PERIOD**

Key words: species of the genus *Thymus*, herb, essential oils, carotenoids, chlorophylls, quantitative content, methods of thin-layer chromatography and spectrophotometry, reproductive period

ABSTRACT

The genus *Thymus* (*Thymus* L., *Lamiaceae* L.) is polymorphic, containing various races and forms with minor morphological differences. Up to 200 species have been identified in the world, of which up to 50 are found in Ukraine.

Widespread wild essential oil species of the genus *Thymus* L. in Ukraine are: creeping thyme, Crimean thyme, Dnieper thyme, Marshall's thyme, flea thyme, Pallas's thyme. Successfully cultivated: common thyme, Spanish white thin thyme, Spanish white flowering thyme, creeping thyme, lemon thyme.

Thyme is known for its rich chemical composition. Carotenoids and chlorophylls contribute to the accumulation of essential oil, polyphenolic compounds, antioxidant, detoxification and radioprotective effects.

For the standardization of raw materials of *Thymus* L. species, it is advisable to determine the accumulation of carotenoids and chlorophylls during the reproductive period.

The purpose of the work is to identify and determine the quantitative content of carotenoids and chlorophylls during the reproductive period in the herb species of the genus *Thymus* L. of the flora of Ukraine.

Raw materials were collected in steppe biocenoses and specialized farms of southeastern Ukraine during the reproductive period (May–September 2018–2023) according to generally accepted methods. They were dried at 35 °C to a moisture content of no more than 10%. n-Hexane extracts (1:100) were used to identify substances and establish their quantitative content. The determination was made by thin-layer chromatography (TLC) followed by densitometry and spectrophotometry.

By the methods of thin-layer chromatography and spectrophotometry in n-hexane extracts from grass species of the genus *Thymus* L. of flora of Ukraine 4 carotenoids and 2 chlorophylls were identified. Cultivated species had the highest content: *Th. vulgaris* L. and *Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen».

The accumulation of carotenoids and chlorophylls in the raw materials of the genus *Thymus* L. during the reproductive period was studied. The results indicate the expediency of standardization of the studied raw materials according to the accumulation of carotenoids and chlorophylls.

О. В. МАЗУЛІН ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-0628-4457>), д-р фарм. наук,
Л. А. ФУКЛЕВА ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>), канд. фарм. наук,
Я. М. СТЕШЕНКО ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-7538-6740>),
Г. В. МАЗУЛІН ¹ (<http://orcid.org/0000-0002-4227-7388>), канд. фарм. наук,
О. О. САЛІЙ ² (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук,
Л. О. ПУЧКАН ¹ (<http://orcid.org/0000-0003-4338-6268>), канд. фарм. наук

¹ Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

² Київський національний університет технологій та дизайну

ДОСЛІДЖЕННЯ ВМІСТУ КАРОТИНОЇДІВ ТА ХЛОРОФІЛІВ У ТРАВІ ЕФІРООЛІЙНИХ ВИДІВ РОДУ *THYMUS* L. У РЕПРОДУКТИВНИЙ ПЕРІОД

Ключові слова: види роду Чебрець, трава, ефірні олії, каротиноїди, хлорофіли, кількісний вміст, методи тонкошарової хроматографії та спектрофотометрії, репродуктивний період

АНОТАЦІЯ

Рід чебрець (*Thymus* L., *Lamiaceae* L.) є поліморфним, містить різноманітні раси та форми з дрібними морфологічними відмінностями. У світі ідентифіковано до 200 видів, з яких в Україні трапляються до 50.

Розповсюдженими дикорослими ефіроолійними видами роду *Thymus* L. в Україні є: чебрець повзучий, ч. кримський, ч. дніпровський, ч. Маршаллів, ч. блошиний, ч. Палласів. Успішно культивуються: чебрець звичайний, ч. іспанський білий тонкий, ч. іспанський білий квітучий, ч. повзучий, ч. лимонний.

Чебрець відомий багатим хімічним складом. Каротиноїди та хлорофіли сприяють накопиченню ефірної олії, поліфенольних сполук, антиоксидантній, детоксикаційній та радіопротекторній дії.

Для стандартизації сировини видів роду *Thymus* L. доцільним є визначення накопичення каротиноїдів і хлорофілів протягом репродуктивного періоду.

Мета роботи – ідентифікація та визначення кількісного вмісту каротиноїдів та хлорофілів у репродуктивний період у траві видів роду *Thymus* L. флори України.

Сировину збирали у степових біоценозах та спеціалізованих господарствах південно-східної України під час репродуктивного періоду (травень–вересень 2018–2023 рр.) за загальноприйнятими методиками. Висушували за температури 35 °С та вологості не більше 10%. Для ідентифікації речовин та встановлення їх кількісного вмісту використовували н-гексанові витяги (1:100). Визначення здійснювали методами тонкошарової хроматографії з наступною денситометрією та спектрофотометрії.

Методами тонкошарової хроматограми та спектрофотометрії в н-гексанових витягах із трави видів роду *Thymus* L. флори України ідентифіковано 4 каротиноїди та 2 хлорофіли. Найбільший вміст був притаманний культивованим видам: *Th. vulgaris* L. та *Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen».

Досліджено накопичення каротиноїдів та хлорофілів у сировині роду *Thymus* L. у репродуктивний період. Результати свідчать про доцільність стандартизації досліджуваної сировини за накопиченням каротиноїдів та хлорофілів.

Introduction

The study of medicinal plant raw materials of essential oil species of the polymorphic genus *Thymus* L. of the numerous St. Nettle family (*Lamiaceae* L.) has significant theoretical and practical significance for modern medicine, which is widespread in the plant world and unites about 7,900 species.

The genus *Thymus* L. is extremely polymorphic, containing a variety of races and forms with some minor morphological differences.

Wild species of the genus *Thymus* L. are perennial herbs or semi-shrubs that grow in natural biocenoses of countries with a temperate climate: Northern and Central Europe, North Africa, Asia, the Mediterranean. According to modern botanical studies, up to 200 autochthonous species have been identified in the world flora, of which up to 50 are found in Ukraine [1, 2].

In modern medicine, the medicinal plant raw materials of the species are a source of obtaining numerous complex extraction phytopreparations, medicines of plant origin, dietary supplements with pronounced expectorant, antimicrobial and anti-inflammatory activity [3, 4, 5].

At the same time, it was established that the pronounced biological effect of medicinal products from the herb *Thymus* L. was caused mainly by the accumulation during the reproductive period of essential oil and polyphenolic compounds, hydroxycinnamic compounds [6, 7].

Common wild essential oil species of the genus *Thymus* L. in Ukraine are: creeping thyme (*Th. serpyllum* L.), Crimean thyme (*Th. tauricus* Klok. et Shost.), Dnipro thyme (*Th. borysthenticus* Klok. et Shost.), Marshall's thyme (*Th. marchallianus* Willd.), flea thyme (*Th. pulegioides* L.), Pallas's thyme (*Th. pallasianus* H. Braun.). In many countries of the world, the following are successfully cultivated: common thyme (*Th. vulgaris* L.); thin Spanish white thyme (*Th. zygis* L. var. *gracilis* Bois.); Spanish white flowering thyme (*Th. zygis* L. var. *floribundus* Bois.), creeping thyme, lemon thyme (*Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen») [8, 9].

To the State Pharmacopoeia of Ukraine 1 edition. (appendix 3) includes the herb *Thymus serpyllum* L. (creeping part) and a mixture of the herb *Th. vulgaris* L. (part creeping) with *Th. zygis* L. (part Spanish white) without distinguishing distinctive diagnostic features of the plant material of the species [10].

During the reproductive period in species of the genus *Thymus* L., the presence and accumulation of many classes of biologically active compounds of primary and secondary biosynthesis were established: essential and fatty oils, flavonoids, hydroxycinnamic acids, triterpene saponins, polysaccharides, vitamins, tannins, proteins, amino acids, organic acids, micro- and macroelements, etc. [11–20].

Natural pigments carotenoids and chlorophylls are of great importance in the life of plants. These are the most widespread classes of biological compounds in the plant world. In plants, carotenoids actively stimulate the growth of pollen tubes and the accumulation of pollen during plant photosynthesis and participate in the creation of peroxide compounds.

Chlorophyll is the main component in the formation of hemoglobin, improves the condition of blood vessels. Carotenoids and chlorophylls are responsible for the reception of light in animals, plants and microorganisms, perform photosynthetic, photoprotective and antioxidant functions. At the same time, they activate plant metabolism, contribute to the accumulation of essential oil, polyphenolic compounds during the reproductive period. In the composition of phytopreparations, medicinal products of plant origin and dietary supplements, pronounced wound-healing, anti-inflammatory, antioxidant, detoxifying, radioprotective effects are revealed. These compounds are vital for the human body, because they are not synthesized in it, they are replenished only with food or medicinal products of plant origin [21, 22, 23, 26, 27].

The analysis of scientific literature shows limited scientific research of medicinal plant raw materials and medicinal products from wild and cultivated species of the genus *Thymus* L. on the content and accumulation of carotenoids and chlorophylls.

Taking into account the sufficient raw material base of essential oil species of the genus *Thymus* L. in the conditions of Ukraine and the world, the pronounced antioxidant, detoxifying and radioprotective effect of carotenoids and chlorophylls, study of their content and accumulation during the reproductive period is promising and expedient.

The purpose of the work is to determine the presence and quantitative content of carotenoids and chlorophylls in the grass of the studied widespread essential oil species of the genus *Thymus* L. of the flora of Ukraine in the reproductive period by methods of thin-layer chromatography followed by densitometry and spectrophotometry.

Materials and methods

The object of research was selected herb of wild species of the genus *Thymus* L.: *Th. serpyllum* L., *Th. tauricus* Klok. et Shost., *Th. borysthenicus* Klok. et Shost., *Th. marchalianus* Willd., *Th. pulegioides* L., *Th. pallasianus* H. Braun.

It was harvested in steppe biocenoses and specialized farms of southeastern Ukraine (Zaporizhia, Dnipropetrovsk, Poltava, Kherson, Mykolaiv, Odesa regions) during the reproductive period (May–September 2018–2023). Cultivated medicinal plant raw materials *Th. vulgaris* L., *Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen» collected at the research site for growing medicinal plants of the Zaporizhia State Medical and Pharmaceutical University in accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [24].

Medicinal plant raw materials of species of the genus *Thymus* L. consisted of flowering apical shoots with inflorescences up to 15 cm long, individual leaves and parts of twigs (no more than 2%).

It was dried in a «Termolab SNOL 24/350» drying cabinet (Ukraine) at a temperature of 35 °C, a layer thickness of 1 cm, and a humidity of no more than 10%.

n-Hexane extracts (1:1 and 1:100) were used to identify substances and establish their quantitative content.

Extracts were obtained according to the method: 1.0 g of plant material was crushed ($d = 0.3$ mm), 50 ml of n-hexane solvent was added, heated in a water bath «VB-4 micromed» ($t = 100$ °C) in a conical flask with a reflux refrigerator for 15 minutes. The extraction process was carried out two more times with new portions of the solvent. The combined extracts were cooled, centrifuged on the «SM-3.01 micromed» device, filtered through a membrane filter ($d = 0.45$ μm) for 30 minutes into a vial for analysis.

Solvent systems were used to identify carotenoids and chlorophylls, respectively: diethyl ether – benzene – anhydrous ethanol (10:10:80) and chloroform – methanol (9:1).

The research was carried out by thin-layer chromatography methods on Aluminum oxide plates 150 F 254 (0.20 mm) (Merck KGaA, Germany), with densitometric determination «Biostep» CD 60 (Germany).

As analytical standards, substances from Sigma-Aldrich, USA were used: α -Carotene (7488-99-5), β -Carotene (7235-40-7), γ -Carotene (472-93-5), Lutein (127-40-2), Chlorophyll a (95145), Chlorophyll b (00538).

To identify and determine the quantitative content of the studied compounds in n-hexane extracts (1:100) from the grass of the studied species of the *Thymus* L. genus, the method of UV spectrophotometry was also used.

It is the most convenient and suitable for the identification and quantification of carotenoids and chlorophylls in extracts from plant raw materials and allows the use of standard samples of substances.

The proposed research methods allow simultaneous identification of carotenoids and chlorophylls, determination of their quantitative content in plant raw materials. Important advantages of the methods include: the usage of small sample weights, relative speed of research, good reproducibility of results and small error of measurements.

Methodology: About 1.0 g (exact weight) of medicinal plant raw materials, previously crushed ($d = 0.3$ mm), was introduced into a flask with a capacity of 100 ml, 30 ml of n-hexane was added, heated in a water bath at ($t = 60$ °C) within 5 min. The resulting solution was filtered into a volumetric flask with a capacity of 100 ml. The extraction process was repeated two more times. The solutions were combined, cooled, filtered, and the volume was brought up to 100 ml. Then 10 ml of the resulting solution was placed in a 25 ml volumetric flask and brought up to the mark with the appropriate solvent.

The optical density was measured on a spectrophotometer «Lambda 365» (USA) in quartz cuvettes ($l = 10$ mm). n-Hexane (Merck KGaA, Germany) was used as a comparison solution. The content of the sum of α -, β -, and γ -carotenes, which are similar in chemical structure, was converted to β -carotene. The content of chlorophyll a and chlorophyll b was determined separately using the corresponding standard samples of the compounds.

The proposed research methods allow simultaneous identification of carotenoids and chlorophylls, determination of their quantitative content in medicinal plant raw materials. Important advantages of the methods include: the use of small amounts of samples, relative speed of research, good reproducibility of results and small error of measurements.

Statistical processing of the results was carried out using the standard analysis package of Microsoft Office Excel statistical processing programs. The reliability of the obtained differences in values was assessed by Student's t-test ($p > 95\%$) [25].

The results and discussion

The obtained results are shown in Fig. 1 and in Tables 1, 2, 3.

During the comparison of the obtained spectra of n-hexane extracts from the herb of the studied essential oil species of the genus *Thymus* L. with the spectra of solutions of standard samples of α -, β - and γ -carotene, lutein, chlorophyll a, and chlorophyll b, their identity was established.

The coincidence of the absorption maxima (λ nm) of n-hexane extracts with the used standard samples of substances at 420–430 nm, 445–460 nm, 470–480 nm, and 620–650 nm was established (Fig. 1).

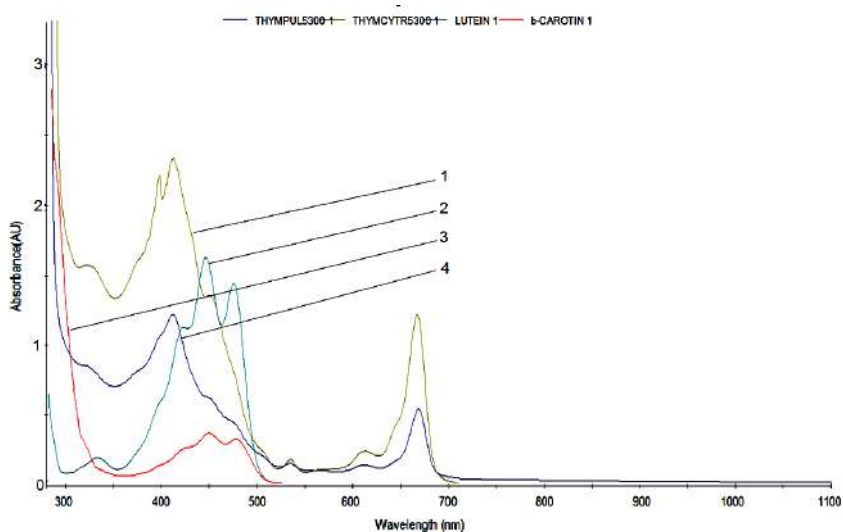


Fig. UV absorption spectra of n-hexane extracts:

- 1 – herb *Thymus x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen» (1:100);
- 2 – herb *Thymus pulegioides* L. (1:100); 3 – a solution of a standard sample of β -carotene (10 $\mu\text{g/ml}$); 4 – a solution of a standard sample of lutein (20 $\mu\text{g/ml}$)

It was established that the highest content of carotenoids is characteristic of the herb *Thymus tauricus* Klok. et Shost. during the flowering period, which ranged from 44.29 ± 2.21 mg% to 53.21 ± 2.66 mg%. Several lower concentrations of these substances were determined for the herb *Thymus vulgaris* L., from 36.19 ± 1.89 mg% to 40.16 ± 1.83 mg%, respectively.

When comparing the obtained spectra with the spectra of β -carotene, lutein, chlorophylls a and b, their identity was established, which indicates the presence of the investigated compounds in medicinal plant raw materials of essential oil species of the genus *Thymus* L. during the reproductive period (Figure).

The quantitative content of carotenoids and chlorophylls in the studied grass did not differ, but their accumulation differed significantly (Tables 1, 2, 3).

Table 1

The content of total carotenes (α -, β -, γ -) and lutein in the herb of essential oil species of the genus *Thymus* L. during the reproductive period (May–August)

Species name	The content of the sum of carotenes (α -, β -, γ -) and lutein, ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), mg%, $\mu = 6^*$		
	Budding	Flowering	Fruiting
<i>Th. vulgaris</i> L.	16,00 \pm 1,11	44,01 \pm 2,88	20,30 \pm 1,84
<i>Th. tauricus</i> Klok. et Shost.	14,32 \pm 1,29	27,09 \pm 2,31	18,47 \pm 1,57
<i>Th. borysthenticus</i> Klok. et Shost.	13,10 \pm 1,28	20,20 \pm 1,89	15,20 \pm 1,32
<i>Th. marchallianus</i> Willd.	13,44 \pm 1,55	19,16 \pm 1,89	16,55 \pm 1,73
<i>Th. pulegioides</i> L.	15,32 \pm 1,49	30,20 \pm 2,95	19,11 \pm 1,77
<i>Th. pallasianus</i> H. Braun.	12,20 \pm 1,19	22,19 \pm 1,90	14,76 \pm 1,42
<i>Th. x citriodorus</i> (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»	18,00 \pm 1,75	48,77 \pm 3,66	25,30 \pm 1,99
<i>Th. serpyllum</i> L.	13,10 \pm 1,23	18,20 \pm 1,77	15,25 \pm 1,38

Примітка: * – $p < 0,05$.

Table 2

The content of chlorophyll b in the herb of essential oil species of the genus *Thymus* L. during the reproductive period (May–August)

Species name	Chlorophyll content b, ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), mg%, $\mu = 6^*$		
	Budding	Flowering	Fruiting
<i>Th. vulgaris</i> L.	5,00 \pm 0,49	10,33 \pm 1,28	4,34 \pm 0,41
<i>Th. tauricus</i> Klok. et Shost.	4,77 \pm 0,48	6,03 \pm 0,59	3,61 \pm 0,39
<i>Th. borysthenticus</i> Klok. et Shost.	4,72 \pm 0,50	5,31 \pm 0,64	3,37 \pm 0,44
<i>Th. marchallianus</i> Willd.	2,68 \pm 0,24	3,13 \pm 0,30	2,36 \pm 0,22
<i>Th. pulegioides</i> L.	3,11 \pm 0,32	5,22 \pm 0,49	3,00 \pm 0,28
<i>Th. pallasianus</i> H. Braun.	3,99 \pm 0,50	5,41 \pm 0,57	3,08 \pm 0,32
<i>Th. x citriodorus</i> (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»	5,22 \pm 0,49	7,78 \pm 0,79	4,33 \pm 0,46
<i>Th. serpyllum</i> L.	4,09 \pm 0,43	5,06 \pm 0,52	3,38 \pm 0,36

Примітка: * – $p < 0,05$.

Table 3

The amount of chlorophyll a in the herb of essential oil species of the genus *Thymus* L. during the reproductive period (May–August)

Species name	Chlorophyll content a, ($\bar{x} \pm \Delta\bar{x}$), mg%, $\mu = 6^*$		
	Budding	Flowering	Fruiting
<i>Th. vulgaris</i> L.	1,67 \pm 0,17	3,44 \pm 0,30	1,45 \pm 0,16
<i>Th. tauricus</i> Klok. et Shost.	1,59 \pm 0,18	2,01 \pm 0,22	1,21 \pm 0,14
<i>Th. borysthenticus</i> Klok. et Shost.	1,57 \pm 0,18	1,77 \pm 0,21	1,12 \pm 0,10
<i>Th. marchallianus</i> Willd.	0,89 \pm 0,08	1,04 \pm 0,10	0,77 \pm 0,08
<i>Th. pulegioides</i> L.	1,04 \pm 0,10	1,74 \pm 0,16	1,00 \pm 0,11
<i>Th. pallasianus</i> H. Braun.	1,33 \pm 0,15	1,80 \pm 0,20	1,02 \pm 0,12
<i>Th. x citriodorus</i> (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»	1,74 \pm 0,19	2,59 \pm 0,27	1,44 \pm 0,16
<i>Th. serpyllum</i> L.	1,36 \pm 0,14	1,69 \pm 0,18	1,13 \pm 0,12

Примітка: * – $p < 0,05$.

The obtained results indicate that the composition of carotenoids and chlorophylls in the grass of the studied 6 wild and 2 cultivated essential oil species of the genus *Thymus* L. did not differ, but their accumulation during the reproductive period was significantly different.

The greatest accumulation of carotenoids is observed in the herb of the studied species during flowering (May–July), respectively from 18.20 ± 1.77 mg% (*Th. serpyllum* L.) to 48.77 ± 3.66 mg% (*Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»). The highest content of chlorophyll b was determined during the flowering period (May–July), from 3.13 ± 0.30 mg% (*Th. marchallianus* Willd.) to 10.33 ± 1.28 mg% (*Th. vulgaris* L.), respectively. At the same time, the accumulation of chlorophyll a ranged from 1.04 ± 0.10 mg% (*Th. marchallianus* Willd.) to 3.44 ± 0.30 mg% (*Th. vulgaris* L.), respectively.

A greater quantity of carotenoids and chlorophylls was characteristic of cultivated species of the genus *Th. vulgaris* L. and *Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen». At the same time, the qualitative composition and quantitative content of the studied compounds in the herb of species from different places of growth did not reveal significant differences during the reproductive period.

During the fruiting of the species, their content decreased significantly and amounted to 14.76 ± 1.42 mg% for carotenoids (*Th. pallasianus* H. Braun). up to 25.30 ± 1.99 mg% (*Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen»); chlorophyll b from 2.36 ± 0.14 mg% to 18.20 ± 1.02 mg% (*Th. marchallianus* Willd.); of chlorophyll a from 0.77 ± 0.08 mg% (*Th. marchallianus* Willd.) to 1.45 ± 0.16 mg% (*Th. vulgaris* L.).

Control of the composition and quantity of carotenoids and chlorophylls during the reproductive period of species of the genus *Thymus* L. is an important indicator of their normal physiological development and the quality of the obtained medicinal plant raw materials.

In the composition of phytopreparations, medicinal products of plant origin and dietary supplements, these important natural pigments enhance their biological activity, exhibit pronounced antioxidant, detoxifying and radioprotective effects.

Conclusions

1. By the methods of thin-layer chromatography and spectrophotometry in n-hexane extract (1:100) from 6 studied wild plants and 2 cultivated essential oil species of the genus *Thymus* L. flora of Ukraine 6 compounds were identified: 4 carotenoids and 2 chlorophylls.

2. It was established during the reproductive period that the greatest accumulation of carotenoids and chlorophylls is characteristic of cultivated species of the genus *Thymus* L.: *Th. vulgaris* L. and *Th. x citriodorus* (Pers.) Schreb. var. «Silver Queen».

3. In order to obtain high-quality medicinal plant raw materials of 6 wild and 2 cultivated species of the genus *Thymus* L., it is advisable to standardize it according to the content of natural pigments from the groups of carotenoids and chlorophylls.

References

1. Nachychko V. O., Honcharenko V. I. Hibrydy rodu *Thymus* L. (*Lamiaceae*) u flori zakhidnykh rehioniv Ukrainy: taksonomichniy sklad i poshyrennia // Visnyk Lvivskoho universytetu. Serii biologichna. – 2016. – T. 10, № 1. – S. 163–186. <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1001.442>.
2. Nachychko V. O., Honcharenko V. I. Botaniko-geografichna kharakterystyka vydiv rodu *Thymus* L. (*Lamiaceae*) u flori zakhidnykh rehioniv Ukrainy // Visnyk Lvivskoho universytetu. Serii biologichna. – 2017. – T. 75. – С. 35–47. <http://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.04>
3. Oubihhi A., Ouryemchi L., Nounah. I. et al. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb. essential oil // Advances in Traditional Medicine. – 2020. – V. 20, N 4. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>

4. Kryvtsova M. V., Salamon I., Koscova J. et al. Antimicrobial, antibiofilm and biochemical properties of *Thymus vulgaris* essential oil against clinical isolates of opportunistic infections // Biosyst. Divers. – 2019. – V. 27, N 3. – P. 270–275. <http://doi.org/10.15421/011936>.
5. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of *Thyme* Extracts. // Pakistan Journal of Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <http://doi.org/10.3923/pjn.2018.46.50>.
6. Nieto G. A. Review on Applications and Uses of *Thymus* in the Food Industry // Plants Prod. – 2020. – V. 9. – P. 961. <https://doi.org/10.3390/plants9080961>
7. Madouni N., Meddah B., Aicha T. T. et al. Chemical profile, antioxidant and photoprotective activities of essential oil and crude extracts of Algerian *Thymus serpyllum* // Nova Biotechnologica et Chimica. – 2018. – V. 20, N 2. – P. 10. <https://doi.org/10.36547/nbc.916>
8. Svydenko L. V., Hlushchenko L. A. Komponentnyi sklad efirnoi olii u formakh vydiv chebretsii povzuchoho (*Thymus serpyllum* L.) i bloshynoho (*Thymus pulegioides* L.) v umovakh Khersonskoi oblasti // Ahroekologichnyi zhurnal. – 2016. – № 2. – S. 129–134. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2016.249116>
9. Zarivna N. O. Rozrobka metodyky identyfikatsii monosakharydiv u rikdomu ekstrakti chebretsii povzuchoho // Medychna ta klinichna khimii. – 2021. – T. 23, № 1. – S. 80–83 <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12112>
10. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dop. 3. / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2009. – 279 s.
11. Ashrafi M., Azimi-Moqadam M. R., Mohseni F. E. et al. Physiological and Molecular Aspects of Two *Thymus* Species Differently Sensitive to Drought Stress. // BioTech (Basel). – 2022. – V. 11 (2), N 8. <https://doi.org/10.3390/biotech11020008>
12. Mazandarani M., Grafourian M. Influence of extraction methods on total phenolic, flavonoids and antioxidant activity of *Thymus kotchyanus* L. extract in Semnan Province, Iran // Trends in Phytochem. Res. – 2017. – V. 1, N 1. – P. 33–38.
13. Lariionov V. B., Tsisak A. O., Bieniet S. S. Polifenolnyi status ta antyoksydantna aktyvnist travy *Thymus serpyllum* L. // Vesnyk ONU. Khimii. 2023. – T. 28, Vyp. 1 (84). – S. 75–82. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1\(84\).277069](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1(84).277069)
14. Afonso A. F., Pereira O. R., Válega M. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides*, and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1533. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
15. Dauqan E. M. A., Abdullah A. Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Herb // J. Appl. Biol. Biotechnol. – 2017. – V. 5, N 2. – P. 017–022. <https://doi.org/10.7324/JABB.2017.5.0203>
16. Zarivna N. O., Lohoida L. S. Rozrobka metodyky identyfikatsii flavonoidiv ta hidroksykorychnykh kyslot v ekstraktakh chebretsii povzuchoho // Medychna ta klinichna khimii. – 2021. – V. 22, N 1. – S. 107–111. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11061>
17. Vetvicka V., Vetvickova Y. Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model // J. Med. Food. – 2016. – V. 19, N 12. – P. 1180–1187. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2016.0029>
18. Nuculae M., Hanganu D., Oniga I. et al. Phytochemical Profile and Antimicrobial Potential of Extracts Obtained from *Thymus marschallianus* Willd. // Molecules. – 2019. – V. 24, N 17. – P. 3101–3113. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24173101>
19. Tohidi B., Rahimmalek M., Trindade H. Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran // Ind. Groups. Prod. – 2019. – V. 134. – P. 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.02.038>
20. Beicu R., Alexa E., Obis D. et al. Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania // Plants. – 2021. – V. 10, N 9. – P. 1833–1854. <https://doi.org/10.3390/plants10091833>
21. Bogacz-Radomska L., Harasym J. β -Carotene – properties and production methods // Food Quality and Safety. – 2018. – V. 2, N 2. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyy004>
22. Butnariu M. Methods of Analysis (Extraction, Separation, Identification and Quantification) of Carotenoids from Natural Products. // J. Ecosys Ecograph. 2016. – N 6. – P. 193. <http://doi.org/10.4172/2157-7625.1000193>
23. Ternynko I. I., Burtseva O. V. Vyvchennia lipofilnykh kompleksiv travy ta zerna vivsa posivnogo (*Avena sativa* L.) // Farmats. zhurn. – 2010. – № 1. – S. 89–95. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/875>
24. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dop. 2. / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 1-e vyd. – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2008. – 620 s.

25. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: Dop. 1. / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeyni tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeyni tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 1128 s.

26. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O. Doslidzhennia fotosyntezyvalnykh pihmentiv travy kanny sadovoi deiakykh sortiv // Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2019. – Т. 12, № 2. – S. 141–147. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170976>

27. Swapnil P., Meena M., Kumar Singh S. et al. Vital roles of carotenoids in plants and humans to deteriorate stress with its structure, biosynthesis, metabolic engineering and functional aspects [Elektronnyi resurs] // Current Plant Biology. – 2021. – V. 26. – Rezhym dostupu: <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2021.100203>

Список використаної літератури

1. Начичко В. О., Гончаренко В. І. Гібриди роду *Thymus L. (Lamiaceae)* у флорі західних регіонів України: таксономічний склад і поширення // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 163–186. <https://doi.org/10.30970/sbi.1001.442>

2. Начичко В. О., Гончаренко В. І. Ботаніко-географічна характеристика видів роду *Thymus L. (Lamiaceae)* у флорі західних регіонів України // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2017. – Вип. 75. – С. 35–47. <https://doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.04>

3. Oubihl A., Ouryemchi I., Nounah I. et al. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb. essential oil // Advances in Traditional Medicine. – 2020. – V. 20, N 4. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>

4. Kryvtsova M. V., Salamon I., Koscova J. et al. Antimicrobial, antibiofilm and biochemical properties of *Thymus vulgaris* essential oil against clinical isolates of opportunistic infections // Biosyst. Divers. – 2019. – V. 27, N 3 – P. 270–275. <https://doi.org/https://doi.org/10.15421/011936>

5. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of *Thyme* Extracts // Pakistan J. Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <https://doi.org/10.3923/pjn.2018.46.50>

6. Nieto G. A. Review on Applications and Uses of *Thymus* in the Food Industry // Plants Prod. – 2020. – V. 9. – P. 961. <https://doi.org/10.3390/plants9080961>

7. Madouni N., Meddah B., Aicha T. T. et al. Chemical profile, antioxidant and photoprotective activities of essential oil and crude extracts of Algerian *Thymus serpyllum* // Nova Biotechnologica et Chimica. – 2018. – V. 20, N 2. – P. 10. <https://doi.org/10.36547/nbc.916>

8. Свиденко Л. В., Глуценко Л. А. Компонентний склад ефірної олії у формах видів чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum L.*) і блошиного (*Thymus pulegioides L.*) в умовах Херсонської області // Агроекологічний журнал. – 2016. – № 2. – С. 129–134. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2016.249116>

9. Зарівна Н. О. Розробка методики ідентифікації моносахаридів у рідкому екстракті чебрецю повзучого // Медична та клінічна хімія. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 80–83. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12112>

10. Державна фармакопея України. Доп. 3. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 2-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.

11. Ashrafi M., Azimi-Moqadam M. R., Mohseni F. E. et al. Physiological and Molecular Aspects of Two *Thymus* Species Differently Sensitive to Drought Stress. // BioTech (Basel). – 2022. – V. 11 (2), N 8. <https://doi.org/10.3390/biotech11020008>

12. Mazandarani M., Grafourian M. Influence of extraction methods on total phenolic, flavonoids and antioxidant activity of *Thymus kotchyanus L.* extract in Semnan Province, Iran // Trends in Phytochem. Res. – 2017. – V. 1, N 1. – P. 33–38.

13. Ларіонов В. Б., Цісак А. О., Бенет С. С. Поліфенольний статус та антиоксидантна активність трави *Thymus serpyllum L.* // Весник ОНУ. Хімія. – 2023. – Т. 28, Вип. 1 (84). – С. 75– 82. [https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1\(84\).277069](https://doi.org/10.18524/2304-0947.2023.1(84).277069)

14. Afonso A. F., Pereira O. R., Válega M. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides*, and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1533. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>

15. Dauqan E. M. A., Abdullah A. Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris L.*) Herb // J. Appl. Biotechnol. – 2017. – V. 5, N 2. – P. 017–022. <https://doi.org/10.7324/JABB.2017.50203>

16. Зарівна Н. О., Логойда Л. С. Розробка методики ідентифікації флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в екстрактах чебрецю повзучого // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 107–111. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11061>

17. *Vetvicka V., Vetvickova Y.* Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model // *J. Med. Food.* – 2016. – V. 19, N 12. – P. 1180–1187. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2016.0029>
18. *Nuculae M., Hanganu D., Oniga I. et al.* Phytochemical Profile and Antimicrobial Potential of Extracts Obtained from *Thymus marschallianus* Willd. // *Molecules.* – 2019. – V. 24, N 17. – P. 3101–3113. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24173101>
19. *Tohidi B., Rahimmalek M., Trindade H.* Review on essential oil, extracts composition, molecular and phytochemical properties of *Thymus* species in Iran // *Ind. Groups. Prod.* – 2019. – V. 134. – P. 89–99. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.02.038>
20. *Beicu R., Alexa E., Obis D. et al.* Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania // *Plants.* – 2021. – V. 10, N 9. – P. 1833–1854. <https://doi.org/10.3390/plants10091833>
21. *Bogacz-Radomska L., Harasym J.* β -Carotene – properties and production methods // *Food Quality and Safety.* – 2018. – V. 2, N 2. – P. 69–74. <https://doi.org/10.1093/fqsafe/fyy004>
22. *Butnariu M.* Methods of Analysis (Extraction, Separation, Identification and Quantification) of Carotenoids from Natural Products. // *J. Ecosys Ecograph.* 2016. – N 6. – P. 193. <https://doi.org/10.4172/2157-7625.1000193>
23. *Тернинко І. І., Бурцева О. В.* Вивчення ліпофільних комплексів трави та зерна вівса посівного (*Avena sativa* L.). // *Фармац. журн.* – 2010. – № 1. – С. 89–95. – URL: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/875>
24. Державна фармакопея України. Доп. 2. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 1-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
25. Державна фармакопея України. Доп. 1. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
26. *Кисличенко О. А., Процька В. В., Журавель І. О.* Дослідження фотосинтезувальних пігментів трави канни садової деяких сортів // *Акт. питання фармац. мед. науки та практики.* – 2019. – Т. 12, № 2. – С. 141–147. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.2.170976>
27. *Swapnil P., Meena M., Kumar Singh S. et al.* Vital roles of carotenoids in plants and humans to deteriorate stress with its structure, biosynthesis, metabolic engineering and functional aspects [Електронний ресурс] // *Current Plant Biology.* – 2021. – V. 26. – Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2021.100203>

Надійшла до редакції 16 жовтня 2023 р.
Прийнято до друку 30 листопада 2023 р.

Електронна адреса для листування з авторами: mavgnosy@ukr.net.
(Мазулін О. В.)

Загальна та клінічна фармакологія

Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В., Хромагіна Л. М. Карієспрофілактична ефективність 2-,3-,4-аміно-фенілоцтових кислот гексафторо-силікатів. № 5 (с. 84).

Герасимець І. І., Фіра Л. С., Медвідь І. І. Вплив густого екстракту з грибів майтаке на стан антиоксидантної системи щурів із ДМГ-індукованим канцерогенезом товстої кишки. № 1 (с. 82).

Качерай Ю. В., Заболотня З. О., Заліська О. М., Мудрак І. Г., Кушта О. М. Проблематика уніфікації інформації в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів в Україні під час пандемії COVID-19 та воєнного стану. № 2 (с. 67).

Темірова О. А., Момро Я. В., Громова О. Л., Хайтович М. В. Фармацевтична опіка у разі лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку: раціональний вибір та застосування лікарських засобів. № 4 (с. 105).

Організація і управління фармацевцією

Адонкіна В. Ю., Міщенко О. Я., Грешко Ю. І. Дослідження показників захворюваності населення України на рак молочної залози на державному і регіональному рівнях. № 4 (с. 27).

Блавацька О. Б., Яцкова Г. Ю., Сосновська Г. О. Аналіз тенденцій і динаміки виписування електронних рецептів на антибіотики та їх електронного відпуску в Україні та у Львівській області. № 3 (с. 58).

Брух М. І., Левицька О. Р., Городецька І. Я., Корнієнко О. М., Громовик Б. П. Імуномодулятори як об'єкти фармацевтичного ринку. Повідомлення І. Аналіз номенклатури імуностимуляторів. № 4 (с. 3).

Брух М. І., Левицька О. Р., Городецька І. Я., Корнієнко О. М., Громовик Б. П. Імуномодулятори як об'єкти фармацевтичного ринку. Повідомлення ІІІ. Продуктова кон'юнктура імуносупресантів та їхнє місце у програмі державних гарантій медичного обслуговування населення. № 6 (с. 3).

Власенко І. О. Вивчення преференцій лікарів для оптимізації аптечного асортименту цукрознижувальних препаратів. № 3 (с. 18).

Власенко І. О. Вивчення преференцій пацієнтів із цукровим діабетом щодо фармацевтичних послуг. № 2 (с. 3).

Власенко І. О. Вивчення прихильності до лікування пацієнтів із цукровим діабетом в Україні. № 4 (с. 38).

Власенко І. О., Давтян Л. Л. Атрибути просвітницької діяльності аптек за стандартами належної аптечної практики з погляду пацієнтів із цукровим діабетом. № 1 (с. 33).

Волкова А. В., Ноздріна А. А. Аналіз обізнаності фахівців сфери охорони здоров'я та населення щодо вірусних гепатитів у контексті децентралізації діагностики. № 5 (с. 20).

Глущенко О. М. Аналіз асортименту лікарських засобів для ректального застосування, що використовують для лікування проктологічних захворювань, в Україні. № 1 (с. 14).

Заліська О. М., Гуз В. С. Аналіз інформаційного забезпечення про антигіпертензивні лікарські засоби за даними веб-сервісів України. № 3 (с. 48).

Заліська О. М., Заболотня З. О., Семенов О. М., Максимович Н. М., Калинин Т. Г., Барчук О. З. Аналіз тенденцій та необхідності екстемпорального виготовлення лікарських форм в аптеках під час воєнного стану й пандемії COVID-19 в Україні. № 4 (с. 14).

Кривов'яз О. В., Коваль В. М. Порівняльна характеристика функціонування аптечних закладів в Україні та країнах Європейського економічного простору. № 6 (с. 30).

Михалина Г. А., Городецька І. Я., Корнієнко О. М., Грушковська Д. Т. Дослідження асортименту та інформаційного супроводу дієтичних добавок на ринку України. № 5 (с. 11).

Немченко А. С., Коба Т. М., Назаркіна В. М. Дослідження стану та проблем забезпечення хворих на діабет препаратами інсуліну та засобами моніторингу глікемії. № 3 (с. 6).

Ніженковська І. В., Бабенко М. М., Гала Л. О., Шолойко Н. В., Дацюк Н. О. Аналіз забезпечення населення лікарськими засобами за кошти державного бюджету в Україні. № 5 (с. 3).

Пальчак Л. М., Кухтенко О. С., Хоменко В. М. Лікарські засоби для лікування виразкового коліту на фармацевтичному ринку України. № 1 (с. 15).

Рафальська Я. Д., Косяченко К. Л. Аналіз захворюваності на рак молочної залози в Україні та місті Києві. № 3 (с. 39).

Салій О. О., Тарасенко Г. В., Шовкова О. Ю., Куришко Г. Г. Аналіз ризиків в управлінні запасами, зберіганні та транспортуванні вакцин закладам охорони здоров'я. № 6 (с. 15).

Трохимчук В. В., Панкратов І. О. Проблеми та перспективи медичного забезпечення військовослужбовців, хворих COVID-19, в умовах медичного страхування. № 3 (с. 30).

Філінюк О. М., Бабенко М. М. Міжнародний досвід використання форм звітів для госпітальної оцінки медичних технологій. № 1 (с. 25).

Синтез та аналіз біологічно активних сполук

Бакумовська Х. Д., Гоцуля А. С. Синтез та властивості 7-((6-арил-[1,2,4] триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазол-3-іл)метил)теофілінів. № 1 (с. 58).

Кленіна О. В., Чабан Т. І. Використання баз даних хемоінформатики та біоінформатики у процесах комп'ютерного конструювання ліків (огляд). № 6 (с. 61).

Литвинчук І. В., Фонарь М. С., Кравцов В. Х., Гельмбольдт В. О. Експериментальне дослідження перетворення 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату на 2-оксіндол у м'яких умовах. № 2 (с. 15).

Трофімова Т. С., Гоцуля А. С. Алкілпохідні 7'-((3-меркапто-4-метил-1,2,4-триазол-5-іл)-метил)-5-метилксантину: синтез і властивості. № 5 (с. 45).

Хоменко К. В., Медведєва К. П., Бушуєва І. В., Васюк С. О., Полова Ж. М. Кількісне визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в м'якій лікарській формі спектрофотометричним методом. № 2 (с. 20).

Фармакогностичні, фітохімічні дослідження

Гудзенко А. В., Колядич О. П., Курасова Т. М., Серєда П. І., Гуртовенко І. О., Шураєва Т. К., Бутко Л. А. Дослідження летких сполук квіток нагідок лікарських (*Calendula officinalis* L.) методом газової хроматографії з мас-детекцією. № 1 (с. 75).

Еберле Л. В., Цісак А. О., Радаєва І. М., Казанцева А. С. Аналіз фенольних сполук в екстракті з плодів горіха чорного (*Juglans nigra* L.) методом високоефективної рідинної хроматографії. № 2 (с. 49).

Леонтиєв Б. С., Хворост О. П. Дослідження елементного складу серій плодів каліни звичайної (*Viburnum opulus* L.). № 5 (с. 62).

Мазулін О. В., Фуклева Л. А., Мазулін Г. В. Вивчення накопичення поліфенольних сполук у траві чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum* L.) під час цвітіння. № 2 (с. 58).

Мазулін О. В., Фуклева Л. А., Стещенко Я. М., Мазулін Г. В., Салій О. О.,

Пучкан Л. О. Дослідження вмісту каротиноїдів та хлорофілів у траві ефіроолійних видів роду *Thymus* L. у репродуктивний період. № 6 (с. 104).

Степанова С. І., Штриголь С. Ю., Товчига О. В., Демешко О. В. Клініко-фармакологічні аспекти застосування вербени лікарської (*Verbena officinalis* L.) у лікуванні захворювань дихальної системи (огляд літератури). № 5 (с. 71).

Фармакоекономіка

Бабенко М. М., Назаркіна В. М., Немченко А. С., Косяченко К. Л. Наукове узагальнення підходів до розвитку системи оцінки медичних технологій у міжнародній практиці. № 4 (с. 46).

Брух М. І., Левицька О. Р., Городецька І. Я., Корнієнко О. М., Грошовик Б. П. Імуномодулятори як об'єкти фармацевтичного ринку. Повідомлення II. Дослідження цінової кон'юнктури роздрібного сегмента ринку та економічної доступності імуностимуляторів. № 5 (с. 34).

Даценко І. С. Аналіз економічної ефективності ранньої діагностики та фармакотерапії легеневої артеріальної гіпертензії. № 1 (с. 46).

Костюк І. А., Мищенко Т. С., Шалабін Є. Є. Фармакоекономічний аналіз застосування комбінацій комплексних сполук електролітів із цитиколіном у лікуванні пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Україні. № 4 (с. 62).

Матушак М. Р., Панфілова Г. Л. Фармаекономічна оцінка раціональності застосування схем хіміотерапії, що містять імунотерапевтичні препарати, у лікуванні класичної лімфоми Ходжкіна. № 3 (с. 68).

Назаркіна В. М., Сліпцова Н. А. Аналіз економічного тягаря бульозного епідермолізу та доступності технологій його лікування. № 4 (с. 80).

Юринець З. В., Московко С. П., Заремба Н. І., Прийма М. Ю., Мисак З. С., Герасимович І. М. Фармакоекономічний аналіз застосування едаравону

у лікуванні пацієнтів із гострим ішемічним інсультом в Україні. № 6 (с. 46).

Фармацевтична освіта

Бушусва І. В., Ткаченко Н. О., Кремзер О. А., Одинцова В. М., Черковська Л. Г. Сучасні підходи до впровадження стандартів вищої освіти для спеціальності 226 Фармація, промислового фармацевтичного. № 3 (с. 82).

Тозюк О. Ю., Кривов'яз О. В., Томашевська Ю. О. Індивідуальна освітня траєкторія: погляд здобувача вищої освіти. № 4 (с. 96).

Фармацевтична технологія

Малоштан Л. М., Грубник І. М., Юдіна Ю. В., Великий Д. Л. Фармакологічне обґрунтування складу діючих речовин у складі гелю «Молозоль». № 2 (с. 41).

Оглобліна М. В., Бушусва І. В., Мартинишин В. П., Парченко В. В., Соловйов С. О., Гладішева С. А. Розроблення технології промислового виробництва з визначенням якості м'якого лікарського засобу «Ветмікодерм» для ветеринарії. № 6 (с. 83).

Пучкан Л. О., Салій О. О., Фуклева Л. А., Малецький М. М. Розроблення та дослідження мазі з ефірною олією чебрецю для лікування шкіри голови та її волосної частини. № 2 (с. 31).

Соломенний А. М., Дроздова А. О. Теоретико-експериментальне обґрунтування отримання фармацевтичної композиції у формі криогелю з лідокаїну гідрохлоридом та декаметоксином. № 1 (с. 66).

Шевченко В. О., Шпичак О. С., Ролік-Аттія С. М. Оцінка ризиків як важливий фактор у процесі розроблення складу ін'єкційного розчину. № 5 (с. 53).

Ярошенко А. О., Шпичак О. С., Хохленкова Н. В., Юр'єва Г. Б. Розробка промислової технології рослинної субстанції калини звичайної плодів екстракту рідкого. № 6 (с. 94).

Засновники журналу: *Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».*

Журнал зареєстровано 19 квітня 2018 року, свідоцтво: KB 23258-13098ПР.

Мова видання: статті – українська, англійська, анотації – українська, англійська.

Електронну версію наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18.12.2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07.05.2019 р. № 612).

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 6, листопад–грудень, Том 78, 2023.

Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік.

Заснований у 1928 р.

Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Г. Я. Мухіна.

Верстка О. П. Щербина.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 25.12.2023 р. Підписано до друку 28.12.2023 р.

Формат 70x108 ¹/₁₆.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 9,58. Обл. вид. арк. 7,95.

Ум. фарбо-відб. 9,32

Наклад 100. Зам. № 301417

Друк ТОВ «Видавництво Ліра-К». 03142, м. Київ, вул. В. Стуса, 22/1,

тел.: (050) 462-95-48, (067) 820-84-77, сайт: lira-k.com.ua,

редакція: zv_lira@ukr.net. Свідоцтво № 3981, серія ДК від 15.02.2011 р.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>