

# ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 76, № 6

## FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

ЛИСТОПАД–ГРУДЕНЬ  
2021 • Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

### З М І С Т

#### ПОДІЇ, ФАКТИ

До 80-річного ювілею професора  
Грошового Тараса Андрійовича..... 3

#### ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Комаріда О. О., Убогов С. Г.,  
Суртаєва Н. В., Тодорова В. І.  
Федорова Л. О. Дослідження переваг  
та ризиків електронної роздрібно  
торгівлі лікарськими засобами..... 5

Заліська О. М., Качерай Ю. В.,  
Заболотня З. О., Семенов О. М.  
Аналіз тенденцій екстемпорального  
виготовлення ліків в аптеках для дітей 18

Подгайна М. В., Сліпцова Н. А.,  
Тутук В. В. Аналіз показників кількості  
zareestrovanih хворих на рідкісні  
захворювання в деяких регіонах України 28

#### ФАРМАКОЕКОНОМІКА

Соловійов С. О., Назар О. В., Лелека М. В.  
Аналіз витрат на ботулінотерапію  
спастичних форм дитячого цереб-  
рального паралічу в Україні..... 37

#### ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ

Маслій Ю. С., Крива К. В., Ковалевська І. В.,  
Рубан О. А., Ляпунова О. О. Дослідження  
фізико-хімічних характеристик  
гідроксиапатиту кальцію «Kalident  
Powder 100» під час розроблення  
стоматологічного лікарського засобу. 49

### CONTENT

#### EVENTS, FACTS

On the occasion of the 80th Anniversary  
birthday of the professor Groshovyi T. A.

#### ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Komarida O. O., Ubohov S. H.,  
Surtaiieva N. V., Todorova V. I.,  
Fedorova L. O. Study of the advantages  
and risks of electronic retail trade in  
medicines.....

Zaliska O. M., Kacherai Yu. V.,  
Zabolotnia Z. O., Semenov O. M.  
Analysis of extemporal production  
trends in pharmacies for children.....

Podgaina M. V., Sliptsova N. A.,  
Tutuk V. V. Analysis of the number of  
registered patients with rare diseases  
in some regions of Ukraine.....

#### PHARMACOECONOMICS

Soloviov S. O., Nazar O. V.  
Leleka M. V. Cost analysis of botu-  
linum therapy of spastic forms of  
cerebral palsy in Ukraine.....

#### PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY

Maslii Yu. S., Krivaya C. V., Kovalevska I. V.,  
Ruban O. A., Liapunova O. O. Study  
of physico-chemical characteristics  
of calcium hydroxyapatite «Kalident  
Powder 100» in the development of  
dental medicine.....

Салій О. О., Лось О. В., Баула О. П., Турчина В. Ю. Розроблення складу і оцінка еквівалентності твердих желатинових капсул на основі діацереїну..... 62

Колпакова О. А., Кучеренко Н. В. Дослідження з вибору консерванта для м'якої лікарської форми з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба плеврот черепичастий..... 73

## **ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ**

Євтіфєєва О. А., Георгіяню В. А. Лікарські засоби, виготовлені в аптеках: особливості проведення валідації аналітичних методик і випробувань..... 80

## **ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Гонтова Т. М., Руденко В. П., Гапоненко В. П., Козира С. А., Романова С. В. Дослідження анатомічних ознак трави золотушника канадського, інтродукованого в Україні 94

## **КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І ФАРМАКОЛОГІЯ**

Анісімов В. Ю., Борисюк І. Ю., Гельмбольдт В. О. Вплив різних доз октенідину гексафторосилікату на ураженість карієсом зубів у щурів..... 105

Saliy O. O., Los O. V., Baula O. P., Turchyna V. U. Development of composition and evaluation of equivalence of diacerein hard gelatin capsules..... 62

Kolpakova O. A., Kucherenko N. V. Research of selecting the preservative for soft pharmaceutical form with water-soluble protein polysaccharide complex of oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*..... 73

## **PRODUCTION, QUALITY CONTROL, STANDARDIZATION OF MEDICINES**

Yevtifieieva O. A., Georgiyants V. A. Medicines manufactured in pharmacies: features of validation of analytical methods and tests..... 80

## **PHYTOCHEMICAL RESEARCH**

Gontova T. M., Rudenko V. P., Gaponenko V. P., Kozyra S. A., Romanova S. V. Investigation of anatomical signs of canadian goldenrod herbs, introduced in Ukraine..... 94

## **CLINICAL PHARMACY AND PHARMACOLOGY**

Anisimov V. Yu., Borysiuk I. Yu., Gelmboldt V. O. The effect of different doses of octenidine hexafluorosilicate on the development of dental caries in rats 105

## ПОДІЇ, ФАКТИ

### ДО 80-РІЧНОГО ЮВІЛЕЮ ПАТРІАРХА ФАРМАЦІЇ ПРОФЕСОРА ГРОШОВОГО ТАРАСА АНДРІЙОВИЧА



Фармацевтична спільнота країни вітає доктора фармацевтичних наук, професора, завідувача кафедри організації і економіки фармації з технологією ліків Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Грошового Тараса Андрійовича з ювілеєм.

Він народився 26 листопада 1941 р. у с. Леханівка на Тернопільщині.

Це надзвичайно талановитий і відданий фармації вчений. Своєю невтомною працею він добре послужився справі на фармацевтичній ниві як вчений і педагог.

Після закінчення фармацевтичного факультету Львівського державного медичного інституту Тарас Андрійович працював завідувачем аптек м. Борислав Львівської області, у 1968 р. вступив до аспірантури на кафедру технології ліків Львівського медичного інституту.

Після захисту кандидатської дисертації у 1971 р. його було прийнято асистентом цієї кафедри. У 1975 р. Тараса Андрійовича було запрошено на роботу асистентом кафедри технології ліків Запорізького державного медичного університету. На цій кафедрі він виконав наукову роботу та захистив докторську дисертацію, йому присвоєно звання професора. У 1989 р. Грошового Т. А. було призначено завідувачем кафедри організації та економіки фармації, на якій він пропрацював до 1997 р.

У 1997–2002 рр. він працював заступником президента ВАТ «Галичфарм» та за сумісництвом – професором кафедри технології ліків із курсом промислової фармації Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

На початку 2000 років Тараса Андрійовича запрошують в Тернопільській державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, де він був залучений до створення фармацевтичного факультету, а з 2002 р. його було призначено деканом фармацевтичного факультету та завідувачем кафедри фармацевтичних дисциплін.

Зараз Тарас Андрійович працює завідувачем кафедри організації і економіки фармації з технологією ліків цього університету.

Він знаний в Україні і за її межами вчений, користується авторитетом серед фармацевтичної спільноти. Серед вагомих його наукових досліджень – розробки по вдосконаленню технології таблетованих лікарських препаратів, розробки щодо створення м'яких лікарських форм, наукові рекомендації щодо оптимізації багатофакторних процесів технології ліків за допомогою математичного планування експерименту, розробки щодо проведення промислового маркетингу.

У співавторстві Тарас Андрійович створив п'ять лікарських препаратів, що в промислових масштабах виготовлялися в країні, автор близько 700 наукових праць, серед них 4 монографії, 35 авторських свідоцтв та винаходів. Автор трьох навчальних посібників.

Він підготував 3 доктора та 25 кандидатів. Серед вагомих наукових праць слід відзначити такі монографії:

– «Биофармацевтические и технологические аспекты создания лекарственных препаратов» (Тбілісі, 1987 р., у співавторстві);

— «Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень у фармації» (Тернопіль, 2008 р.)

Наукові рекомендації по проведенню маркетингового дослідження ринку нестероїдних протизапальних та анагетично-антипіретичних засобів (журнал «Ліки України», 1999 р. № 11, 12, у співавторстві).

У 2007 р. підготовлена та видана капітальна праця «Фармація Тернопільщини. Минуле і сьогодення» під його авторством про діяльність з фотографіями та біографічними даними. По суті це унікальна фармацевтична енциклопедія з історії аптечної справи Тернопільської області.

На протязі всієї фармацевтичної і наукової діяльності професора Тараса Андрійовича була і залишається надійним другом і соратником його вірна дружина Христина. Є всі підстави стверджувати, що це завдяки її вірності була такою плідною його наукова і педагогічна діяльність.

Сьогодні професор Тарас Андрійович сповнений творчих ідей, читає лекції і веде практичні заняття, безвідмовно консулює молодих колег, що займаються науковими дослідженнями, приймає активну участь у наукових конференціях.

Він вірний син України, особистість, що сповнена любові до колег та навколишнього світу, високодуховна і глибоко віруюча людина, великий доброзичливець.

*Від імені фармацевтичної спільноти України бажаємо Вам,  
шановний Тарасе Андрійовичу, і Вашій дружині  
доброго здоров'я та довгих років творчої праці.*

*Професори: Трохимчук В. В.*

*Кабачна А. В.*

*Убогов С. Г.*

*Доценти: Борищук В. О.*

*Гульня В. С.*

*Редакція «Фармацевтичного журналу»  
приєднується до привітань ювіляру  
та дякує Тарасу Андрійовичу за плідну співпрацю.*

О. О. КОМАРІДА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

С. Г. УБОГОВ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>), д-р фарм. наук, проф.,

Н. В. СУРТАЄВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>),

В. І. ТОДОРОВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>), канд. фарм. наук, доцент,

Л. О. ФЕДОРОВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>), канд. фарм. наук

<sup>1</sup> *Міністерство охорони здоров'я України*

<sup>2</sup> *Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м Київ*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВАГ ТА РИЗИКІВ ЕЛЕКТРОННОЇ РОЗДРІБНОЇ ТОРГІВЛІ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ**

**Ключові слова:** лікарські засоби, електронна (дистанційна) роздрібна торгівля, фармацевтичне підприємство, аптечний заклад, ризики для якості

О. О. KOMARIDA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),

S. H. UBOHOV <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),

N. V. SURTAIEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>),

V. I. TODOROVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),

L. O. FEDOROVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

<sup>1</sup> *Ministry of Health of Ukraine*

<sup>2</sup> *Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

## **STUDY OF THE ADVANTAGES AND RISKS OF ELECTRONIC RETAIL TRADE IN MEDICINES**

**Key words:** medicines, electronic (distance) retail trade, pharmaceutical enterprise, pharmaceutical institution, risks for quality

Одним із найважливіших питань, що знаходяться у фокусі уваги науковців та практиків фармації, є забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) на всіх етапах їх життєвого циклу, починаючи зі стадії фармацевтичної розробки та закінчуючи медичним застосуванням [1]. Протягом останніх років ця проблематика досліджувалася у роботах вчених України (М. О. Ляпунова, С. В. Сура, Ю. В. Підпрудникова, А. С. Немченко, О. В. Посилкіної, Н. О. Ветютневої, В. О. Лебединця й ін.) та зарубіжжя (К. V. Assche, A. N. Giral, J. M. Caudron, O. P. Arzamasceva, B. B. Берегових, A. I. Іванова, P. Y. Хабрієва, P. I. Ягудіної й ін.) [2, 3, 4]. Із внесенням змін до Закону України «Про лікарські засоби» від 17. 09. 2020 р. № 904-IX [5], згідно з якими, починаючи з 2021 р., було дозволено роздрібну реалізацію ЛЗ через мережу Інтернет, з'явилися як очевидні переваги для споживачів фармацевтичних послуг, так і нові потенційні ризики для якості ЛЗ, що реалізуються через систему електронної (дистанційної) роздрібною торгівлі (ЕРТ). Ця практика легалізована Директивою 2001/83/ЄС [6], широко застосовується в європейських країнах та цілком відповідає сучасній тенденції діджиталізації. Проте, вона є новою для вітчизняного фармацевтичного сектору. Тому, безумовно, питання вивчення переваг і можливих ризиків впровадження ЕРТ ЛЗ є актуальним та практично значущим.

**Метою** дослідження є аналіз законодавчих нововведень щодо ЕРТ ЛЗ, визначення переваг та можливих проблем впровадження ЕРТ ЛЗ, ідентифікація потенційних ризиків для якості ЛЗ під час ЕРТ та визначення організаційно-практичних заходів щодо їх запобігання та мінімізації.

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалами досліджень стали наукові публікації, законодавчі і нормативно-правові акти України та ЄС, публічна інформація органів державної влади та фармацевтичних підприємств (ФП), дані власних спостережень. У роботі використовували методи: системного та змістовного аналізу, узагальнення, систематизації, структурно-логічний, візуально-графічний.

## Результати дослідження та обговорення

Проведений аналіз джерел наукової і професійної літератури показав, що вітчизняними вченими (В. М. Пашковим, А. В. Волковою, Г. Є. Болдарь, О. О. Рищенко, Я. О. Проскуровою) вже досліджувалися правові особливості здійснення ЕРТ ЛЗ [7, 8]. Є роботи зарубіжних вчених, присвячені дослідженню соціально-економічних та маркетингових аспектів ЕРТ ЛЗ [9, 10]. Нами це питання вивчалось, передусім, з позицій забезпечення якості та управління ризиками для якості ЛЗ.

На першому етапі дослідження нами було проведено системний та змістовний аналіз нових положень, внесених до Закону України «Про лікарські засоби» (далі – Закон) щодо здійснення ЕРТ ЛЗ [5]. Згідно з цими положеннями ФП, які мають ліцензію на роздрібну торгівлю ЛЗ, дозволяється здійснювати ЕРТ ЛЗ, а також організовувати та здійснювати їх доставку кінцевим споживачам за умови виконання вимог, наведених на рис. 1.

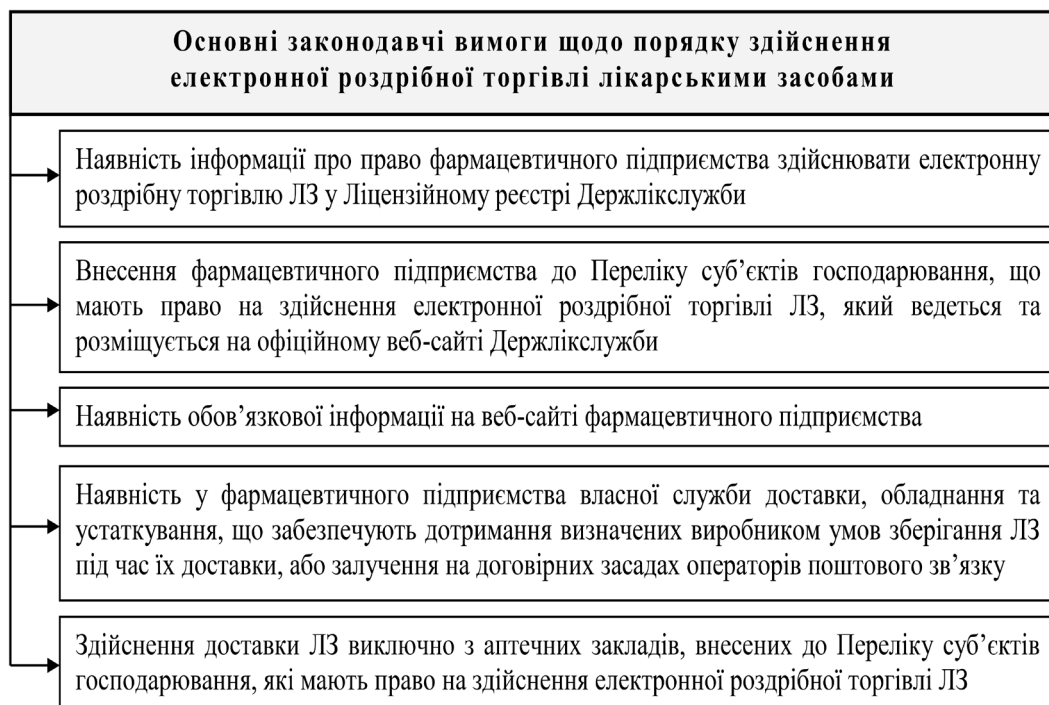


Рис. 1. Основні законодавчі вимоги щодо порядку здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами

Як видно з вищенаведених вимог, Закон вимагає, щоб інформація про ФП, яке здійснює ЕРТ ЛЗ (далі – ФП), вказувалася у Ліцензійному реєстрі Державної служби України з лікарських засобів контролю за наркотиками (Держлікслужби), та Переліку суб'єктів господарювання (СГ), які мають право на здійснення ЕРТ ЛЗ, що розміщується на веб-сайті Держлікслужби. Цей перелік має включати: назву ФП; адресу місця знаходження ФП та аптечних закладів (АЗ), з яких здійснюється доставка ЛЗ; дату початку діяльності з ЕРТ ЛЗ; адресу веб-сайту ФП, що використовується для ЕРТ ЛЗ. Окрім того, веб-сайт Держлікслужби має містити: інформацію про законодавство щодо здійснення ЕРТ ЛЗ; логотипи СГ, які мають право на здійснення ЕРТ ЛЗ, Перелік таких СГ та адреси їх веб-сайтів; дані щодо ризиків, пов'язаних із ЛЗ, ЕРТ якими є незаконною. На веб-сайті ФП мають бути розміщені: контакти Держлікслужби та її територіального органу; логотип із гіперпосиланням, що переводить



споживача на сторінку Переліку СГ, які мають право на здійснення ЕРТ ЛЗ; опція надання фармацевтичної консультації; вартість доставки ЛЗ [5].

ФП повинно мати власну службу доставки, обладнання та устаткування, що забезпечують дотримання визначених виробником умов зберігання ЛЗ під час транспортування. З цією метою також можуть залучатися на договірних засадах оператори поштового зв'язку (ОПЗ). Істотними умовами здійснення доставки ЛЗ із залученням ОПЗ є: наявність в ОПЗ обладнання та устаткування, що забезпечують дотримання належних умов зберігання і транспортування ЛЗ, та зобов'язання дотримуватися цих вимог; можливість здійснення контролю за дотриманням умов зберігання ЛЗ під час їх доставки з боку ФП – не менше одного разу на рік, з боку територіального органу Держлікслужби – в рамках здійснення заходів державного контролю якості ЛЗ. Доставка ЛЗ може здійснюватися виключно з АЗ, внесених до Переліку СГ, які мають право на здійснення ЕРТ ЛЗ [5].

Важливими у соціальному плані нормами Закону є заборона встановлювати обов'язкову мінімальну кількість ЛЗ та розмір мінімального замовлення при здійсненні ЕРТ, а також здійснювати ЕРТ окремих груп ЛЗ, наведених на рис. 2.

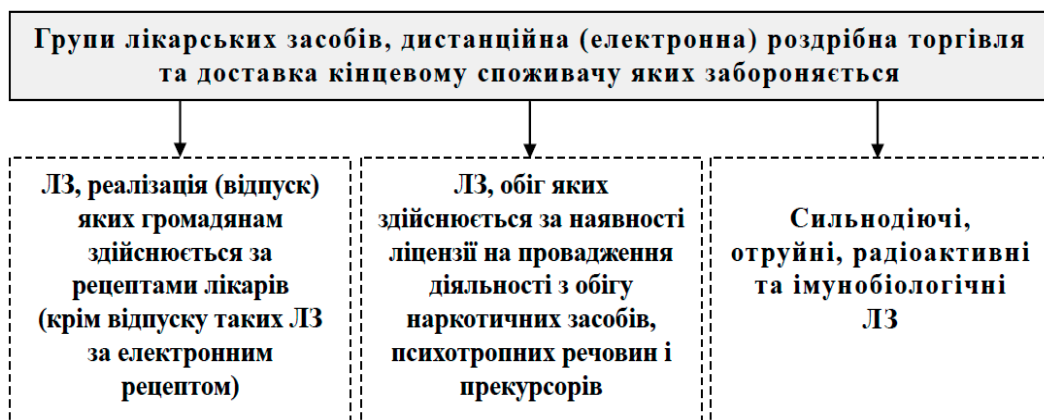


Рис. 2. Групи лікарських засобів, електронна роздрібна торгівля якими забороняється

Не менш важливою є норма Закону, згідно з якою ФП несе відповідальність перед кінцевим споживачем за збереження якості ЛЗ та дотримання належних умов їх зберігання і транспортування, незалежно від того, хто здійснює доставку – власна служба доставки ФП чи ОПЗ. При цьому, як ФП, так і ОПЗ несуть адміністративну та кримінальну відповідальність за порушення правил відпуску та доставки ЛЗ [5].

Більш конкретизовані вимоги щодо порядку здійснення ЕРТ ЛЗ та їх доставки споживачам визначаються Ліцензійними умовами провадження господарської діяльності з роздрібною торгівлю ЛЗ (далі – ЛУ) [11]. Постановою Кабінету Міністрів України від 22. 09. 2021 р. № 1002 було внесено зміни до ЛУ, зокрема в частині врегулювання правил ЕРТ ЛЗ. Так, новою редакцією ЛУ визначено, що ЕРТ ЛЗ – це роздрібна торгівля ЛЗ із використанням інформаційно-комунікаційних систем дистанційним способом, яка включає прийом, комплектування, зберігання, доставку замовлень на ЛЗ та відпуск ЛЗ кінцевому споживачеві [12]. На підставі системного та змістовного аналізу нових положень ЛУ нами було узагальнено і систематизовано загальні та спеціальні вимоги щодо порядку здійснення ЕРТ ЛЗ, що наведено у табл. 1.

### Загальні та спеціальні вимоги щодо порядку здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами

Номер статті ЛУ	Вид вимог	Зміст вимог
184 <sup>1</sup>	Загальні вимоги до ЕРТ ЛЗ	Визначення основних етапів здійснення ЕРТ ЛЗ та СГ, які мають право на таку діяльність; встановлення заборони щодо відпуску ЛЗ малолітнім особам (віком до 14 років)
184 <sup>2</sup>	Вимоги до ФП, що здійснюють ЕРТ ЛЗ	Вимоги щодо наявності у ФП необхідних для здійснення ЕРТ ЛЗ: приміщень (зони), веб-сайту, власної служби доставки або договору з ОПЗ, обладнання та устаткування, електронної системи розрахунків або мобільних POS терміналів для здійснення електронних платежів
184 <sup>3</sup>	Групи ЛЗ, заборонені для ЕРТ	Визначення груп ЛЗ, заборонених для ЕРТ: рецептурних, наркотичних, психотропних, сильнодіючих, отруйних, радіоактивних, біологічних ЛЗ та прекурсорів
184 <sup>4</sup>	Вимоги до веб-сайту ФП	Визначення інформації, яку має містити веб-сайт ФП: найменування ФП; наявність ліцензії на ЕРТ ЛЗ та логотипу із гіперпосиланням на офіційний Перелік СГ, що мають право на таку діяльність; режим роботи, адреса і контакти ФП та АЗ, через які здійснюється ЕРТ ЛЗ; опція надання фахової консультації; наявність, ціни та основні характеристики ЛЗ, доступних до замовлення; ЛЗ, заборонені до доставки; умови продажу, доставки та оплати ЛЗ; порядок повернення ЛЗ неналежної якості
184 <sup>5</sup>	Вимоги щодо захисту інформації	Вимоги щодо забезпечення захисту та нерозголошення конфіденційної інформації і персональних даних замовників ЛЗ
184 <sup>6</sup>	Вимоги щодо СОП	Вимоги щодо наявності у ФП обов'язкових для дотримання затверджених письмових стандартних операційних процедур (СОП), регламентуючих всі етапи здійснення ЕРТ ЛЗ
184 <sup>7</sup>	Вимоги до персоналу ФП	Вимоги до особи, яка здійснює ЕРТ ЛЗ: перебування із ФП у трудових відносинах, наявність фармацевтичної освіти не нижче магістерського рівня та стажу роботи за фахом не менше двох років, проходження первинного та періодичного навчання
184 <sup>8</sup>	Вимоги до фармацевтичної консультації	Визначення порядку проведення та змісту фармацевтичної консультації, що надається споживачу особою, яка здійснює ЕРТ ЛЗ
184 <sup>9</sup>	Вимоги до форми замовлення ЛЗ	Визначення інформації, яку повинна містити форма замовлення ЛЗ: найменування та реквізити ФП; адреси та контакти АЗ, з якого відпускається ЛЗ; дані про замовника; дані про ЛЗ; реквізити замовлення; спосіб доставки замовлення (службою доставки ФП або через ОПЗ)
184 <sup>10</sup>	Порядок оплати ЛЗ	Визначення порядку здійснення розрахунків під час оплати ЛЗ та послуг з їх доставки споживачу
184 <sup>11</sup>	Порядок реєстрації здійснених замовлень ЛЗ	Визначення інформації, яку повинна містити реєстраційна форма, та порядку реєстрації й обліку замовлень і здійснених доставок ЛЗ
184 <sup>12</sup>	Вимоги до упаковки ЛЗ	Вимоги до упаковки, в яку пакується скомплектоване замовлення та яка повинна забезпечувати належні умови зберігання ЛЗ під час транспортування, їх захист від зовнішнього впливу та контроль несанкціонованого розкриття упаковки
184 <sup>13</sup>	Порядок доставки замовлених ЛЗ	Вимоги щодо здійснення доставки ЛЗ виключно з АЗ, інформація про які наявна у Переліку СГ, які мають право на здійснення ЕРТ ЛЗ
184 <sup>14</sup>		Визначення порядку та умов доставки ЛЗ відповідно до укладеного зі споживачем договору, що здійснюється згідно з затвердженою ФП письмовою СОП співробітником власної служби доставки ФП або із залученням ОПЗ
184 <sup>15</sup>	Вимоги до умов транспортування ЛЗ	Вимоги щодо забезпечення дотримання вимог GSP під час відправки, доставки і транспортування ЛЗ, що передбачає: контроль за дотриманням належних умов зберігання ЛЗ, зокрема тих, які потребують особливих умов зберігання; наявність протоколів моніторингу температурних умов транспортування; захист ЛЗ від контамінації, пошкодження, крадіжки та впливу несприятливих природних чинників, які можуть призвести до втрати якості ЛЗ
184 <sup>16</sup>	Порядок передачі замовлення ЛЗ споживачу	Визначення порядку передачі замовлення ЛЗ кінцевому споживачу, що включає: перевірку відповідності вмісту замовлення ЛЗ; оформлення та видачу споживачу примірника замовлення ЛЗ і розрахункового документу (у паперовій або електронній формі) на суму проведеної операції
184 <sup>17</sup>	Права замовника ЛЗ	Визначення прав і порядку дій споживача у разі, якщо йому доставлено ЛЗ неналежної якості, та критеріїв, за якими ЛЗ можуть бути віднесені до ЛЗ неналежної якості: пошкодження первинної або вторинної упаковки; закінчення терміну придатності; заборона реалізації і застосування; невідповідність за найменуванням, кількістю, дозуванням, формою випуску та ціною



На другому етапі дослідження нами було визначено переваги та можливі проблеми впровадження ЕРТ ЛЗ.

Так, нами окреслено такі переваги впровадження ЕРТ ЛЗ, що особливо актуалізувалися у період пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19):

- імплементація норм ЄС у сфері дистанційної торгівлі ЛЗ у національне законодавство;
- кінцевий споживач (пацієнт або його законний представник, в тому числі особа з обмеженими можливостями) має змогу замовити та отримати необхідні йому ЛЗ, не виходячи з дому та не контактуючи з потенційно хворими відвідувачами аптеки;
- розширення каналів розподілу (збуту) ЛЗ, збільшення фізичної доступності ЛЗ для кінцевих споживачів;
- скорочення часу на доставку ЛЗ кінцевим споживачам;
- кінцевий споживач отримує доступ через веб-сайт ФП до всієї необхідної інформації щодо ЛЗ та АЗ, через які вони реалізуються, а також за потреби може отримати фармацевтичну консультацію від кваліфікованого аптечного фахівця;
- збільшення кількості робочих місць за рахунок створення або розширення штату служби обробки замовлень та служби доставки ФП чи ОПЗ, у разі залучення останнього на договірних засадах;
- затвердження та контроль дотримання СОП на всі складові процесу ЕРТ ЛЗ, що є важливим елементом системи забезпечення якості ЛЗ на даному етапі їх обігу;
- чітке визначення прав споживача ЛЗ щодо умов повернення ЛЗ неналежної якості.

Серед можливих проблем впровадження ЕРТ ЛЗ нами виокремлено наступні:

- вірогідне зростання кількості випадків фальсифікації та погіршення якості ЛЗ, пов'язане з залученням посередницьких структур до доставки ЛЗ кінцевим споживачам – служб доставки ФП або ОПЗ;
- можливі складнощі щодо здійснення дієвого контролю з боку ФП та територіального органу Держлікслужби за дотриманням ОПЗ належних умов зберігання ЛЗ під час їх доставки споживачу;
- потенційне зростання випадків неконтрольованого самолікування;
- складнощі щодо забезпечення належної фармацевтичної опіки над пацієнтами;
- підвищення вартості на ЛЗ у зв'язку з додатковими витратами на отримання, оформлення, пакування та доставку замовлення ЛЗ споживачу.

На наступному етапі дослідження з метою наочного представлення та аналізу складу і змісту робіт щодо здійснення ЕРТ ЛЗ нами було розроблено структурно-логічну схему цього процесу, що умовно був поділений нами на дев'ять основних етапів (рис. 3).

Вищезображену структурно-логічну схему пропонується використовувати як основу для проведення регламентації і документування процесу здійснення ЕРТ ЛЗ шляхом розробки відповідних регламентуючих та інструктивно-методичних документів (регламентів або методик виконання процесу, СОП, робочих інструкцій тощо).

На останньому етапі дослідження на підставі змістовного аналізу процесу ЕРТ ЛЗ нами було ідентифіковано потенційні ризики для якості ЛЗ під час ЕРТ та визначено комплекс організаційно-практичних заходів щодо їх запобігання і мінімізації (табл. 2). При цьому, якість ЛЗ розглядалася нами в широкому розумінні – як відповідність специфікаціям (вимогам нормативно-технічної документації до ЛЗ та його упаковки), вимогам безпеки та ефективності, встановленим кількісним і споживчим характеристикам, а також індивідуальному призначенню (рекомендаціям) лікаря та стандартам надання фармацевтичних послуг, що супроводжують процес ЕРТ ЛЗ.

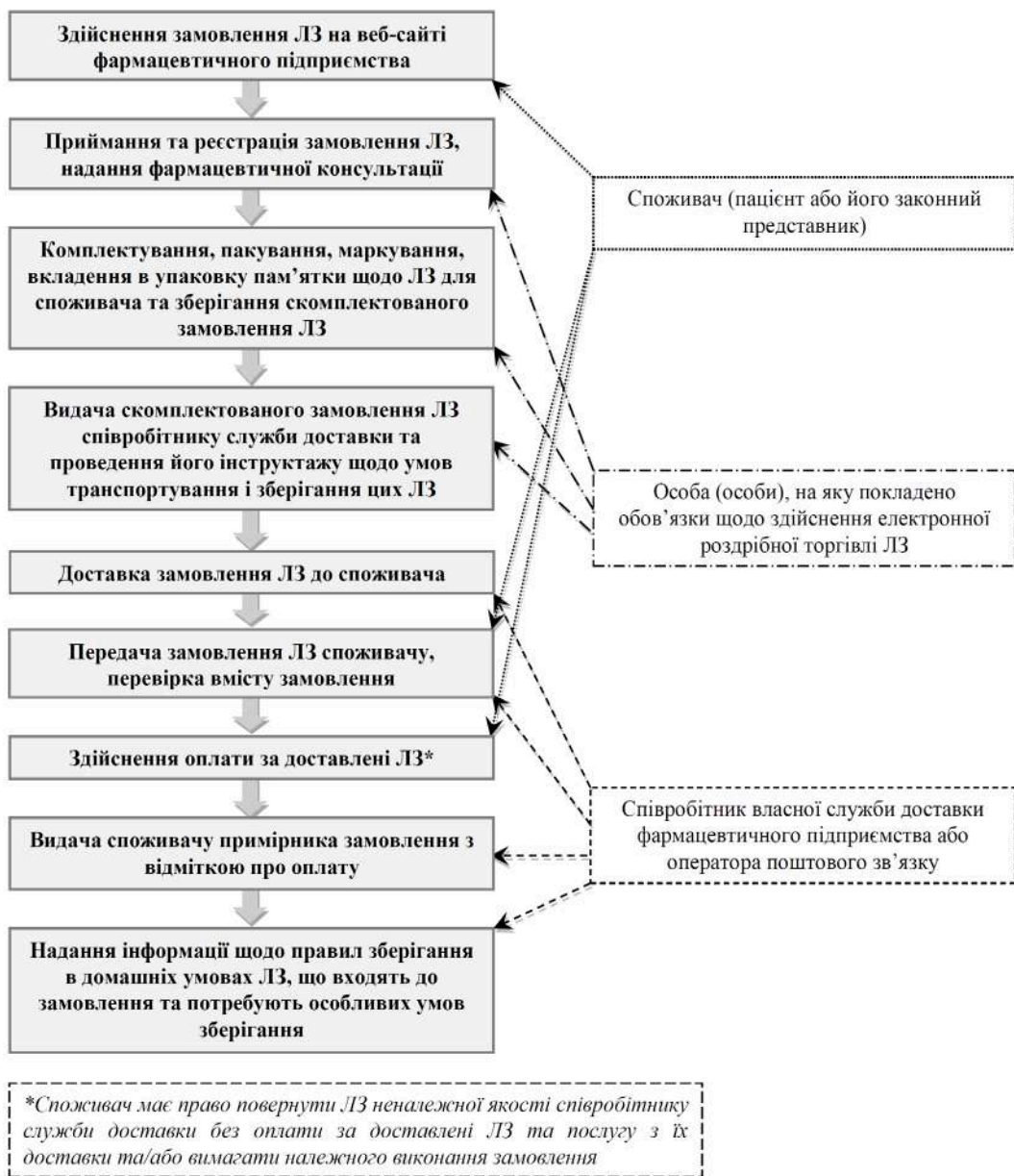


Рис. 3. Структурно-логічна схема процесу здійснення електронної роздрібно торгівлі лікарськими засобами

Потенційні ризики для якості лікарських засобів під час електронної роздрібної торгівлі

Етап реалізації ЛЗ	Ризики для якості ЛЗ на етапах реалізації	Заходи щодо запобігання та мінімізації ризиків для якості ЛЗ
Здійснення замовлення ЛЗ на веб-сайті фармацевтичного підприємства	<ul style="list-style-type: none"> <li>Помилки і неточності у назві, дозуванні та кількості ЛЗ, зазначенні адреси доставки ЛЗ, допущенні замовником (споживачем) ЛЗ</li> <li>Технічний збій в Інтернеті або комп'ютерній системі</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Розміщення на веб-сайті ФП:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– покрокової інструкції «Як зробити замовлення»;</li> <li>– опції автозаповнення та пошуку, що дає змогу знайти та обрати правильну назву і дозування ЛЗ із числа торгових назв ЛЗ, наявних у ФП;</li> <li>– зображення упаковок ЛЗ, що наявні у ФП;</li> <li>– можливість зв'язку з працівником ФП, який може надати необхідну консультацію;</li> <li>– можливість зворотного зв'язку зі замовником (споживачем) для уточнення даних.</li> </ul> </li> <li>Наявність функцій автозбереження та автовідновлення для захисту введених споживачем даних</li> </ul>
Приймання та реєстрація замовлення ЛЗ, надання фармацевтичної консультації	<ul style="list-style-type: none"> <li>Помилки і неточності у назві, дозуванні та кількості ЛЗ, зазначенні адреси доставки ЛЗ, допущенні працівником ФП, який здійснює приймання та реєстрацію замовлення ЛЗ (через неухваленість або фізичне чи нервово-психічне перевантаження)</li> <li>Неякісна фармацевтична консультація, надана працівником ФП (через недбалість або недостатній рівень професійної компетентності)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Забезпечення наявності на ФП достатньої кількості працівників необхідної кваліфікації, залучених до здійснення ЕРТ ЛЗ</li> <li>Забезпечення належних умов праці та дотримання норм робочого часу працівників ФП</li> <li>Забезпечення необхідного рівня професійної компетентності працівників ФП щодо здійснення ЕРТ ЛЗ шляхом проведення їх первинного та періодичного внутрішнього і зовнішнього навчання</li> </ul>
Комплектування, пакування, маркування, вкладення в упаковку пам'ятки щодо ЛЗ для споживача та зберігання скомплектованого замовлення ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Нестача, надлишки, пересортиція, неналежне пакування та маркування, допущенні працівником ФП, який здійснює комплектування замовлення ЛЗ (через неуважність, недбалість, недостатній рівень професійної компетентності або недобросовісність)</li> <li>Зберігання скомплектованого замовлення ЛЗ у неналежних умовах, відсутність інструктажу або неналежне проведення інструктажу щодо умов транспортування і зберігання цих ЛЗ (через недбалість або недостатній рівень професійної компетентності працівника ФП)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Контроль скомплектованого замовлення ЛЗ з боку головного відділального за здійснення ЕРТ ЛЗ</li> <li>Організація внутрішнього та/або зовнішнього навчання працівників ФП, залучених до здійснення ЕРТ ЛЗ, правилам належної практики зберігання ЛЗ</li> <li>Моніторинг дотримання етичних принципів професійної діяльності працівниками ФП</li> <li>Підвищення персональної відповідальності працівників ФП за неналежне виконання обов'язків щодо здійснення ЕРТ ЛЗ</li> <li>Періодичний внутрішній аудит (самоінспекція) якості виконання працівниками ФП обов'язків щодо здійснення ЕРТ ЛЗ</li> </ul>
Видача скомплектованого замовлення ЛЗ співробітнику служби доставки та проведення його інструктажу щодо умов транспортування і зберігання цих ЛЗ		

Етап реалізації ЛЗ	Ризики для якості ЛЗ на етапах реалізації	Заходи щодо запобігання та мінімізації ризиків для якості ЛЗ
Доставка замовлення ЛЗ до споживача	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нестача, надлишки, пересортиця вантажних місць, доставка замовлення ЛЗ на неправильну адресу, допущенні працівником служби доставки (через неуважність, недбалість або недостатній рівень професійної компетентності)</li> <li>• Транспортування скмплектованого замовлення ЛЗ у неналежних умовах (через недбалість або недостатній рівень професійної компетентності працівника служби доставки)</li> <li>• Заміна ЛЗ на неякісні та/або фальсифіковані ЛЗ (через недобросовісність працівника служби доставки)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Контроль з боку головного відповідального за здійснення ЕРТ ЛЗ щодо забезпечення належних умов транспортування ЛЗ, наявності необхідного обладнання для транспортування та тимчасового зберігання термолабільних ЛЗ</li> <li>• Забезпечення проведення належного інструктажу працівників служби доставки щодо умов транспортування і зберігання ЛЗ</li> <li>• Навчання працівників служби доставки правилам належної практики зберігання і транспортування ЛЗ</li> <li>• Періодичний внутрішній (самоінспекція) або зовнішній аудит якості виконання працівниками служби доставки обов'язків щодо доставки замовлень ЛЗ до споживачів</li> <li>• Забезпечення передачі інформації щодо 2D-кодів упаковок ЛЗ до автоматизованої системи відстеження обігу ЛЗ</li> <li>• Нанесення на упаковку ЛЗ термодікаторних смужок та захисних елементів «смужка-контроль першого відкриття»</li> <li>• Виявлення та ретельне розслідування усіх випадків псування якості та фальсифікації ЛЗ</li> </ul>
Передача замовлення ЛЗ до споживача, перевірка вмісту замовлення Здійснення оплати за доставлені ЛЗ. Видача споживачу примірника замовлення з відміткою про оплату Надання інформації щодо правил зберігання в домашніх умовах ЛЗ, що входять до замовлення та потребують особливих умов зберігання	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неналежна перевірка вмісту замовлення ЛЗ і, як наслідок, виявлення можливої нестачі, надлишків чи пересортиці ЛЗ, наявності дефектів якості ЛЗ (через неуважність, недбалість або недостатній рівень професійної компетентності працівника служби доставки)</li> <li>• Технічний збій при здійсненні оплати за доставлені ЛЗ через портативний платіжний термінал (через недбалість або недостатній рівень професійної компетентності працівників служби доставки та/або служби технічної підтримки)</li> <li>• Невидача споживачу або неналежне оформлення примірника замовлення з відміткою про оплату, невидача розрахункового документу, ненадання споживачу інформації щодо правил зберігання в домашніх умовах ЛЗ, що входять до замовлення та потребують особливих умов зберігання (через неуважність, недбалість або недостатній рівень професійної компетентності працівника служби доставки)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Залучення споживачів до перевірки вмісту замовлення ЛЗ</li> <li>• Періодичне проведення опитувань споживачів щодо якості їх обслуговування працівниками служби доставки</li> <li>• Організація навчання працівників служби доставки правилам належного обслуговування споживачів</li> <li>• Моніторинг дотримання етичних принципів професійної діяльності та стандартів обслуговування працівниками служби доставки</li> <li>• Підвищення персональної відповідальності працівників служби доставки за неналежне виконання обов'язків щодо здійснення ЕРТ ЛЗ</li> <li>• Забезпечення технічної справності портативних платіжних терміналів, якими користуються працівники служби доставки</li> <li>• Розробка та друк достатньої кількості пам'яток для споживачів щодо правил зберігання ЛЗ в домашніх умовах та інших аспектів, важливих у плані забезпечення ефективного та безпечного застосування ЛЗ</li> </ul>

Наведений у табл. 2 комплекс організаційно-практичних заходів щодо запобігання і мінімізації ризиків для якості ЛЗ під час ЕРТ пропонується для імплементації у систему управління якістю ФП, яке здійснює ЕРТ ЛЗ, та, зокрема, загальний процес управління ризиками для якості ЛЗ та фармацевтичних послуг. Зазначені заходи доцільно враховувати під час розроблення СОП для різних етапів здійснення ЕРТ ЛЗ та документації щодо управління ризиками для якості ЛЗ (паспортів профілів ризиків, реєстру ризиків, плану управління ризиками тощо).

## Висновки

1. Проведено системний та змістовний аналіз законодавчих нововведень щодо ЕРТ ЛЗ, узагальнено і систематизовано загальні та спеціальні вимоги до порядку здійснення ЕРТ ЛЗ, визначено переваги та можливі проблеми впровадження ЕРТ ЛЗ.

2. Розроблено структурно-логічну схему процесу ЕРТ ЛЗ, яку пропонується використовувати як основу для проведення регламентації і документування процесу здійснення ЕРТ ЛЗ шляхом розробки відповідних регламентуючих та інструктивно-методичних документів.

3. Ідентифіковано потенційні ризики для якості ЛЗ в умовах ЕРТ та визначено комплекс організаційно-практичних заходів щодо їх запобігання і мінімізації, що пропонується для імплементації у загальний процес управління ризиками для якості ЛЗ та фармацевтичних послуг, який має бути невід'ємним елементом системи управління якістю ФП, що здійснює ЕРТ ЛЗ.

## Список використаної літератури

1. Medicines quality assurance. Official website of World Health Organization. Programmes. Essential medicines and health products. – Режим доступу: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/en)
2. Сучасна концепція забезпечення якості лікарських засобів: колективна монографія / За наук. ред. Н. О. Ветютневої. – Вінниця: ТОВ «Нілан-ЛТД», 2018. – 400 с.
3. Assche K. V., Giralt A. N., Caudron J. M. et al. Pharmaceutical quality assurance of local private distributors: a secondary analysis in 13 low-income and middleincome countries // *BMJ Glob Health*. – 2018. – N 3. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000771>
4. Лебедь С. О., Немченко А. С. Контент-аналіз офіційних документів щодо обігу фальсифікованих ліків в Україні за 2017–2020 роки // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, № 4. – С. 3–15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.01>
5. Закон України «Про внесення змін до статті 19 Закону України «Про лікарські засоби» щодо здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами» від 17. 09. 2020 р. № 904-IX. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/904-20#Text>
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. – Режим доступу: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
7. Пашиков В. М. Правові особливості дистанційної торгівлі лікарськими засобами: перспективи реалізації положень закону // *Щотижневик «Аптека»*. – 2020. – № 42 (1263). – Режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/570091>
8. Волкова А. В., Болдарь Г. Є., Рищенко О. О., Проскурова Я. О. Дослідження підходів до формування законодавства у сфері електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2021. – N 5 (33). – P. 64–70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.201074>
9. Littlejohn C., Baldacchino A., Schifano F., Deluca P. Internet pharmacies and online prescription drug sales: a cross-sectional study // *Drugs: Education. Prevention and Policy*. – 2005. – P. 5–80.
10. Ignjatovic D., Cogoljevic M. C. The importance of modern pharmacy marketing to conquer new markets through electronic pharmacy // *Int. Rev.* – 2019. – N 3–4. – P. 121–125. <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/2217-9739/2019/2217-973919031211.pdf>
11. Постанова Кабінету Міністрів України від 30. 11. 2016 р. № 929 (із змінами) «Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібної торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів)». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>



12. Постанова Кабінету Міністрів України від 22. 09. 2021 р. № 1002 «Про внесення змін до Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва лікарських засобів, оптової та роздрібно торгівлі лікарськими засобами, імпорту лікарських засобів (крім активних фармацевтичних інгредієнтів) та затвердження Типової форми договору про здійснення доставки лікарських засобів кінцевому споживачу». – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2021-%D0%BF#Text>

## References

1. Medicines quality assurance. Official website of World Health Organization. Programmes. Essential medicines and health products. – Режим доступу: [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/en](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/en)
2. Suchasna kontsepsiia zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv: kolektyvna monohrafiia / Za nauk. red. N. O. Vetutnevoi. – Vinnytsia: TOV «Nilan-LTD», 2018. – 400 s.
3. Assche K. V., Giral A. N., Caudron J. M. et al. Pharmaceutical quality assurance of local private distributors: a secondary analysis in 13 low-income and middleincome countries // *BMJ Glob Health*. – 2018. – N 3. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000771>
4. Lebed S. O., Nemchenko A. S. Kontent-analiz ofitsiinykh dokumentiv shchodo obihu falsyfikovannykh likiv v Ukraini za 2017–2020 roky // *Farmats. zhurn.* – 2021. – T. 76, № 4. – S. 3–15. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.01>
5. Zakon Ukrainy «Pro vnesennia zmin do statti 19 Zakonu Ukrainy «Pro likarski zasoby» shchodo zdiisnennia elektronnoi rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy» vid 17. 09. 2020 r. № 904-IX. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/904-20#Text>
6. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. – Rezhym dostupu: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)
7. Pashkov V. M. Pravovi osoblyvosti dystantsiinoi torhivli likarskymy zasobamy: perspektyvy realizatsii polozhen zakonu // *Shchotyzhnevyy «Apteka»*. – 2020. – № 42 (1263). – Rezhym dostupu: <https://www.apteka.ua/article/570091>
8. Volkova A. V., Boldar H. Ye., Ryschenko O. O., Proskurova Ya. O. Doslidzhennia pidkhodiv do formuvannia zakonodavstva u sferi elektronnoi rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2021. – N 5 (33). – S. 64–70. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.201074>
9. Littlejohn C., Baldacchino A., Schifano F., Deluca P. Internet pharmacies and online prescription drug sales: a cross-sectional study // *Drugs: Education. Prevention and Policy*. – 2005. – P. 5–80.
10. Ignjatovic D., Cogoljevic M. C. The importance of modern pharmacy marketing to conquer new markets through electronic pharmacy // *Int. Rev.* – 2019. – N 3–4. – P. 121–125. <https://scindeks-clanci.ceon.rs/data/pdf/2217-9739/2019/2217-97391903121I.pdf>
11. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 30. 11. 2016 r. № 929 (iz zminamy) «Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoj diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv)». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>
12. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 22. 09. 2021 r. № 1002 «Pro vnesennia zmin do Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoj diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (krim aktyvnykh farmatsevtichnykh inhrediiientiv) ta zatverdzhennia Typovoi formy dohovoru pro zdiisnennia dostavky likarskykh zasobiv kintsevomu spozhyvachu». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1002-2021-%D0%BF#Text>

Надійшла до редакції 15 листопада 2021 р.

Прийнято до друку 25 листопада 2021 р.

О. О. Комаріда <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),  
С. Г. Убогов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),  
Н. В. Суртаєва <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>),  
В. І. Тодорова <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),  
Л. О. Федорова <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

<sup>1</sup> Міністерство охорони здоров'я України, м. Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕВАГ ТА РИЗИКІВ ЕЛЕКТРОННОЇ РОЗДРІБНОЇ ТОРГІВЛІ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

**Ключові слова:** лікарські засоби, електронна (дистанційна) роздрібна торгівля, фармацевтичне підприємство, аптечний заклад, ризики для якості

### А Н О Т А Ц І Я

Одним із найважливіших питань, що знаходяться у фокусі уваги науковців та практиків фармації, є забезпечення якості лікарських засобів на всіх етапах їх життєвого циклу. Починаючи з 2021 року, в Україні було дозволено роздрібну реалізацію лікарських засобів через мережу Інтернет. Система електронної (дистанційної) роздрібної торгівлі має свої очевидні переваги для споживачів фармацевтичних послуг, але також і свої потенційні ризики для якості лікарських засобів, що реалізуються.

Метою дослідження є аналіз законодавчих нововведень щодо електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами, визначення переваг та можливих проблем її впровадження, ідентифікація потенційних ризиків для якості лікарських засобів під час електронної роздрібної торгівлі та визначення організаційно-практичних заходів щодо їх запобігання та мінімізації.

Матеріалами досліджень стали наукові публікації, законодавчі і нормативно-правові акти України та ЄС, публічна інформація органів державної влади та фармацевтичних підприємств, дані власних спостережень. У роботі використовували методи: системного та змістовного аналізу, узагальнення, систематизації, структурно-логічний, візуально-графічний.

Проведений аналіз джерел наукової і професійної літератури показав, що вітчизняні та зарубіжні вчені досліджували правові, соціально-економічні та маркетингові аспекти здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами. Нами це питання вивчалось з позицій забезпечення якості та управління ризиками для якості лікарських засобів.

У роботі проведено системний та змістовний аналіз законодавчих нововведень щодо електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами, узагальнено і систематизовано загальні та спеціальні вимоги до порядку її здійснення, визначено переваги та можливі проблеми впровадження. Розроблено структурно-логічну схему процесу електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами, яку пропонуємо використовувати як основу для проведення регламентації і документування процесу здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами шляхом розроблення відповідних регламентуючих та інструктивно-методичних документів (регламентів або методик виконання процесу, стандартних операційних процедур, робочих інструкцій тощо).

За результатами досліджень ідентифіковано потенційні ризики для якості лікарських засобів в умовах електронної роздрібної торгівлі та визначено комплекс організаційно-практичних заходів щодо їх запобігання і мінімізації, що пропонується для імплементації у загальний процес управління ризиками для якості лікарських засобів та фармацевтичних послуг, який має бути невід'ємним елементом системи управління якістю фармацевтичного підприємства, що здійснює електронну роздрібну торгівлю лікарськими засобами. Вказані заходи доцільно враховувати під час розроблення стандартних операційних процедур для різних етапів здійснення електронної роздрібної торгівлі лікарськими засобами та документації щодо управління ризиками для якості лікарських засобів (паспортів профілів ризиків, реєстру ризиків, плану управління ризиками тощо).

А. О. Комарида <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),  
С. Г. Убогов <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),  
Н. В. Суртаева <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>),  
В. И. Тодорова <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),  
Л. А. Федорова <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

<sup>1</sup> *Министерство здравоохранения Украины, г. Киев*

<sup>2</sup> *Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев*

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПРЕИМУЩЕСТВ И РИСКОВ ЭЛЕКТРОННОЙ РОЗНИЧНОЙ ТОРГОВЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

**Ключевые слова:** лекарственные средства, электронная (дистанционная) розничная торговля, фармацевтическое предприятие, аптечное учреждение, риски для качества

### АННОТАЦИЯ

Одним из важнейших вопросов, находящихся в фокусе внимания ученых и практиков фармации, является обеспечение качества лекарственных средств на всех этапах их жизненного цикла. Начиная с 2021 года, в Украине была разрешена розничная реализация лекарственных средств через сеть Интернет. Система электронной (дистанционной) розничной торговли имеет свои очевидные преимущества для потребителей фармацевтических услуг, но также и свои потенциальные риски для качества реализуемых лекарственных средств.

Целью исследования является анализ законодательных нововведений относительно электронной розничной торговли лекарственными средствами, определение преимуществ и возможных проблем ее внедрения, идентификация потенциальных рисков для качества лекарственных средств в ходе электронной розничной торговли и определение организационно-практических мероприятий по их предотвращению и минимизации.

Материалами исследований стали научные публикации, законодательные и нормативно-правовые акты Украины и ЕС, публичная информация органов государственной власти и фармацевтических предприятий, данные собственных наблюдений. В работе использовали методы: системного и содержательного анализа, обобщения, систематизации, структурно-логический, визуально-графический.

Проведенный анализ источников научной и профессиональной литературы показал, что отечественные и зарубежные ученые исследовали правовые, социально-экономические и маркетинговые аспекты осуществления электронной розничной торговли лекарственными средствами. Нами этот вопрос изучался с позиций обеспечения качества и управления рисками для качества лекарственных средств.

В работе проведен системный и содержательный анализ законодательных нововведений относительно электронной розничной торговли лекарственными средствами, обобщены и систематизированы общие и специальные требования к порядку ее осуществления, определены преимущества и возможные проблемы внедрения. Разработана структурно-логическая схема процесса электронной розничной торговли лекарственными средствами, которую предлагается использовать как основу для проведения регламентации и документирования процесса осуществления электронной розничной торговли путем разработки соответствующих регламентирующих и инструктивно-методических документов (регламентов или методик выполнения процесса, стандартных операционных процедур, рабочих инструкций и т. п.).

По результатам исследований идентифицированы потенциальные риски для качества лекарственных средств в условиях электронной розничной торговли и определен комплекс организационно-практических мероприятий по их предотвращению и минимизации, предлагаемый для имплементации в общий процесс управления рисками для качества лекарственных средств и фармацевтических услуг, который должен быть неотъемлемым элементом системы управления качеством фармацевтического предприятия, осуществляющего электронную розничную торговлю. Указанные мероприятия целесообразно учитывать при разработке стандартных операционных процедур для различных этапов осуществления электронной розничной торговли лекарственными средствами и документации по управлению рисками качества лекарственных средств (паспортов профилей рисков, реестра рисков, плана управления рисками и т. п.).

O. O. Komarida <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-6375-5732>),  
S. H. Ubogov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9684-7323>),  
N. V. Surtaieva <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2533-1725>),  
V. I. Todorova <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3642-4318>),  
L. O. Fedorova <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-5320-5040>)

<sup>1</sup> Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

## STUDY OF THE ADVANTAGES AND RISKS OF ELECTRONIC RETAIL TRADE IN MEDICINES

**Key words:** medicines, electronic (distance) retail trade, pharmaceutical enterprise, pharmaceutical institution, risks for quality

### ABSTRACT

One of the most important issues of interest to scientists and practitioners of pharmacy is medicines quality assurance at all stages of their life cycle. From 2021 in Ukraine, the retail trade of medicines via the Internet was allowed. The system of electronic (distance) retail trade (ERT) has its obvious advantages for consumers of pharmaceutical services, but also its potential risks for the medicines quality being sold.

The aim of the study is analysis of legislative innovations on ERT in medicines, determination of advantages and possible problems of ERT in medicines, identification of potential risks to the medicines quality during ERT and determination of organizational and practical measures to prevent and minimize them.

The research materials were scientific publications, legislative and regulatory acts of Ukraine and the EU, public information of public authorities and pharmaceutical enterprises, data from own observations. The following methods were used in the work: system and content analysis, generalization, systematization, structural-logical, visual-graphic.

The analysis of sources of scientific and professional literature showed that domestic and foreign scientists have studied the legal, socio-economic and marketing aspects of ERT in medicines. We studied this issue from the standpoint of quality assurance and risk management for the medicines quality.

The paper provides a system and content analysis of legislative innovations on ERT in medicines, summarizes and systematizes the general and special requirements for the procedure for ERT in medicines, identifies the advantages and possible problems of ERT in medicines. The structural and logical scheme of the ERT in medicines process is developed. It is proposed to use this scheme as a basis for the regulation and documentation of the ERT in medicines process by developing appropriate regulatory and instructional documents (regulations or techniques for performing the process, standard operating procedures, work instructions, etc.).

According to the research results, the potential risks for the medicines quality in the conditions of ERT are identified and the complex of organizational and practical measures for their prevention and minimization is determined. It is proposed to implement this complex in the overall risk management process for the medicines quality and pharmaceutical services, which should be an integral part of the quality management system of the pharmaceutical enterprise that performs ERT in medicines. These measures should be taken into account when developing standard operating procedures for different stages of ERT in medicines and documentation on risk management for the medicines quality (passports of risk profiles, risk register, risk management plan, etc.).

*Електронна адреса для листування з авторами: [ubogov@ukr.net](mailto:ubogov@ukr.net)*

*(УБОГОВ С. Г.)*

О. М. ЗАЛІСЬКА (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,

Ю. В. КАЧЕРАЙ (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>), канд. фарм. наук, доцент,

З. О. ЗАБОЛОТНЯ (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

О. М. СЕМЕНОВ (<https://orcid.org/0000-0002-3839-4725>)

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

## **АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В АПТЕКАХ ДЛЯ ДІТЕЙ**

**Ключові слова:** екстемпоральне виготовлення ліків, індивідуалізована терапія, екстемпоральні ліки для дітей

О. М. ZALISKA (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Yu. V. KACHERAI (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),

Z. O. ZABOLOTNIA (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

О. М. SEMENOV (<https://orcid.org/0000-0002-3839-4725>)

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

## **ANALYSIS OF EXTEMPOREAL PRODUCTION TRENDS IN PHARMACIES FOR CHILDREN**

**Key words:** extemporaneous medicine production, individualized therapy, extemporaneous medicines for children

В Україні затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України від 04. 06. 2021 р. № 1119 «Про затвердження Плану заходів, спрямованих на реалізацію експертних пропозицій, наданих громадською організацією (ГО) «Експертна спільнота пацієнтів України»». Проведена експертиза діяльності МОЗ стосовно створення умов для функціонування та розвитку аптечного виробництва лікарських засобів (ЛЗ) із персоналізованим дозуванням для задоволення потреб уразливих груп пацієнтів, зокрема для людей похилого віку, дітей, хворих на орфанні захворювання, онкологічні захворювання, гемофілію, а також оцінка відповідності вимогам європейських країн у цій сфері [1].

За даними аналітичної довідки ГО «Експертної спільноти пацієнтів України» в Україні за останні 17 років суттєво зменшилася кількість аптек з екстемпоральним виготовленням. У 2004 р. 1 319 аптек мало ліцензію на виготовлення ліків, у 2010 р. – 593 аптек, а у 2021 р. – лише 299. Станом на травень 2021 р. ліцензію на виготовлення екстемпоральних ЛЗ (ЕЛЗ) у Львівській області мають 38 аптек, у Харківській – 22 аптеки, Черкаській – 20, Одеській – 19, Київській – 14, Донецькій, Дніпропетровській, Івано-Франківській та Рівненській – по 13, Запорізькій – 11, у інших 14 областях – менш ніж 10 виробничих аптек на кожну область, у Кіровоградській – ситуація критична, лише дві виробничі аптеки [2].

Слід констатувати, що основними причинами зменшення кількості виробничих аптек є завищені вимоги до отримання ліцензії, недостатнє кадрове забезпечення – відсутність провізорів, які володіють вміннями виготовлення екстемпоральних ліків, низькі тарифи «*taxa laborum*» [2].

Варто зазначити, що в Україні немає офіційної класифікації аптек за спеціалізацією, тобто за групами хворих і категоріями населення, які переважно вони обслуговують, наприклад, «Аптека матері і дитини», геріатричні аптеки, для дерматологічних хворих тощо. У місті Львові діє одна спеціалізована аптека – це ТЗОВ «Аптека матері і дитини», хоча на початку ХХІ століття у Львові було чотири такі спеціалізовані аптеки.

В Європі та США екстемпорально виготовлені ЛЗ тривалий час позиціонуються як препарати для потреб конкретного споживача. За індивідуальними прописами



готують всі аптеки Австрії, Великобританії, Ірландії, Люксембургу, Нідерландів, Німеччини, Фінляндії та Франції, більшість аптек Італії, Норвегії та Польщі та деякі аптеки Греції, Данії, Швеції та України [3].

У провідних країнах світу реалізується Концепція «персоналізованих лікарських засобів», яка має на меті забезпечити благополуччя та підвищити якість життя пацієнтів. Відповідно до положень Європейського Союзу, персоналізована медицина – це забезпечення належного лікування відповідно до потреб пацієнта, у необхідній дозі на відповідний курс, тобто, приготування лікарських форм (ЛФ) відповідно до індивідуальних особливостей хворого, враховуючи вік, стать, масу тіла, супутні захворювання, алергічні прояви тощо. Згідно з визначенням Національної академії наук США (National Academy of Sciences – NAS) персоніфікована медицина – це використання геномного, епігеномного прийому ліків, щоб діагностувати індивідуальний стан захворювання та забезпечити краще індивідуальне лікування. Персоналізоване визначення необхідного ЛЗ, який може бути виготовлений, відповідно до особливостей кожного пацієнта [3].

ЛЗ для застосування у педіатричній практиці недостатньо представлені на фармацевтичному ринку, особливо для лікування у стаціонарі. Лікарі призначають ліки у дозуваннях, які відсутні в Державному реєстрі ЛЗ України. Часто лікарі виписують рецепт на препарат для дорослого, і щоб отримати дозу для дитини, необхідно ділити на 4, 6, 8 частин одну таблетку, що не дає змогу мамі правильно провести дозування і забезпечити ефективність лікування дитини, особливо немовляти. Тому для забезпечення точності дозування життєво необхідним є екстемпоральне виготовлення ЛФ.

Проблематика призначення ліків дітям за незареєстрованими показами (off label) є актуальною в усіх країнах світу. У міжнародних публікаціях представлено, що дослідження мають бути зосереджені на оцінці умов та доцільності призначення ліків за незареєстрованими показами і, ймовірно, для покращення фармакотерапії лікарям необхідна розробка рекомендацій щодо ліків, які не відповідають вимогам. Аналіз оглядів щодо незареєстрованих ліків у дітей за 2008 р. показав, що найчастіше призначають серцево-судинні препарати – 60%, антибактеріальні засоби – 42%, засоби для лікування дихальної системи – 30%, шлунково-кишкової системи – 25% та анагетика і жарознижувачі – 3% [4]. Це є актуальним та життєво важливим для забезпечення новонароджених і немовлят до 1 року, дітей до 5 років і старших. Наприклад, необхідне дозування кардіологічних препаратів у 0,001–0,005 г, а ліки промислового виготовлення у таких дозуваннях відсутні і їх застосування стає неможливим, тому необхідним є екстемпоральне приготування ЛЗ за індивідуальними призначеннями лікаря залежно від віку та маси тіла дитини, супутніх патологій тощо.

Проблематику реального стану виготовлення екстемпоральних ЛЗ (ЕЛЗ) в Україні розглядали у публікаціях Косяченко К. Л., Майнич Ю. В. (Качерай), Немченко А. С., Половко Н. П., Сятиня М. Л., Черних В. П. та ін. [5–8].

**Метою** нашого дослідження було провести аналіз реальних даних – асортименту ЛЗ, що виготовляють в виробничих аптеках міста Львова з акцентом на дитячі ЛФ. Період дослідження – 2020–2021 рр.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами дослідження була номенклатура ЕЛЗ та ЛФ для дітей у 6 виробничих аптеках м. Львова: ТзОВ «Аптека матері і дитини», КП ЛОР «Аптека № 1», ТзОВ «Аптека № 29», КП ЛОР «Аптека № 296», ТзОВ «Аптека № 49», які обслуговують 4-те міське поліклінічне відділення 8-ї міської клінічної лікарні, поліклінічне відділення 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова, також КП ЛОР «Міжлікарняна аптека № 272», яка виготовляє стерильні розчини та постачає Львівську обласну клінічну лікарню, та ЕЛЗ у дитячі відділення поліклінік та лікарень м. Львова та Львівської області.

Використано методи контент-аналізу дитячих екстемпоральних прописів залежно від складу активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), дози та ЛФ, аналіз витрат на ЕЛЗ порівняно з готовими ЛЗ. Було використано методи анкетування та інтерв'ювання провізорів аптек для отримання експертної оцінки.

### **Результати дослідження та обговорення**

Нами встановлено, що для лікування на стаціонарному етапі лікарями призначаються ЛЗ, які виготовляють екстемпорально у рідких ЛФ (75%) – розчини для ін'єкційного введення та у твердих ЛФ (25%) – дозовані прості порошки – 19%, дозовані складні порошки – 6%.

Вагомим фактором ефективного лікування дітей є правильний прийом (вживання) ЛФ. Промислові аналоги ЛЗ у твердій формі (таблетки, капсули), особливо важко дозувати для дітей до 5 років, вони не можуть їх ковтати, це суттєво ускладнює процес фармакотерапії, особливо в післяопераційний період. Приготування дозованих порошків є життєво необхідним і для дітей старших 5 років, оскільки часто відсутні відповідні дози готових ЛЗ для різних вікових категорій. У досліджуваних аптеках виготовляють дозовані порошки, зокрема кардіологічні, наприклад: каптоприл по 0,005 г із глюкозою 0,1 г; метопролол з глюкозою; фуросемід у необхідному дозуванні (0,01–0,05 г) відповідно до віку та маси дитини. До ЕЛЗ значно вища комплаєнтність щодо лікування у дітей та батьків, бо такі ліки зменшують кількість помилок у дозуванні та забезпечують вищу ефективність лікування, особливо за їх введення на стаціонарному етапі, а також у разі продовження терапії амбулаторно.

Слід зазначити, що номенклатура ЕЛЗ у різних ЛФ у досліджуваних виробничих аптеках є дуже різноманітна.

*М'які ЛФ:* 1. *Креми* для обличчя (відбілюючі, зволожуючі та ін); для рук (пом'якшуючі, вітамінні, при тріщинах при псоріазі); 2. *Мазі* а) дерматологічні (лікування демодексу, екземи, корости, опіків, псоріазу, пролежнів, гемангіоми, діатезу, бородавок, при грибкових ураженнях нігтів для розм'якшення нігтів; б) косметичні (лікування тріщин на стопах, мозолів, заїд, тріщин та герпесу на губах, тріщин на сосках, обвітрені); в) лікувальні (лікування верхніх дихальних шляхів (гаймориту, набряків слизової носу)), а також для лікування варикозного розширення вен та уражень шкіри при діабеті; 3. *Пасти* (при вітрянці, паста Лассара).

*Рідкі ЛФ:* 1. *Розчини* а) для лікування проблем у ротовій порожнині (стоматиту у дітей, укріплення ясен, лікування афт, при гінгівіті, пародонтозі, для полоскання горла); б) розчини протизапальні (при запаленні лімфовузлів, для компресів); в) розчини для електрофорезу; г) дерматологічні розчини – протигрибкові (при паховій епідермофітії, вугревій висипці); д) для застосування у трихології (при алопеції, для укріплення волосся, при сухій перхоті); е) косметологічні (від подразнення після гоління); г) антисептичні та дезінфікуючі; 2. *Краплі* стерильні (очні, вушні) та нестерильні (серцеві, вітамінні, заспокійливі); 3. *Суспензії (бовтанки)* а) антигістамінні для дітей та дорослих; б) дерматологічні (для лікування вугревої хвороби); 4. *Мікстури* заспокійливі для дітей та дорослих; відкашлюючі; при поганому апетиті; 5. *Лосьйони* (при депігментації шкіри, для догляду за обличчям); 6. *Шампуні* вітамінні.

*Тверді ЛФ:* 1. *Порошки* протизастудні (від грипу, антигістамінні), для лікування неврологічних розладів, протисудомні; кардіологічні порошки для дітей; при алопеції; 2. *Супозиторії* для лікування геморою; простатиту; дитячі з димедролом та з папаверином.

*Інші ЛФ:* 1. *Лак* дерматологічний (лікування грибка нігтів); 2. *Присипки* дитячі та дерматологічні (при трофічних виразках, при пролежнях); косметичні – (при гіпергідрозі ніг).

Структуру номенклатури ЕЛЗ, які виготовляють у 6 досліджуваних виробничих аптеках м. Львова за 2020–2021 рр., наведено на рис. 1.

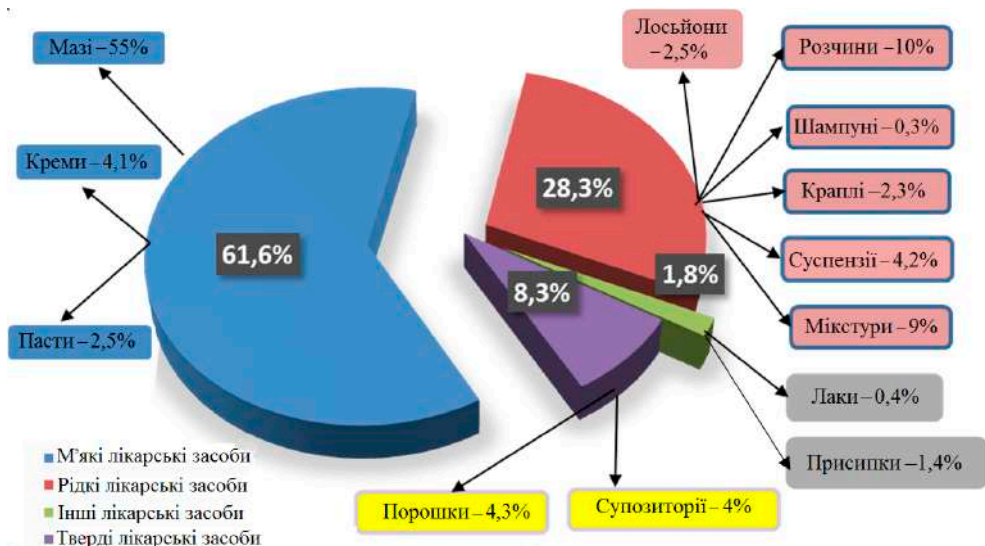


Рис. 1. Структура номенклатури екстемпоральних лікарських засобів, які виготовляють у досліджуваних аптеках у 2020–2021 рр.

Встановлено, що найбільшу питому вагу виготовлених в аптеках рецептів займають м'які ЛФ – 61,6%. Це пояснюється тим, що найбільше виписують рецепти на ЛЗ, виготовлені індивідуально, для пацієнта лікарі-дерматологи, вони співпрацюють із провізорами-технологами, розробляють авторські прописи відповідно до свого професійного досвіду. Рідкі ЛФ становлять 28,3% виготовлених прописів, тверді ЛФ – 8,3% та інші ЛФ – 1,8%.

Нами проведено експертну оцінку ефективності використання ЕЛЗ для дітей відповідно до розробленої анкети. Експертами були 26 провізорів виробничих аптек міста Львова. Провізори-експерти оцінили, що ЕЛЗ для дітей є ефективними і високоефективними (шкала оцінки 1–3 бали), оскільки екстемпоральні форми мають такі переваги: відсутність барвників, консервантів, стабілізаторів, коригентів смаку, що забезпечує відсутність алергічних реакцій у дітей, особливо до 1 року. Також вагомим фактором ефективності є точність дозування (0,01–0,005 г) та можливість прийому такої дитячої дози, що забезпечує очікувану ефективність та безпеку лікування у дітей, профілактику ускладнень. І ще одним фактором ефективності є неможливість фальсифікації ЛЗ.

За експертною оцінкою провізорів користуються попитом заспокійливі збори та розчини, порошки, які можна виготовити в аптеці і забезпечити точне і належне дозування відповідно до стадії захворювання, віку та маси тіла, індивідуальної чутливості, супутніх захворювань дитини.

Провізори-експерти відзначили, що у склад заспокійливої мікстури для внутрішнього застосування для дітей віком від 3 міс до 5 років додається розчин глюкози, для покращення смаку.

Rp: Sol. Glucosae 5% – 100 ml,  
Sol. Natrii bromidi  
Sol. Kalii bromidi aa 0,5 ml,  
Tincturae Valerianae – 0,5 ml,  
Tincturae Leonuri – 0,5 ml,

Sol.Citralli 1% – 1,0 ml,  
Sol. Magnesii sulfas – 25% 1ml.

*M. D. S.* Заспокійлива мікстура. По 1 чайні ложці 3 рази на день, після їжі.

Слід зазначити, що у цій мікстурі можна провести індивідуалізацію дози і складу АФІ. Дітям віком від 6 до 18 років до складу не входить розчин глюкози, бо немає необхідності, а доза АФІ коригується лікарем відповідно до маси тіла та віку. Часто лікар коригує склад мікстури залежно від супутніх захворювань дитини і виключає зі складу розчин цитралю, або розчини натрію броміду чи калію броміду.

Як відзначили провізори-експерти, серед негативних факторів, які впливають на виготовлення ЛЗ в аптеках, є формування тарифів на «*taxa laborum*». Немає уніфікованих підходів до методики визначення «*taxa laborum*» у разі виготовлення різних ЛФ, а також оплати праці провізорів, зайнятих виготовленням ліків за індивідуальними рецептурними прописами.

Аналіз ЕЛЗ, реалізованих КП ЛОР «Міжлікарняна аптека» N 272 міста Львова за 2020–2021 рр. показав, що зі всіх виготовлених дитячих ліків найбільшу частину займають стерильні розчини натрію цитрату для внутрішньовенного введення для переливання крові, при детоксикації у різних концентраціях та об'ємах; натрію хлориду 5%, 10%, 7,5% у різних об'ємах – 50, 100, 150 та 200 мл; стерильний розчин метиленового синього; розчини калію хлориду 5% та розчини глюкози 20% та 25% для дітей.

Нами проведено аналіз вартості усіх дитячих ЕЛЗ у вищевказаних аптеках та визначено, що вартість ЕЛЗ становить від 40,50 грн. до 305,60 грн. і залежить від виду та складу лікарської форми. Проведено порівняльний аналіз вартості ЕЛЗ із деякими аналогічними за складом ЛЗ промислового виробництва, які були в 2,2–4,9 раза більш витратними порівняно з екстемпоральними формами. У табл. 1 наведено порівняння вартості деяких готових ЛЗ та ЕЛЗ.

Т а б л и ц я 1

**Порівняльний аналіз вартості готових та екстемпоральних лікарських засобів**

№	Призначення	Готові ЛЗ, торгова назва, країна, склад	Ціна, грн.	Екстемпоральні ЛЗ, склад	Ціна, грн.
1	Розчин при коліках та здутті животику у немовлят	Кропна олія, Ізраїль (олія з фенхеля, олія анісу, олія м'яти, гліцерин)	108,00–177,00	Кріпна вода 100 мл (для вн. застосування) Rp: Oleum Foeniculi 0,1 Talcі 1,0 Aquaе purificatae 100,0 D. S. 1 ч. л. перед їдою, 3 р/д	36,00
2	Розчин при молочниці у ротові порожнині у дітей, 100 мл	Кандід, Індія (клотримазол, пропіленгліколь)	150,00	Rp: Natrii tetraboratis 2,5 Glycerini 12,5 Aquaе purificatae 12,0 Nistatini 0,5 Vit. B12 – 1 amp M. D. S. Протирати слизову рота	45,70
3	Розчин при афтозному стоматиті	Стоматофіт А, міні, Польща (екстракти ромашки, кори дуба, арніки, кореневища аїру, м'яти перцевої, чебрецю, анестезин, етанол 70%, натрію тетраборат, гліцерин, метилцелюлоза, етанол 96%, вода очищена)	170,00–187,00	Rp: Anaesthesini 1,5 Norsulphasoli 1,5 Olei Helianthi 15,0 D. S. Змазувати афти + присипка Rp: Tetracycline 3,0 Nistatini 3,0 Vit B1 4,0 Glucosae 30,0 D. S. присипати уражені ділянки	60,30

№	Призначення	Готові ЛЗ, торгова назва, країна, склад	Ціна, грн.	Екстемпоральні ЛЗ, склад	Ціна, грн.
4	Розчин для лікування прищів, 50 мл	Зинерит, Німеччина (еритроміцину, цинку ацетату дигідрату мікронізованого, діізопропіл себакат, етанол безводний)	2 76,00 – 343,00	Rp: Erytromycini 1,0 Zinci sylfatis 1,0 Sp. aethylici 70% 50,0 M. D. S. Змазувати шкіру	69,20
5	Суспензія при вітрянці 100 г	Пудер плін , Польща (оксид цинку, ментол, гліцерин, тальк, вода очищена)	95,00 – 126,00	Rp: Anaesthesini 1,0 Mentholi 1,0 Talci 30,0 Zinci oxydi 30,0 Sp. Vini 95% 5,0 Glycerini 33,0 M. D. S. Змазувати шкіру	106,30
	Гель при вітрянці, 100мл	Кучику протисвербіжний та заспокійливий гель, 100 мл, Швейцарія	400,00		

Як представлено в табл. 1, часто аптеки виготовляють ЛЗ із практично аналогічним складом, але вартість ЕЛЗ суттєво нижча. Так, кропна олія промислового виробництва дорожча в 3–4,9 раза залежно від аптеки, розчин Зинерит в 4–4,9 раза, засоби для зняття свербіжів при вітрянці – Пудер плін, його вартість відрізняється несуттєво від виготовленої суспензії в аптеці, а Швейцарський гель – в 4 рази дорожчий. Необхідно констатувати, що багато дитячих ЛЗ іноземного виробництва, і їх ціна дорожча, це суттєво збільшує витрати на лікування захворювання.

Виявлено прописи, які не мають промислових аналогів, що дає змогу забезпечити індивідуалізовану фармакотерапію, зокрема дітей, підібрати дозу і попередити побічні і небажані реакції, що особливо важливо у разі лікування хронічних форм захворювань у дітей.

У табл. 2 наведено деякі унікальні прописи, аналогів яких у промисловому виробництві немає.

Т а б л и ц я 2

### Прописи лікарських форм, які не мають промислових аналогів

№	Призначення	Склад	Вартість, грн.
	Бовтанка дитяча від алергії, 50 мл	Rp: Dexametasoni 0,001 Zinci oxydi 5,0 Talcum 5,0 Glycerini 5,0 Sol. Acidi borici 2% 5,0	84,00
	Мазь до носа, 30г	Rp: Ung. Dimexidi 30% 20,0 Ung. Prednisoloni 5% 10,0 Sorcef 0,2 Furasolidoni 0,06 M. D. S. мазь до носа, закладати 3 р/д	55,83
	Краплі серцеві, 60 мл	Rp: T-rae Crataegi 15,0 T-rae Valerianae 15,0 T-rae Leonuri 15,0 T-rae Convallariae 10,0 T-rae Belladonnae 5,0	48,00
	Інфузійний розчин натрію цитрату при переливанні крові	Rp. Sol. Natrii citrici 3,8% 100,0 D. S.	30,00
	Розчин глюкози 20%	Sol. Glucosi 20% 400,0 D. S. Для внутрішньовенного вливання	33,40



Виявлено, що у випадку відсутності деяких готових ЛЗ у аптеці, провізори виготовляють ці ЛЗ екстемпорально, наприклад бороментолову мазь, розчин дермасану, супозиторії з папаверином та ін.

У європейських країнах при кожній лікарні (поліклініці) працює виробнича аптека, яка повністю забезпечує ЕЛЗ усі відділення за вимогою. Існує практика виготовлення ЕЛЗ для амбулаторного забезпечення, коли рецепти надходять до однієї високо обладнаної аптеки за допомогою інтернету, і протягом дня пацієнт отримує індивідуалізовані ліки за конкретним рецептом в аптеці за місцем його проживання.

Для збереження та збільшення виробничих аптек доцільно розробляти програми зі спрощення ліцензування діяльності, пільгового оподаткування, забезпечити пільгові умови з оренди приміщення, зміни тарифікації оцінювання праці провізорів та додаткові нарахування за роботу в шкідливих умовах.

## Висновки

За результатами нашого дослідження нами було встановлено наступне:

1. Визначено структуру номенклатури ЕЛЗ, які виготовляють у досліджуваних аптеках із виробничими відділами у 2020–2021 рр. Найбільшу питому вагу займають м'які ЛФ – 61,6%, рідкі ЛФ – 28,3%, тверді ЛФ – 8,3% та інші ЛФ – 1,8% від виготовлених прописів.

2. Здійснено експертну оцінку ефективності використання ЕЛЗ для дітей. Встановлено, що ЕЛЗ є ефективними і високоефективними через низку переваг: відсутність барвників, консервантів, стабілізаторів, коригентів смаку, точність дозування та неможливість фальсифікації ЛЗ.

3. Слід зазначити, що ЕЛЗ передбачають індивідуалізацію складу і дози АФІ, що дає можливість лікарю коригувати склад ЕЛЗ та дозування відповідно до маси тіла та віку і супутніх захворювань.

4. Використання ЕЛЗ дає змогу батькам правильно їх дозувати для дітей, уникати помилок, неналежного прийому, що є надзвичайно важливим для забезпечення раціонального застосування препаратів після стаціонарного лікування у педіатричній практиці та поліпшення здоров'я маленьких пацієнтів.

5. Проведено аналіз вартості усіх дитячих ЕЛЗ у досліджуваних аптеках та визначено, що ціни коливаються залежно від ЛФ, мінімальна вартість 40,5 грн., максимальна – 305,6 грн. Порівняльний аналіз вартості ЕЛЗ із деякими аналогічними за складом ЛЗ промислового виробництва показав, що ЕЛЗ в 2,2–4,9 рази більш доступні.

6. На ринку України дитячі ЛЗ представлено іноземними виробниками, і вартість таких ліків суттєво збільшує витрати на лікування захворювання. Збереження виготовлення дитячих ліків покращить доступність до лікування та забезпечить належну якість фармакотерапії дітей.

## Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 04. 06. 2021 № 1119 «Про затвердження Плану заходів, спрямованих на реалізацію експертних пропозицій, наданих громадською організацією «Експертна спільнота пацієнтів України», за результатами проведення... URL: [https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/17-civik-2018/grom\\_ekspts/moz-propo-21.pdf](https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/17-civik-2018/grom_ekspts/moz-propo-21.pdf)

2. Міністерство охорони здоров'я України. URL: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%93%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%B4%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B0%20%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%B0/2021/05/11/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%202.pdf>

3. Заліська О. М., Слабий М. В., Яцова Г. Ю., Парновський Б. Л. та ін. Екстемпоральне виготовлення лікарських засобів: організаційні та технологічні аспекти: Навч. посібник / За ред. проф. О. М. Заліської / Гриф МОЗ і МОН України. – Львів, Ліга-Прес, 2016. – 185 с.

4. Off label drugs used in pediatrics: review article – URL: <https://www.researchgate.net/publication/348187381>

5. Немченко А. С. Царьова К. О., Хоменко В. М. Аналіз сучасного стану та проблем аптечного виготовлення ліків в Україні // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 29–38. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>

6. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном // Фармац. часопис. – 2018. – № 1. – С. 102–114. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018>

7. Kacheray J. Expert evaluation of the necessity of extemporaneous medicine production for children // Pharm. review. – 2014. – V. 32, N 4. – P. 101–104.

8. Черних В. П. Реалії та перспективи екстемпорального виробництва ліків в Україні / Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології: збірник наукових праць, вип. 2. – Харків: Вид-во НфаУ, 2017. – С. 3–7.

## References

1. Nakaz MOZ Ukrainy vid 04. 06. 2021 N1119 «Pro zatverdzhennia Planu zakhodiv, spriamovanykh na realizaciyu ekspertnykh propozycji, nadanykh gromadskoy organizatsiyei «Ekspertna spilnota patsientiv Ukrainy», za rezultatamy provedennya... – URL: [https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/17-civik-2018/grom\\_eksperts/moz-propo-21.pdf](https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/17-civik-2018/grom_eksperts/moz-propo-21.pdf)

2. Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. – URL: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/%D0%93%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D0%B4%D1%81%D1%8C%D0%BA%D0%B0%20%D0%B5%D0%BA%D1%81%D0%BF%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B8%D0%B7%D0%B0/2021/05/11/%D0%A7%D0%B0%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD%D0%B0%202.pdf>

3. Zaliska O., Slabyi M., Yatskova G., Parnovskyy B. ta in. Ekstemporalne vygotovlennya likarskykh zasobiv: organizatsiyni ta tekhnologichni aspekty: Navchalnyy posibnyk / Za red. Prof. O. Zaliskoi / Gryf MOZ I MON Ukrainy. – Lviv, Liga-Press, 2016. – 185 s.

4. Off label drugs used in pediatrics: review article. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/348187381>

5. Nemchenko A., Tsareva K., Khomenko V. Analiz suchasnogo stanu ta problem aptechnogo vygotovlennya likiv v Ukrainii // Farm. zhurn. – 2020. – Т. 75, N 3. – С. 29–38. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>

6. Samborsky O. Doslidzhennya mozhlyvostey ekstemporalnogo vygotovlennya v Ukraini ta za kordonom // Farm. chasopys. – 2018. – № 1. – С. 102–114. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018>

7. Kacheray J. Expert evaluation of the necessity of extemporaneous medicine production for children // Pharm. review. – 2014. – V. 32, N 4. – P. 101–104.

8. Chernykh V. Realii ta perspektivy ekstemporalnogo vyrobnytstva likiv v Ukraini // Suchasni dosiagnennia farmatsevtichnoi tekhnologii i biotekhnologii: zbirnyk naykovykh prac, vyp. 2. – Kharkiv: vyd-vo NfaU, 2017. – С. 3–7.

Надійшла до редакції 14 жовтня 2021 р.

Прийнято до друку 2 листопада 2021 р.

О. М. Заліська (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Ю. В. Качерай (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),

З. О. Заболотня (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

О. М. Семенов (<https://orcid.org/0000-0002-3839-4725>)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОГО ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКІВ В АПТЕКАХ ДЛЯ ДІТЕЙ

**Ключові слова:** екстемпоральне виготовлення ліків, індивідуалізована терапія, екстемпоральні ліки для дітей

## АННОТАЦІЯ

Лікарські засоби у педіатричній практиці недостатньо представлені на фармацевтичному ринку. Лікарі призначають ліки у дозуваннях, які відсутні в Державному реєстрі лікарських засобів України, для забезпечення точності дозування необхідним є екстемпоральне виготовлення лікарських форм.

Метою нашого дослідження було провести аналіз реальних даних – асортименту лікарських засобів, що виготовляють у виробничих аптеках міста Львова з акцентом на дитячі лікарські форми. Період дослідження – 2020–2021 роки.

Об'єктами дослідження була номенклатура екстемпоральних лікарських засобів та лікарських форм для дітей у 6 виробничих аптеках м. Львова. Використано методи контент-аналізу дитячих екстемпоральних прописів залежно від складу АФІ, дози та лікарських форм, аналіз витрат на екстемпоральні лікарські засоби порівняно з готовими лікарськими засобами.

Встановлено, що для лікування на стаціонарному етапі лікарі призначають лікарських засобів, які виготовляють екстемпорально у рідких лікарських формах (75%) – розчини для ін'єкційного введення та у твердих лікарських формах (25%) – дозовані прості порошки – 19%, дозовані складні порошки – 6%. Аналіз номенклатури екстемпоральних лікарських засобів у 6 досліджуваних аптеках за 2020–2021 роки показав, що найбільшу питому вагу серед усіх виготовлених лікарських форм займають м'які лікарські форми і становлять 61,6% (мазі, креми, пасти); рідкі лікарські форми – 28,3% (розчини, мікстури, суспензії, лосьйони, краплі, шампуні); тверді лікарські форми – 8,3% (моно-, комбіновані порошки, супозиторії) та 1,8% – інших лікарських форм (присипки та лаки). Були виділені унікальні рецепти екстемпоральних лікарських засобів, аналоги яких відсутні у промислових лікарських формах.

Проведено аналіз вартості усіх дитячих екстемпоральних лікарських засобів у досліджуваних аптеках та визначено, що їх вартість становить від 40,5 до 305,6 грн. Екстемпоральні лікарські засоби є в 2,2–4,9 рази більш доступнішими за лікарські засоби з аналогічним складом промислового виробництва. На фармацевтичному ринку України багато дитячих лікарських засобів іноземного виробництва, і їх ціна вища, це суттєво збільшує витрати на лікування захворювання.

Методами анкетування та інтерв'ювання провізорів аптек проведено експертну оцінку ефективності використання екстемпоральних лікарських засобів для дітей. Встановлено, що екстемпоральні лікарські засоби є ефективними і високоефективними через низку переваг: відсутність барвників, консервантів, стабілізаторів, коригентів смаку, неможливість фальсифікації лікарських засобів, точність дозування та можливість прийому такої дози, що забезпечує очікувану ефективність та безпеку лікування у дітей, профілактику ускладнень.

До екстемпоральних лікарських засобів значно вища комплаєнтність щодо лікування у дітей та батьків, такі ліки забезпечують вищу ефективність лікування та зменшують кількість помилок у дозуванні. Використання екстемпоральних лікарських засобів дає змогу батькам правильно їх дозувати для дітей, уникати помилок у дозуванні, неналежного прийому, що є надзвичайно важливим для забезпечення раціонального застосування препаратів у педіатричній практиці.

О. Н. Залиская (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Ю. В. Качерай (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),

З. О. Заболотна (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

А. Н. Семенов (<https://orcid.org/0000-0002-3839-4725>)

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

## АНАЛИЗ ТЕНДЕНЦИЙ ЭКСТЕМПОРАЛЬНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ В АПТЕКАХ ДЛЯ ДЕТЕЙ

**Ключевые слова:** экстемпоральное изготовление лекарств, индивидуализированная терапия, экстемпоральные лекарства для детей

### А Н Н О Т А Ц И Я

Лекарственные средства в педиатрической практике недостаточно представлены на фармацевтическом рынке. Врачи назначают лекарства в дозах, отсутствующих в Государственном регистре лекарственных средств Украины, поэтому для обеспечения точности дозирования необходимо изготовление экстемпоральных лекарственных форм.

Целью нашего исследования было проведение анализа реальных данных – ассортимента лекарственных средств, изготавливаемых в производственных аптеках города Львова с акцентом на детские лекарственные формы.

Объектами исследования была номенклатура экстемпоральных лекарственных средств и лекарственных форм для детей в 6 производственных аптеках Львова. Использованы методы контент-анализа детских экстемпоральных прописей в зависимости от состава АФИ, дозы и лекарственных форм, анализ затрат на экстемпоральные лекарственные средства по сравнению с готовыми лекарственными средствами.

Установлено, что для лечения на стационарном этапе врачи назначают лекарственные средства в жидких лекарственных формах (75%) – растворы для инъекционного введения и в твердых лекарственных формах (25%) – дозированные простые порошки – 19%, дозированные сложные порошки – 6%. Анализ номенклатуры экстемпоральных лекарственных средств в 6 исследуемых аптеках за 2020–2021 годы показал, что наибольший удельный вес среди всех изготовленных лекарственных форм занимают мягкие лекарственные формы и составляют 61,6% (мази, кремы, пасты); жидкие лекарственные формы – 28,3% (растворы, микстуры, суспензии, лосьоны, капли, шампуни); твердые лекарственные формы – 8,3% (моно-, комбинированные порошки, суппозитории) и 1,8% – другие лекарственные формы (присыпки и лаки). Были выявлены уникальные рецепты экстемпоральных лекарственных средств, их аналоги отсутствуют среди промышленных лекарственных форм.

Проведен анализ стоимости всех детских экстемпоральных лекарственных средств в исследуемых аптеках и определено, что их стоимость составляет от 40,5 до 305,6 грн. Экстемпоральные лекарственные средства в 2,2–4,9 раза более доступны, чем лекарственные средства с аналогичным составом промышленного производства. На фармацевтическом рынке Украины много детских лекарственных средств иностранного производства, и их цена выше, что существенно увеличивает затраты на лечение.

Методами анкетирования провизоров проведена экспертная оценка эффективности использования экстемпоральных лекарственных средств для детей. Установлено, что экстемпоральные лекарственные средства являются эффективными и высокоэффективными, в их составе отсутствуют красители, консерванты, стабилизаторы, корригенты вкуса, а также их невозможно фальсифицировать, есть точность дозирования и возможность приема дозы, которая обеспечивает ожидаемую эффективность и безопасность лечения у детей.

К экстемпоральным лекарственным средствам значительно выше комплаентность лечения у детей и родителей, они обеспечивают высокую эффективность лечения и уменьшают количество ошибок в дозировке. Их использование позволяет родителям правильно дозировать для детей, избегать ошибок, ненадлежащего приема, что чрезвычайно важно для обеспечения рационального применения препаратов в педиатрической практике.

O. M. Zaliska (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),  
Yu. V. Kacherai (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),  
Z. O. Zabolotnia (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),  
O. M. Semenov (<https://orcid.org/0000-0002-3839-4725>)

*Danylo Halytskyi Lviv National Medical University*

#### ANALYSIS OF EXTEMPORAL PRODUCTION TRENDS IN PHARMACIES FOR CHILDREN

**Key words:** extemporaneous medicines production, individualized therapy, extemporaneous medicines for children

#### ABSTRACT

Medicines for children are insufficiently represented in pediatric dosages and appropriate dosage forms in the pharmaceutical market of Ukraine. Pediatricians are forced to prescribe children's medicines in dosages that are not available in the State Register of Medicines of Ukraine. Extemporaneously compounded medicines (ECM) are useful when a required dose or dose form is unavailable commercially, or is needed for individualised dosing.

The aim of the study was to analysis a real data of the list of medicines which are produced in hospital and public pharmacies of Lviv region during 2020–2021.

Methods. Content analysis of extemporal prescriptions for children, depending on the composition of the active pharmaceutical ingredient, dose and dosage form, comparative cost analysis of ECM and industrial medicines.

In the hospital doctors prescribe ECM in liquid forms (75%) – solutions for injection and in solid forms (25%) – dosed simple powders – 19%, dosed complex powders – 6%. It was determined the structure of ECM, which are produced in 6 studied pharmacies in 2020–2021. There are soft ECM 61.6% in dosage forms: ointments, creams, paste; liquid ECM are 28.3% in mixtures, solutions, mumbles; solid ECM are 8.3% in mono, combine powders, suppositories and 1.8% – other ECM: powders and nail polishes. There were highlighted unique recipes of ECM which analogues were not present in industrial dosage forms.

We conducted analysis of the cost of children's ECM in these pharmacies. It was determined that ECM cost were 40.5–305.6 UAH depending on the dosage form. The comparative analysis showed that ECM are in 2.2–4.9 times more cheaper for children compare with similar active ingredients in industrial medicines.

ECMs are much more compliant for treatment in children and babies, they provide higher effect, safety, reduce dosing errors, especially at the inpatient stage, and continuation of therapy on an outpatient basis and more cost-effective for individual needs. The use of ECMs allows parents to properly dose them for children, to avoid errors in dosing, improper administration, which is extremely important to ensure the rational use of medicines in pediatric practice.

*Електронна адреса для листування з авторами: [jtaunpuch@ukr.net](mailto:jtaunpuch@ukr.net)*

*(Качерай Ю. В.)*

**ANALYSIS OF THE NUMBER OF REGISTERED PATIENTS WITH RARE DISEASES IN SOME REGIONS OF UKRAINE****Key words:** rare (orphan) diseases, registered cases, orphan patient, children, adultsМ. В. ПОДГАЙНА (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>), канд. фарм. наук, доцент,Н. А. СЛІПЦОВА (<https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>), здобувачВ. В. ТУТУК (<https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>), здобувач*Національний фармацевтичний університет, м. Харків***АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ КІЛЬКОСТІ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ХВОРИХ НА РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ДЕЯКИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ****Ключові слова:** рідкісні (орфанні) захворювання, зареєстровані випадки, орфанні хворі, діти, дорослі

Rare diseases (RDs) is an emerging global public health priority. RDs are diseases which affect a small number of people compared to the general population and specific issues are raised in relation to their rarity. In Europe, and in Ukraine also, a disease is considered to be rare when it affects 1 person per 2 000. To date, by the orphanet data, 6 172 unique rare diseases (71.9% of which are genetic and 69.9% which are exclusively pediatric) have been discovered and new diseases are regularly described in medical literature [1]. The number of rare diseases also depends on the degree of specificity used when classifying the different entities or disorders.

Point prevalence is the most appropriate indicator for RDs as it provides a measurement of the population burden of disease, and can thus inform focused service delivery targeted at the specific needs of RD patients, pharmacoeconomic evaluation of orphan drugs, appropriate health and social service commissioning [2].

According to the Directive of EU, patients suffering from rare conditions should be entitled to the same quality of treatment as other patients; it is therefore necessary to stimulate the research, development and bringing to the market of appropriate medications by the pharmaceutical industry; incentives for the development of orphan medicinal products have been available in the United States of America since 1983 and in Japan since 1993, in Ukraine since 2014 [3, 4].

Economic and social worth of the RDs consists in their severity as chronic diseases, and often life-threatening. The other rare diseases may for instance be rare infectious diseases, rare cancers or rare auto-immune diseases. The 30 million Europeans and 25 million Americans suffering from a rare disease coincide with six to eight per cent of the total population [1, 4]. The reliability of epidemiological data has improved, but remain inadequate for most of the rare diseases to give firm details on the number of patients with a specific rare disease.

In 2013 the impact and burden of disease is beginning to receive more attention from investigators in public health and are better funded at national and European level. As noted early, activation of attention to RDs in Ukraine has had place from 2014 till now.

Basic knowledge about diseases, list of available drugs, lists of specialists or consultants specialised in a given disease, are still not widely available in Ukraine, however, it is fair to say that this problem exists in the world as a whole. WHO highlights the dissemination of information as a key issue in the field of RDs. Without information, diagnosis and treatment cannot be improved, the patients are not empowered and there is ineffective use of clinical and financial resources. Nowadays In Ukraine, about 5% of the population is diagnosed with orphan, or rare, diseases. 80% of these diseases are genetically determined [5].



Given the above, an important issue today is the understanding and analysis of the registered cases of orphan diseases in Ukraine, which will effectively plan the need for therapy and forecast the cost of it.

**Aim** of the investigation was to analyze the available data on the registered cases of orphan diseases among children and adults in all Ukraine's regions and determining the share of each disease in the overall structure in terms of age group of patients.

**Materials and methods**

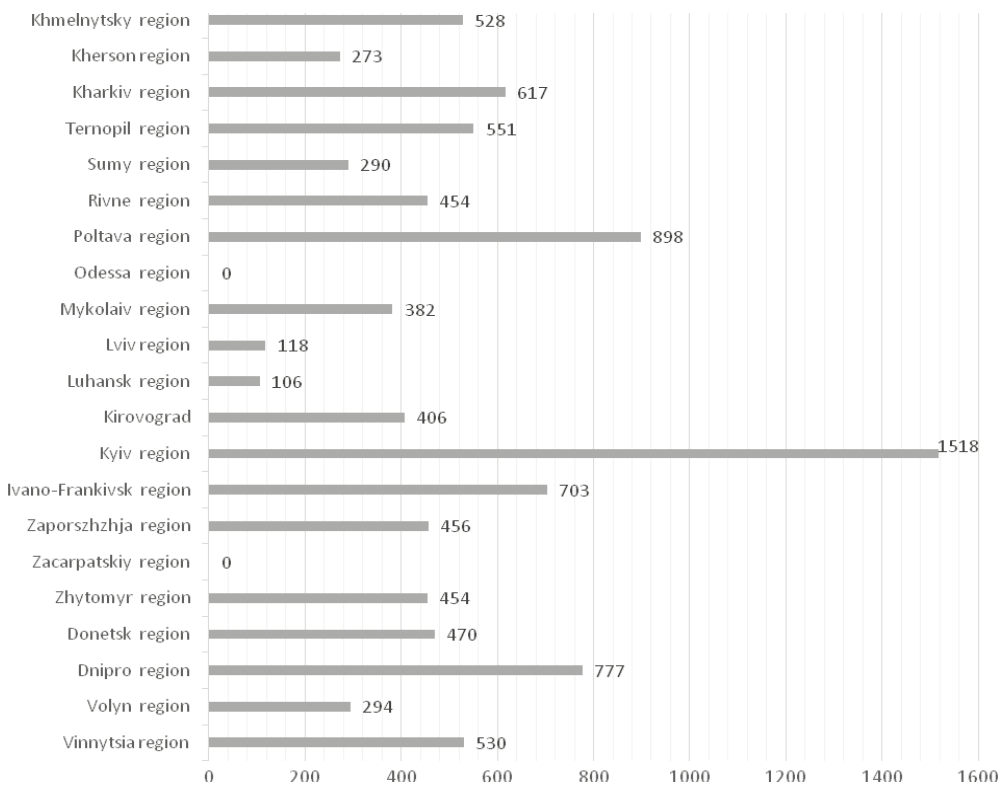
The object of the investigation are data on the cases of rare diseases, that have been registered in Ukraine as of January 2020 and have been obtained from the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health on the basis of a cooperation agreement at the request of the public association «Rare Diseases of Ukraine», because the data are not publicly available. Open access data of Medical Genetics Center have been used in the study also by four orphan diseases: phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis, adrenogenital syndrome.

The research was carried out using informative methods of analysis (collection and data processing), systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

**Results and discussion**

The study summarizes the regional distribution of orphan patients by all registered nosologies. There was no information from 4 regions: Chernivtsi, Odessa, Zacarpatskiy regions and the Kyiv city, which were not included to the analysis from Center of Medical Statistics of the Ministry of Health data. The generalization of information on the total number of orphan patients according to the 18 nosologies that took part in the study, allowed to determine that 5 regions had been characterized by the highest total number of orphan patients: Kyiv (1 518 cases), Poltava (898), Dnipro (777), Ivano-Frankivsk (703) and Kharkiv (617) regions (Fig. 1).

Luhansk (106 cases), Lviv (118), Kherson (273), Sumy (290) and Volyn (294) regions had been characterized by the lowest number of orphan patients.



**Fig. 1. The total number of orphan patients by some domestic regions\***  
Note: \* – by the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health data in 2020.



The absence of registered cases of RDs according to any of the 18 nosologies in the four regions of Ukraine, in our opinion, can not indicate the absence of orphan patients in these areas. This may indicate a delay or imperfection of the information center's data transfer algorithm, which can be a threatening phenomenon to ensure proper registration of orphan patients. It can be concluded that such significant variations in the number of patients registered in different regions are due to differences in the organization of the accounting system.

During the research it has been established that in Ukraine screening of newborns and registration of it's cases is carrying out by the Medical Genetic Center by four orphan diseases (form – N 49, table 2350 «Newborn screening programs»): phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis, adrenogenital syndrome.

The analysis of the results of screening for 2020, which is presented in open access, is presented in Table 1 [6].

Table 1

**Domestic regions with the confirmed RDs cases by  
«Newborn screening programs» in 2020\***

N	Region		Confirmed diagnosis, cases			
			Phenyl-keto-nuria	Hypo-thyroidism	Cystic fibrosis	Adrenogenital syndrome
Ukraine			42	31	26	13
1	Volyn region		11	8	2	1
2	Dnipro region		1	3	3	2
3	Donetsk region		2	1	2	0
4	Zaporszhzhja region		0	0	2	0
5	Ivano-Frankivsk region		1	3	1	2
6	Kyiv region		2	3	1	1
7	Lviv region		6	3	3	1
8	Odessa regoin		5	3	3	2
9	Kharkiv region		4	3	3	3
10	Cherkasy region		1	1	2	0
11	Kyiv city		9	3	4	1

Note: \* – by the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health data in 2020.

The presented data indicate the presence of patients with phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis, adrenogenital syndrome in 2020 in Odessa region and in Kyiv (table 1).Evaluation of newborn screening results confirms the authors' assumptions about the lack of information on registered orphan patients for 18nosologies in Zakarpattia, Odessa, Chervivtsi regions and the city of Kyiv at the time of the study, and not the absence of orphan patients.It is important to emphasize that the absence of nosology «adrenogenital syndrome» in the list of orphan diseases accounted by the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health, needs further discussion about the feasibility of expanding the list of accounted RDs.

Accordin gto the Medical Statistics' Center of the Ministry of Health, atthetime of the study, data on register edpatientsin 18 nosologie shave bee no btained. By the 18nosologies only cases of RD in analyzed regions have been accounted. The totalnumber of patients was 10786 patients, of whom children accounted for 54% (table 2).

Among given diseases the largest proportion of patients had been registered with a diagnosis of «juvenile rheumatoid arthritis» – 2291 patients, most of whom – almost 80% – children. A rare hematological disease, hemophilia, has taken the second place in terms of the number of registered patients – 1784 patients, the fourth partwas children.

Table 2

Quantity of accounted RDs incidents in Ukraine\*

N	Nosology	Total number of patients, persons		Total, persons	Share in the general structureRDs	
		children	adults		children	adults
1	Juvenile rheumatoid arthritis	1 798	493	2 291	0,78	0,22
2	Hemophilia	464	1 320	1 784	0,26	0,74
3	Nanism of various origins	1 042	313	1 355	0,77	0,23
4	Crown’s disease	51	1 297	1 348	0,04	0,96
5	Phenylketonuria	728	320	1 048	0,69	0,31
6	Cystic fibrosis	517	101	618	0,84	0,16
7	Spinal muscle atrophy	269	325	594	0,45	0,55
8	Pulmonary arteryhypertension	124	334	458	0,27	0,73
9	Primary (congenital immunodeficiency)	382	58	440	0,87	0,13
10	Bullosis epidermolysis	99	119	218	0,45	0,55
11	Osteogenesisimperfecta	128	75	203	0,63	0,37
12	Tuber sclerosis	122	39	161	0,76	0,24
13	Wilson-konovalov’s disease	13	86	99	0,13	0,87
14	Mucopolysaccharidosis	46	17	63	0,73	0,27
15	Idiopathic family dystonia	37	20	57	0,65	0,35
16	Gaucher disease	17	20	37	0,46	0,54
17	Pump’s disease	8	0	8	1,00	0,00
18	Fabri’s disease	4	0	4	1,00	0,00
	Total	5 849	4 937	10 786	0,54	0,46

N o t e: \* – by the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health data

It is important to indicate pathologies that are diagnosed mainly in children, but are also characteristic of adults.

According to the results of the analysis it has been found that the largest proportion of children patients in the age structure (children/adults) at the time of the study were characterized by the following pathologies: primary/congenital immunodeficiency (87% – the share of children in the overall structure of registered patients), cystic fibrosis (84%), juvenile rheumatoid arthritis (78%), nanism of various origins (77%), tuber sclerosis (76%), mucopolysaccharidosis (73%), phenylketonuria (69%), idiopathic family dystonia (65%) and osteogenesis imperfecta (63%).

It should be noted that among the current list of 18 rare diseases, for which there are data on the registered casesin Ukraine, 2 nosologies, or 11%, were registered only among pediatric patients – Pump’s disease, Fabri’s disease.

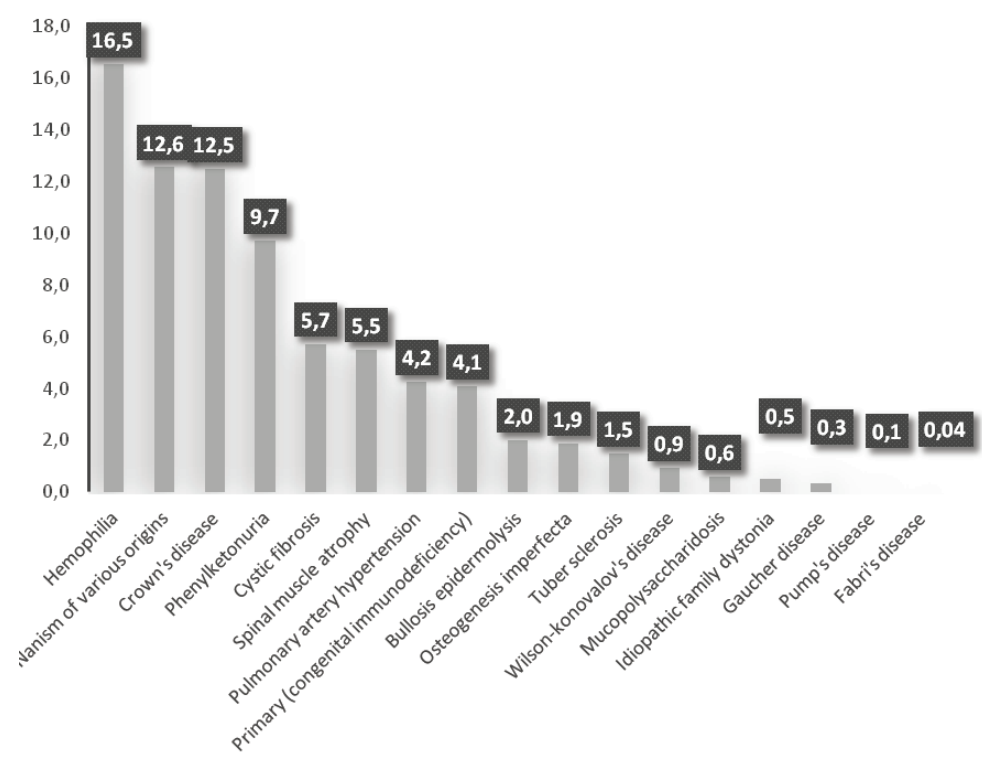
The described statistic data correlate with the available data on the quantity of cases of RDsin the world. In particular, the significant dominance of cases among children in such pathologies as cystic fibrosis, Fabri’s disease, juvenile rheumatoid arthritis, Pump’s disease tuber sclerosisetc. [1–4, 6–7].

Today in Ukraine there is an order of the need’s for the purchase of medicinesdetermination by health care institutions and institutions that are fully or partially financed from the state and local budgets, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine 11. 07. 2017 № 782, however, this Procedure does not apply to determining the need for purchase of medicines to provide patients with Gaucher disease, to plan and calculate the need for special foods for the treatment of patients with phenylketonuria, to plan and

calculate the need for test kits (reagents) for screening newborns for phenylketonuria, cystic fibrosis, for specific treatment of children, patients with cystic fibrosis, for the specific treatment of children with primary immunodeficiency, for children with dwarfism of various origins, for children with mucopolysaccharidosis, for the treatment of children with juvenile rheumatoid arthritis, to provide children with hemophilia type A or B or Willebrand's disease, blood coagulation factors and medical devices [9–11].

In fact, the need for all orphan patients registered in Ukraine is determined by the number of patients who need pharmacotherapy. It should be noted that the number of registered patients and the number of patients in need of treatment may differ, which should also be taken into account in the implementation of social and economic applied and scientific research.

At the same time, actual and up-to-date data on the prevalence of orphan diseases are essential for effective disease management from the perspective of the health care system. Therefore, the next stage of the study was to estimate the total number of orphan patients by nosology, that can be used to plan priority activities and priorities in the organization of medical and pharmaceutical support of orphan patients. The obtained results are shown in Fig. 2.



**Fig. 2. Structure of accounted rare diseases in Ukraine\***

Note: \* – by the Center of Medical Statistics of the Ministry of Health data in 2020, share of the disease in the general structure, %.

The existing system of registration of orphan patients in Ukraine allows to analyze the whole sample of patients by individual nosologies in terms of regions of the country.

In the case of comparing the number of available cases of rare diseases by region for management purposes, it may be appropriate to compare the relative prevalence, which takes into account the number of inhabitants of the region.

The study revealed significant limitations and shortcomings in the ability to obtain information on the prevalence of orphan diseases in Ukraine in general and by region in particular. These include: lack of databases on the number of orphan patients in free access;

differences in the organization of submission and collection of information on orphan patients by regions; difficulties in obtaining summary available data and limited nosologies for which information is presented; period between the collection of information and the preparation of reporting forms.

It is fair to note that the identified limitations in the data system on orphan patients are typical for other countries. RDs present fundamentally different challenges from those of more common diseases and WHO indicates following general problems of RDs management – the small number of patients, the logistics involved in reaching widely dispersed patients, the lack of validated biomarkers and surrogate end-points, and limited clinical expertise and expert centres [4, 8].

The main positive phenomenon in the domestic system of medical and pharmaceutical care of orphan patients is the functioning of a centralized system for collecting information on the registered patients with orphan diseases. At the same time, the study showed the need and importance of improvement in the cooperation between scientists, Ministry of Health, Patients' organizations and practitioners of medicine and pharmacy, that will provide the most accurate and reliable data usage and increase the effectiveness of medical and pharmaceutical care for orphan patients.

In conclusion, it is important to emphasize the importance and necessity of presenting up-to-date data on the spread of socially significant diseases and those that are a significant burden in the health care financing system, which will contribute to effective management decisions.

## **C o n c l u s i o n s**

1. Rare diseases – an emerging global public health priority. Nowadays 6 172 unique rare diseases have been discovered in the world.

2. According to the Medical Genetics Center and the Department of Statistics of the Ministry of Health the total number of patients was 10 786 patients, of whom children accounted for 54%.

3. Among given diseases the largest proportion of patients had been registered with a diagnosis of «juvenile rheumatoid arthritis» – 2 291 patients, most of whom, almost 80%, are children. Hemophilia, a rare hematological disease, had taken second place – 1 784 patients, where children had occupied a quarter.

4. It has been found that the largest proportion of children patients had been characterized by the following pathologies: primary/congenital immunodeficiency (87% – the share of children in the overall structure of registered patients), cystic fibrosis (84%), juvenile rheumatoid arthritis (78%), nanism of various origins (77%), tuber sclerosis (76%), mucopolysaccharidosis (73%), phenylketonuria (69%), idiopathic family dystonia (65%) and osteogenesis imperfecta (63%).

5. Among 18 rare diseases, for which there were data on the prevalence in Ukraine, 2 nosologies, or 11%, were registered only among pediatric patients Pompe's disease and Fabry's disease.

6. It has been established that Kyiv, Poltava, Dnipro, Ivano-Frankivsk and Kharkiv regions had been characterized by the highest total number of orphan patients. Regions with the lowest registered number of orphan patients – are Luhansk, Lviv, Kherson, Sumy and Volyn.

7. There was no information on registered RDs in Chernivtsi, Odesa, Zakarpattia regions and Kyiv city from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health, but it was indicated the cases of four RDs in Odessa region and Kyiv city by newborn screening program in 2020, that has shown problems in the collection, centralization and coordination of the statistic information of RDs and needs to be resolved in the future at the state and regional levels.

8. Significant limitations and shortcomings in the ability to obtain information on the registered cases of orphan diseases in Ukraine had been revealed: lack of databases on the number of orphan patients in free access; differences in the organization of submission and collection of information on orphan patients by region (lack of data from some regions of Ukraine); difficulties in obtaining summary available data and limited nosologies for which information is presented; period between the collection of information and the preparation of reporting forms. It has been shown that identified limitations in the data system on orphan patients are typical for other countries.

## References

1. The portal for rare diseases and orphan drug. – Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
2. *Nguengang Wakap S., Lambert D. M., Olry A. et al* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020. – V. 28. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
3. Eur-lex.europa.eu. 2021. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Global Migration: Consequences and Responses- EUR-Lex. [online]. – Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/LSU/?uri=CELEX:32011L0024>
4. *Котвицька, А. А., Черкашина А. В.* Дослідження показників поширеності орфанних захворювань в Україні // *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: мат. наук. симпозиуму у рамках VIII Нац. з'їзду фармацевтів України.* – 2016. – С. 29–35.
5. Орфанні хвороби: які безоплатні послуги може отримати пацієнт за Програмою медичних гарантій [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://nszu.gov.ua/novini/orfanni-hvorobi-yaki-bezoplatni-poslugi-mozhe-otrimati-paciy-527>
6. Центр медичної статистики МОЗ України. Статистичні дані системи МОЗ [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanividomstva.html>
7. Priority diseases and reasons for inclusion Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” [online]. – Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/en/](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en/)
8. *Даценко І. С., Кабачна А. В., Гульня В. С.* Сучасні погляди на медичне забезпечення пацієнтів із рідкісними хворобами системи кровообігу в Україні і світі // *Фармац. журн.* – 2021. – Т. 76, N 4. – С. 16–31. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.02>
9. Наказ МОЗ № 782 від 11. 07. 2017 «Про затвердження Порядку визначення обсягів потреби в закупівлі лікарських засобів закладами і установами охорони здоров'я, що повністю або частково фінансуються з державного та місцевих бюджетів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0851-17#Text>
10. *Шаповалов В. В., Розожнікова О. В.* Державні засади регулювання обігу лікарських засобів у країнах світу та Україні у фармакотерапії орфанних захворювань дітей-інвалідів на основі фармацевтичного права // *Фармац. журн.* – 2015. – № 4. – С. 83–91. – Режим доступу: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/207>
11. *Тронько М. Д., Кравченко А. М., Луценко Л. А. та ін.* Орфанні захворювання в ендокринології // *Ендокринологія.* – 2020. – № 25 (4). – С. 327–342. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-4.327>

## References

1. The portal for rare diseases and orphan drug. – Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>
2. *Nguengang Wakap S., Lambert D. M., Olry A. et al* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020. – V. 28. – P. 165–173. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0508-0>
3. Eur-lex.europa.eu. 2021. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Global Migration: Consequences and Responses- EUR-Lex. [online]. – Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/LSU/?uri=CELEX:32011L0024>
4. *Kotvitska A. A., Cherkashyna A. V.* Doslidzhennia pokaznykiv poshyrenosti orfannykh zakhvoriuvan v Ukraini // *Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy: mat. nauk. sympoziumu u ramkakh VIII Nats. zizdu farmatsevtiv Ukrainy.* – 2016. – S. 29–35.
5. Orfanni khvoroby: yaki bezoplatni posluhy mozhe otrymaty patsiient za Prohramoiu medychnykh harantii. – Rezhym dostupu: <https://nszu.gov.ua/novini/orfanni-hvorobi-yaki-bezoplatni-poslugi-mozhe-otrimati-paciy-527>
6. Tsentr medychnoi statystyky MOZ Ukrainy. Statystychni dani systemy MOZ. – Rezhym dostupu: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdanividomstva.html>
7. Priority diseases and reasons for inclusion Priority Medicines for Europe and the World “A Public Health Approach to Innovation” [online]. – Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/en/](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/en/)



8. Datsenko I. S., Kabachna A. V., Hulpa V. S. Suchasni pohliady na medychne zabezpechennia patsientiv iz ridskynykh khvorobamy systemy krovoobihu v Ukraini i sviti // Farmats. zhurn. – 2021. – T. 76, № 4. – S. 16–31. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.02>

9. Nakaz MOZ № 782 vid 11. 07. 2017 «Pro zatverdzhennia Poriadku vyznachennia obsiahiv potreby v zakupivli likarskykh zasobiv zakladamy i ustanovamy okhorony zdorovia, shcho povnistiu abo chastkovo finansuiutsia z derzhavnoho ta mistsevykh biudzhetyv». – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0851-17#Text>

10. Shapovalov V. V., Rohozhnikova O. V. Derzhavni zasady rehuliuвання obihu likarskykh zasobiv U krainakh svitu ta ukraini u farmakoterapii orfannykh zakhvoriuvan ditei-invalidiv na osnovi farmatsevychnoho prava // Farmats. zhurn. – 2015. – № 4. – S. 83–91. – Rezhym dostupu: <https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/207>

11. Tronko M. D., Kravcheniuk A. M., Lutsenko L. A. ta in. Orfanni zakhvoriuvannya v endokrynolohii // Endokrynolohiia. – 2020. – № 25 (4). – S. 327–342. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-4.327>

Надійшла до редакції 17 листопада 2021 р.

Прийнято до друку 29 листопада 2021 р.

M. V. Podgaina (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),

N. A. Sliptsova (<https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>),

V. V. Tutuk (<https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

#### ANALYSIS OF THE NUMBER OF REGISTERED PATIENTS WITH RARE DISEASES IN SOME REGIONS OF UKRAINE

**Key words:** rare (orphan) diseases, registered cases, orphan patient, children, adults

#### ABSTRACT

Rare (orphan) diseases (RD) are a global priority for health systems. In Europe, including Ukraine, the disease is considered rare with a prevalence of 1 patient per 2,000 population. To date, by the orphanet data, 6,172 unique rare diseases have been discovered. An important issue today is the understanding and analysis of data on the prevalence of RD in Ukraine, which will effectively plan the need for therapy and predict its cost.

Aim of the investigation was to analyze the available data on the of the registered cases of orphan diseases among children and adults in all Ukraine's regions and determining the share of each disease in the overall structure in terms of age group of patients.

The object of the investigation are data of the Department of Statistics of the Ministry of Health on the cases of rare diseases, that were registered in Ukraine as of January 2020 and Medical Genetics Center's data. The study was conducted using informative methods of analysis (collection and data processing), systematization and generalization, mathematical and statistical calculations.

According to the Center's of Medical Statistics of the Ministry of Health data the total number of registered patients was 10786 patients, of whom children accounted for 54%. Among given diseases the largest proportion of patients had been registered with a diagnosis of «juvenile rheumatoid arthritis» – 2,291 patients, most of whom, almost 80%, are children. Among 18 rare diseases, 11%, were registered only among pediatric patients: Pump's disease, Fabri's disease. It has been established that Kyiv, Poltava, Dnipro, Ivano-Frankivsk and Kharkiv regions had been characterized by the highest total number of orphan patients. Regions with the lowest registered number of orphan patients – are Luhansk, Lviv, Kherson, Sumy and Volyn. There was no information on registered RDs in Chernivtsi, Odesa, Zakarpattia regions and Kyiv city from the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health, but it was indicated the cases of four RDs in Odessa region and Kyiv city by newborn screening program in 2020, that has shown problems in the collection, centralization and coordination of the statistic information of RDs and needs to be resolved in the future at the state and regional levels.

M. B. Подгайна (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>),

N. A. Сліпцова (<https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>),

V. B. Тутук (<https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

#### АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ КІЛЬКОСТІ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ХВОРИХ НА РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ В ДЕЯКИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ

**Ключові слова:** рідкісні (орфанні) захворювання, зареєстровані випадки, орфанні хворі, діти, дорослі

#### А Н О Т А Ц І Я

Рідкісні (орфанні) хвороби – глобальний пріоритет систем охорони здоров'я. У Європі, зокрема і в Україні, захворювання вважають рідкісним за розповсюдженості 1 хворого на 2 000 населення. На сьогодні, за даними бази даних Orphanet, виявлено 6 172 рідкісних хвороб. Важливим питанням сьогодення визначається розуміння та аналіз даних щодо зареєстрованих випадків орфанних хвороб в Україні, що дасть змогу ефективно планувати потребу в терапії та прогнозувати її вартість.

Метою дослідження було проведення аналізу наявних даних щодо кількості зареєстрованих випадків рідкісних хвороб серед дітей та дорослих за регіонами України та визначення частки кожного захворювання у загальній структурі за віковими групами хворих.

Об'єкт дослідження – дані Центру медичної статистики МОЗ України щодо кількості зареєстрованих випадків рідкісних хвороб в Україні станом на січень 2020 року та даних Медико-генетичного Центру. Дослідження виконували зі застосуванням інформаційних методів аналізу (збір та оброблення інформації), методів систематизації та узагальнення, математичних та статистичних розрахунків.

За даними Центру медичної статистики МОЗ, загальна кількість хворих за рідкісні хвороби, що обліковуються, становила 10 786 осіб, із них діти становили 54%. Серед зазначених захворювань найбільша частка хворих зареєстрована з діагнозом «ювенільний ревматоїдний артрит» – 2 291 осіб, більшість з яких, майже 80%, діти. Серед 18 рідкісних захворювань 11% зареєстровано лише серед пацієнтів дитячого віку – хвороба Помпа, хвороба Фабрі. Встановлено, що найбільша кількість орфаних хворих характерна для Київської, Полтавської, Дніпровської Івано-Франківської та Харківської областей. Регіони з найменшою зареєстрованою кількістю орфаних пацієнтів – Луганська, Львівська, Херсонська, Сумська та Волинська. Інформації про зареєстровані випадки рідкісних хвороб у Чернівецькій, Одеській, Закарпатській областях та місті Києві від Центру медичної статистики МОЗ не надходило, але за програмою скринінгу новонароджених у 2020 році було зазначено випадки чотирьох рідкісних хвороб в Одеській області та місті Києві, що виявило проблеми зі збору, централізації та координації статистичної інформації щодо рідкісних хвороб і потребує вирішення у майбутньому на державному та регіональному рівнях.

М. В. Подгайна (<https://orcid.org/0000-0002-2088-0469>)

Н. А. Слепцова (<https://orcid.org/0000-0002-4041-5396>)

В. В. Тутук (<https://orcid.org/0000-0003-4661-4908>)

*Національний фармацевтичний університет, г. Харків*

#### АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КОЛИЧЕСТВА ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ РЕДКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В НЕКОТОРЫХ РЕГИОНАХ УКРАИНЫ

**Ключевые слова:** редкие (орфанные) заболевания, зарегистрированные случаи, орфанные болезни, дети, взрослые

#### А Н Н О Т А Ц И Я

Редкие (орфанные) болезни – глобальный приоритет систем здравоохранения. В Европе, в том числе и в Украине, заболевание считается редким при распространенности 1 больной на 2 000 населения. На сегодняшний день, по данным базы данных Orphanet, выявлено 6 172 редких болезней. Важным вопросом сегодняшнего дня определяется понимание и анализ данных о распространенности орфанных болезней в Украине, что даст возможность эффективно планировать потребность в терапии и прогнозировать ее стоимость.

Целью исследования было проведение анализа имеющихся данных о распространенности редких болезней среди детей и взрослых по регионам Украины и определение части каждого заболевания в общей структуре по возрастным группам больных.

Объект исследования – данные Центра медицинской статистики МОЗ Украины относительно зарегистрированных случаев редких болезней, зарегистрированных в Украине по состоянию на январь 2020 года. Исследование осуществляли с использованием информационных методов анализа (сбор и обработка данных), систематизации и обобщения, математических и статистических расчетов.

По данным Центра медицинской статистики Минздрава, общее количество пациентов с редкими болезнями, по которым осуществляется учет, составило 10 786 человек, из них дети – 54%. Среди данных заболеваний наибольший удельный вес зарегистрирован у пациентов с диагнозом «ювенильный ревматоидный артрит» – 2 291 больной, большинство из которых, почти 80%, – дети. Из 18 редких болезней 11% зарегистрированы только среди педиатрических больных – болезнь Помпе, болезнь Фабри. Установлено, что наибольшее общее количество пациентов находилось на учете в Киевской, Полтавской, Днепропетровской, Ивано-Франковской и Харьковской областях. Регионы с наименьшим количеством зарегистрированных случаев редких болезней – Луганская, Львовская, Херсонская, Сумская и Волынская. Информации о зарегистрированных редких болезнях в Черновицкой, Одесской, Закарпатской областях и городе Киеве от Центра медицинской статистики Минздрава не было, но были указаны случаи заболевания четырьмя редкими болезнями в Одесской области и городе Киеве по программе скрининга новорожденных в 2020 году, что показало проблемы в сборе, централизации и согласовании статистической информации о редких болезнях и требует решения в будущем на государственном и региональном уровнях.

*Електронна адреса для листування з авторами: sm211@ukr.net*

*(Подгайна М. В.)*

С. О. СОЛОВЙОВ<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>), д-р фарм. наук, професор,  
О. В. НАЗАР<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>), канд. мед. наук, доцент,  
М. В. ЛЕЛЕКА<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>), канд. фарм. наук, доцент

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

<sup>3</sup> ТОВ «ІПСЕН УКРЕЙН СЕРВІСІЗ», м. Київ

## **АНАЛІЗ ВИТРАТ НА БОТУЛІНОТЕРАПІЮ СПАСТИЧНИХ ФОРМ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, ботулінотерапія, мінімізація витрат

S. O. SOLOVIOV<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

O. V. NAZAR<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

M. V. LELEKA<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare university of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

<sup>3</sup> LLC «IPSEN UKRAINE SERVICES», Kyiv

## **COST ANALYSIS OF BOTULINUM THERAPY OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY IN UKRAINE**

**Key words:** cerebral palsy, botulinum therapy, cost minimization

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) – це група порушень механізмів розвитку рухів і положення тіла, що спричиняють обмеження активності, внаслідок непрогресуючих уражень головного мозку, що розвивається, плода або дитини. Моторні порушення при церебральних паралічах часто супроводжуються дефектами чутливості, когнітивних і комунікативних функцій, перцепції, поведінковими розладами, а також судомними припадками. Класифікацію ДЦП здійснюють відповідно до типу рухових розладів, які зазвичай поділяють на три клінічні форми: спастична, дискінетична та атактична. Близько 80% випадків становлять спастичні форми церебрального паралічу. Спастичність призводить до вторинних ортопедичних ускладнень, які спричиняють порушення мобільності пацієнта, обмеження його щоденної діяльності та самообслуговування, соціальної взаємодії. Спастичність також є частою причиною больового синдрому у дітей. Тому лікування спастичності є одним із важливих напрямів реабілітації дітей із церебральним паралічем [1–3].

Медична допомога дітям із ДЦП надається згідно з наказом МОЗ України № 286 від 09. 04. 2013 р. «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями», оновленим у вигляді адаптованих клінічних настанов у 2018 р. [4].

Основною метою лікування спастичності є поліпшення рухової функції, зменшення болю та запобігання ускладненням, покращення якості життя пацієнтів. До основних методик зменшення проявів спастичності належать медикаментозні засоби (центральні міорелаксанти, ботулінотерапія) та хірургічні методи лікування (ортопедична хірургічна корекція, спінальна дорзальна різотомія). Поряд із руховою реабілітацією, застосування ботулотоксину типу А (БотНТ-А) вважають одним з основних методів лікування вибору при фокальних спастичних та дистонічних синдромах незалежно від їх етіології [4, 5].

Ефективність та безпечність препаратів ботулінотерапії доведено в багатьох дослідженнях. Їх введено в міжнародні клінічні настанови та протоколи лікування та

реабілітації дітей зі спастичними формами церебрального паралічу країн Європи, США, Австралії та України, як препарати з доведеним високим рівнем доказовості для зниження спастичності. Досвід впровадження препаратів ботулінотерапії в Україні в лікування дітей зі спастичними формами церебрального паралічу починається з 2008 р., коли вперше було застосовано безкоштовну програму фармацевтичного забезпечення дітей із церебральним паралічем м. Києва на базі Київської міської дитячої клінічної лікарні № 1, а з 2012 р. дотепер – і по всіх регіонах України [6–7].

Аналіз асортименту лікарських засобів (ЛЗ) на основі БоНТ-А у світі показав, що у цьому сегменті доступні три препарати зі схожим профілем ефективності та безпеки:

- аботулотоксин А (діюча речовина: *Clostridium botulinum* type A toxin-haemagglutinin complex. Один флакон містить комплекс ботулінічний токсин типу А-гемаглютинін 500 ОД; Диспорт®, виробник Іпсен Біофарм Лімітед, Велика Британія);
- онаботулотоксин А (діюча речовина: ботулінічний токсин типу А (від *Clostridium botulinum*). Один флакон містить ботулінічного токсину типу А (від *Clostridium botulinum*) 100 одиниць-Аллерган; Ботокс®, виробник Аллерган Фармасьютикалз Ірландія, Ірландія);
- інкоботулотоксин А (діюча речовина: *Clostridium botulinum* neurotoxin type A; один флакон містить 50 LD<sub>50</sub> одиниць або 100 LD<sub>50</sub> одиниць ботулінічного нейротоксину *Clostridium Botulinum* типу А (150 кД), вільного від комплексоутворювальних білків [ботулінічний нейротоксин типу А, очищений від культур *Clostridium Botulinum* (штам Hall)]; Ксеомін®, виробник Мерц Фармасьютикалз ГмбХ, Німеччина).

Вищенаведені ЛЗ мають чіткі показання для застосування, які базуються на даних доказової медицини, а їхні біохімічні профілі різні, специфічні для кожного препарату і не взаємозамінні з іншими типами ботулотоксину. Зокрема необхідно зазначити, що Ксеомін® не показаний для лікування спастичних форм ДЦП.

В Україні зареєстровані два ЛЗ на основі БоНТ-А зі схожим профілем ефективності та безпеки у формі порошку для розчину для ін'єкцій для симптоматичного лікування фокальної спастичності у дітей з ДЦП:

- аботулотоксин А у дозуванні 300 ОД або 500 ОД на флакон;
- онаботулотоксин А у дозуванні 100 ОД та 200 ОД на флакон.

ЛЗ мають власні інструкцію щодо рекомендованої дози та кратності введення.

Треба зазначити, що аботулотоксин А – це єдиний препарат, який офіційно можна використовувати для лікування спастичності верхніх кінцівок у дітей від 2 років відповідно до інструкції МОЗ України. Це дає можливість використовувати ефективне лікування у дітей зі спастичним геміпарезом та активно залучати верхню кінцівку під час ігрової діяльності та при формування навичок самообслуговування: прийом їжі, одягання, роздягання і т. д.

Ботулінічний токсин типу А у дозуванні 500 ОД (абоботулотоксин А) та ботулінічний токсин типу А у дозуванні 100 ОД (онаботулотоксин А) включено до Національного переліку лікарських засобів, а в дозуваннях 300 ОД та 100 ОД – до Номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямом використання бюджетних коштів. Однак відсутні комплексні дослідження щодо порівняльного аналізу витрат на використання цих ЛЗ з урахуванням рекомендованої дози та кратності введення [13, 14].

Тому, метою цього дослідження було виконання порівняльного комплексного аналізу мінімізації витрат на ботулінотерапію спастичних форм ДЦП у пацієнтів віком від двох років і старше залежно від ваги та кратності введення.

## Матеріали та методи дослідження

Згідно з інструкцією до використання впродовж початкового та подальших сеансів лікування динамічної еквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю внаслідок ДЦП, у дітей віком від двох років максимальна загальна доза аботулотоксину не має перевищувати 15 ОД/кг у разі введення в одну нижню кінцівку при геміплегії або 30 ОД/кг у разі введення в обидві нижні кінцівки при диплегії (табл. 1) [15].

Т а б л и ц я 1

### Рекомендовані дози аботулотоксину

М'язи	Рекомендована доза аботулотоксину у разі введення в один м'яз однієї ноги (ОД/кг маси тіла)
Литковий	від 5 до 15
Камбалоподібний	від 4 до 6
Задній великогомілковий	від 3 до 5
Загальна доза	до 15

Оскільки рекомендованим є повторний курс лікування аботулотоксином через 16–28 тижнів, для аналізу витрат було прийнято кратність введення аботулотоксину, що дорівнювала два рази на рік [16, 17].

Онаботулотоксин застосовують у вигляді розділеної на курс лікування загальної дози, яку вводять окремими ін'єкціями в центральну і бічні верхні частини ураженого литкового м'яза. При геміплегії початкова рекомендована доза онаботулотоксину становить 4 ОД/кг маси тіла в уражену кінцівку, при диплегії – 6 ОД/кг маси тіла, розділена між ураженими кінцівками. Максимальна загальна доза онаботулотоксину становить 6 ОД/кг маси тіла, а ЛЗ вводять із 3-місячним інтервалом (чотири рази на рік) [15].

Вартість лікарських засобів була отримана з Реєстру оптово-відпускних цін МОЗ України від 16. 04. 2021 р. [18].

Усі вхідні дані, необхідні для проведення аналізу витрат, подано в табл. 2.

За даними наказу МОЗ України від 13. 09. 2013 р. № 802 «Про затвердження Критеріїв оцінки фізичного розвитку дітей шкільного віку», маса тіла дитини у віці від 2 до 17 років знаходиться в діапазоні від 10 до 50 кг. З огляду на це було запропоновано провести аналіз витрат при використанні аботулотоксину 300 ОД, аботулотоксину 500 ОД та онаботулотоксину 100 ОД на прикладі модельної когорти в 500 дітей при варіюванні ваги дитини у вказаному діапазоні, та визначити найменш витратну терапію при лікуванні як геміплегії, так і диплегії для дітей у різних вагових категоріях.

Т а б л и ц я 2

### Вхідні дані для аналізу витрат на ботулінотерапію фокальної спастичності при ДЦП

Назва ЛЗ	Аботуло-токсин А	Аботуло-токсин А	Онаботуло-токсин А
Дозування, ОД	300	500	100
Оптово-відпускна ціна за 1 флакон, грн.	4 300 Наказ МОЗ від 24. 02. 2021 № 334	6 450 Наказ МОЗ від 12. 07. 2019 №1605	4 284 Наказ МОЗ від 23. 07. 2020 № 1671
Рекомендована доза для хворих на ДЦП при геміплегії (ОД/кг маси тіла)	5–15		4
Рекомендована доза для хворих на ДЦП при диплегії (ОД/кг маси тіла)	10–30		6
Кратність введення на рік	2	2	2–4
Кількість дітей	100	100	100



## Результати дослідження та обговорення

Варіабельність рекомендованої дози абоботулотоксину потребувала проведення аналізу різних сценаріїв його застосування. Перший граничний сценарій представляв використання мінімальних доз абоботулотоксину – 5 ОД/кг для лікування геміплегії та 10 ОД/кг для лікування диплегії (сценарій 1). Аналіз витрат в різних вагових категоріях модельної когорти дітей показав, що найменш витратним буде використання абоботулотоксину 300 ОД незалежно від ваги дитини (рис. 1.1).

Іншою виявилась картина при аналізі ботулінотерапії диплегії. Було визначено рентабельність застосування абоботулотоксину 500 ОД у ваговій категорії від 31 до 50 кг, що пояснювалось необхідністю введення більших доз, та відповідно менших витрат ЛЗ (рис. 1.2).

Якщо онаботулінотоксин А 100 ОД застосовувати 2 рази на рік у дозуванні для обох, як у сценарії 1, то абоботулотоксин А 500 ОД матиме переваги у ваговій категорії 26 кг і більше (при геміплегії) і 17 кг і більше при диплегії (рис. 1.3 і 1.4.)

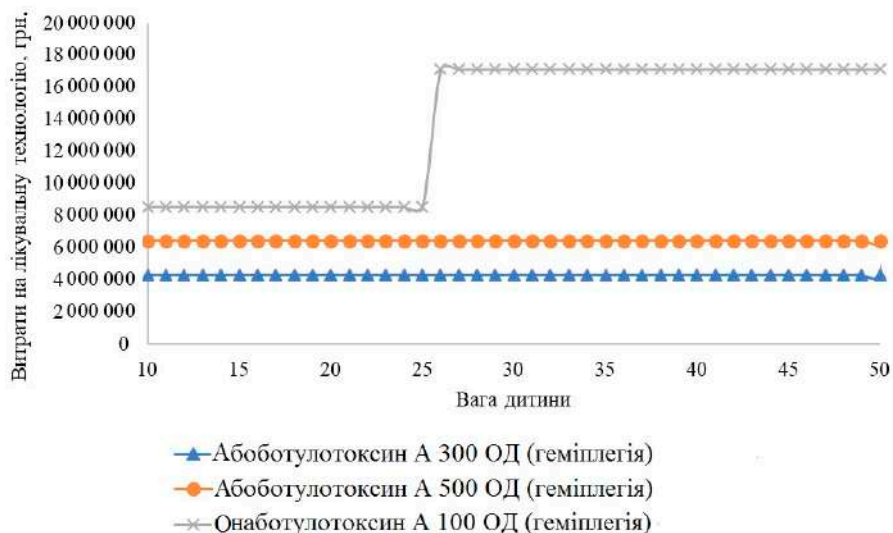


Рис. 1.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1)

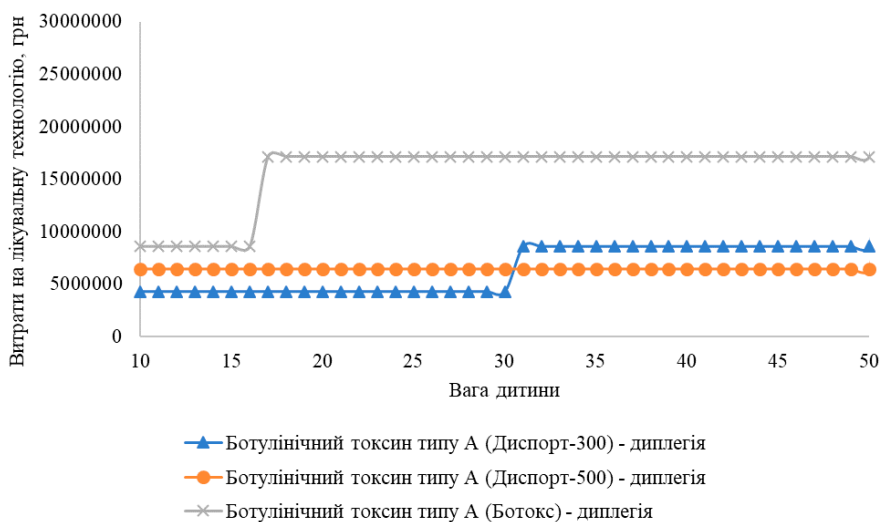


Рис. 1.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1)

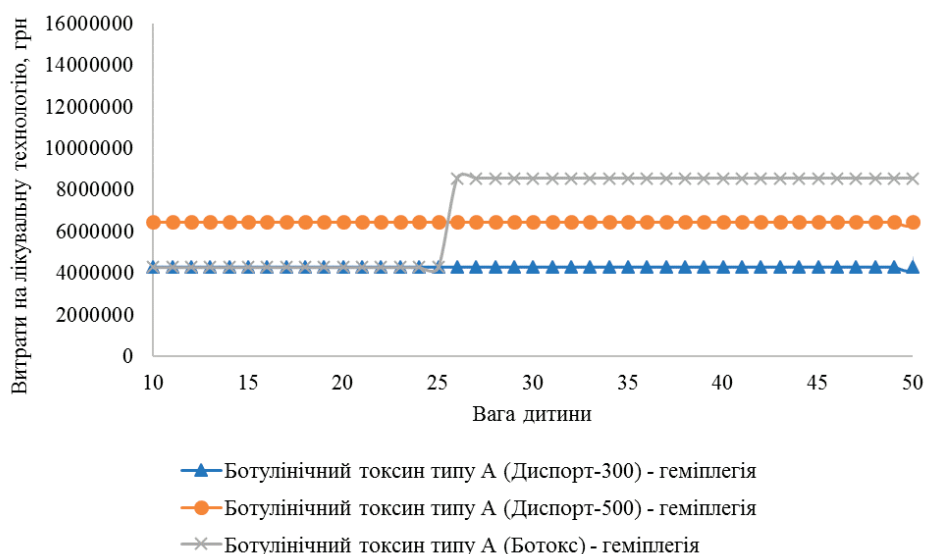


Рис. 1.3. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1, 5 ОД/кг)

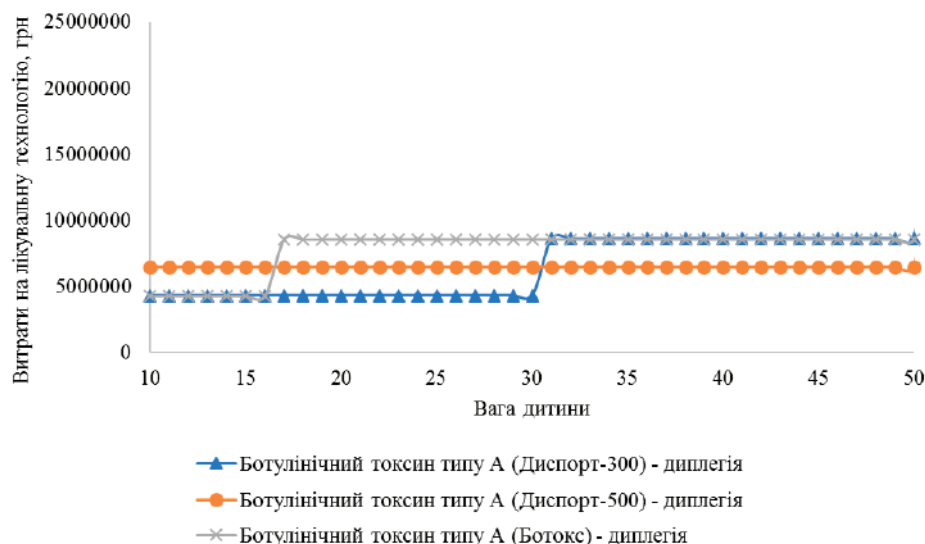


Рис. 1.4. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 1, 10 ОД/кг)

Для оцінки впливу на суми витрат збільшення дозування аботулотоксину до 15 ОД/кг для лікування геміплегії та до 30 ОД/кг для лікування диплегії було застосовано сценарій 2. Результати проведення сценарного аналізу показали, що навіть за умови збільшення дозування до максимальних рекомендованих доз застосування аботулотоксину буде раціональним вибором при лікуванні геміплегії, охоплюючи всі вагові групи. Раціональним буде застосування аботулотоксину 300 ОД у ваговій категорії 10–20 та 34–40 кг. Показано, що аботулотоксину 500 ОД буде найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 21–33 кг. Окрім того, було виявлено, що для дітей вагової категорії від 41 до 50 кг витрати при застосуванні аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були однаковими та меншими за витрати при лікуванні онаботулотоксином (рис. 2.1).

Подібними виявились результати аналізу витрат на лікування диплегії за другим сценарієм. Абоботулотоксин 300 ОД показав себе найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 17–20 кг. В інших вагових категоріях найменш витратним виявився абоботулотоксин 500 ОД, при чому індиферентною до застосування абоботулотоксину 300 ОД чи абоботулотоксину 500 ОД виявилась вагова категорія 22–30 кг (рис. 2.2). У цілому показовим виявилось також те, що онаботулотоксин був більш витратним у будь-якій ваговій категорії при лікуванні як гемі- так й диплегії.

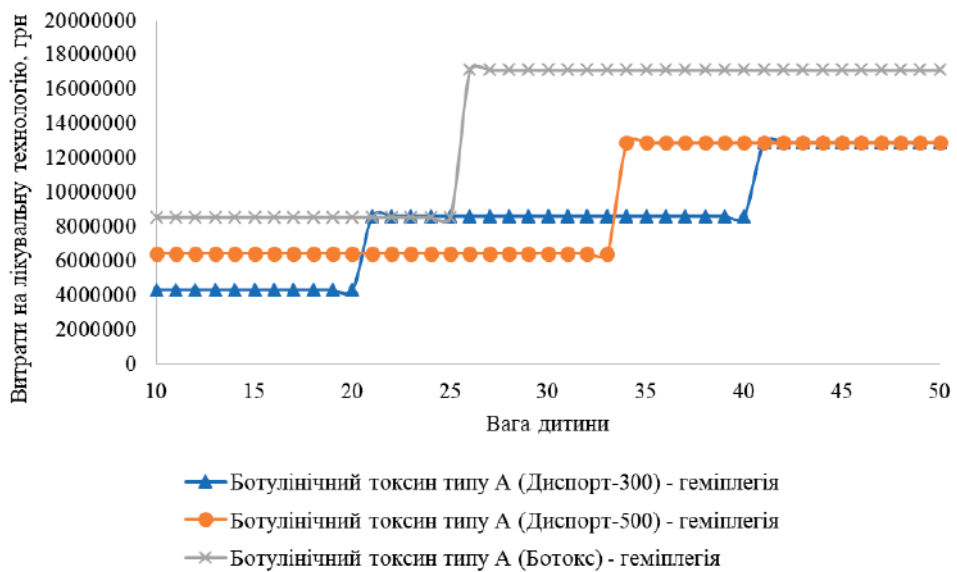


Рис. 2.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 15 ОД/кг)

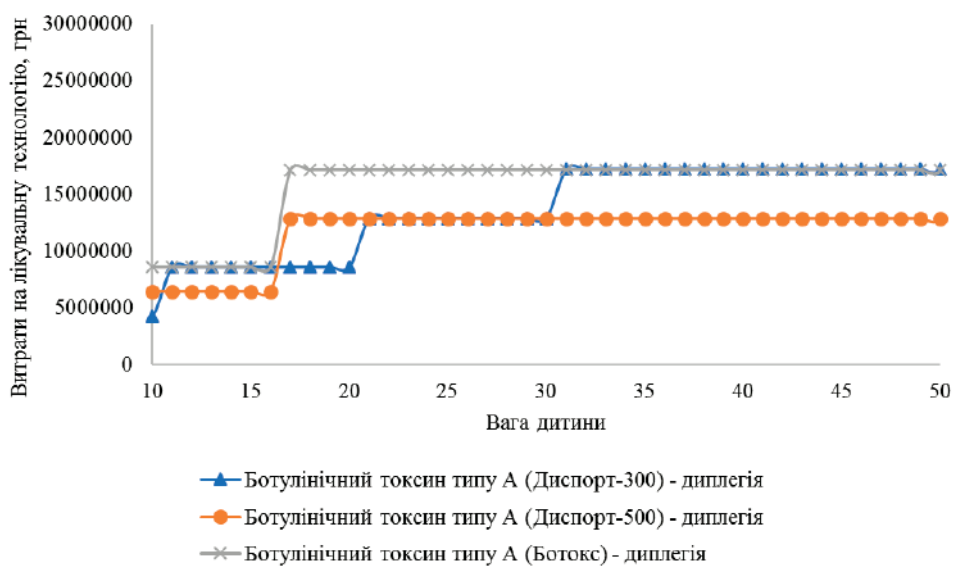


Рис. 2.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 30 ОД/кг)

Обмеженням цього дослідження є те, що онаботулотоксин А використовували в розрахунках кожні три місяці (або 4 рази на рік) згідно з інструкцією для застосування. Однак в інструкції зазначено, що для дітей з фокальною спастичністю при ДЦП слід підбирати дозу, яка дасть змогу робити перерви між ін'єкціями тривалістю не

менше 6 місяців (2 рази на рік). При цьому можливого сценарії (дозування аботулотоксину А до 15 ОД/кг для лікування геміплегії і до 30 ОД/кг для лікування диплегії) домінування технології застосування аботулотоксину А 500 ОД буде спостерігатися лише при лікуванні геміплегії у ваговій категорії від 26 до 33 кг (рис. 2.3, 2.4)

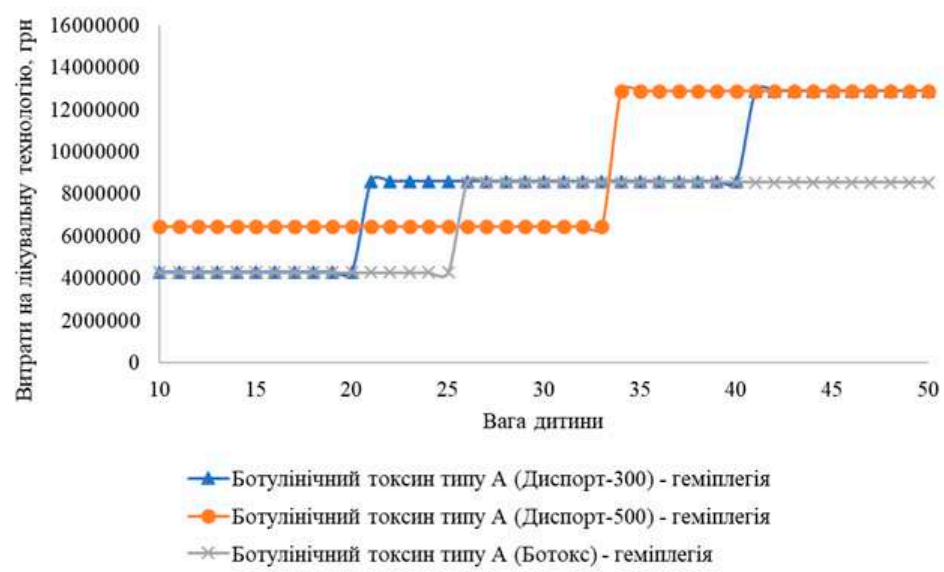


Рис. 2.3. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 15 ОД/кг)

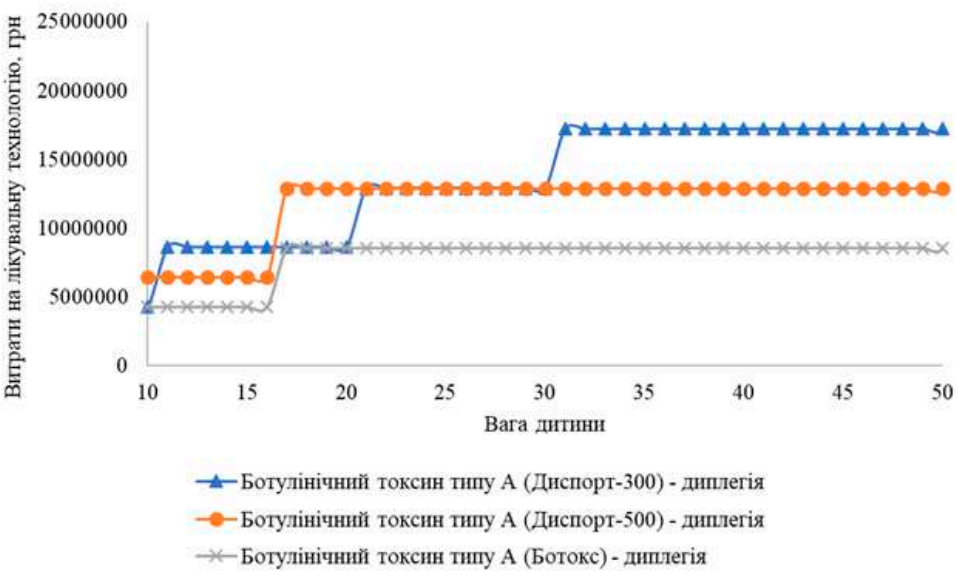


Рис. 2.4. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 2, 30 ОД/кг)

Сценарій 3 – для середніх доз аботулотоксину А (10 ОД для геміплегії та 20 ОД для диплегії) для розрахунків і використання онаботулінотоксину А двічі на рік: аботулотоксин А 500 ОД матиме переваги у ваговій категорії 26 кг і більше (при геміплегії) і 18–25 кг при диплегії. (рис. 3.1 і 3.2).

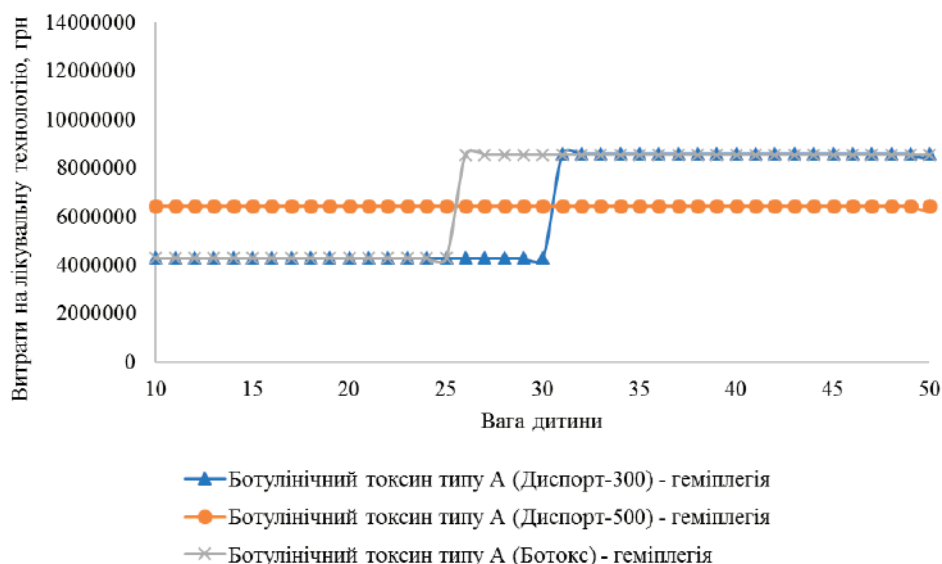


Рис. 3.1. Витрати на ботулінотерапію геміплегії залежно від ваги дитини (сценарій 3, 10 ОД/кг)

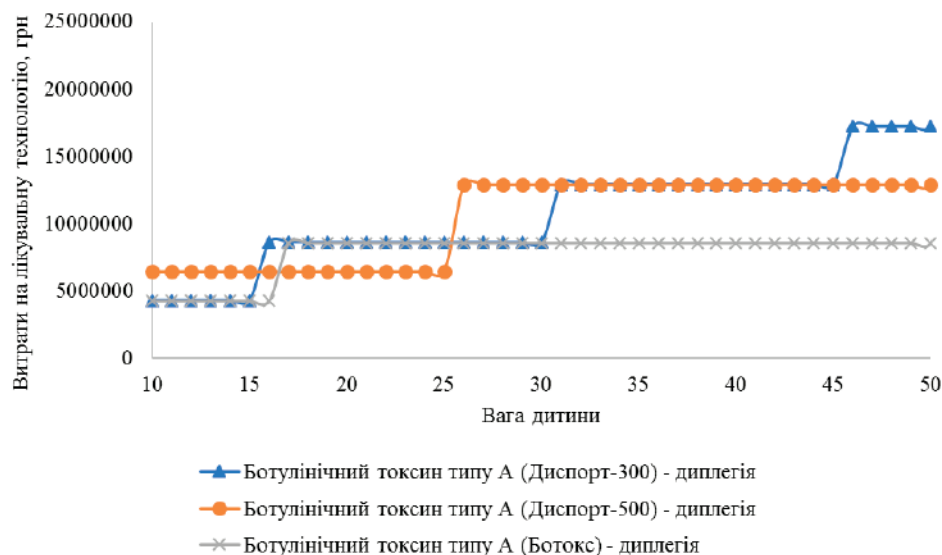


Рис. 3.2. Витрати на ботулінотерапію диплегії залежно від ваги дитини (сценарій 3, 20 ОД/кг)

Така можлива невизначеність у дозуванні та кратності введення на рік дає підстави до збору додаткової інформації щодо застосування обох порівнюваних ЛЗ у реальній клінічній практиці та визначає актуальність подальших фармакоекономічних досліджень.

## Висновки

1. Вперше проведено фармакоекономічний аналіз «мінімізація витрат» на ботулінотерапію фокальної спастичності при ДЦП з урахуванням груп дітей із різними ваговими категоріями та можливої варіабельності рекомендованих доз аботулотоксину А з огляду на переваги його клінічного застосування при симптоматичному лікуванні геміплегії та диплегії.



Моделювання витрат на когорту дітей з урахуванням дозування для різних вагових категорій показало, що прийом препарату Абоботулотоксин по 500 ОД буде найменш витратною схемою для дітей у ваговій категорії 21–33 кг при дозуванні 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії; Абоботулотоксин А по 300 ОД найбільш раціонально застосувати для дітей у вагових категоріях 10–20 кг та 34–40 кг із дозуванням 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії та у ваговій категорії 17–20 кг із дозуванням 30 ОД/кг у разі лікування диплегії.

2. Виявлено групи дітей залежно від вагової категорії, для яких витрати при застосуванні аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були рівними та меншими за витрати у разі лікування онаботулотоксином.

3. Встановлено, що варіабельність у дозуванні та кратності введення на рік онаботулотоксину вказує на актуальність та необхідність збору реальних даних щодо ефективності у клінічній практиці. Перспективним є проведення подальших фармакоекономічних досліджень ЛЗ для лікування фокальної спастичності у дітей із ДЦП для визначення економічно ефективних препаратів та їх включення у бюджетну програму.

### *Конфлікт інтересів*

Автори заявили про такі потенційні конфлікти інтересів щодо дослідження, авторства та/або публікації цієї статті: С. О. Соловйов та О. В. Назар є науковими консультантами, а М. В. Лелека – співробітником ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ».

### *Інформація про фінансування*

Статтю підготовлено та видано за підтримки ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ».

### **Список використаної літератури**

1. Cerebral Palsy: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – 2019, November 18. – URL: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research>
2. Surveillance report 2016 – Spasticity in under 19s: management (2012) NICE guideline CG145. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016, Nov 24. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551823/>
3. Spasticity in under 19s: management. Clinical guideline [CG145] Published: 25 July 2012. Last updated: 29 November 2016. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145>
4. Адаптовані клінічні настанови «Церебральний параліч та інші органічні ураження головного мозку у дітей, які супроводжуються руховими порушеннями» (оновлений 2018 р.). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_286\\_akn\\_tserpar\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286_akn_tserpar_dity.pdf)
5. Heinen F., Desloovere K., Schroeder A. S. et al. The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // Eur. J. Paediatr. Neurol. – 2010. – V. 14, N 1. – P. 45–66.
6. Management of Cerebral Palsy In Children: A Guide For Allied Health Professionals. – 2018. – URL: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018\\_006.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf)
7. Delgado M. R., Hirtz D., Aisen M. et al. Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // Neurology. – 2010. – V. 74, N 4. – P. 336–343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>
8. Наказ МОЗ України від 28.12.2011 N 994 «Про затвердження розподілу лікарських засобів для лікування дітей, хворих на дитячий церебральний параліч, закуплених у централізованому порядку за кошти Державного бюджету України на 2011 рік». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0994282-11#Text>
9. Tapias G., García-Romero M., Crespo Palomo C., Cuesta M. et al. Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study // Farmacia Hospitalaria. – 2016. – V. 40, N 5. – P. 412–426. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10429>
10. Peng Chen Z., Morris J. G., Rodriguez R. L., Shukla A. W. et al. Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins // Toxins (Basel). – 2012. – V. 4. – P. 1196–1222. <https://doi.org/10.3390/toxins4111196>
11. Заліська О. М., Стасів Х.-О. Я. Науково-методичне обґрунтування та використання методології «Угоди керованого доступу» для інноваційних лікарських засобів у системі оцінки медичних технологій в Україні // Фармац. журн. – 2019. – № 4. – С. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>
12. Національний перелік основних лікарських засобів (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2017 р. № 1081). – URL: [https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic\\_dodatok\\_web.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf)

13. Наказ МОЗ України № 2 від 04. 01. 2021. Про затвердження номенклатури лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуватимуться за напрямками використання бюджетних коштів у 2021 році за бюджетною програмою КПКВК 2301400 «Забезпечення медичних заходів окремих державних програм та комплексних заходів програмного характеру». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012021--2-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprijamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2021-roci-za-bjudzhetnoju-programoju>

14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ДИСПОРТ®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BFB0613349CB199BC225863E003FBE14>, <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=CC7D760C0B1340F4C225863E003F9F9C>

15. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БОТОКС®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=15760D63882CA605C22586BF0027F247>

16. *Metaxiotis D. M. D., Siebel A. P. T., Doederlein L. M. D.* Repeated Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Spastic Equinus Foot, *Clinical Orthopaedics and Related Research*: January 2002. – V. 394, Issue. – P. 177–185.

17. *Tilton A., Russman B., Aydin R. et al.* Abobotulinumtoxin A (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy // *J. Child. Neurol.* – 2017. – V. 32, N 5. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1177/0883073816686910>. PMID: 28068857. PMCID: PMC5405835

18. Rejestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby. – Available from: [https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn\\_968\\_18\\_05\\_2021\\_dod\\_2.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn_968_18_05_2021_dod_2.pdf)

## References

1. Cerebral Palsy: Hope Through Research. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – 2019, November 18. – URL: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Hope-Through-Research/Cerebral-Palsy-Hope-Through-Research>

2. Surveillance report 2016 – Spasticity in under 19s: management (2012) NICE guideline CG145. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). – 2016, Nov 24. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551823/>

3. Spasticity in under 19s: management. Clinical guideline [CG145] Published: 25 July 2012. Last updated: 29 November 2016. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg145>

4. Adaptovani klinichni nastanovy «Tserebralnyi paralich ta inshi orhanichni urazhennia holovnoho mozku u ditei, yaki suprovodzhuiutsia rukhovymy porushenniamy» (onovlenyi 2018 r.). – URL: [https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013\\_286\\_akn\\_tserpar\\_dity.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_286_akn_tserpar_dity.pdf)

5. *Heinen F., Desloovere K., Schroeder A. S. et al.* The updated European Consensus 2009 on the use of Botulinum toxin for children with cerebral palsy // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2010. – V. 14, N 1. – P. 45–66.

6. Management of Cerebral Palsy In Children: A Guide For Allied Health Professionals. – 2018. – URL: [https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018\\_006.pdf](https://www1.health.nsw.gov.au/pds/ActivePDSDocuments/GL2018_006.pdf)

7. *Delgado M. R., Hirtz D., Aisen M. et al.* Practice parameter: pharmacologic treatment of spasticity in children and adolescents with cerebral palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society // *Neurology.* – 2010. – V. 74, N 4. – P. 336–343. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd2f>

8. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 28. 12. 2011 N 994 «Pro zatverdzhennya rozpodilu likars'kykh zasobiv dlya likuvannya ditei, khvorykh na dytyachyy tserebral'nyy paralich, zahal'nykh v tsentralizovanomu porядku za koshty Derzhavnogo byudzhetu Ukrayiny na 2011 rik». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0994282-11#Text>

9. *Tapias G., García-Romero M., Crespo Palomo C., Cuesta M. et al.* Cost-minimization analysis in the treatment of spasticity in children with cerebral palsy with botulinum toxin type A: an observational, longitudinal, retrospective study // *Farmacia Hospitalaria.* – 2016. – V. 40, N 5. – P. 412–426. <https://doi.org/10.7399/fh.2016.40.5.10429>

10. *Peng Chen Z., Morris J. G., Rodriguez R. L., Shukla A. W. et al.* Emerging Opportunities for Serotypes of Botulinum Neurotoxins // *Toxins (Basel).* – 2012. – V. 4. – P. 1196–1222. <https://doi.org/10.3390/toxins4111196>

11. *Zaliska O. M., Stasiv Kh.-O. Y.* Naukovo-metodychne obhruntuvannya ta vykorystannya metodolohiyi «Uhody kerovanoho dostupu» dlya innovatsiynykh likars'kykh zasobiv u systemi otsinky medychnykh tekhnolohiy v Ukrayini // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 4. – S. 32–40. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>

12. Natsional'nyy perelik osnovnykh likars'kykh zasobiv (u redaktsiyi postanovy Kabinetu Ministriv Ukrayiny vid 13 hrudnya 2017 r. № 1081). – URL: [https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic\\_dodatok\\_web.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/0/3799-nacperelic_dodatok_web.pdf)

13. Nakaz MOZ Ukrayiny № 2 vid 04. 01. 2021. Pro zatverdzhennya nomenklatury likars'kykh zasobiv, medychnykh vyrobnykiv ta dopomizhnykh zasobiv do nykh, shcho zakupovuyut' za napryamamy vykorystannya byudzhethnykh koshtiv u 2021 rotsi za byudzhethnoyu prohramoyu KPKVK 2301400 «Zabezpechennya medychnykh zakhodiv okremykh derzhavnykh prohram ta kompleksnykh zakhodiv prohramnoho kharakteru». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-04012021--2-pro-zatverdzhennja-nomenklaturi-likarskih-zasobiv-medichnih-virobiv-ta-dopomizhnih-zasobiv-do-nih-scho-zakupovuvatimutsja-za-naprijamami-vikoristannja-bjudzhetnih-koshtiv-u--2021-roci-za-bjudzhetnoju-programoju>

14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу DYSPORT®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=BFB0613349CB199BC225863E003FBE14>, <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&style=CC7D760C0B1340F4C225863E003F9F9C>

15. Instruktsiya dlia medychnoho zastosuvannia likarskoho zasobu BOTOKS®. – URL: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlz1?opendocument&stype=15760D63882CA605C22586BF0027F247>

16. Metaxiotis D. M. D., Siebel A. P. T., Doederlein L. M. D. Repeated Botulinum Toxin A Injections in the Treatment of Spastic Equinus Foot, *Clinical Orthopaedics and Related Research*: January 2002. – V. 394, Issue. – P. 177–185.

17. Tilton A., Russman B., Aydin R. et al. Abobotulinumtoxin A (Dysport®) Improves Function According to Goal Attainment in Children With Dynamic Equinus Due to Cerebral Palsy // *J. Child. Neurol.* – 2017. – V. 32, N 5. – P. 482–487. <https://doi.org/10.1177/0883073816686910>. PMID: 28068857. PMCID: PMC5405835

18. Reyestr optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby. – URL: [https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn\\_968\\_18\\_05\\_2021\\_dod\\_2.pdf](https://moz.gov.ua/uploads/6/30633-dn_968_18_05_2021_dod_2.pdf)

Надійшла до редакції 12 червня 2021 р.

Прийнято до друку 25 листопада 2021 р.

С. О. Соловйов<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

О. В. Назар<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

М. В. Лелека<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

<sup>1</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup> Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», м. Київ

<sup>3</sup> ТОВ «ІПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВІСІЗ», м. Київ

## АНАЛІЗ ВИТРАТ НА БОТУЛІНОТЕРАПІЮ СПАСТИЧНИХ ФОРМ ДИТЯЧОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛІЧУ В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** дитячий церебральний параліч, ботулінотерапія, мінімізація витрат

### А Н О Т А Ц І Я

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) уособлює групу порушень механізмів розвитку рухів і положення тіла, що спричинюють обмеження активності, внаслідок непрогресуючих уражень головного мозку, що розвивається, плода або дитини. Поряд із руховою реабілітацією, застосування ботулотоксину типу А (БоНТ-А) вважають одним з основних методів лікування вибору при фокальних спастичних та дистонічних синдромах незалежно від їх етіології. На часі в Україні відсутні дослідження щодо аналізу витрат на використання лікарських засобів на основі БоНТ-А з урахуванням рекомендованої дози та кратності введення.

Мета роботи – виконання аналізу мінімізації витрат на ботулінотерапію спастичних форм ДЦП у пацієнтів віком від двох років і старше.

Дозування та кратність введення на рік аботулотоксину та онаботулотоксину для лікування динамічної сквінусної деформації стопи, спричиненої фокальною спастичністю внаслідок ДЦП, у дітей віком від двох років були одержані з інструкцій до використання. Вартість аботулотоксину та онаботулотоксину була отримана з Реєстру оптово-відпускних цін МОЗ України.

Аналіз витрат для модельної когорти дітей у різних вагових категоріях показав, що аботулотоксин 500 ОД буде найменш витратною лікувальною технологією у ваговій категорії 21–33 кг при дозуванні 15 ОД/кг у разі лікування геміплегії. Аботулотоксин 300 ОД найбільш раціонально застосувати у вагових категоріях 10–20 кг та 34–40 кг із дозуванням 15 ОД/кг при лікуванні геміплегії та у ваговій категорії 17–20 кг із дозуванням 30 ОД/кг при лікуванні диплегії. Виявлено вагові категорії, в яких витрати у разі застосування аботулотоксину 300 ОД та аботулотоксину 500 ОД були рівними та меншими за витрати при лікуванні онаботулотоксином.

У дослідженні вперше було здійснено аналіз мінімізації витрат на ботулінотерапію, в результаті якого було визначено переваги застосування аботулотоксину при симптоматичному лікуванні геміплегії та диплегії у разі ДЦП у фокусі різних вагових груп дітей. Можлива варіабельність у дозуванні та кратності введення на рік онаботулотоксину вказує на актуальність збору додаткової інформації щодо застосування в реальній клінічній практиці та подальших фармакоекономічних досліджень.

С. А. Соловьев<sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

О. В. Назар<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

М. В. Лелека<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

<sup>1</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П. Л. Шупика, г. Киев

<sup>2</sup> Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», г. Киев

<sup>3</sup> ООО «ИПСЕН ЮКРЕЙН СЕРВИСИЗ», г. Киев

## АНАЛІЗ ЗАТРАТ НА БОТУЛІНОТЕРАПІЮ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, ботулинотерапия, минимизация затрат

### А Н Н О Т А Ц И Я

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет группу нарушений механизмов развития движений и положения тела, вызывающих ограничения активности, которые являются следствием непрогрессирующего поражения головного мозга развивающегося плода или ребенка. Наряду с опорно-двигательной реабилитацией применение ботулотоксина типа А (БоНТ-А) считают одним из

основных методов лечения выбора при фокальных спастических и дистонических синдромах независимо от их этиологии. Сегодня в Украине отсутствуют исследования по анализу затрат на использование лекарственных средств на основе БонТ-А с учетом рекомендуемой дозы и кратности введения.

Целью работы было проведение анализа минимизации затрат на ботулинотерапию спастических форм ДЦП у пациентов в возрасте от двух лет и старше.

Дозировка и кратность введения в год абоботулотоксина и онаботулотоксина для лечения динамической эквинусной деформации стопы, вызванной фокальной спастичностью вследствие ДЦП, в возрасте от двух лет были получены из инструкций к использованию. Стоимость абоботулотоксина и онаботулотоксина были получены из Реестра оптово-отпускных цен МЗ Украины.

Анализ затрат для модельной когорты детей в разных весовых категориях показал, что абоботулотоксина 500 ЕД будет наименее затратной лечебной технологии в весовой категории 21–33 кг при дозировке 15 ЕД/кг при лечении гемиплегии. Абоботулотоксин 300 ЕД наиболее рационально применить в весовых категориях 10–20 кг и 34–40 кг с дозировкой 15 ЕД/кг при лечении гемиплегии и в весовой категории 17–20 кг с дозировкой 30 ЕД/кг при лечении диплегии. Выявлены весовые категории, в которых затраты при применении абоботулотоксина 300 ЕД и абоботулотоксина 500 ЕД были равными и меньше затрат при лечении онаботулотоксином.

В исследовании впервые был проведен анализ минимизации затрат на ботулинотерапию, в результате которого были определены преимущества применения абоботулотоксина при симптоматическом лечении гемиплегии и диплегии при ДЦП в фокусе различных весовых групп детей. Возможная вариабельность в дозировке и кратности введения в год онаботулотоксина указывает на актуальность сбора дополнительной информации по применению в реальной клинической практике и дальнейших фармакоэкономических исследований.

S. O. Soloviov <sup>1,2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2681-7417>),

O. V. Nazar <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-2871-4142>),

M. V. Leleka <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7364-6514>)

<sup>1</sup> Shupyk National Healthcare university of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> National Technical University of Ukraine «Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute», Kyiv

<sup>3</sup> LLC «IPSEN UKRAINE SERVICES», Kyiv

#### COST ANALYSIS OF BOTULINUM THERAPY OF SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY IN UKRAINE

**Key words:** cerebral palsy, botulinum therapy, cost minimization

#### A B S T R A C T

Cerebral palsy (CP) represents a group of disorders of the mechanisms of movement and body position, causing limitations of activity, which are caused by non-progressive damage to the developing brain, fetus or child. About 80% of cases are spastic forms of cerebral palsy. Along with motor rehabilitation, the use of botulinum toxin type A (BoNT-A) is considered one of the main methods of treatment of choice for focal spastic and dystonic syndromes, regardless of their etiology. At present, there are no studies in Ukraine on the analysis of the costs of using drugs based on BoNT-A, taking into account the recommended dose and frequency of administration.

The aim of the work. Carrying out an analysis of minimizing the cost of botulinum therapy for spastic forms of cerebral palsy in patients aged two years and older.

The annual dosage and frequency of administration of abobotulotoxin and onabotulotoxin for the treatment of dynamic equinus deformity of the foot caused by focal spasticity due to cerebral palsy in children over two years of age were obtained from the instructions for use. The cost of abobotulotoxin and onabotulotoxin was obtained from the Register of Wholesale Prices of the Ministry of Health of Ukraine.

Cost analysis for a model cohort of children in different weight categories showed that abobotulotoxin 500 U will be the least expensive treatment technology in the weight category of 21–33 kg at a dosage of 15 U/kg in the treatment of hemiplegia. Abobotulotoxin 300 U is most rationally used in weight categories 10–20 kg and 34–40 kg with a dosage of 15 U/kg in the treatment of hemiplegia and in the weight category 17–20 kg with a dosage of 30 U/kg in the treatment of diplegia. Weight categories were identified in which the costs of using abobotulotoxin 300 U and abobotulotoxin 500 U were equal to and less than the costs of onabotulotoxin treatment.

The study was the first to analyze the cost of botulinum therapy, which identified the benefits of abobotulotoxin in the symptomatic treatment of hemiplegia and diplegia in cerebral palsy in the focus of different weight groups of children. Possible variability in the dosage and frequency of administration of onabotulotoxin per year indicates the relevance of collecting additional information on the application in real clinical practice and further pharmacoeconomic studies.

*Електронна адреса для листування з авторами: [solovuyov.ntape@gmail.com](mailto:solovuyov.ntape@gmail.com)*

*(Соловійов С. О.)*



Yu. S. MASLII (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8968-0262>),

C. V. KRIVAYA (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5311-0228>),

I. V. KOVALEVSKA (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5610-8334>),

O. A. RUBAN (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2456-8210>),

O. O. LIAPUNOVA (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

## **STUDY OF PHYSICOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF CALCIUM HYDROXYAPATITE «KALIDENT POWDER 100» IN THE DEVELOPMENT OF DENTAL MEDICINE**

**Key words:** calcium hydroxyapatite, dispersion medium, crystallographic characteristics, wettability, laser diffraction

Ю. С. МАСЛІЙ (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8968-0262>), канд. фарм. наук, доцент,

К. В. КРИВА (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5311-0228>),

І. В. КОВАЛЕВСЬКА (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0001-5610-8334>), д-р фарм. наук, доцент,

О. А. РУБАН (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-2456-8210>), д-р фарм. наук, проф.,

О. О. ЛЯПУНОВА (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-4760-7024>), канд. фарм. наук, доцент

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

## **ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГІДРОКСИПАТИТУ КАЛЬЦІЮ «KALIDENT POWDER 100» ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

**Ключові слова:** гідроксиапатит кальцію, дисперсійне середовище, кристалографічні характеристики, змочуваність, лазерна дифракція

Despite the development of the dental industry, the prevalence of diseases of the hard tissues of the teeth does not decrease but increases at a progressive rate [1, 2]. In recent years, an extremely common phenomenon that accompanies many dental diseases is dental hypersensitivity or hyperesthesia, which is manifested by pain, discomfort and leads to deterioration of the patient's quality of life [3, 4]. In many respects, this situation is connected with both the lack of preventive measures and the lack of professional medicinal products that can effectively protect teeth from the aggressive effects of external factors.

In the case of treatment of dental hyperesthesia, patients usually use gels, varnishes, mouth rinses, toothpastes, reducing the volume of dentin micropores by increasing the mineralization of hard tissues or of special sealants for closing dentinal tubules [5–8]. The main components of remineralizing mixtures are most commonly various compounds of calcium, phosphorus, and fluorine [9, 10].

Unfortunately, the use of fluorine does not give a permanent effect, which requires the repetition of courses. The latter circumstance increases the risk of intoxication with fluorine compounds, which can lead to darkening of tooth enamel and pathology of the skeletal and central nervous systems [11]. Therefore, the use of medicinal products with fluorine is not recommended for children and pregnant women. It is also known that the increased content of fluorine in the body can lead to fluorosis – a chronic disease that affects mainly tooth enamel [12, 13].

An effective alternative to fluorine and a widely known and used calcium phosphate material in dental practice is hydroxyapatite, which is considered a crystal-chemical analog of the mineral component of human skeletal tissues (including teeth) and is a safe, biocompatible, and biodegradable material [14–16].

However, many compounds that are part of dental drugs are not able to provide a stable therapeutic and prevention effect due to their low penetration into the hard tissues of the tooth. Reducing the size of hydroxyapatite to nano- and microstructured systems has significantly increased the activity of this substance due to its ability to penetrate into microscopic spaces



between enamel prisms, seal dentinal tubules, integrate into the crystal lattice, and promote the formation of hydroxyapatite crystals of tooth enamel [9, 10, 16]. Accordingly, due to this, the enamel surface is densified and restored and the sensitivity of the teeth is reduced.

In addition, some of the above dosage forms (e. g., gels, pastes, rinses) are characterized by low bioavailability due to their rapid dilution by saliva. Therefore, to ensure the effect, they must be taken often and for a long time. Since most patients are tuned for instant and long-term result, a rational dosage form for the treatment of hyperesthesia is a dental medicinal film, which is characterized by good adhesion and prolonged effect [17–19].

Given the above, the subject of our research was the development of dental medicinal films with micronized calcium hydroxyapatite under the trade name “Kalident Powder 100” (Kalichem, Italy) for the treatment of dental hyperesthesia and caries prevention. According to the literature, hydroxyapatite is a sparingly soluble substance, therefore **the purpose** of our work was the justification of the optimal method of its introduction into the dental film.

## Materials and methods

The objects of the study were:

– calcium hydroxyapatite under the trade name «Kalident Powder 100» (Kalichem, Italy);

– dispersion medium: purified water, ethyl alcohol 96%, polysorbate 80, glycerol, polyethylene oxide-400 (PEO-400), propylene glycol (PG), sunflower oil, vaseline oil.

Studies of physicochemical characteristics were performed both for the substance «Kalident Powder 100» separately and for mixtures of calcium hydroxyapatite with a mono-solvent and their combinations (in a ratio of 1:1).

In order to predict the behavior of the substance particles in different dispersion medium, the following physicochemical characteristics were determined: disperse and diffraction analysis of particle size distribution, morphological description, linear dimensions, shape factor ( $k$ ), volume coefficient ( $a_v$ ), Martin ( $D_m$ ) and Ferret ( $D_f$ ) diameters, wettability [20, 21].

Determination of crystallographic characteristics of «Kalident Powder 100» powder particles was performed by optical microscopy [20] using a microscope Konus Academy (Italy), equipped with a camera DLT-Cam Basic 2MP, and a microscope with an eyepiece-micrometer Krüss MBL-2100 (Germany). The obtained images were processed using DLT-Cam Viewer software.

The shape factor was calculated by formula (1):

$$k = \frac{W}{L}, \quad (1)$$

where  $W$  is the particle width;

$L$  is the particle length.

Particles are considered isodiametric if  $k$  is close to 1.

The volumetric particle shape factor is determined by formula (2):

$$a_v = \frac{0,455 \cdot \frac{h}{d_n}}{\sqrt{\frac{l}{d_n}}}, \quad (2)$$

where  $h$  is the particle thickness;

$l$  is the particle length;

$d_n$  is the projected particle diameter.

Depending on the obtained value of the volume coefficient, we can speak about the shape of the particle: if the index approaches 0.455 it is a sphere, 0.303 corresponds to a cube, 0.231 is a plate, 0.183 is a needle shape [22, 23].

To obtain photographs, the sample after thorough mixing was placed on a glass slide as a monolayer. Particle sizes were measured by observing individual fields of view. Particles were considered to be in the field of view if they were located on one of the halves of its boundaries. If particle sizes of the powder were presented in a wide range, the measurement of the crystallographic characteristics of the samples was performed at different magnifications, which is due to insufficient depth of field of the microscope lens and, accordingly, the inability to obtain a quality image. The number of measured particles (when using one magnification) or their estimated number (when using two or three magnifications) must be at least 625.

The particle size distribution of «Kalident Powder 100» was determined by laser diffraction on a Shimadzu SALD-2201 laser diffraction analyzer (Japan) using WingSALD-II software, version 2.1.0. To do this, 20 mg of the substance was placed in a 100 ml volumetric flask, added 50 ml of dispersion medium and mixed thoroughly until complete wetting of the substance. The obtained dispersion was homogenized using an ultrasonic bath with a power of 50–100 W for 3–5 min, after which the volume of the dispersion was adjusted to the mark, shaken thoroughly, and immediately sampled for measurement [24, 25].

The wettability of the substance «Kalident Powder 100» was determined by direct measurement of the angle of contact ( $\Theta$ ) of a stationary drop of a certain liquid with a solid surface [20]. Calcium hydroxyapatite powder was slightly compressed into a disk to form a flat surface. A drop of a suitable liquid of a certain volume (approximately 1  $\mu$ l) was placed on a powder disk and the angle of contact was directly measured using a protractor. Measurements of the wetting edge angle were performed immediately after contact of the liquid medium with the powder and after 15 sec. The time of complete wetting of the sample with the test liquid was also measured. The method of tangential determination was used to calculate the wetting angle in degrees [26].

The research results are presented as an average value. Statistical analysis was performed using Student's t-test. The value of  $p < 0.05$  was taken as the level of significance [20].

## Results and discussion

Given the poor solubility of «Kalident Powder 100» in aqueous and non-aqueous mediums [14, 27], it was decided to enter it to the composition of the developed dental drug by the type of suspension. Therefore, an important task was to study the particle size of the substance, as it will directly affect the surface area available for reaction with cells and the biological fluid of the oral cavity. The results of microscopic analysis of the substance «Kalident Powder 100» are shown in Fig. 1.

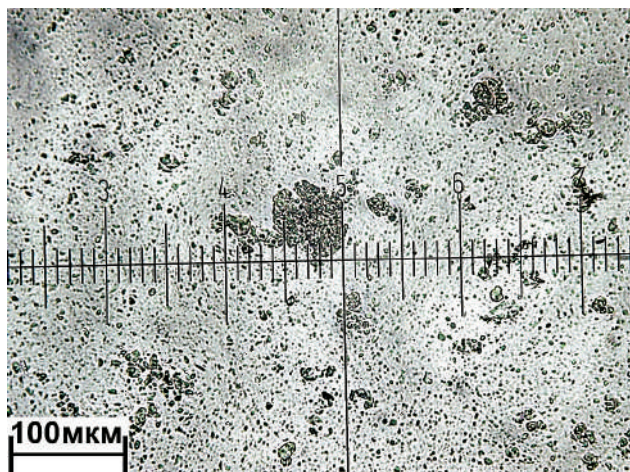
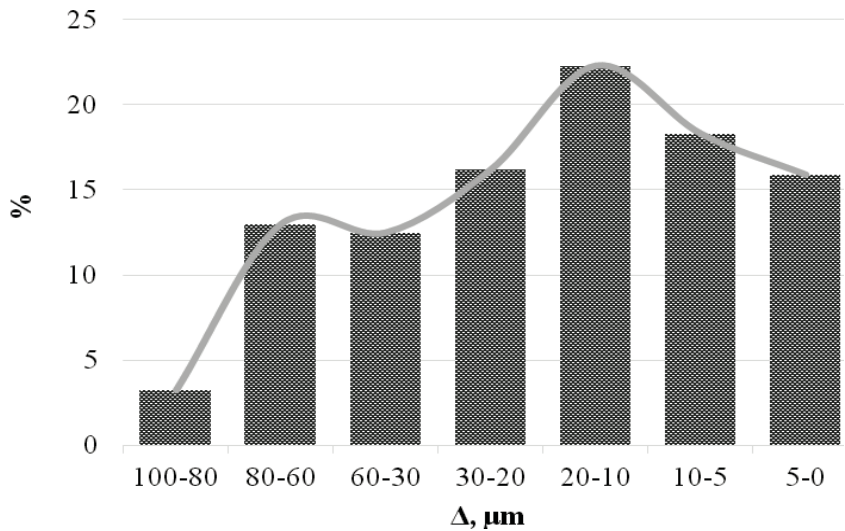


Fig. 1. Micrograph of the substance «Kalident Powder 100» (magnification  $\times 150$ )

The results obtained (Fig. 1) allow to conclude that «Kalident Powder 100» is a fine powder capable of agglomeration, as evidenced by the difference in the flow of light through the particles. Agglomerates are various in volume, their surface is inhomogeneous, porous; the linear size is in the range from 1 to 100  $\mu\text{m}$ .

According to the disperse analysis of particle size distribution (Fig. 2) it can be concluded that the substance of hydroxyapatite calcium is not subject to the law of standard normal distribution. There is no clear maximum in the diagram, there is a large area between the differential curve and the abscissa, which indicates the presence in the powder of an almost equal ratio of particles of all fractions. The results indicate its polydispersity and possible obtaining of dispersion with small particles.



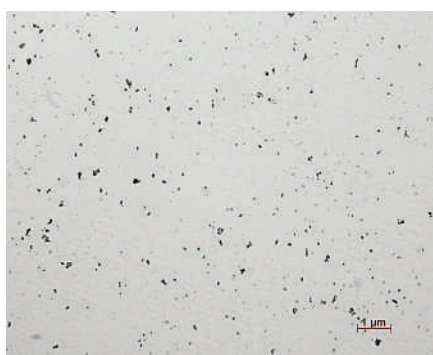
**Fig. 2. Differential particle distribution curve of «Kalident Powder 100» at microscopic examination**

The next step in our research was to determine the crystallographic characteristics of calcium hydroxyapatite with the addition of aqueous and non-aqueous liquids, which are approved for use in oral medicinal products.

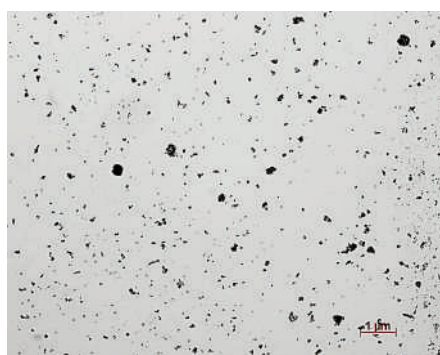
The first step was to study mixtures of «Kalident Powder 100» with a mono-solvent, prepared in a ratio of 1:1. The results are shown in Fig. 3.

As can be seen from the results (Fig. 3), the powder «Kalident Powder 100» in different mediums is able to divide the agglomerated particles into smaller ones, as evidenced by the change in their linear dimensions. The addition of mineral oil slightly changes the size of the agglomerates and the uniformity of distribution in the field of view. Under the influence of sunflower oil, there is limited wetting of hydroxyapatite particles with their coalescence. The sample of «Kalident Powder 100» with PG is a heterogeneous mixture with variations in the linear dimensions of agglomerated non-wetted particles from 10 to 1  $\mu\text{m}$ . The addition of solvents such as purified water, glycerol, ethanol 96%, PEO-400, polysorbate 80 promotes the formation of sols with a decrease in the linear particle size from 7 to 0.01  $\mu\text{m}$  and uniform distribution in the field of view of the microscope. In this case, the addition of polysorbate 80 promotes maximum wetting of the particles of calcium hydroxyapatite powder. Therefore, according to the degree of liquids influence on the homogeneity of the «Kalident Powder 100» particles distribution solvents can be differentiated as follows: glycerol > PEO-400 > polysorbate 80 > purified water > ethyl alcohol 96% > PG > sunflower oil > vaseline oil.





*a*



*b*



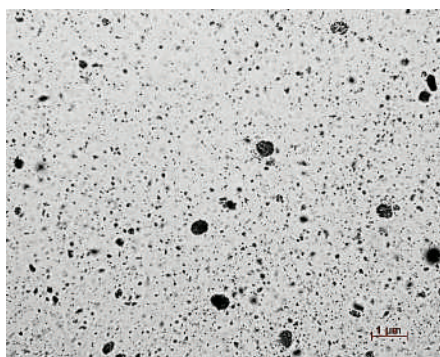
*c*



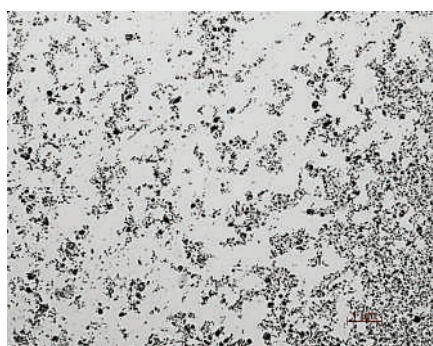
*d*



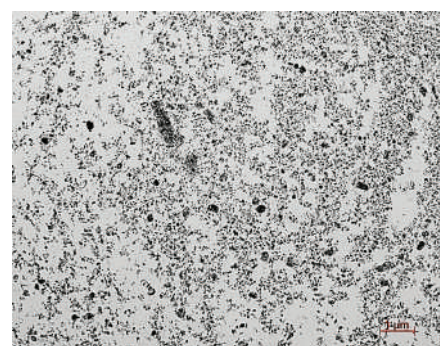
*e*



*f*



*g*



*h*

**Fig. 3. Micrographs of the substance «Kalident Powder 100» in different mediums:**  
*a* – purified water; *b* – ethanol 96%; *c* – polysorbate 80; *d* – glycerol;  
*e* – PEO-400; *f* – PG; *g* – sunflower oil; *h* – vaseline oil

The wettability of the powder is one of the parameters of the reduction degree of surface tension, dispersion, sedimentation, coagulation, and other surface phenomena [26]. In this regard, there is a need to assess this parameter when choosing the optimal dispersion medium. The wetting edge angle for all samples was determined by the fixed drop method. The results are shown in Table 1.

Table 1

Indicators of wetting angle ( $\Theta$ ) of the substance «Kalident Powder 100» with liquids of different nature

Liquid	Wetting angle ( $\Theta$ ), °		Full wetting time, sec
	Initial	15 sec	
Purified water	10.1 ± 0.3	0	2.0 ± 0.0
Ethanol (96%)	12.0 ± 0.5	0	7.0 ± 3.2
Glycerol	17.6 ± 0.3	14.3 ± 0.3	178.2 ± 7.5
PEO-400	25.0 ± 1.1	17.0 ± 0.9	240.0 ± 9.5
Polysorbate 80	12.0 ± 0.4	0	5.0 ± 3.2
PG	37.2 ± 1.2	23.4 ± 1.1	Not determined
Sunflower oil	49.3 ± 0.8	38.1 ± 1.5	Not determined
Vaseline oil	51.6 ± 3.4	37.2 ± 0.9	Not determined

Note:  $n = 3, p < 0.05$ .

The results obtained (Table 1) allow us to conclude that all the studied liquids wet calcium hydroxyapatite ( $\Theta < 90^\circ$ ), but in different degrees: purified water > polysorbate 80 > ethanol 96% > glycerol > PEO-400 > PG > sunflower oil = vaseline oil. Liquids such as purified water, polysorbate 80 and ethanol 96% are the fastest to completely wet the surface of the sample ( $\Theta = 0^\circ$ ). Therefore, given the results of microscopic analysis and determination of wettability of the substance «Kalident Powder 100», as well as taking into account the fact that the main solvent for the film-former in the manufacture of the dental film is purified water, we can conclude of the feasibility of further study of the effect of purified water in combination with PEO-400, glycerol and polysorbate 80.

The next step was to study the effect of a mixture of liquids on the ability of calcium hydroxyapatite to be distributed in their medium (Fig. 4). The solvent ratio was also 1:1. The study was performed immediately after the preparation of the mixture and a day later. At this stage, during the discussion of the results, not only the linear dimensions of the obtained particles were taken into account, but also the volume coefficient, their shape factor, Martin ( $D_m$ ) and Ferret ( $D_f$ ) diameters (Table 2).

Table 2

Crystallographic characteristics of a mixture of hydroxyapatite calcium (HAC) in two- and three-component mixtures of liquids

Parameters	Samples				
	No 1 (HAC : water : polysorbate 80)	No 2 (HAC : water : glycerol)	No 3 (HAC : water : PEO-400)	No 4 (HAC : water : PEO-400 : poly- sorbate 80)	No 5 (HAC : water : glycerol : poly- sorbate 80)
$l^*$ , $\mu\text{m}$	0.0110 ± 0.0003	0.0131 ± 0.0003	0.027 ± 0.015	0.0125 ± 0.0001	0.0121 ± 0.0003
$k$	0.99	0.98	0.50	0.97	0.91
$a_v$	0.458	0.449	0.303	0.450	0.456
$D_f$ , $\mu\text{m}$	0.013 ± 0.002	0.014 ± 0.002	0.053 ± 0.021	0.017 ± 0.0001	0.011 ± 0.001
$D_m$ , $\mu\text{m}$	0.00921 ± 0.00002	0.0091 ± 0.0001	0.025 ± 0.001	0.0102 ± 0.0002	0.0089 ± 0.0007

Note:  $n = 3, p < 0.05$ ;  $l^*$  – linear dimensions.

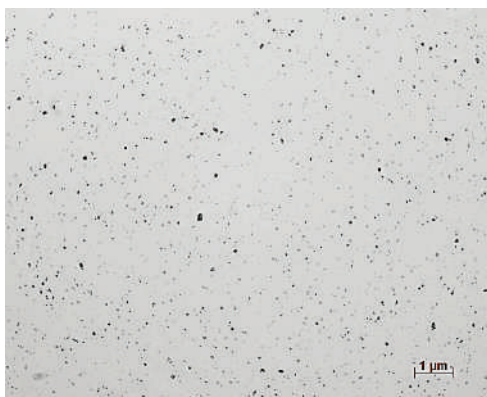




No 1



No 2



No 3



No 4



No 5

**Fig. 4. Micrographs of the substance «Kalident Powder 100» in two- and three-component mixtures of liquids:**

No 1 – water : polysorbate 80; No 2 – water : glycerol; No 3 – water : PEO-400;  
No 4 – water : PEO-400 : polysorbate 80; No 5 – water : glycerol : polysorbate-80

The results shown in Fig. 4, allow to conclude that the combination of purified water with polysorbate 80 (sample No 1), glycerol (sample No 2), and PEO-400 (sample No 3) contributes to a more homogeneous suspension of «Kalident Powder 100» due to

the decomposition of agglomerates into smaller particles as compared to the systems of the investigated powder with monosolvents. The smallest particle sizes of calcium hydroxyapatite with minimal deviation from the mean and their best distribution in the liquid medium are demonstrated by samples No 1, No 2, No 4, and No 5, the powder particles of which, according to the Table 2, are as close as possible to the spherical shape, as evidenced by the values of the volume coefficient (0.458, 0.449, 0.450 and 0.456, respectively) and the shape factor (0.99, 0.98, 0.97 and 0.91, respectively). This, in turn, allows predicting a uniform movement speed of powder particles and the absence of their adhesion when penetrating between the layers of the film former. Comparison of the obtained values of the Ferret and Martin diameters of substance «Kalident Powder 100» confirms the fact of uniform distribution of its particles by size in obtaining an aqueous suspension of calcium hydroxyapatite with the addition of polysorbate 80, glycerol, or PEO-400.

To identify possible structural formations, microscopic examinations of the above samples were performed after 24 hours of observation. The obtained results allow drawing a conclusion about the stability of the studied systems of multicomponent mixtures, as evidenced by the invariance of their crystallographic parameters over time.

For the final choice of the dispersion medium, the method of laser diffraction was used (Fig. 5 and Table 3).

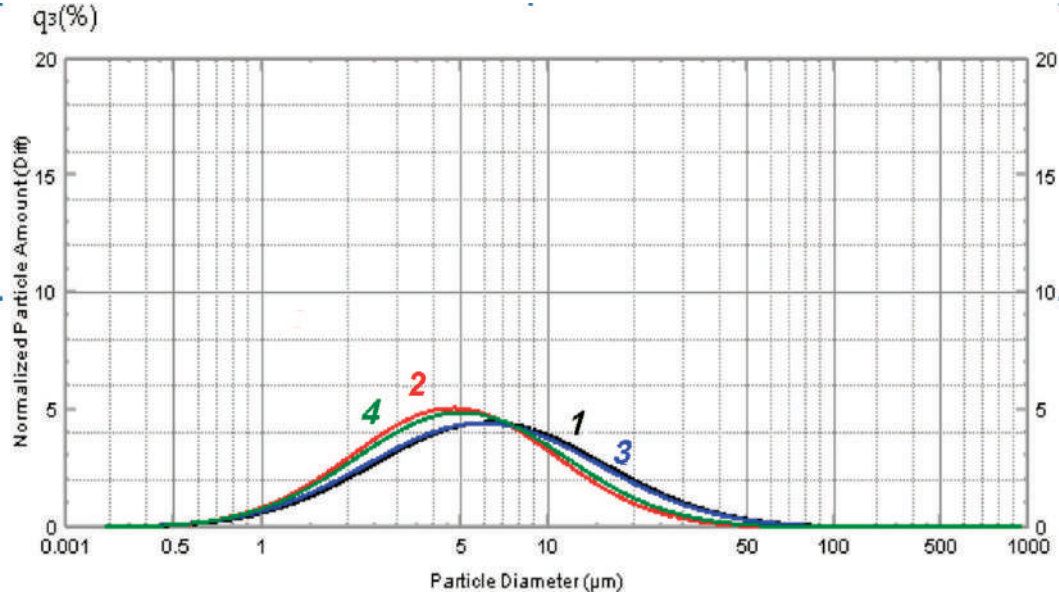


Fig. 5. Particle size distribution curves of «Kalident Powder 100» in different mediums:  
1 – purified water; 2 – purified water : polysorbate 80;  
3 – purified water : PEO-400 : polysorbate 80; 4 – purified water : glycerol : polysorbate 80

Table 3

Particle sizes of micronized «Kalident Powder 100» in different mediums

Sample number	D (μm) in fractions containing a fraction of the total number of particles								
	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%
1	1.906	2.857	3.842	4.939	6.240	7.883	10.125	13.624	20.379
2	1.633	2.331	3.024	3.772	4.640	5.711	7.131	9.241	13.210
3	1.777	2.686	3.610	4.652	5.895	7.468	9.613	12.911	19.450
4	1.671	2.430	3.183	4.001	4.953	6.135	7.716	10.071	14.706

Note: D is the maximum particle size of «Kalident Powder 100» in different fractions, containing 10% to 90% of the particles of their total number in the test substance.

According to the results of Table 3, all samples are subject to the law of normal distribution. The smallest bulk size of calcium hydroxyapatite particles was observed in samples No 2 and No 4 (4.640  $\mu\text{m}$  and 4.953  $\mu\text{m}$ , respectively), in samples No 1 and No 3 the particle diameter of «Kalident Powder 100» was about 6  $\mu\text{m}$ . That is, the addition of liquids such as polysorbate 80 and glycerol to the aqueous suspension of calcium hydroxyapatite has led to an improvement in the distribution of micronized particles of «Kalident Powder 100» with a decrease in their maximum diameter, which allowed a more homogeneous system.

Therefore, comparative crystallographic analysis of «Kalident Powder 100» samples has allowed us to conclude on the feasibility of the use of a combination of purified water, glycerol, polysorbate 80, and PEO-400 in further studies on the development of the drug in the form of a dental film.

The obtained results will be used in further research when substantiating the optimal method of introduction of calcium hydroxyapatite «Kalident Powder 100» into the composition of the dental medicinal film.

## Conclusion

1. Given the literature, it has been established that a rational approach to remineralization of teeth, restoration of enamel microcracks, and reduction of dentin sensitivity is the use of a micronized form of calcium hydroxyapatite, the main components of which are calcium and phosphorus – elements responsible for mineralization, integrity, and hardness of teeth.

2. Crystallographic characteristics of calcium hydroxyapatite under the trade name «Kalident Powder 100» (Kalichem, Italy) have been determined. It has been established that this substance is a polydisperse matter capable of agglomeration, which may adversely affect the homogeneity of its distribution in a dental medicinal product.

3. Studies to investigate the effect of different dispersion medium on the physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite have shown, that the largest change in the shape, size, and distribution of particles were observed in mixtures of «Kalident Powder 100» with hydrophilic liquids.

4. It has been found that the combination of the investigated powder with combined solvent systems containing purified water, polysorbate 80, glycerol, and PEO-400, allows achieving uniform distribution of the powder throughout the sample with satisfactory shape and size.

## References

1. Frencken J., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review // J. Clin. Periodontol. – 2017. – V. 44, N 18. – P. S94–S105. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12677>
2. Peres M., Macpherson L., Weyant R. et al. Oral diseases: a global public health challenge // Lancet. – 2019. – V. 394, N 10194. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
3. Gillam D. The Impact of Dentine Hypersensitivity on the Quality of Life: An Overview // Clin. Oral Sci. Dent. – 2021. – V. 4, N 1. – P. 1–6.
4. Liu X., Tenenbaum H., Wilder R. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: An evidence-based overview for dental practitioners. BMC Oral Health. – 2020. – V. 20. – P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01199-z>
5. Clark D., Levin L. Non-surgical management of tooth hypersensitivity // Int. Dent. J. – 2016. – V. 66. – P. 249–256. <https://doi.org/10.1111/idj.12247>
6. Hu M., Zheng G., Zhang Y. et al. Effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis // J. Dent. – 2018. – V. 75. – P. 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.05.012>
7. Van Loveren C., Schmidlin P., Martenset L. et al. Dentin hypersensitivity management // Clin. Dent. Rev. – 2018. – V. 2. – P. 6. <https://doi.org/10.1007/s41894-017-0019-8>

8. Mason S., Burnett G., Patel N. et al. Impact of toothpaste on oral health-related quality of life in people with dentine hypersensitivity // BMC Oral Health. – 2019. – V. 19. – P. 226. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0919-x>
9. Shaffiey S., Shaffiey S. Surface enamel remineralization by biomimetic nano hydroxyapatite crystals and fluoride ions effects // J. Ceram. Process. Res. – 2016. – V. 17. – P. 109–112.
10. Vano M., Derchi G., Barone A. et al. Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: A double-blind randomized controlled trial // Clin. Oral Investig. – 2018. – V. 22. – P. 313–320. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2113-3>
11. Strunecka A., Strunecky O. Mechanisms of Fluoride Toxicity: From Enzymes to Underlying Integrative Networks // Appl. Sci. – 2020. – V. 10. – P. 7100. <https://doi.org/10.3390/app10207100>
12. Guth S., Hüser S., Roth A. et al. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses // Arch. Toxicol. – 2020. – V. 94, N 5. – P. 1375–1415. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02725-2>
13. O'Mullane D., Baez R., Jones S. et al. Fluoride and Oral Health // Community Dent. Health. – 2016. – V. 33. – P. 69–99. [https://doi.org/10.1922/CDH\\_3707O'Mullane31](https://doi.org/10.1922/CDH_3707O'Mullane31)
14. Dorozhkin S. Dental Applications of Calcium Orthophosphates (CaPO<sub>4</sub>) // J. Dent. Res. – 2019. – V. 1, N 2. – P. 1007.
15. Pajor K., Pajchel L., Kolmas J. Hydroxyapatite and Fluorapatite in Conservative Dentistry and Oral Implantology – A Review // Materials (Basel). – 2019. – V. 12, N 17. – P. 2683. <https://doi.org/10.3390/ma12172683>
16. Pokhrel S. Hydroxyapatite: Preparation, Properties and Its Biomedical Applications // ACES. – 2018. – V. 8. – P. 225–240. <https://doi.org/10.4236/aces.2018.84016>
17. Dinesh R., Viritpon S., Janak S. et al. Polymeric materials and films in dentistry: An overview // J. Adv. Res. – 2018. – V. 14. – P. 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.001>
18. Ministica V. Periodontal Film for the Treatment of Periodontal Disease // J. Pharm. Sci. Res. – 2019. – V. 11, N 7. – P. 2579–2584.
19. Демчук М., Грошовий Т., Маланчук Н. Порівняльні дослідження асортименту лікарських плівок, що представлені на фармацевтичних ринках України, США та Польщі // Фармац. журн. – 2020. – № 1. – С. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.02>
20. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
21. Fornishi Y., Fahmy R., Sobhi H. Recent Advances in Direct and Indirect Methods of Fine Particle Characterization // J. Pharm. Anal. Insights. – 2018. – V. 2, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.16966/2471-8122.116>
22. Kovalevska I., Borko Ye., Poluiian S. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics // Annals of Mechnikov Institute. – 2019. – N 1. – P. 17–22.
23. Юрченко В., Пономарев К., Пономарева С. Исследование характеристик экологически опасной мелкодисперсной пыли какао кондитерских предприятий // Вестник Белорусско-Российского университета. – 2018. – № 2 (59). – С. 45–54.
24. Бовтенко В., Безуглая Е., Столпер Ю. и др. Изучение свойств препаратов сальбутамола сульфата в форме дозированных ингаляторов под давлением // Фармаком. – 2018. – № 1. – С. 57–70.
25. Ляпунов Н., Безуглая Е., Бовтенко В. и др. Сравнительное исследование аэродинамических свойств аэрозолей сальбутамола // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2018. – № 1 (22). – С. 54–61.
26. Великонська Н., Надточій А. Поверхневі явища та дисперсні системи: Навч. посібник. – Дніпро: НМетАУ, 2018. – 78 с.
27. Dorozhkin S. Calcium orthophosphates (CaPO<sub>4</sub>): occurrence and properties // Prog. Biomater. – 2016. – V. 5. – P. 9–70. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.007>

## References

1. Frencken J., Sharma P., Stenhouse L. et al. Global epidemiology of dental caries and severe periodontitis – a comprehensive review // J. Clin. Periodontol. – 2017. – V. 44, N 18. – P. S94–S105. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12677>
2. Peres M., Macpherson L., Weyant R. et al. Oral diseases: a global public health challenge // Lancet. – 2019. – V. 394, N 10194. – P. 249–260. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31146-8)
3. Gillam D. The Impact of Dentine Hypersensitivity on the Quality of Life: An Overview // Clin. Oral Sci. Dent. – 2021. – V. 4, N 1. – P. 1–6.
4. Liu X., Tenenbaum H., Wilder R. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of dentin hypersensitivity: An evidence-based overview for dental practitioners. BMC Oral Health. – 2020. – V. 20. – P. 220. <https://doi.org/10.1186/s12903-020-01199-z>



5. Clark D., Levin L. Non-surgical management of tooth hypersensitivity // *Int. Dent. J.* – 2016. – V. 66. – P. 249–256. <https://doi.org/10.1111/idj.12247>
6. Hu M., Zheng G., Zhang Y. et al. Effect of desensitizing toothpastes on dentine hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis // *J. Dent.* – 2018. – V. 75. – P. 12–21. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2018.05.012>
7. Van Loveren C., Schmidlin P., Martenset L. et al. Dentin hypersensitivity management // *Clin. Dent. Rev.* – 2018. – V. 2. – P. 6. <https://doi.org/10.1007/s41894-017-0019-8>
8. Mason S., Burnett G., Patel N. et al. Impact of toothpaste on oral health-related quality of life in people with dentine hypersensitivity // *BMC Oral Health.* – 2019. – V. 19. – P. 226. <https://doi.org/10.1186/s12903-019-0919-x>
9. Shaffiey S., Shaffiey S. Surface enamel remineralization by biomimetic nano hydroxyapatite crystals and fluoride ions effects // *J. Ceram. Process. Res.* – 2016. – V. 17. – P. 109–112.
10. Vano M., Derchi G., Barone A. et al. Reducing dentine hypersensitivity with nano-hydroxyapatite toothpaste: A double-blind randomized controlled trial // *Clin. Oral Investig.* – 2018. – V. 22. – P. 313–320. <https://doi.org/10.1007/s00784-017-2113-3>
11. Strunecka A., Strunecky O. Mechanisms of Fluoride Toxicity: From Enzymes to Underlying Integrative Networks // *Appl. Sci.* – 2020. – V. 10. – P. 7100. <https://doi.org/10.3390/app10207100>
12. Guth S., Hüser S., Roth A. et al. Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses // *Arch. Toxicol.* – 2020. – V. 94, N 5. – P. 1375–1415. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02725-2>
13. O'Mullane D., Baez R., Jones S. et al. Fluoride and Oral Health // *Community Dent. Health.* – 2016. – V. 33. – P. 69–99. [https://doi.org/10.1922/CDH\\_3707O'Mullane31](https://doi.org/10.1922/CDH_3707O'Mullane31)
14. Dorozhkin S. Dental Applications of Calcium Orthophosphates (CaPO<sub>4</sub>) // *J. Dent. Res.* – 2019. – V. 1, N 2. – P. 1007.
15. Pajor K., Pajchel L., Kolmas J. Hydroxyapatite and Fluorapatite in Conservative Dentistry and Oral Implantology — A Review // *Materials (Basel).* – 2019. – V. 12, N 17. – P. 2683. <https://doi.org/10.3390/ma12172683>
16. Pokhrel S. Hydroxyapatite: Preparation, Properties and Its Biomedical Applications // *ACES.* – 2018. – V. 8. – P. 225–240. <https://doi.org/10.4236/aces.2018.84016>
17. Dinesh R., Viritpon S., Janak S. et al. Polymeric materials and films in dentistry: An overview // *J. Adv. Res.* – 2018. – V. 14. – P. 25–34. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2018.05.001>
18. Ministica V. Periodontal Film for the Treatment of Periodontal Disease // *J. Pharm. Sci. Res.* – 2019. – V. 11, N 7. – P. 2579–2584.
19. Demchuk M., Groshovy T., Malanchyk N. Porivnialni doslidzhennia asortymentu likarskykh plivok, shcho predstavleni na farmatsevtichnykh rynkakh Ukrainy, SShA ta Polshchi // *Farmats. zhur.* – 2020. – № 1. – S. 12–19.
20. Derzhavna farmakopeya Ukrainy. Vol. 1. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeyny tsentr yakosti liarskih zasobiv», 2015. – 1128 p.
21. Fornishi Y., Fahmy R., Sobhi H. Recent Advances in Direct and Indirect Methods of Fine Particle Characterization // *J. Pharm. Anal. Insights.* – 2018. – V. 2, N 1. – P. 1–11. <https://doi.org/10.16966/2471-8122.116>
22. Kovalevska I., Borko Ye., Poluian S. A study of the influence of solvents on crystallographic characteristics of local anesthetics // *Annals of Mechnikov Institute.* – 2019. – N 1. – P. 17–22.
23. Yurchenko V., Ponomarev K., Ponomareva S. Issledovaniye kharakteristik ekologicheskoi opasnoy melkodispersnoy pyli kakao konditerskikh predpriyatiy // *Vestnik Belorussko-Rossiyskogo universiteta.* – 2018. – № 2 (59). – S. 45–54.
24. Bovtenko V., Bezuglaya E., Stolper Yu. i dr. Izucheniye svoystv preparatov salbutamola sulfata v forme dozirovannykh inyulyatorov pod davleniyem // *Farmakom.* – 2018. – № 1. – S. 57–70.
25. Lyapunov N., Bezuglaya E., Bovtenko V. i dr. Sravnitelnoye issledovaniye aerodinamicheskikh svoystv aerorozley salbutamola // *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv.* – 2018. – № 1 (22). – S. 54–61.
26. Velykonska N., Nadtochii A. Poverkhnevi yavyshecha ta dyspersni systemy: Navch. posibnyk. – Dnipro: NMetAU, 2018. – 78 c.
27. Dorozhkin S. Calcium orthophosphates (CaPO<sub>4</sub>): occurrence and properties // *Prog. Biomater.* – 2016. – V. 5. – P. 9–70. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2017.03.007>

Надійшла до редакції 29 вересня 2021 р.  
Прийнято до друку 16 жовтня 2021 р.



Yu. S. Maslii (<https://orcid.org/orcid.org/0000-0002-8968-0262>),  
C. V. Krivaya (<https://orcid.org/0000-0001-5311-0228>),  
I. V. Kovalevska (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),  
O. A. Ruban (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),  
O. O. Liapunova (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

# STUDY OF PHYSICO-CHEMICAL CHARACTERISTICS OF CALCIUM HYDROXYAPATITE «KALIDENT POWDER 100» IN THE DEVELOPMENT OF DENTAL MEDICINE

**Key words:** calcium hydroxyapatite, dispersion medium, crystallographic characteristics, wettability, laser diffraction

## ABSTRACT

Despite the development of the dental industry, the prevalence of dental hypersensitivity does not decrease but increases at a progressive rate. Given the above, the subject of our research was the development of dental medicinal films with micronized calcium hydroxyapatite under the trade name «Kalident Powder 100» (Kalichem, Italy) for the treatment of dental hyperesthesia and caries prevention. To establish the optimal method of calcium hydroxyapatite introduction into the dental film, it was necessary to study the influence of different dispersion mediums on the physicochemical characteristics of the substance under study.

Purified water, ethyl alcohol 96%, polysorbate 80, glycerol, polyethylene oxide-400, propylene glycol, sunflower oil, vaseline oil were used as dispersion medium in the studies. Research of physico-chemical characteristics was performed both for the substance «Kalident Powder 100» separately and for its mixtures with the studied liquids and their combinations (in a ratio of 1:1). The following physico-chemical characteristics have been determined: disperse and diffraction analysis of particle size distribution, morphological description, linear dimensions, shape factor, volume coefficient, Martin and Ferret diameters, wettability.

The results of crystallographic and disperse analysis have revealed the polydispersity of the substance «Kalident Powder 100» and its high ability to agglomerate, which may adversely affect the homogeneity of its distribution in the dental medicinal product. A study of the effect of different dispersion medium on the physicochemical characteristics of calcium hydroxyapatite has shown a positive effect of hydrophilic liquids on the wettability of powder particles, changes in their shape, size, and distribution in the studied samples. It has been established that the combination of the substance «Kalident Powder 100» with combined solvent systems containing purified water, polysorbate 80, glycerol, and PEO-400, allows achieving optimal shape and particle size of calcium hydroxyapatite with their uniform distribution throughout the liquid, which is also confirmed by the results of laser diffraction. The obtained results will be used in further research on the development of dental medicinal film.

Ю. С. Маслій (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>),  
К. В. Крива (<https://orcid.org/0000-0001-5311-0228>),  
І. В. Ковалевська (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),  
О. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),  
О. О. Ляпунова (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

# ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГІДРОКСИПАТИТУ КАЛЬЦІЮ «KALIDENT POWDER 100» ПІД ЧАС РОЗРОБЛЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**Ключові слова:** гідроксиapatит кальцію, дисперсійне середовище, кристалографічні характеристики, змочуваність, лазерна дифракція

## АНОТАЦІЯ

Незважаючи на розвиток стоматологічної галузі, поширеність гіперчутливості зубів не знижується, а зростає прогресуючими темпами. Предметом досліджень стала розробка дентальних лікарських плівок із мікронізованим гідроксиapatитом кальцію під торговою назвою «Kalident Powder 100» (Kalichem, Італія) для лікування гіперестезії дентину та профілактики карієсу. Для встановлення оптимального способу введення гідроксиapatиту кальцію до складу дентальної плівки необхідним стало вивчення впливу різних за природою дисперсійних середовищ на фізико-хімічні характеристики досліджуваної субстанції.

Як дисперсійне середовище у дослідженнях використовували воду очищену, спирт етиловий 96%, полісорбат 80, гліцерин, поліетиленоксид-400, пропіленгліколь, олію соняшникову, олію вазелінову. Вивчення фізико-хімічних характеристик здійснювали як для субстанції «Kalident Powder 100» окремо, так і для її сумішей із досліджуваними рідинами та їх комбінаціями (у співвідношенні 1:1). У роботі визначали такі фізико-хімічні характеристики: дисперсний та дифракційний аналіз розподілу частинок за розмірами, морфологічний опис, лінійні розміри, фактор форми, об'ємний коефіцієнт, діаметри Мартіна та Ферета, змочуваність.

За результатами кристалографічного та дисперсного аналізу встановлено полідисперсність субстанції «Kalident Powder 100» та її високу здатність до агрегації, що може негативно позначитися на однорідності її розподілу у стоматологічному лікарському засобі. Дослідження з вивчення впливу різних за природою дисперсійних середовищ на фізико-хімічні характеристики гідроксиapatиту кальцію

показало позитивний вплив гідрофільних рідин на змочуваність частинок порошку, зміну їх форми, розміру і розподілу у досліджуваних зразках. Встановлено, що поєднання субстанції «Kalident Powder 100» із комбінованими системами розчинників, що містять воду очищену, полісорбат 80, гліцерин та ПЕО-400, дає змогу досягти оптимальних показників форми та розміру частинок гідроксиапатиту кальцію з їх рівномірним розподілом у всьому об'ємі рідини, що також підтверджено результатами лазерної дифракції. Одержані результати будуть використані у подальших дослідженнях із розроблення дентальної лікарської плівки.

Ю. С. Маслий (<https://orcid.org/0000-0002-8968-0262>),  
К. В. Кривая (<https://orcid.org/0000-0001-5311-0228>),  
И. В. Ковалевская (<https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>),  
Е. А. Рубан (<https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>),  
О. А. Ляпунова (<https://orcid.org/0000-0002-4760-7024>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ГИДРОКСИАПАТИТА КАЛЬЦИЯ «KALIDENT POWDER 100» ПРИ РАЗРАБОТКЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**Ключевые слова:** гидроксипатит кальция, дисперсионная среда, кристаллографические характеристики, смачиваемость, лазерная дифракция

#### АННОТАЦИЯ

Несмотря на развитие стоматологической отрасли, распространенность гиперчувствительности зубов не снижается, а растет прогрессирующими темпами. Предметом исследований стала разработка дентальных лекарственных пленок с микронизированным гидроксипатитом кальция под торговым названием «Kalident Powder 100» (Kalichem, Италия) для лечения гиперестезии дентина и профилактики кариеса. Для установления оптимального способа введения гидроксипатита кальция в состав дентальной пленки необходимым стало изучение влияния различных по природе дисперсионных сред на физико-химические характеристики исследуемой субстанции.

Как дисперсионную среду в исследованиях использовали воду очищенную, спирт этиловый 96%, полисорбат 80, глицерин, полиэтиленоксид-400 (ПЭО-400), пропиленгликоль, масло подсолнечное, масло вазелиновое. Изучение физико-химических характеристик выполняли как для субстанции «Kalident Powder 100» отдельно, так и для ее смесей с исследуемыми жидкостями и их комбинациями (в соотношении 1:1). В работе определяли следующие физико-химические характеристики: дисперсный и дифракционный анализ распределения частиц по размерам, морфологическое описание, линейные размеры, фактор формы, объемный коэффициент, диаметры Мартина и Ферета, смачиваемость.

По результатам кристаллографического и дисперсного анализа установлены полидисперсность субстанции «Kalident Powder 100» и ее высокая способность к агрегации, что может негативно сказаться на однородности ее распределения в стоматологическом лекарственном средстве. Исследования по изучению влияния различных по природе дисперсионных сред на физико-химические характеристики гидроксипатита кальция выявили положительное влияние гидрофильных жидкостей на смачиваемость частиц порошка, изменение их формы, размера и распределения в исследуемых образцах. Установлено, что сочетание субстанции «Kalident Powder 100» с комбинированными системами растворителей, содержащими воду очищенную, полисорбат 80, глицерин и ПЭО-400, позволяет достичь оптимальных показателей формы и размера частиц гидроксипатита кальция с их равномерным распределением во всем объеме жидкости, что также подтверждено результатами лазерной дифракции. Полученные результаты будут использованы в дальнейших исследованиях по разработке дентальной лекарственной пленки.

*Електронна адреса для листування з авторами: [julia.masliy@gmail.com](mailto:julia.masliy@gmail.com)*

*(Маслій Ю. С.)*

O. O. SALIY <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

O. V. LOS <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

O. P. BAULA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

V. U. TURCHYNA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3046-5549>)

<sup>1</sup> Kyiv National University of Technologies and Design

<sup>2</sup> Pharmaceutical Corporation «Yuria-Pharm», Kyiv

## **DEVELOPMENT OF COMPOSITION AND EVALUATION OF EQUIVALENCE OF DIACEREIN HARD GELATIN CAPSULES**

**Key words:** diacerein; solubility; pharmaco-technological properties; dissolution kinetics

O. O. САЛІЙ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,

O. В. ЛОСЬ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

O. П. БАУЛА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>), канд. хім. наук, доцент,

В. Ю. ТУРЧИНА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3046-5549>)

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій та дизайну

<sup>2</sup> Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», м. Київ

## **РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ОЦІНКА ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ НА ОСНОВІ ДІАЦЕРЕЇНУ**

**Ключові слова:** діацерейн, розчинність, фармако-технологічні властивості, кінетика розчинення

Osteoarthritis (OA) remains the most common form of joint damage and one of the main causes of disability, which causes impairment of quality of life and significant financial costs, especially in elderly people [1]. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the first-line symptomatic treatment for pain syndrome in the treatment of OA [2]. However, treatment with NSAIDs is compromised by the fact that most patients are elderly and have a wide range of comorbidities, resulting in increased risk of adverse reactions. Systemic adverse reactions caused by NSAIDs include: disorders of the gastrointestinal tract, disorders of the blood system, cardiovascular system, central nervous system [3]. Therefore, the emergence of drugs with sufficient efficacy, well tolerated and accepted for long-term pharmacotherapy of OA becomes particularly interesting. These new generation drugs are based on diacerein (4,5-bis(acetyloxy)-9,10-dioxo-2-anthraceno-carboxylic acid) that is used as a symptomatic prolonged action drug for OA treatment. Diacerein when taken orally shows moderate anti-inflammatory and analgesic activity, slows down the breakdown of cartilage, relieves pain and swelling [4]. The effect of Diacerein is manifested during 2–4 months of treatment and has a unique mechanism of action, which differs from the mechanism of action of NSAIDs. Diacerein and its active metabolite rhein have an anti-pain effect while not inhibiting prostaglandin synthesis and, therefore, no gastroduodenal side-effects. Diacerein not absorbed in the large intestine is converted to rhein, which is responsible for loosening and diarrhoea, which is one of the main adverse reactions when diacerein -based medications are used [5]. However, recent studies have shown that rhein is a potential therapeutic agent for the treatment of SARS-CoV infection, so diacerein is a multi-purpose drug useful for the treatment of COVID-19 [6].

In the pharmaceutical development of a medicinal product (MP) based on diacerein for oral administration, special attention should be paid to biopharmaceutical aspects that affect the bioavailability. Variable biopharmaceutical factors, which include physicochemical properties of API, qualitative and quantitative composition of excipients, features of the technological process can affect the therapeutic equivalence of generic drugs by changing their pharmacokinetic parameters [7]. Solubility is one of the factors that determine the bioavailability of the drug during oral administration [8]. New generation drugs tend to

have structures and design of molecules with higher lipophilicity, higher molecular weight and lower dispersibility in aqueous solutions [9]. It is known that over the last few decades, the number of developed APIs has increased significantly, which due to solubility problems fell into classes II and IV of the biopharmaceutical classification system (BSC), because API molecules during development had a higher average molecular weight, higher melting points and more high degree of hydrophobicity [4]. Diacerein due to its physicochemical properties is practically insoluble in water (3,197 mg/ml) and belongs to BSC II class, therefore only 35–56% of drug reaches systemic circulation [5]. The range of medicinal product containing diacerein for oral administration in the Ukrainian pharmaceutical market is very limited, represented by the foreign drug «Orcerin» capsules of 50 mg, manufacturer McLeods Pharmaceuticals Limited, India, and domestic products: «Flexerin» 50 mg in capsules, manufacturer JSC «Kyiv Vitamin Plant» and «Diamax» 50 mg in capsules manufacturer LLC «Farmex Group», Ukraine, and the registration certificate of the original medication «Artrodar», manufactured by TRB Pharma S. A. Argentina, 50 mg capsules, has been suspended [10]. Increasing market availability of drugs in this group encourages the development of composition and search for the latest technological aspects of their industrial production, which is an important area of pharmacy today. Therefore, the search for approaches to increase the solubility of practically insoluble API using the formulation, composition of excipients, the use of API with specified physicochemical characteristics, assessment of impurity profile, solubility and kinetics of release of the substance from hard gelatin capsules should ensure guaranteed efficacy and safety of medicines [11].

**Aim** – development of the formulation of solid gelatin capsules based on diacerein, experimental study of diacerein solubility and evaluation of the formulation by *in vitro* comparative studies of the dissolution kinetics of the medicinal product.

## Materials and methods

The composition of the capsules with diacerein was developed using the API manufacturing of Taizhou Highsun Pharmaceutical Co., Ltd, China. In terms of quality parameters and physical and chemical characteristics the API were fully meets European Pharmacopoeia requirements [12] and is a substance practically insoluble in water.

Determination of pH-dependent solubility of diacerein was performed for the concentration of the highest single dose in 250 ml of buffer solutions in the range of pH 1.2–6.8 at a temperature of  $37 \pm 1$  °C. The pH of each buffer solution was checked before and after the introduction of the active substance into the buffer solution [13].

Conditions for API solubility studies: volume of dissolution medium 250 ml; dissolution media temperature  $37.0 \pm 1$  °C; dissolution media: buffer solutions with pH 1.2 (0.1 M HCl), pH 4.5 (acetate buffer) and pH 6.8 (phosphate buffer); sampling time for buffer solutions pH 1.2 and 4.5 was 15, 30, 45, 60 minutes, for buffer solution pH 6.8 was 10, 15, 20 minutes.

Quantitative content of diacerein that released into the buffer solution was determined by absorption spectrophotometry in the ultraviolet region at a wavelength of 343 nm in a cuvette with an optical layer thickness of 10 mm on a spectrophotometer Lambda 35 (Perkin Elmer, USA). The following auxiliary substances were used for the optimal composition of capsule mass: Lactose monohydrate (Granulac 200) (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co. KG, Germany); povidone K 29/32 (ISP, Switzerland); croscarmellose sodium (Solutab A) (Blanver Farmoquímica, Ltd, Brazil); colloidal silicium dioxide (Orisil 300) Kalush Test Experimental Plant of Surface Chemistry Institute of National Academy of Science of Ukraine, LTD «Orisil», Ukraine), magnesium stearate (LTD «Electrogasohim», Ukraine),  $\beta$ -cyclodextrin (Zibo Senlos Import & Export Co., Ltd., China).

The capsule mass was prepared according to the following technology: sieved through a calibrator of conical type and weighed raw material was loaded into a high-

speed mixer-granulator (High-shear mixer) in the sequence: Lactose monohydrate, croscarmellose sodium, diacerein (in terms of anhydrous substance), silicon dioxide colloidal anhydrous. The mass is thorough kneaded. The resulting component mixture was granulated by stirring in a granulator by continuously feeding a 10% solution of Povidon K 29/32 as a granulation agent via a nozzle. The obtained moistened mixture was mixed and dried by means of a shelf drier at 55 °C, calibrated through a calibrator of conical type with a bore diameter of 2 mm and the obtained capsule mass was powdered with magnesium stearate.

Physico-chemical and pharmaco-technological properties of the capsule mass and the finished pharmaceutical form were investigated according to the methodology of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) [14] and/or European Pharmacopoeia. The quality of the obtained capsule mass was evaluated according to the following pharmaco-technological parameters: external appearance of the capsule mass; bulk density; density after shrinkage.

In comparative studies of the developed samples of the drug based on diacerein used as a reference drug Artrodarin®, 50 mg capsules, manufactured by TRB PHARMA S. A., Argentina.

Comparative studies of the dissolution kinetics of the reference drug Artrodarin®, 50 mg capsules and the investigated drug samples were performed *in vitro* using the «Dissolution» test. The test was carried out using 12 dosage units of each investigated medicines, which were individually placed into the round-bottom dissolution flask of apparatus with a paddle, maximizing avoiding the formation of air bubbles on the surface of the drug. Conditions for the test «Dissolution»: Type of device: apparatus with a paddle; agitation speed 75 rpm; volume of dissolution medium: 900 ml; temperature of dissolution:  $37.0 \pm 0.5$  °C; dissolution medium: buffer solution with pH 6.8 (phosphate buffer); volume of selected samples: 10 ml; sampling method: manual. The amount of diacerein released into the buffer solution was determined by absorption spectrophotometry in the ultraviolet region, under the conditions described above. The comparison solution was prepared by dissolution a standard sample of Diacerein (Y0001595, Sigma-Aldrich) in a suitable dissolution medium.

The results of the studies carried out were expressed as a percentage of the nominal diacerein content in a drug unit. The similarity factor ( $f_2$ ) of drug dissolution kinetics was calculated using the formula mathematically to demonstrate and discuss drug similarity profiles [13].

Statistical processing of the obtained results was performed with the calculation of the arithmetic mean ( $\bar{x}$ ) and the error of the arithmetic mean ( $m$ ) using regression and correlation analyzes in the ANOVA program, the difference was considered to be significant at  $p < 0.05$ .

## Results and discussion

It is known that diacerein is practically insoluble in water  $P$ , is a hydrophobic substance, is not wetted by water and exhibits surface hydrophobic properties relative to water, so at the first stage of the study studied the solubility (API) in buffer media simulating oral administration of the drug to determine the dependence dissolution from pH. To study the solubility of diacerein, the highest recommended single dose was calculated, which according to the instructions for medical use is 50 mg.

Measurement of the pH of the dissolution medium was provide before and after adding the substance to the buffer solution. It is known that in solutions with a pH below 3.0 diacerein is insoluble, so in a buffer solution with a pH of 1.2 insoluble diacerein crystals were filtered off and the pH value in the filtrate was measured. The results are given in Table 1.



Table 1

**The results of determining the stability of buffer media by measuring the pH at the beginning and end of the experiment ( $n = 3$ )**

Dissolution medium	The pH value before the experiment	The pH value after the experiment
Buffer solution pH 1.2	$1.20 \pm 0.01$	$1.18 \pm 0.02$ (filtrate)
Acetate buffer solution pH 4.5	$4.51 \pm 0.02$	$4.53 \pm 0.01$
Phosphate buffer solution pH 6.8	$6.80 \pm 0.02$	$6.78 \pm 0.01$

As can be seen from the data presented, the substance diacerein in the studied media does not react chemically and does not affect the value or change in pH of all buffer solutions, the substance is not destroyed by the formation of decomposition products.

The results of the dissolution of diacerein in three dissolution medium are shown in Table 2.

Table 2

**The results of the study of the solubility of diacerein in three buffer media**

Dissolution medium	Selection time, min	The concentration of diacerein in the selected samples, mg/ml
Hydrochloric acid solution pH 1.2	15	0.000184
	30	0.000246
	45	0.000349
	60	0.000425
Acetate buffer solution pH 4.5	15	0.00629
	30	0.007803
	45	0.00951
	60	0.01179
Phosphate buffer solution pH 6.8	10	0.186
	15	0.194
	20	0.195

The obtained experimental data confirm that in a buffer solution with a pH of 1.2 diacerein is practically insoluble. It was also found that diacerein substances in a buffer solution with a pH of 4.5 has a relatively low solubility, while the solubility of diacerein increases slightly with increasing pH values of the medium. The obtained experimental data on the low solubility of the active substance confirm the belonging of diacerein to class II according to BSC. Therefore, excipients that increase the solubility of the active substance are a critical parameter in the development of a capsule mass that significantly affects the bioavailability of class II BSC substances.

The development of the composition of the drug Diacerein, capsules, 50 mg consisted in considering the possibility of using various types of excipients and their modifications to achieve optimal pharmacological and technological properties of the capsule mass (flowability, bulk density, Carr's index) and the release profile of the active substance.

Due to the poor fluidity and low bulk density of API [4], wet granulation technology was used to obtain the capsule mass, as described above, since the direct encapsulation technology does not allow obtaining a product that meets the requirements of the pharmacopoeia in terms of «Uniformity of dosage units». To create the optimal composition of the capsule mass with diacerein using wet granulation technology, fillers (lactose monohydrate),

granulating agents (povidon K29/32), disintegrants (sodium croscarmellose), solubilizers ( $\beta$ -cyclodextrin and sodium and magnesium stearate) were tested, in accordance with the qualitative composition of the reference drug. The choice of the composition was carried out using a one-factor experiment according to the matrix given in Table 3.

Table 3

**Formulation of diacerein experimental samples and comparison drug in the form of hard gelatin capsules**

Ingredients, mg	C1	C2	C3	C4	C5	Arthrodarin
Diacerein	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0	50.0
$\beta$ -Cyclodextrin	–	10.0	–	–	–	–
Sodium lauryl sulfate	–	5.0	–	4.5	–	–
Lactose monohydrate	248.5	216.0	220.3	244.0	217.8	+
Povidone K29/32	–	–	11.5	–	13.25	+
Croscarmellose sodium	–	12.0	11.5	–	11.75	+
Colloidal anhydrous silica (Aerosil)	–	6.0	5.5	–	5.75	+
Magnesium stearate	1.5	1.0	1.2	1.5	1.45	+
Hard gelatin capsules, № capsules	1	1	1	1	1	1
Weight per capsule, mg	300	300	300	300	300	300

Pharmaco-technological properties of the mass for encapsulation of the studied batches of the drug and the reference drug Arthrodarin®, capsules, 50 mg are given in Table 4.

Table 4

**Pharmaco-technological properties of the mass for encapsulation containing diacerein ( $n = 3$ )**

Capsule mass quality indicators	The results obtained					
	Composition 1	Composition 2	Composition 3	Composition 4	Composition 5	Capsule mass Arthrodarin
Appearance	Yellow granules	Yellow granules	Yellow granules	Yellow granules	Yellow granules	Yellow granules
Loss on drying, %	$2.84 \pm 0.01$	$2.38 \pm 0.01$	$2.47 \pm 0.01$	$2.52 \pm 0.01$	$2.48 \pm 0.01$	$4.50 \pm 0.01$
Bulk density $m/V_0$ , g/ml	$0.671 \pm 0.01$	$0.638 \pm 0.01$	$0.625 \pm 0.01$	$0.603 \pm 0.01$	$0.628 \pm 0.01$	$0.68 \pm 0.01$
Tapped density, $m/V_{2500}$ , g/ml	$0.671 \pm 0.01$	$0.638 \pm 0.01$	$0.625 \pm 0.01$	$0.603 \pm 0.01$	$0.628 \pm 0.01$	$0.68 \pm 0.01$
Carr index, %	30.12	21.62	16.67	24.81	20.40	12.82
Flowability, s/100g of sample, (g/s); funnel with $d = 15$ mm	$4.61 \pm 0.05$ (21.22)	$4.22 \pm 0.05$ (23.81)	$3.82 \pm 0.05$ (26.18)	$4.25 \pm 0.05$ (23.09)	$4.23 \pm 0.05$ (23.64)	$3.39 \pm 0.05$ (29.49)
Similarity factor $f_2$	< 50	> 50	> 50	< 50	> 50	> 50

As can be seen from the data presented in Table 4, compositions No 1 and No 4 have unsatisfactory technological properties (poor flowability and high Carr index), and are not similar to the reference drug (similarity factor below 50). The analysis of the pharmaco-technological properties of the mass for encapsulation showed that Composition No 3 is optimal. Lactose monohydrate (Granulac 200) was used as a filler, and a 10% solution of povidone K 29/32 was used as a granulating agent. Colloidal silicon dioxide (Orisil 300), which is a highly dispersed amorphous powder with a particle size of about 40 nm.

Glissants (sliding substances) should be added to the composition of the mass for encapsulation precisely in a highly dispersed state. The greater the degree of grinding, the larger the surface of the mass for encapsulation, with the same amount they can cover. Another function that gliders perform is to remove the electrostatic charge from the granulate, which also improves their flowability. Anhydrous colloidal silicon dioxide, introduced into the composition No 3, made it possible to achieve optimal flowability of the capsule mass. Croscarmellose sodium was used to disintegrate the capsules in order to ensure the required disintegration time of the capsules and the release of the active substance. The conducted pharmacological and technological studies allow us to assert that the resulting mass for encapsulating composition No 3 can be used to develop hard gelatin capsules of the diacerein preparation. The obtained data for the bulk density and Carr's coefficient indicate satisfactory flowability of the encapsulating mass.

The next stage of research was the development of an experimental series of capsules with diacerein and comparative studies of pharmaco-technological and physico-chemical parameters of generic and reference drugs are given in Table 5.

Table 5

**Comparison of pharmaco-technological properties of the studied drug based on diacerein, 50 mg capsules and the reference drug Arthrodarin®, 50 mg capsules**

Quality indicator	The results obtained		Control method
	Diacerein, 50 mg capsules, S. 001	Artrodarin®, 50 mg capsules, S. OY419	
Appearance of capsules	Hard gelatin capsules № 1, consisting of a blue body and an opaque white cap. The capsules contain yellow granules	Hard gelatin capsules № 1 with a green body and a white cap, containing a mixture of powder and yellow granules	Visually
Loss on drying, %	4.5	4.8	EP, 2.2.32
Average weight of capsule contents (average value of 10 capsules), mg	From 277.5 mg to 322.5 mg (± 7.5%)	From 285 mg to 315 mg (± 5%)	Calculated
	298.0	302.0	
Capsule disintegration time (average value of 6 capsules), min	No more than 30 min using disks	No more than 30 min	EP, 2.9.1
	16	11	
Dissolution (average value of 6 capsules), %	No less 75% (Q) by 30 min		EP. 2.9.3
	89%	91%	
Quantitative content of diacerein, mg	From 47.5 to 52.5 mg (± 5%)		EP. 2.2.25
	50.79	52.0	

As can be seen from the given data in Table 5, the obtained pharmaco-technological and physicochemical parameters of capsules with diacerein are maximally similar for the reference and investigated drugs.

According to the results of testing the test «Dissolution» of diacerein, which at a certain time of sampling passed into the dissolution medium, the average values of the quantitative content and the relative standard deviation were calculated. It was experimentally established that in a buffer medium with a pH of 1.2 in the interval of 60 min. the release of diacerein is 2.66% and 15.74% in a buffer medium with a pH of 4.5 in the reference and investigational drugs. According to observations in both the generic drug and the reference drug, more than 85% of the API goes into solution within 30 minutes and earlier in a buffer

solution with a pH of 6.8, which confirms the properties of diacerein to a greater tendency dissolve in media with a neutral pH.

The dependence of the dissolution rate ( $X$ , %) of diacerein on the dissolution time ( $t$ , min) in the buffer solution with pH 6,8 is presented in Figure.

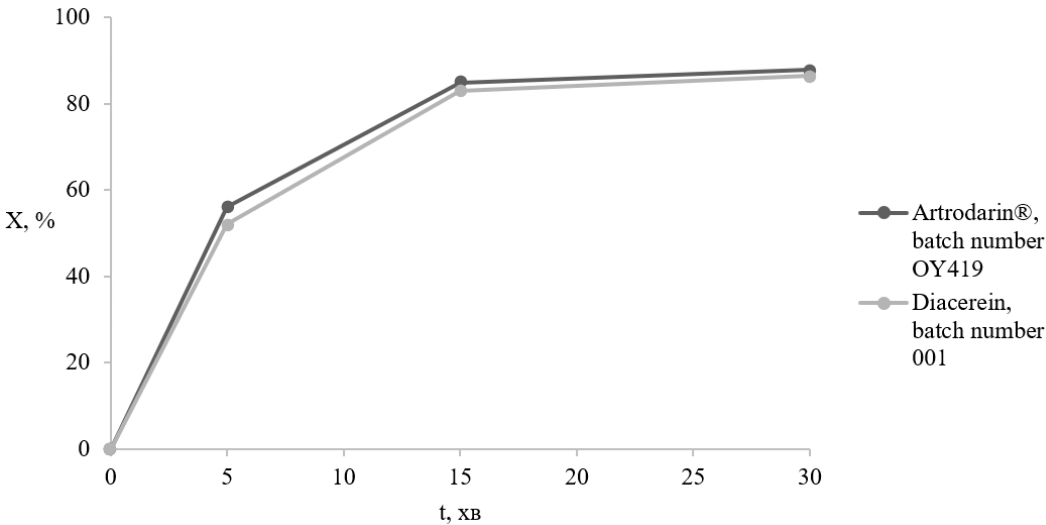


Fig. Dissolution profiles of the reference drug Artrodarin® and the study sample of the drug based on diacerein

The results of the evaluation of the similarity of the dissolution profiles of the studied samples with the dissolution profile of the reference drug Artrodarin®, 50 mg capsules, which were obtained by the formula for calculating the similarity factor ( $f_2$ ), are given in Table 6.

Table 6

The value of the similarity factor of the study drug based on diacerein and the reference drug Artrodarin®, 50 mg capsules in buffer media

Dissolution medium	Similarity factor $f_2$ (must be between 50 and 100)
pH = 1.2	99.8
pH = 4.5	77
pH = 6.8	74

Therefore, according to the calculations, the obtained values of the similarity factor are in the range from 50 to 100, which indicates the similarity of the dissolution profiles of the investigated drug based on diacerein and the reference drug Artrodarin, capsules of 50 mg in buffer media with pH 1.2, 4.5 and 6.8. The developed composition of capsules based on diacerein is equivalent in dissolution kinetics to the reference drug Artrodarin®.

Conclusion

1. The solubility of the diacerein substance in buffer media simulating oral administration of the drug was studied, and it was found that diacerein is practically insoluble in a buffer solution with a pH of 1.2, has a relatively low solubility in a buffer solution with a pH of 4.5, while the solubility of diacerein increases with increasing pH values of the medium to 6.8.

2. An optimal composition has been developed for creating a capsule mass with diacerein using wet granulation technology. Selected fillers, humectants, disintegrants, and

lubricants were selected to achieve the proper flow properties and short capsules disintegration time for API release. The obtained data for the bulk density and Carr's index indicate satisfactory flowability of the encapsulating mass.

3. Comparative studies of the dissolution kinetics of the investigated drug based on diacerein and the reference drug Artrodarin®, capsules of 50 mg were carried out. According to the calculations, the obtained values of the similarity factor are in the range from 50 to 100, which indicates the similarity of the dissolution profiles of the investigated drug based on diacerein and the reference drug Arthrodrarin®, 50 mg capsules in buffer media with pH 1.2, 4.5, 6.8. The developed composition of capsules based on diacerein is equivalent in dissolution kinetics to the reference drug Artrodarin®.

### Список використаної літератури

1. Фіщенко В. О., Кириченко В. І., Яремін С. Ю та ін. Остеоартроз кульшового суглоба. Клінічні та соціальні аспекти захворювання. Аналітичний огляд літератури. Ч. I // Травма. – 2019. – Т. 20, № 1. – С. 118–125. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680>
2. Хиць А. Р. Менеджмент больового синдрому в осіб похилого віку: фокус на нестероїдні протизапальні препарати // Укр. мед. часопис. – 2020. – Т. 1, № 6 (140). – XI/XII [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.umj.com.ua>
3. Supakanya Wongrakpanich, Amaraporn Wongrakpanich, Katie Melhado, Janani Rangaswami. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly // Aging and Disease. – 2018. – V. 9, N 1. P. 143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>. PMID: PMC5772852
4. Jain S., Nagori B. P., Yadav S. K. Improvement of the Dissolution Behavior of the Poorly Water Soluble Drug Diacerein by Solid Dispersion Technology and its Formulation into Tablet Dosage Form // Madridge J. Novel Drug Res. – 2018. – V. 2, Iss. 1. – P. 79–89. <https://doi.org/10.18689/mjndr-1000112>
5. Kaur D., Kaur J., Kamal S. S. Diacerein, its beneficial impact on chondrocytes and notable new clinical applications // Brazilian J. Pharmac. Sci. – 2019. – V. 54, N 4. – e17534. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000417534>
6. De Oliveira P. G., Termini L., Durigon E. L. et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19 // Medical hypotheses. – 2020. – V. 144. – P. 109920. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109920>
7. Баула О. П., Салій О. О., Бессарабов В. І., Герасимчук А. М. Порівняльні дослідження кінетики розчинення лікарських засобів на основі клопідогрелю // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 1. – С. 26–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.03>
8. Chitlange S. S., Pawbake G. R., Pandkar S. V. et al. Formulation and Evaluation of Diacerein Solid Dispersion for Solubility and Dissolution Rate Enhancement // Res. J. Pharmacy and Technol. – 2011. – V. 4, N 6. – P. 932–937.
9. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // Acta Pharmac. Sinica B. – 2015. – V. 5, Iss. 5. – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>
10. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.drlz.com.ua/>
11. Салій О. О., Куришко Г. Г., Озеренко З. О., Гетало О. В. Порівняльні дослідження профілів вивільнення доксицикліну хіклату з твердих желатинових капсул при зміні виробників діючої речовини // Вісн. Київського нац. ун-ту технологій та дизайну. Серія Технічні науки. – 2020. – № 3 (146). – С. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>
12. Diacerein (2409). European Pharmacopoeia. 9th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. – 4016 p.
13. СТ-МОЗУ 42-7.2:2018 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/wpcontent/uploads/attitude/1.pdf>
14. Державна фармакопея України 2.0. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

### References

1. Fishchenko V. O., Kyrychenko V. I., Yaremyn S. Yu. et al. Osteoartroz kulshovoho suhloba. Klinichni ta sotsialni aspekty zakhvoriuvannia. Analitychnyi ohliad literatury. Chastyna I // Travma. – 2019. – T. 20, № 1. – S. 118–125. <https://doi.org/10.22141/1608-1706.1.20.2019.158680>
2. Khyts A. R. Menedzhment bolovoho syndromu v osib pokhyloho viku: fokus na nesteroidni protyzapalni preparaty // Ukr. Med. Chasopys. – 2020. – T. 1, № 6 (140). – XI/XII. – Rezhym dostupu: <https://www.umj.com.ua>
3. Supakanya Wongrakpanich, Amaraporn Wongrakpanich, Katie Melhado, Janani Rangaswami. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly // Aging and Disease. – 2018. – V. 9, N 1. P. 143–150. <https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306>. PMID: PMC5772852
4. Jain S., Nagori B. P., Yadav S. K. Improvement of the Dissolution Behavior of the Poorly Water Soluble



Drug Diacerein by Solid Dispersion Technology and its Formulation into Tablet Dosage Form // Madridge J. Novel Drug Res. – 2018. – V. 2, Iss. 1. – P. 79–89. <https://doi.org/10.18689/mjndr-1000112>

5. Kaur D., Kaur J., Kamal S. S. Diacerein, its beneficial impact on chondrocytes and notable new clinical applications // Brazilian J. Pharmac. Sci. – 2019. – V. 54, N 4. – e17534. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000417534>

6. De Oliveira P. G., Termini L., Durigon E. L. et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19 // Medical hypotheses. – 2020. – V. 144. – P. 109920. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109920>

7. Baula O. P., Saliy O. O., Bessarabov V. I., Gerasimchuk A. M. Comparative studies of the kinetics of dissolution of medicines on the basis of clopidogrel // Farmats. zhurn. – 2021. – T. 76, № 1. – S. 26–34. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.21.03>

8. Chitlange S. S., Pawbake G. R., Pandkar S. V. et al. Formulation and Evaluation of Diacerein Solid Dispersion for Solubility and Dissolution Rate Enhancement // Res. J. Pharmacy and Technol. – 2011. – V. 4, N 6. – P. 932–937.

9. Kalepu S., Nekkanti V. Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects // Acta Pharmac. Sinica B. – 2015. – V. 5, Iss. 5. – P. 442–453. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2015.07.003>

10. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. – Rezhym dostupu: <http://www.drlz.com.ua/>

11. Saliy O. O., Kuryshko H. H., Oherenko Z. O., Getalo O. V. Comparative studies of the release profiles of doxycycline hyclate from solid gelatin capsules when replacing the producers of the active substance // Visn. Kyivskoho nats. un-tu tekhnolohii ta dyzainu. Seriya Tekhnichni nauky. – 2020. – № 3 (146). – S. 165–174. <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2020.3.14>

12. Diacerein (2409). European Pharmacopoeia. 9th Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2016. – 4016 p.

13. Nastanova ST-MOZU 42-7.2:2018 «Likarski zasoby. Doslidzhennia bioekvivalentnosti». – Rezhym dostupu: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/attitude/1.pdf>

14. Derzhavna farmakopeia Ukrainy 2.0 / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.

Надійшла до редакції 24 листопада 2021 р.

Прийнято до друку 29 листопада 2021 р.

О. О. Салій<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

О. В. Лось<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

О. П. Баула<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. Ю. Турчина<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3046-5549>)

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій та дизайну

<sup>2</sup> Фармацевтична корпорація «Юрія-Фарм», м. Київ

РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ І ОЦІНКА ЕКВІВАЛЕНТНОСТІ ТВЕРДИХ ЖЕЛАТИНОВИХ КАПСУЛ ДІАЦЕРЕЇНУ

**Ключові слова:** діацерейн, розчинність, фармакотехнологічні властивості, кінетика розчинення А Н О Т А Ц І Я

Діацерейн – нового покоління симптоматичний засіб повільної дії для лікування остеоартрозу, при пероральному прийомі виявляє помірну протизапальну та знеболювальну активність, уповільнює розпад хрящової тканини і полегшає біль і набряк, але за фізико-хімічними властивостями практично нерозчинний у воді і належить до II класу БСК, завдяки чому лише 35–56% препарату досягає системної циркуляції. Отже, пошук підходів підвищення швидкості розчинення практично нерозчинного АФІ за допомогою рецептури, виду допоміжних речовин, ступеня розчинності та кінетики вивільнення субстанції з твердих желатинових капсул мають забезпечити гарантовану ефективність препарату

Мета роботи – розроблення складу препарату у формі твердих желатинових капсул на основі діацерейну, експериментальне дослідження розчинності діацерейну та оцінка складу дослідженням кінетики розчинення лікарського засобу.

Визначення рН-залежної розчинності діацерейну здійснювали за умов: об'єм середовища розчинення 250 мл, температура розчинення  $37,0 \pm 1,0$  °C. Досліджували найвищу рекомендовану до застосування одноразову дозу 50 мг. Розроблення складу лікарського засобу Діацерейн, капсули, 50 мг здійснювали зі застосуванням різних видів допоміжних речовин та їх модифікацій для досягнення належних технологічних властивостей щодо текучості (сипучості) та короткого часу розпаду капсул для вивільнення діючої речовини. Порівняльні дослідження кінетики розчинення здійснювали методом *in vitro* за тестом «Розчинення» з використанням приладу з лопаттю зі швидкістю обертання 75 об/хв, середовища розчинення зі значення рН 1,2, 4,5 та 6,8, у об'ємі 900 мл за температури  $37 \pm 0,5$  °C. Як референтний лікарський засіб використано «Артродарин®», капсули, 50 мг, виробництва TRB PHARMA S. A., Аргентина.

Встановлено, що діацереїн практично нерозчинний у буферному розчині з рН 1,2, має відносно низьку розчинність у буферному розчині з рН 4,5, при цьому розчинність діацереїну підвищується з ростом рН середовища до 6,8. Розроблено оптимальний склад капсул з діацереїном за технологією вологої грануляції. Одержані дані насипної густини та коефіцієнту Карра вказують на задовільну плинність маси для капсулювання. Здійснено порівняльні дослідження кінетики розчинення досліджуваного лікарського засобу та оригінального препарату «Артродарин®», капсули по 50 мг. За проведеними розрахунками всі одержані значення фактора подібності становлять в межах від 50 до 100, та свідчать про подібність у буферних середовищах із рН 1,2; 4,5 та 6,8. Розроблений склад препарату є еквівалентним за кінетикою розчинення до оригінального препарату.

О. О. Салий <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

О. В. Лось <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),

О. П. Баула <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),

В. Ю. Турчина <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3046-5549>)

<sup>1</sup> Київський національний університет технологій і дизайну

<sup>2</sup> Фармацевтичеська корпорація «Юрія-Фарм», г. Київ

#### РАЗРАБОТКА СОСТАВА И ОЦЕНКА ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ТВЕРДЫХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ ДИАЦЕРЕИНА

**Ключевые слова:** диацереин, растворимость, фармако-технологические свойства, кинетика растворения А Н Н О Т А Ц И Я

Диацереин – нового поколения симптоматическое средство замедленного действия для лечения остеоартроза, при пероральном приеме проявляет умеренную противовоспалительную и обезболивающую активность, замедляет распад хрящевой ткани и облегчает боль и отек, но по физико-химическим свойствам практически нерастворим в воде, благодаря чему только 35–56% препарата достигает системной циркуляции. Исходя из этого, поиск подходов увеличения скорости растворения практически нерастворимого АФИ с помощью рецептуры, вида вспомогательных веществ, степени растворимости и кинетики высвобождения субстанции из твердых желатиновых капсул должен обеспечить гарантированную эффективность препарата.

Цель работы – разработка состава препарата в форме твердых желатиновых капсул на основе диацереина, экспериментальное исследование растворимости диацереина и оценка состава исследованием кинетики растворения лекарственного средства.

Определение pH-зависимой растворимости диацереина осуществляли в условиях: объем среды растворения 250 мл, температура растворения  $37,0 \pm 0,5$  °C. Исследовали высшую рекомендованную к применению однократную дозу 50 мг. Разработку состава лекарственного средства Диацереин, капсулы, 50 мг проводили с применением разных видов вспомогательных веществ и их модификаций для достижения надлежащих технологических свойств по текучести (сыпучести) и быстрого периода распада капсул для высвобождения действующего вещества. Сравнительные исследования кинетики растворения осуществляли методом *in vitro*, тест «Растворение» с использованием прибора с лопастью со скоростью вращения 75 об/мин, среды растворения со значением рН 1,2, 4,5 и 6,8, в объеме 900 мл при температуре  $37 \pm 0,5$  °C. В качестве референтного лекарственного средства использовали «Артродарин®», капсулы, 50 мг, производства TRB PHARMA S.A., Аргентина.

Установлено, что диацереин практически нерастворим в буферном растворе с рН 1,2, имеет относительно низкую растворимость в буферном растворе с рН 4,5, при этом растворимость диацереина повышается с увеличением рН среды до 6,8. Разработан оптимальный состав капсул с диацереином по технологии влажной грануляции. Полученные данные насыпной плотности и коэффициента Карра указывают на удовлетворительную текучесть капсулированной массы. Проведены сравнительные исследования кинетики растворения исследуемого лекарственного средства и оригинального препарата «Артродарин®», капсулы по 50 мг. По проведенным расчетам все полученные данные фактора подобия находятся в пределах от 50 до 100, что свидетельствует о подобиі в буферных средах с рН 1,2, 4,5 и 6,8. Разработанный состав препарата является эквивалентным по кинетике растворения оригинальному препарату.

O. O. Saliy <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
O. V. Los <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7830-6937>),  
O. P. Baula <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4305-6517>),  
V. Yu. Turchina <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-3046-5549>)

<sup>1</sup> *Kiev National University of Technology and Design*

<sup>2</sup> *Pharmaceutical corporation «Yuria-Pharm», Kiev*

## DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION AND EQUIVALENCE EVALUATION OF SOLID GELATIN CAPSULES DIACEREIN

**Key words:** diacerein; solubility; pharmaco-technological properties; dissolution kinetics

### ABSTRACT

Diacerein is a new generation of symptomatic slow-acting agent for the treatment of osteoarthritis, when taken orally, it exhibits moderate anti-inflammatory and analgesic activity, slows down the decay of cartilage tissue and relieves pain and swelling, but its physicochemical properties it is practically insoluble in water, due to which only 35–56% the drug reaches systemic circulation. Therefore, the search for approaches to increase the dissolution rate of a practically insoluble API using the formulation, type of excipients, degree of solubility and kinetics of the substance release from hard gelatin capsules should provide guaranteed drug efficacy.

The aim of the work is to develop the composition of the drug in the form of hard gelatin capsules based on diacerein, to experimentally study the solubility of diacerein, and to evaluate the composition by studying the kinetics of dissolution of the drug.

Determination of the pH-dependent solubility of diacerein was carried out in the conditions: the volume of the dissolution medium is 250 ml; dissolution temperature  $37.0 \pm 0.5$  °C. The highest recommended single dose of 50 mg was investigated. The development of the composition of the drug Diacerein, capsules, 50 mg was carried out with the use of various types of excipients and their modifications to achieve the proper technological properties in terms of fluidity (flowability) and a short disintegration time of the capsules for the release of the active substance. Comparative studies of the kinetics of dissolution were carried out by the in vitro method, the test «Dissolution» was studied a «Paddle apparatus» with a rotation speed of 75 rpm, a dissolution medium with a pH value of 1.2, 4.5 and 6.8, in a volume of 900 ml at a temperature of  $37 \pm 0.5$  °C. The reference drug was used «Artrodarin®», capsules of 50 mg, manufactured by TRB PHARMA S. A., vArgentina.

It was found that diacerein is practically insoluble in a buffer solution with a pH of 1.2, has a relatively low solubility in a buffer solution with a pH of 4.5, while the solubility of diacerein increases with an increase in the pH of the medium to 6.8. The optimal composition of capsules with diacerein using the wet granulation technology has been developed. The obtained data for bulk density and Carr's index indicate satisfactory flowability of the encapsulating mass. Comparative studies of the dissolution kinetics of the investigational medicinal product and the original drug «Artrodarin®», capsules of 50 mg were carried out. According to the calculations, all the obtained values of the similarity factor are in the range from 50 to 100 and indicate the similarity in buffer media with pH 1.2, 4.5 and 6.8. The developed composition of the preparation is equivalent in dissolution kinetics to the original medicine.

Електронна адреса для листування з авторами: [saliy.oo@knu.td.edu.ua](mailto:saliy.oo@knu.td.edu.ua)  
(Салій О. О.)

**ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ДЛЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З ВОДОРОЗЧИННИМ БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНИМ КОМПЛЕКСОМ ГРИБА ПЛЕВРОТ ЧЕРЕПИЧАСТИЙ****Ключові слова:** м'які лікарські засоби, консерванти, мікробіологічна стабільність, водорозчинний білково-полісахаридний комплексО. А. KOLPAKOVA (<https://orcid.org/0000-0003-2165-1278>),N. V. KUCHERENKO (<http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>)*SI «Luhansk state medical university», Rubizhne***RESEARCH ON THE SELECTION OF A PRESERVATIVE FOR A SOFT DOSAGE FORM WITH A WATER-SOLUBLE PROTEIN-POLYSACCHARIDE COMPLEX OF THE FUNGUS *PLEUROTUS OSTREATUS*****Key words:** soft drugs, preservatives, microbiological stability, water-soluble protein-polysaccharide complex

М'які лікарські засоби (МЛЗ) на основі субстанцій природного походження є, як правило, багатокомпонентними сумішами, часто містять велику кількість вологи, що, в свою чергу, може бути сприятливим поживним середовищем для розвитку сторонньої мікрофлори.

МЛЗ для зовнішнього застосування є нестерильними лікарськими формами, проте ДФУ висуває до них певні умови щодо наявності мікроорганізмів [1, 2]. Якщо м'який лікарський засіб містить субстанції природного походження, що не мають власної антимікробної активності, ймовірність його мікробної контамінації зростає у рази. Тому МЛЗ із природними компонентами зазвичай містять консерванти [3, 4].

Мікробіологічна стабільність готового лікарського засобу є одним з обов'язкових складових його якості. Під дією мікроорганізмів зазнають руйнування діючі речовини, знижується їх активність, підвищується токсичність. Контаміновані препарати можуть бути джерелом інфекційних захворювань у пацієнтів [5, 6].

На сьогодні існує широкий асортимент ефективних консервантів, дозволених для фармацевтичного застосування [7]. Під час розроблення оригінальних лікарських засобів вибір оптимального консерванта для певної лікарської форми має ґрунтуватися на мікробіологічних дослідженнях, спектрі активності консерванта, діапазоні рН, в якому він працює, сумісності з компонентами фармацевтичної композиції, токсичності для людини тощо [8].

МЛЗ, що розробляється, має призначення для застосування на ділянках шкіри з рубцевими утвореннями, в тому числі на різних етапах формування рубцевої тканини. Це зумовлює необхідність дотримання мікробіологічної чистоти готового продукту. Діюча субстанція оригінального препарату – водорозчинний білково-полісахаридний комплекс (ВБПСК) – має природне походження і не виявляє антимікробної дії. Субстанцію одержують з їстівного гриба плеврот черепичастий шляхом екстракції питною водою і подальшим осадженням етанолом [9]. Тому необхідним є додаткове введення антимікробних агентів.

**Мета роботи** – обґрунтування вибору виду та концентрації ефективного консерванта (або комбінації консервантів) для введення до складу мазі протирубцевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба плеврот черепичастий.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження була оригінальна мазева композиція, до складу якої входить олія кукурудзяна, ПЕО-400, пропіленгліколь, емульгатор № 1, вода очищена, а також діюча субстанція – ВБПСК гриба плеврот черепичастий, що має здатність деструкції колагенових волокон і розм'якшення рубців [9]. Експериментальним шляхом встановлено, що рН розробленої мазевої композиції є близьким до нейтрального – 5,8–6,3, що повністю відповідає кислотності фізіологічного стану шкірного покриву.

Для дослідження було виготовлено 10 зразків мазевих композицій із різними консервантами у концентраціях, які широко використовують у виробництві лікарських та косметичних засобів [10]. Види консервантів та концентрації введення до мазевої композиції наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

### Консерванти та концентрації введення їх до зразків мазевих композицій

Номер зразка	Консервант	Концентрація, %
1	Без консерванта	–
2	Ніпанін:ніпазол (3:1)	0,2
3	Ніпанін:ніпазол (3:1)	0,1
4	Ніпанін:ніпазол (1:1)	0,2
5	Ніпанін:ніпазол (4:1)	0,2
6	Триклозан	0,3
7	Бронопол	0,2
8	Бензойна кислота	0,1
9	Бензойна кислота	0,5
10	Бензойна кислота	1,0

Дослідження здійснювали на базі ДУ «Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України» (м. Харків) під керівництвом завідувача лабораторії біохімії і біотехнології, канд біол. наук, старшого наук. співроб. Осолодченко Т. П.

Визначення чутливості зразків мазевих композицій до мікроорганізмів виконували методом дифузії в агар (метод «колодязів»). Метод базується на здатності досліджуваного препарату затримувати ріст мікроорганізмів на поживних середовищах, на які зроблено посів тест-культур. Як мікробіологічну модель використовували загальноприйнятий набір тест-штамів еталонних культур грампозитивних та грамнегативних бактерій (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris*) та гриба роду *Candida albicans* [11].

Суспензії мікроорганізмів із визначеною оптичною щільністю (що містять визначену кількість мікробних клітин) готували за допомогою стандарту каламутності (0,5 од. за шкалою McFarland), визначення якої здійснювали за допомогою приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema, Чехія; довжина хвилі 540 нм). Суспензію готували згідно з інструкцією до приладу та інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій» (м. Київ). Синхронізацію культур виконували за допомогою низької температури (4 °C).

Визначення чутливості штамів мікроорганізмів до введених консервантів робили відповідно до методичних вказівок «Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 05. 04. 2007 р. № 167) на середовищі Мюллера–Хінтона, яке готували відповідно до інструкції виробника. Чутливість грибів визначали на середовищі Сабуро-декстрозний агар.



Поживне середовище в чашки Петрі заливали двома шарами, нижній шар складався з 10 мл агар-агару, на який після застигання встановлювали 3–6 стерильних циліндрів та заливали другим шаром поживного середовища (14 мл агар-агару та 1 мл стандартного мікробного розчину). Таким чином формували лунки діаметром 8 мм та висотою 10 мм, оточені поживним середовищем агар-агару з відповідним стандартом добової культури мікроорганізму, в які вносили по 0,3 мл досліджуваних зразків мазевих композицій та культивували в термостаті за температури 37 °С протягом 24 год. [12].

Оцінку чутливості мазевих композицій визначали за діаметром зон затримки росту мікроорганізмів [12]:

- 10 мм – мацева композиція високочутлива до мікроорганізмів;
- 10–15 мм – мацева композиція чутлива до мікроорганізмів;
- 15–25 мм – мацева композиція слабочутлива до мікроорганізмів;
- 25 мм та вище – мацева позиція не чутлива до мікроорганізмів.

**Результати дослідження та обговорення**

У ході мікробіологічного дослідження було одержано результати, які наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

**Антибактеріальна активність зразків мазі**

№ зраз-ка	Діаметри зон затримки росту в мм ( $M \pm m, p \leq 0,05, n = 5$ )					
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	<i>C. albicans</i> ATCC 653/885
1	19,8 ± 0,69	17,5 ± 0,55	15,5 ± 0,55	16,5 ± 0,55	20,2 ± 0,41	15,7 ± 0,52
2	20,3 ± 0,52	17,3 ± 0,52	16,2 ± 0,41	15,5 ± 0,55	19,8 ± 0,75	15,8 ± 0,75
3	19,2 ± 0,41	17,3 ± 0,52	16,2 ± 0,41	16,5 ± 0,84	20,3 ± 0,52	16,7 ± 0,52
4	18,3 ± 0,52	17,5 ± 0,55	16,0 ± 0,0	16,3 ± 0,52	19,3 ± 0,52	17,0 ± 0,0
5	18,8 ± 0,75	17,0 ± 0,89	17,3 ± 0,52	17,3 ± 0,52	19,3 ± 0,52	16,3 ± 0,52
6	22,5 ± 0,55	18,8 ± 0,75	19,3 ± 0,52	19,0 ± 0,0	21,7 ± 0,52	17,7 ± 0,52
7	<b>35,5 ± 0,55</b>	<b>29,5 ± 0,55</b>	<b>28,7 ± 1,03</b>	<b>30,0 ± 0,89</b>	<b>34,7 ± 0,52</b>	<b>27,7 ± 0,52</b>
8	20,5 ± 0,55	19,0 ± 0,63	19,0 ± 0,0	19,3 ± 0,52	20,7 ± 0,52	18,0 ± 0,0
9	23,8 ± 0,75	20,0 ± 0,63	22,3 ± 0,52	23,0 ± 0,0	24,3 ± 0,52	20,3 ± 0,52
10	24,5 ± 0,55	21,7 ± 0,52	22,0 ± 0,0	24,3 ± 0,52	24,3 ± 0,52	21,0 ± 0,89

Аналіз десяти зразків мазей методом дифузії в агар показав, що вони мають антибактеріальну дію стосовно всіх тест-штамів мікроорганізмів. Діаметри зон затримки росту для зразків 1, 2, 3, 4, 5 та 8 становили в середньому 18–21 мм щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633 та 17–18 мм – *Escherichia coli* ATCC 25922. До *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 діаметри зон затримки росту дорівнювали 15–17 мм, стосовно грибів *Candida albicans* ATCC 653/885 зони затримки росту становили 15–17 мм. Для зразків 6, 9 та 10 діаметри зон затримки росту становили 22–25 мм щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, 18–22 – до *Escherichia coli* ATCC 25922, до *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 діаметри зон затримки росту були на рівні 19–25 мм, стосовно грибів *Candida albicans* ATCC 653/885 зони затримки росту становили 18–22 мм.

Високі протимікробні властивості мав зразок 7, де діаметри зон затримки росту становили 34–35 мм щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, 29–31 мм для *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636

та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Стосовно грибів *Candida albicans* ATCC 653/885 зони затримки росту становили 27–28 мм.

Таким чином, у ході експерименту встановлено, що зразок мазевої композиції, до складу якого як консервант входить бронопол, має найменшу чутливість до мікроорганізмів.

Подальші спостереження візуального вигляду обраного зразка показали, що цей консервант забезпечує необхідну мікробіологічну стабільність мазі в ході зберігання – зразок упродовж тривалого часу залишався однорідним, без розшарування, зміни запаху і кольору та інших ознак мікробного руйнування. Спостереження здійснювали через інтервали часу: 1 доба, 7 діб, 14 діб, 28 діб.

Консервант бронопол є безпечним для людини, входить до складу сучасних протирубцевих м'яких лікарських форм [13] та працює в спектрі рН 5–8 [7], який повністю відповідає рН розробленої мазі.

## Висновок

На підставі проведених мікробіологічних експериментальних досліджень як консервант було обрано бронопол в концентрації 0,2%, який забезпечує максимальну антимікробну стабільність мазі протирубцевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба плівкостого.

## Список використаної літератури

1. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
2. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Strasbourg Cedex, 9th ed. – France: Council of Europe, 2016. – 4016 p.
3. Ratajczak M., Kubicka M., Kamińska D. et al. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products // Saudi Pharm. J. – 2015. – N 23 (3). – P. 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.015>
4. Holidadeh-Hashjin A., Lotfipour F., Hallaj-NezhadiQuality S. Quality Control of Non-Sterile Drug Product According to United States' Pharmacopoeia Instruction / Iranian J. Med. Microbiol. – 2019. – N 13 (5). – P. 321–345. <http://dx.doi.org/10.30699/ijmm.13.5.321>
5. Павлюк Б. В., Лукашів О. Я., Покришко О. В. та ін. Дослідження антимікробної активності консервантів з метою розробки складу комбінованого гелю для місцевого лікування опіків / Фармац. часопис. – 2019. – № 3. – С. 35–42. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10409>
6. Попова Т. В., Стрілець О. П., Кухтенко Г. П. Обґрунтування вибору консерванта та його концентрації у складі гелю протиалергічної дії / Фармац. журн. – 2020. – Т. 5, № 4. – С. 78–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>
7. Анурова М. Н., Бахрушина Е. О., Демина Н. Б., Пантелеєва Е. С. Обзор современных стабилизаторов микробиологической устойчивости / Химико-фармац. журн. – 2019. – Т. 53, № 6. – С. 54–61. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61>
8. Горлачова В. І., Вишневецька Л. І. Дослідження ефективності антимікробних консервантів з метою удосконалення складу лікарського косметичного засобу протизапальної дії / Укр. біофармац. журн. – 2016. – № 1 (42). – С. 16–20. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj\\_2016\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2016_1_5)
9. Кучеренко Н. В. Вивчення впливу водорозчинного білково-полісахаридного комплексу *Pleurotus ostreatus* на стан рубцевої тканини у щурів / Вісн. фармації. – 2012. – № 4. – С. 74–77. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2012\\_6\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_6_16)
10. Вахненко О. Л., Стрілець О. П., Стрельников Л. С., Кустова С. П. Обґрунтування вибору антимікробних консервантів при розробці складу та технології м'якої лікарської форми для корекції порушень репродуктивної системи чоловіків / Укр. журн. клін. лаб. медицини. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 48–52.
11. Гордей К. Р. та ін. Дослідження антимікробної активності густого екстракту з трави маруни дівочої (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) / Актуальні питання клінічної фармакології та клінічної фармації: мат. наук.-практ. інтернет-конф., м. Харків, 22–23 жовт. 2019 р. – Харків: НФаУ, 2019. – С. 333–340.
12. Ковальов В. В., Бородіна Н. В., Ковальов В. М., Ковальов В. М. Вивчення антимікробної активності мазей з ліпофільним екстрактом пагонів *Salix viminalis* L. / Вісн. фармації. – 2020. – № 2. – С. 31–36. <https://doi.org/10.24959/nphj.20.29>
13. Конарева Ю. О., Січкара А. А., Манський О. А. Препарати для лікування рубців та шрамів на фармацевтичному ринку України / Менеджмент та маркетинг у складі сучасної економіки, науки, освіти, практики: мат. IX міжнар. наук.-практ. дистанц. конф., м. Харків, 18 берез. 2021 р. – Харків, 2021. – С. 244–245.

## References

1. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.
2. European Pharmacopoeia, 9.0th ed. – Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), 2016. – 4016 p.
3. Ratajczak M., Kubicka M., Kamińska D. et al. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical products // Saudi Pharmac. J. – 2015. – N 23 (3). – P. 303–307. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.11.015>
4. Gholizadeh-Hashjin A., Lotfipour F., Hallaj-Nezhadi S. Quality Control of Non-Sterile Drug Product According to United States' Pharmacopeia Instruction / Iranian J. Med. Microbiol. – 2019. – N 13 (5). – P. 321–345. <http://dx.doi.org/10.30699/ijmm.13.5.321>
5. Pavljuk B. V., Lukashiv O. Ja., Pokryshko O. V. ta in. Doslidzhennja antymikrobnosti aktyvnosti konservantiv z metoju rozrobky skladu kombinovanogho gheļu dlja miscevogho likuvannja opikiv / Farmats. chasopys. – 2019. – № 3. – S. 35–42. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.3.10409>
6. Popova T. V., Strilec O. P., Kukhtenko Gh. P. Obgruntuvannja vyboru konservanta ta jogho koncentraciji u skladi gheļu protyalergichnoji diji / Farmats. zhurn. – 2020. – T. 5, № 4. – S. 78–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.08>
7. Anurova M. N., Bahrushina E. O., Demina N. B., Panteleeva E. S. Obzor sovremennykh stabilizatorov mikrobiologicheskoy ustojchivosti / Himiko-farmats. zhurn. – 2019. – T. 53, № 6. – S. 54–61. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2019-53-6-54-61>
8. Ghorlachova V. I., Vyshnysjka L. I. Doslidzhennja efektyvnosti antymikrobnosti konservantiv z metoju udoskonalennja skladu likarsjkogho kosmetychnogho zasobu protyzapalnoji diji / Ukr. Biofarmats. zhurn. – 2016. – № 1 (42). – S. 16–20. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj\\_2016\\_1\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/ubfj_2016_1_5)
9. Kucherenko N. V. Vyvchennja vplyvu vodorozchynnogho bilkovo-polisakharydnogho kompleksu Rleurotus ostreatus na stan rubcevoji tkanyny u shhuriv / Visn. farmatsii. – 2012. – № 4. – S. 74–77. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh\\_2012\\_6\\_16](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2012_6_16)
10. Ivakhnenko O. L., Strilec O. P., Streljnykov L. S., Kustova S. P. Obgruntuvannja vyboru antymikrobnosti konservantiv pry rozrobci skladu ta tekhnologiji m'jakoji likarsjkoi formy dlja korekciji porushenij reproduktivnoji systemy cholovikiv / Ukr. zhurn. klin. lab. medycyny. – 2012. – T. 7, № 2. – S. 48–52.
11. Ghordjej K. R. ta in. Doslidzhennja antymikrobnosti aktyvnosti ghustogho ekstraktu z travy maruny divochoji (*Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip.) / Aktualni pytannja klinichnoji farmakologiji ta klinichnoji farmaciji: materialy nauk.-prakt. internet-konf., m. Kharkiv, 22–23 zhovt. 2019 r. – Kharkiv: NfAU, 2019. – S. 333–340.
12. Kovaljov V. V., Borodina N. V., Kovaljov V. M., Kovaljov V. M. Vyvchennja antymikrobnosti aktyvnosti mazej z lipofilnym ekstraktom paghoniv *Salix viminalis* L. / Visnyk farmaciji. – 2020. – № 2. – S. 31–36. <https://doi.org/10.24959/nphj.20.29>
13. Konarjeva Ju. O., Sichkar A. A., Manskyj O. A. Preparaty dlja likuvannja rubciv ta shramiv na farmacevtychnomu rynku Ukrainy / Menedzhment ta marketyng u skladi suchasnoji ekonomiky, nauky, osvity, praktyky: mat. IX mizhnar. nauk.-prakt. dystanc. konf., m. Kharkiv, 18 berez. 2021 r. – Kharkiv, 2021. – S. 244–245.

Надійшла до редакції 1 жовтня 2021 р.  
Прийнято до друку 26 жовтня 2021 р.

О. А. Колпакова (<https://orcid.org/0000-0003-2165-1278>),

Н. В. Кучеренко (<http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>)

ДЗ «Луганський державний медичний університет», м. Рубіжне

ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ КОНСЕРВАНТА ДЛЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ З  
ВОДРОЗЧИННИМ БІЛКОВО-ПОЛІСАХАРИДНИМ КОМПЛЕКСОМ ГРИБА ПЛЕВРОТ  
ЧЕРЕПИЧАСТИЙ

**Ключові слова:** м'які лікарські засоби, консерванти, мікробіологічна стабільність, водорозчинний  
білково-полісахаридний комплекс

## АНОТАЦІЯ

Одним із важливих аспектів під час розроблення нових лікарських засобів є їх стандартизація та всебічне оцінювання показників якості, що гарантує безпечність та стабільність протягом всього життєвого циклу препарату.

М'які лікарські засоби для зовнішнього застосування з компонентами природного походження зазвичай потребують введення консервантів для забезпечення мікробіологічної стабільності. Тому дослідження з вибору консерванта є необхідним етапом створення фармацевтичної композиції.

Мета роботи – обґрунтування вибору виду та концентрації ефективного консерванта (або комбінації консервантів) для введення до складу мазі протирубецевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба плеврот черепастих.

Об'єктом дослідження була оригінальна мазева композиція на емульсійній основі, діючим компонентом якої є водорозчинний білково-полісахаридний комплекс гриба плеврот черепичастий. Для підвищення мікробіологічної стабільності до складу зразків вводили консерванти, що найчастіше зустрічаються в складі м'яких лікарських форм (ніпагін:ніпазол, триклозан, бронопол та бензойна кислота). Визначення чутливості зразків мазі до мікроорганізмів здійснювали методом дифузії в агар («метод колодязів»), як мікробіологічну модель використовували загальноприйнятий набір тест-штамів еталонних культур грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів.

У результаті дослідження встановлено, що високі протимікробні властивості має зразок 7, де діаметри зон затримки росту становили 34–35 мм щодо *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, 29–31 мм для *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 та *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Стосовно грибів *Candida albicans* ATCC 653/885 зони затримки росту становили 27–28 мм. До складу цього зразка було введено бронопол, саме цей консервант забезпечить необхідну мікробіологічну чистоту та стабільність готової мазі.

Дослідження показують, що м'які лікарські форми з субстанціями природного походження потребують введення антимікробних агентів. Експериментально доведено, що бронопол у концентрації 0,2% забезпечує ефективну мікробіологічну стабільність м'якої лікарської форми протирубцевої дії з водорозчинним білково-полісахаридним комплексом гриба плеврот черепичастий.

О. А. Колпакова (<https://orcid.org/0000-0003-2165-1278>),

Н. В. Кучеренко (<http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>)

ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Рубежное

#### ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫБОРУ КОНСЕРВАНТА ДЛЯ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С ВОДОРАСТВОРИМЫМ БЕЛКОВО-ПОЛИСАХАРИДНЫМ КОМПЛЕКСОМ ГРИБА ВЕШЕНКА ОБЫКНОВЕННАЯ

**Ключевые слова:** мягкие лекарственные средства, консерванты, микробиологическая чистота, водорастворимый белково-полисахаридный комплекс

#### АННОТАЦИЯ

Одним из важнейших аспектов в разработке новых лекарственных средств является их стандартизация и всесторонняя оценка показателей качества, что гарантирует безопасность и стабильность препарата на протяжении всего жизненного цикла.

Мягкие лекарственные средства для внешнего применения с компонентами природного происхождения обычно нуждаются во введении консервантов для обеспечения микробиологической стабильности. Поэтому исследование по выбору консерванта является необходимым этапом создания фармацевтической композиции.

Цель работы – обоснование выбора вида и концентрации эффективного консерванта (или комбинации консервантов) для введения в состав мазі противорубцового действия с водорастворимым белково-полисахаридным комплексом гриба вешенка обыкновенная.

Объектом исследования была оригинальная мазевая композиция на эмульсионной основе, действующим компонентом которой является водорастворимый белково-полисахаридный комплекс гриба вешенка обыкновенная. Для повышения микробиологической стабильности в состав образцов вводили консерванты, которые наиболее часто встречаются в составе мягких лекарственных форм (нипагин:ніпазол, триклозан, бронопол и кислота бензойная). Определение чувствительности образцов мазі к микроорганизмам осуществляли методом диффузии в агар-агар («метод колодцев»), в качестве микробиологической модели использовали общепринятый набор тест-штаммов эталонных культур грамположительных и грамотрицательных бактерий и грибов.

В результате исследования установлено, что высокие противомикробные свойства имеет образец 7, где диаметры задержки роста составили 34–35 мм по отношению к *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, 29–31 мм к *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 и *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. По отношению к грибам *Candida albicans* ATCC 653/885 зоны задержки роста составили 27–28 мм. В состав этого образца был введен бронопол, именно этот консервант обеспечит необходимую микробиологическую чистоту и стабильность готовой мазі.

Исследования показывают, что мягкие лекарственные формы с субстанциями природного происхождения нуждаются во введении антимикробных агентов. Экспериментально доказано, что бронопол в концентрации 0,2% обеспечит эффективную микробиологическую стабильность мягкой лекарственной формы противорубцового действия с водорастворимым белково-полисахаридным комплексом гриба вешенка обыкновенная.

O. A. Kolpakova (<https://orcid.org/0000-0003-2165-1278>),

N. V. Kucherenko (<http://orcid.org/0000-0001-6462-9295>)

SI «Luhansk state medical university», Rubizhne

# RESEARCH ON THE SELECTION OF A PRESERVATIVE FOR A SOFT DOSAGE FORM WITH A WATER-SOLUBLE PROTEIN-POLYSACCHARIDE COMPLEX OF THE FUNGUS *PLEUROTUS OSTREATUS*

**Key words:** soft drugs, preservatives, microbiological stability, water-soluble protein-polysaccharide complex

## ABSTRACT

One of the important aspects in the development of new drugs is their standardization and comprehensive assessment of quality indicators, which guarantees safety and stability throughout the life cycle of the drug.

Soft drugs for external use with components of natural origin usually require the introduction of preservatives to ensure microbiological stability. Therefore, research on the selection of preservative is a necessary phase in pharmaceutical composition preparation.

Purpose – foundation of the type choice and concentration of an effective preservative (or their combination) for the introduction into the composition of the ointment of anti-scarring activity with a water-soluble protein-polysaccharide complex of the fungus *Pleurotus ostreatus*.

The object of the study was an original ointment composition based on an emulsion, the active component of which is a water-soluble protein-polysaccharide complex of the fungus *Pleurotus ostreatus*. To increase microbiological stability, preservatives were added to the samples, which are most common in soft dosage forms (nipagin:nipazol, triclosan, bronopol and benzoic acid). Determination of the sensitivity of ointment samples to microorganisms was performed by the method of diffusion into agar («well method»), as a microbiological model used a common set of test strains of reference cultures of gram-positive and gram-negative bacteria and fungi.

The study found that sample 7 had demonstrated high antimicrobial properties, where the diameters of the growth retardation zones were 34–35 mm to *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Basillus subtilis* ATCC 6633, 29–31 mm for *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 4636 and *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853. Growth retardation zones were 27–28 mm to fungi *Candida albicans* ATCC 653/885. Bronopol was introduced into the sample, this preservative should provide the necessary microbiological purity and stability of the prepared ointment.

Studies show that soft dosage forms with substances of natural origin require the administration of antimicrobial agents. It has been experimentally proven that 0.2% bronopol provides effective microbiological stability of the soft dosage form with anti-scarring activity of water-soluble protein-polysaccharide complex of the fungus *Pleurotus ostreatus*.

Електронна адреса для листування з авторами: [okolpakova91@gmail.com](mailto:okolpakova91@gmail.com)  
(Колпакова О. А.)



**ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ОСОБЛИВОСТІ  
ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ  
(До впровадження розділу монографії ДФУ)****Ключові слова:** лікарські засоби, виготовлені в аптеках, контроль якості, валідація аналітичних методик і випробуваньО. А. YEVTIFIEIEVA (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),V. A. GEORGIYANTS (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***MEDICINES MANUFACTURED IN PHARMACIES: FEATURES OF VALIDATION  
OF ANALYTICAL METHODS AND TESTS (Prior to the introduction of the monograph  
section of the SPU)****Key words:** medicines manufactured in pharmacies (compounding medicines preparation), quality control, validation of analytical methods and tests

Упродовж останніх років в Україні у фармацевтичній галузі спостерігається активізація процесів щодо впровадження міжнародних та європейських принципів та правил функціонування системи забезпечення якості лікарських засобів (ЛЗ) на всіх етапах їх життєвого циклу [1]. На сьогодні розроблено та введено в дію вже друге видання Державної фармакопеї України (ДФУ), що сприяє підвищенню якості вітчизняних ЛЗ до європейського і світового рівня, одночасно з огляду на реальні можливості вітчизняних виробників. ДФУ як головний стандарт якості ЛЗ встановлює єдиний мінімальний рівень вимог до якості ЛЗ і є обов'язковим для всіх підприємств та установ України, що виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛЗ, незалежно від їх форми власності [2]. Особливу ланку серед готових лікарських засобів (ГЛЗ) посідають лікарські засоби, виготовлені в аптеках (ЛЗВА). У більшості зарубіжних країн ліки, виготовлені в громадських та лікарняних аптеках, є важливим елементом фармацевтичного сектору, рецептура яких поширюється та розвивається з урахуванням потреб сьогодення [3, 4]. Наприклад, у госпітальній практиці у Європі, Америці, Японії та Китаї радіофармацевтичні та біотерапевтичні препарати «extempore» широко застосовують при лікуванні онкологічних хворих [5–7]. Правове регулювання обігу цих ліків підпорядковується загальним вимогам до ГЛЗ, але здійснюється з врахуванням особливостей ЛЗВА: індивідуального призначення, рецептури, виготовлення, контролю якості, реалізації [8–10]. У кожній країні номенклатура ЛЗВА відображає економічний рівень розвитку фармацевтичного ринку, національні традиції населення, має свої характерні ознаки, ґрунтується за традиційними прописами, тому ЛЗВА мають національний характер [11, 12]. У деяких європейських країнах вимоги до ЛЗВА зазвичай виділяють в окремі національні формуляри, які містять перелік груп ЛЗВА за терапевтичними групами, відповідно до Переліку основних лікарських засобів ВООЗ (EDL), технологічні інструкції, методики контролю якості, вимоги до зберігання та фармакотерапевтичні рекомендації [13–16]. Зазначимо, що ці формуляри базуються на обов'язковому додержанні вимог Національної фармакопеї та ЄФ [5, 17–19].

В Україні у ДФУ також є монографії на різні категорії ЛЗВА [20]. Але на сьогодні існує низка питань до ЛЗВА, які потребують узгодженості з загальними вимогами до

ГЛЗ [21, 22]. Застосування валідованих методик аналізу на різних етапах життєвого циклу препарату: розробки, виробництва, зберігання та реалізації є важливим елементом системи якості лікарського засобу. Всі аспекти процесу валідації аналітичних методик різного призначення досить ретельно регламентовано у загальній монографії ДФУ 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>(1)</sup>» [2]. Але постає питання, пов'язане з особливістю внутрішньоаптечного контролю ЛЗВА. Система внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗВА базується на принципі економічної доцільності та припущенні, що нам відомо, які саме інгредієнти (найменування, сертифікати відповідності ДФУ) та в якій кількості було використано при виготовленні окремого лікарського засобу, яку технологію було застосовано, тобто застосовується методологія «підтверджувального підходу», спрямована на виявлення потенційної похибки персоналу. Тому не всі категорії ЛЗВА підлягають хімічному контролю.

**Метою** цієї роботи є узагальнення визначених раніше підходів та оцінка результатів їх використання в експериментальних дослідженнях із розробки та валідації методик для контролю якості ЛЗВА; обґрунтування та розроблення фрагмента загальної монографії «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

### **Матеріали та методи дослідження**

Під час формування структури та змісту фрагмента монографії ДФУ взято до уваги загальні монографії ДФУ: 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань<sup>(1)</sup>» [2], «Нестерильні лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «М'які лікарські засоби, виготовлені в аптеках», «Порошки, виготовлені в аптеках», «Розрахунки при виготовленні лікарських засобів в умовах аптек», «Супозиторії та песарії, виготовлені в аптеках» [20].

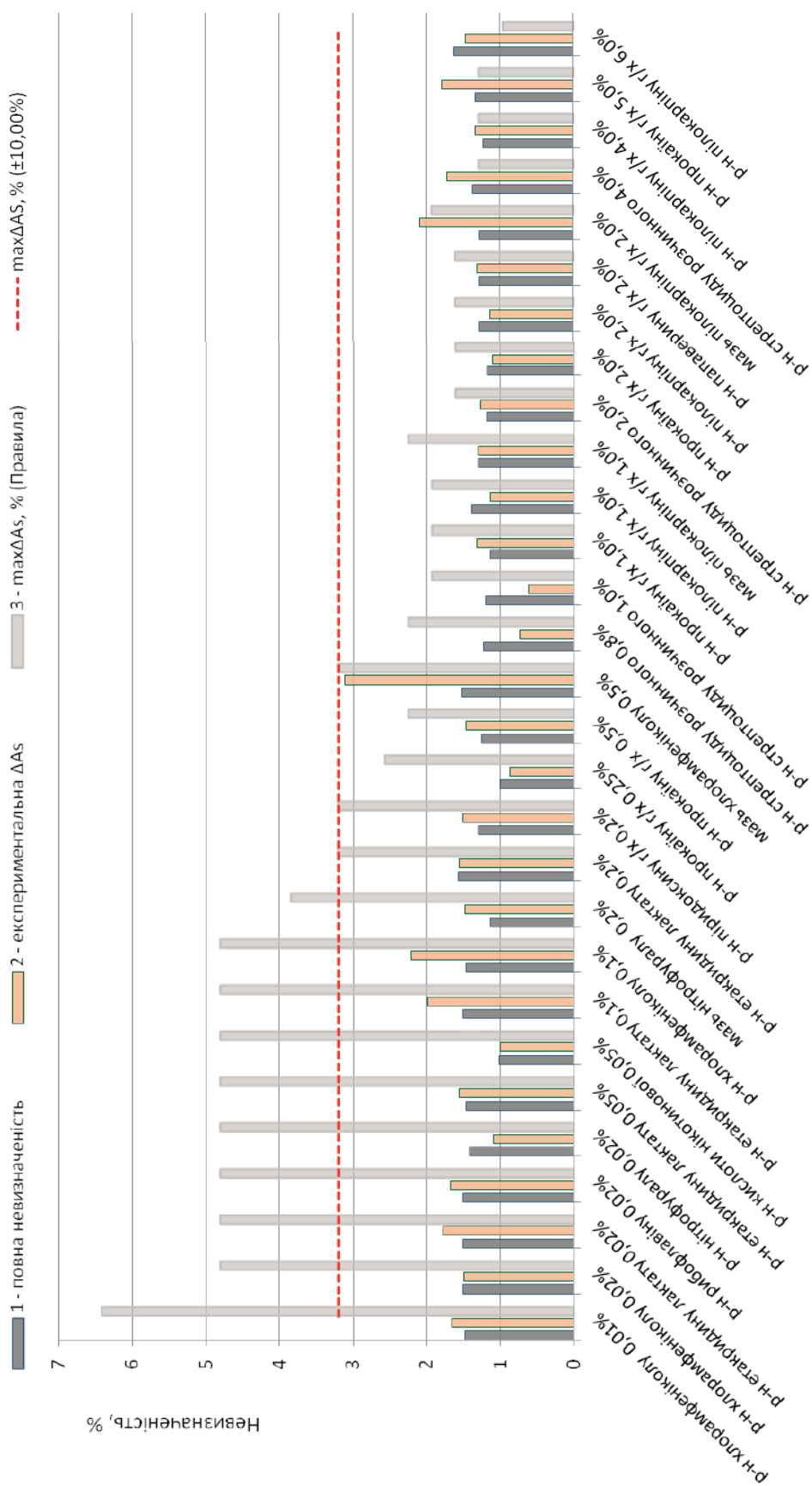
Стандартизована процедура валідації методик аналізу опрацьована на серії експериментальних досліджень із розробки та валідації методик контролю якості ЛЗВА [23].

У розрізі специфікації серед ЛЗВА були розчини концентратів, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, лікарські засоби, виготовлені з готових ЛЗ. Протягом опрацювання стандартизованої процедури було вирішено питання стосовно коректності застосування допусків вмісту діючих речовин у ЛЗВА відповідно до Наказу МОЗ України № 812 [24]. Наведені у цьому Наказі допустимі відхилення в масі окремих інгредієнтів враховують припустиму невизначеність при виготовленні ЛЗВА відповідно до діючої у минулому столітті системи стандартизації ліків [25]. Але сучасна концепція забезпечення якості ліків при формуванні допусків вмісту діючої речовини враховує також й припустиму невизначеність методів контролю якості ЛЗ [2]. На практиці було проведено оцінку експериментально отриманих метрологічних характеристик різних методів аналізу в умовах лабораторій з аналізу та виробничих аптек у порівнянні з критеріями максимально припустимої невизначеності відповідно до вимог Наказу № 812 та сучасних вимог ДФУ.

Апробація процедури валідації методик кількісного визначення виконана для спектрофотометричного (рис. 1), рефрактометричного (рис. 2) та титриметричних (рис. 3) методів аналізу.

### **Результати дослідження та обговорення**

Валідація сама по собі не впливає на якість продукції, її результати лише можуть підвищити ступінь гарантії якості або вказати на необхідність удосконалення умов проведення аналізу. В кожному конкретному випадку визначається, яку роботу з валідації необхідно провести для доказу того, що в кожному конкретному випадку усі критичні параметри при відтворюванні аналітичної методики знаходяться під контролем.



**Рис. 1. Оцінка результатів кількісного спектrophотометричного визначення компонентів у складі лікарських засобів, виготовлених в аптеках**

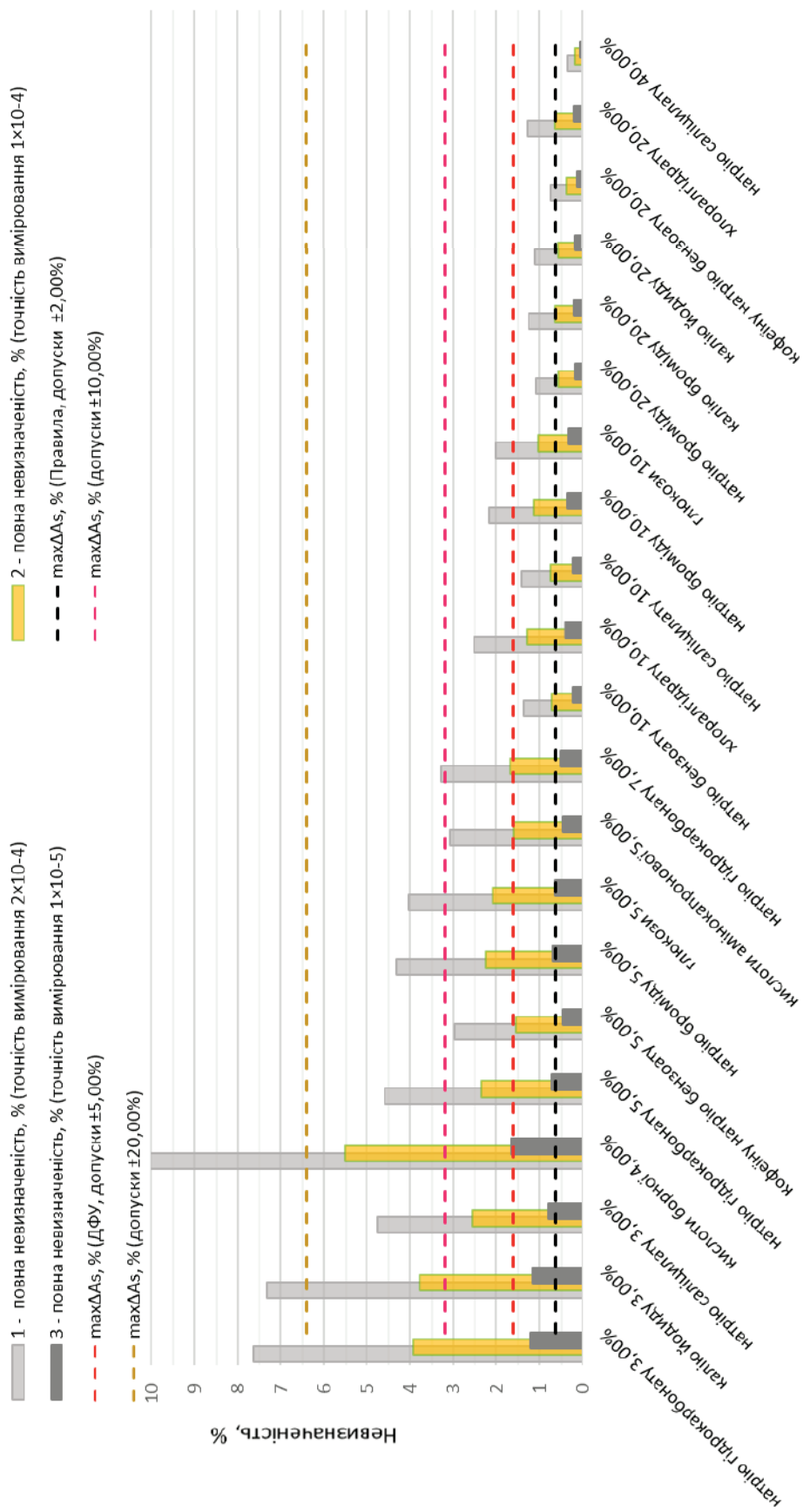
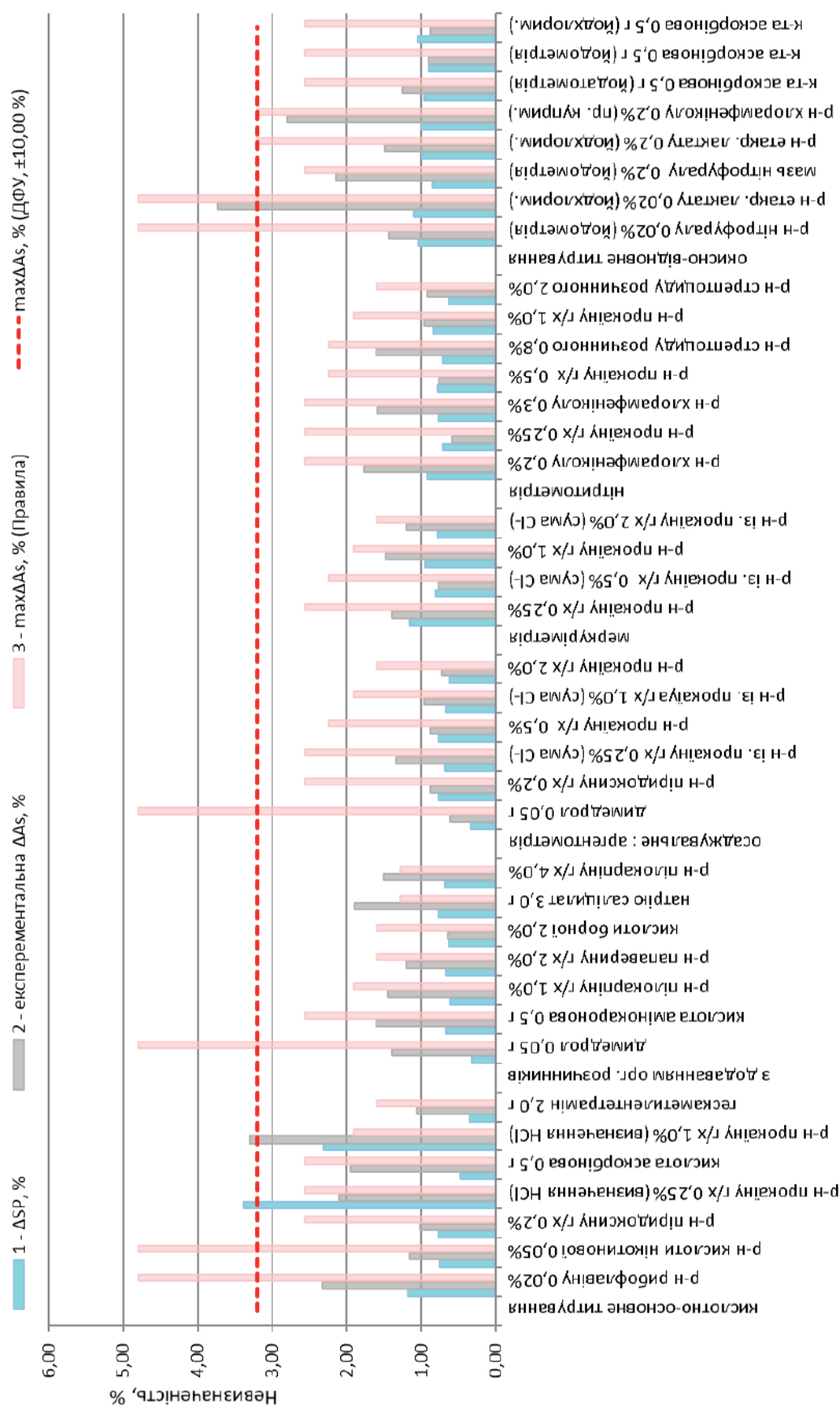


Рис. 2. Оцінка прогнозу повної невизначеності рефрактометричного аналізу для всіх випробовуваних розчинів за умови використання рефрактометрів із різною погрешністю вимірювання  $2 \cdot 10^{-4}$ ,  $1 \cdot 10^{-4}$ ,  $1 \cdot 10^{-5}$





У загальній монографії ДФУ 5.3.N.2. викладаються лише загальні принципи валідації методик для різноманітних аналітичних методів. Вибір аналітичних методик завжди здійснюється в межах поставленого завдання і, як правило, обмежений умовами: кількість зразка, допустимий час аналізу, наявність аналітичного обладнання, необхідна точність аналізу та ін. Необхідні критерії прийнятності та процедуру проведення валідації розробляють для певних умов і конкретних методик з урахуванням їх специфіки. Тому можуть бути запропоновані різні підходи, які формально не суперечать вимогам ДФУ.

Тобто, відповідно до підходу виробника методика може вважатися валідованою, але відповідно до підходу контролюючого органу – ні. Тому, виходячи з загальних вимог, ДФУ рекомендує проводити процедури валідації аналітичних методик за стандартизованими процедурами, у межах яких сформовано критерії прийнятності валідаційних параметрів [2, 26].

Загальна схема експерименту з валідації методик планується з використанням 9 точок концентрації аналіту, розподілених рівномірно з кроком 5,0% у межах діапазону застосування методики, наприклад, у разі випробування на кількісний вміст АФІ, від 80,00% до 120,00%. Визначення модельного зразка кожного концентраційного розведення проводять тричі. Всього отримується  $9 \cdot 3 = 27$  визначень, які й застосовують при розрахунку та оцінюванні лінійності, прецизійності та правильності методики [27, 28].

У загальній монографії 5.3.N.2. наведено вимоги до валідації аналітичних випробувань та описано процедури, застосовувані для валідації методик і випробувань, з урахуванням застосовуваного аналітичного методу [2]. Категорії ЛЗВА, які підлягають хімічному контролю, при проведенні контролю якості вимагають проведення валідації для випробувань на ідентифікацію та кількісних випробувань для визначення діючих компонентів, що входять до складу [20].

Враховуючи вищезазначені особливості внутрішньоаптечного контролю ЛЗВА, було розроблено стандартизовану процедуру валідації методик кількісного визначення з мінімальним обсягом експерименту [23]. Стандартизовану процедуру було розроблено відповідно до прийнятої наукової практики та сучасних рекомендації щодо аналітичної валідації згідно з документами ІСН Q2 «Керівництво щодо валідації аналітичних процедур», доповненням ІСН Q2(R1) «Валідація аналітичних процедур: керівництво та методологія» та вимогам ЄФ-ДФУ. [2, 5, 29].

Методологія розробленої стандартизованої процедури цілком відповідає формату стандартизованої процедури, рекомендованої ДФУ для ЛЗ промислового виробництва, й базується на концепції невизначеності. Стандартизована процедура пропонує схему організації та обсяг експерименту, враховуючи завдання та особливості випробування на кількісний вміст ЛЗВА.

На рис. 1, 2 та 3 наведено графічну оцінку експериментально одержаних результатів аналізу методики для кожної випробовуваної ЛФ. По осі x позначено перелік ЛЗВА, які використовували при дослідженні параметрів методик кількісного визначення. По осі y в % наведено прогноз повної невизначеності аналізу, експериментально одержаний довірчий інтервал кожної з методик (практична невизначеність), критичне значення максимально припустимої невизначеності результатів аналізу відповідно до Наказу і ДФУ. Результати експериментальних досліджень доводять, що допуски вмісту окремих інгредієнтів відповідно до Наказу не завжди доцільні: інколи занижені (коректно провести аналіз не можливо), інколи завищені (достовірно визначитися з якістю ЛЗ не можливо). Тому при формуванні допусків вмісту було обрано підхід ДФУ, тобто допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  [30].

Загальна схема розробленої процедури експерименту: при визначенні лінійності застосовують 5 точок концентрації по 3 повтори кожна, не менш 15 визначень, прецизійність та правильність оцінюють одночасно. Заздалегідь запланований дизайн експерименту за допомогою статистичної оцінки дає змогу в межах зазначеного обсягу експерименту визначитися з критеріями валідаційних характеристик. Порівняння критеріїв валідаційних характеристик за різними схемами та обсягом експерименту наведено у табл. 1.

Т а б л и ц я 1

**Критерії валідаційних параметрів за різними схемами експерименту**

Схема експерименту	5 точок концентрації по 3 повтори (15 визначень)			9 точок концентрації по 3 повтори (27 визначень)	
Діапазон D, крок, RSD, %	D = 80–120, крок конц.= 10%, $s_y = 14,64$	D = 70–130, крок конц.= 15%, $s_y = 21,96$		D = 80–120, крок конц.= 5%, $s_y = 13,69$	
<i>Критерії прийнятності валідаційних параметрів</i>					
B, %	± 5	± 10	± 15	± 5	± 10
max $\Delta_{As}$ , %	1,60	3,2	4,80	1,60	3,2
max $\delta$ , %	0,51	1,02	1,54	0,51	1,02
min $s_0$ , %	0,9	1,69	2,71	0,9	1,69
min r	0,9981	0,9924	0,9924	0,9981	0,9924
max a, %	2,56	5,12	5,12	2,56	5,12

Результати порівняльної оцінки критеріїв прийнятності валідаційних параметрів у діапазоні застосування від 80,00% до 120,00% для обох схем експерименту відрізняються лише за показником  $s_y$  (%), який відноситься до параметрів лінійної залежності. Стандартне відхилення  $s_y$  (%) визначається концентраціями, що досліджуються, та кількістю варіант, використовуваними при визначенні [2].

Стосовно діапазону застосування методик аналізу для ЛЗ промислового виготовлення гарантом якості технології виготовлення є кваліфікація технологічного обладнання та валідація технології, що дає змогу встановити межі вмісту діючих речовин на рівні  $\pm 5\%$  та для деяких (наприклад, гумка жувальна лікувальна (ГЖЛ))  $\pm 10\%$ . Тому максимальний діапазон застосування методик аналізу для цієї категорії ЛЗ становить від 80% до 120% [2].

Враховуючи особливості виготовлення різних лікарських форм в аптеках, ця категорія ЛЗ має ширші допустимі межі вмісту діючих речовин (як правило,  $\pm 10\%$ ), ніж готові ЛЗ (здебільшого  $\pm 5\%$ ). Також, для порошків при дозуванні менше 100 мг, відхилення у вмісті діючих речовин має становити  $\pm 15\%$  [20]. Тому для цієї категорії ЛЗВА пропонується застосовувати розширений діапазон застосування методик аналізу від 70% до 130% [23].

Стандартизовану процедуру валідації було розроблено та запропоновано нами раніше [23]. Апробацію цієї процедури для валідації методик кількісного визначення АФІ в ЛЗВА було проведено на значній кількості найменувань близько 50 ЛЗВА з використанням спектрофотометричного, фотоколориметричного, рефрактометричного та титриметричних методів [23, 31] (табл. 2).

Під час проведення експериментальних досліджень постало питання щодо застосування в ході аналізу стандартних зразків, що очікувано може призвести до збоїв проведення аналізу і, як наслідок, – виготовлення ЛЗ в аптеці. Зауважимо, що контроль якості ЛЗВА, спрямований на виявлення потенційної похибки персоналу, для методик застосовується підтверджувальний підхід. Як стандартні зразки доцільно використовувати РСЗ, тобто субстанції, що застосовували для виготовлення лікарської форми, за умови наявності сертифіката відповідності вимогами ДФУ.

**Експериментально одержані валідаційні характеристики методик аналізу з використанням різних аналітичних методів**

Лікарська форма	Експериментальні показники валідаційних параметрів (кількісне визначення)						Висновок*
	B, %	max Δ <sub>As</sub> , %	max δ, %	min s <sub>0</sub> , %	min r	max a, %	
D = 80–120, крок = 10, s <sub>y</sub> = 14,64							
Розчин піридоксину гідрохлориду 0,2%	± 10	0,54	0,54	0,31	0,9998	0,42	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 0,25%	± 10	0,87	0,25	0,32	0,9993	1,65	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 0,5%	± 10	1,47	0,69	0,75	0,9988	2,67	Відповідає
Розчин прокаїну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,32	0,16	0,68	0,9990	3,02	Відповідає
Розчин пілокарпіну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,14	0,50	0,59	0,9992	2,61	Відповідає
Розчин папаверину гідрохлориду 2,00%	± 10	1,31	0,72	0,34	0,9997	3,24	Відповідає
Мазь хлорамфеніколу 0,50%	± 10	3,12	1,24	0,95	0,9992	2,65	Відповідає
Мазь пілокарпіну гідрохлориду 1,00%	± 10	1,29	0,80	0,36	0,9997	1,44	Відповідає
Мазь пілокарпіну гідрохлориду 2,00%	± 10	2,09	1,16	0,24	0,9985	1,17	Відповідає
D = 70–130, крок = 15, s <sub>y</sub> = 21,96							
Розчин етакридину лактату 0,02%	± 15	2,87	0,66	1,59	0,9976	1,77	Відповідає
Розчин етакридину лактату 0,05%	± 15	2,82	1,14	1,11	0,9990	3,95	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,01%	± 15	1,65	0,30	0,59	0,9997	3,53	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,02%	± 15	1,49	0,64	0,72	0,9996	1,73	Відповідає
Розчин хлорамфеніколу 0,10%	± 15	2,21	0,53	1,45	1,0002	1,57	Відповідає
Розчин рибофлавіну 0,02%	± 15	1,68	1,05	0,49	0,9998	2,40	Відповідає
Розчин кислоти нікотинової 0,05%	± 15	1,00	0,42	0,42	0,9998	1,05	Відповідає

Примітка: \* – висновок базується на порівнянні з критичними значеннями валідаційних параметрів.

Враховуючи, що ЛЗ виготовляють в аптеках невеликими серіями та вони мають короткий термін зберігання, рекомендується проводити валідаційні дослідження з мінімальним обсягом [23].

Всі ці зауваження враховано та наведено у проекті частини загальної монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках: валідація аналітичних методик і випробувань, сформованої наступним чином.

## ПРОЄКТ

### 1. Вступ

Положення цієї статті поширюються на всі методики контролю якості лікарських засобів (ЛЗ), виготовлених в аптеці, крім тих, що наведені у відповідних монографіях Державної фармакопеї України.

Загальні вимоги, що стосуються валідації аналітичних методик і випробувань, наведені в загальній монографії 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань».

Окремі монографії, нормативні документи та загальна монографія 5.3.N.2. доповнюють одна одну: окремі монографії та нормативні документи включають визначену технологію, обладнання, норми та нормативи виготовлення ЛЗ в аптеці, методи контролю, його якісні та кількісні показники, їх допустимі межі та інші вимоги, тоді як загальна монографія включає процедури та вимоги, застосовувані для валідації методик і випробувань залежно від їх типу і застосовуваного аналітичного методу.

## *2. Аналітичні випробування і методики, які підлягають валідації*

Методики, які вносяться до монографій ДФУ або технологічних інструкцій щодо ідентифікації та кількісного визначення АФІ (діючих речовин) для контролю якості, визначення стабільності, валідації технології.

### *3. Процедура валідації*

3.1. Перелік валідаційних характеристик, які треба розглядати при валідації методик цих випробувань, наведено у розділі 4 загальної монографії 5.3.N.2.

3.2. Обговорення та вимоги, як треба проводити дослідження валідаційних характеристик, наведено у розділі В загальної монографії 5.3.N.2.

3.3. Процедури та вимоги проведення валідації аналітичних методик залежно від застосовуваного методу аналізу наведено у розділі С загальної монографії 5.3.N.2. Наприклад, п. 1. Оптичне обертання (2.2.7); п. 2. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій області спектра (2.2.25); п. 2.5. Рекомендації щодо проведення валідації методів об'ємного титрування; п. 5.1. Хроматографічні методи (2.2.27; 2.2.29; 2.2.28).

3.4. Рекомендації щодо формування критеріїв при проведенні валідації методик кількісного визначення наведено у розділі D загальної монографії 5.3.N.2.

### *4. Особливості проведення процедури валідації для ЛЗ, виготовлених в аптеках*

4.1. Загальні рекомендації з проведення експерименту з вивчення валідаційних характеристик та правила формування критеріїв прийнятності наведено у п. 2. розділ D загальної монографії 5.3.N.2. Але враховуючи, що ЛЗ виготовляють в аптеках невеликими серіями та вони мають короткий термін зберігання, рекомендується проводити валідаційні дослідження з мінімальним обсягом.

4.2. Для кількісних випробувань проводять одночасне вивчення лінійності, правильності і прецизійності не менш ніж на 5 точках концентрації по 3 повтори кожна, рівномірно розподілені у межах діапазону застосування методики.

#### *4.3. Діапазон застосування методики*

Враховуючи особливості виготовлення різних лікарських форм в аптеках, ця категорія ЛЗ має ширші допустимі межі вмісту діючих речовин (як правило,  $\pm 10\%$ ), ніж готові ЛЗ (здебільшого  $\pm 5\%$ ). Також, для порошків при дозуванні менше 100 мг відхилення у вмісті діючих речовин має становити  $\pm 15\%$ .

Мінімально допустимі діапазони застосування методик кількісного визначення залежно від нормування вмісту діючої речовини дорівнюють:

- якщо вміст  $\leq \pm 10\%$  від 80% до 120% від номінального вмісту;
- якщо вміст  $> \pm 10\%$  – від 70% до 130% від номінального вмісту.

#### *4.4. Стандартні зразки*

Враховуючи, що контроль якості ЛЗ, виготовлених в аптеці, спрямований на виявлення потенційної похибки персоналу, для методик застосовується підтверджувальний підхід. Як стандартні зразки використовують РСЗ – субстанції, що застосовували для виготовлення лікарської форми, за умови наявності сертифіката відповідності вимогами ДФУ.

## *5. Приклад проведення експерименту і розрахунку критеріїв*

### *5.1. Лінійність, правильність і прецизійність*

Вивчення збіжності і правильності рекомендується проводити не менше як із 5 визначень/по три паралельних повтори (не менше 15 визначень), концентрації яких рівномірно розподілені в діапазоні застосування методики. Оскільки вивчення лінійності, правильності і прецизійності оцінюють із відношення «знайдено/введено» (у відсотках) і рекомендується проводити розрахунки в «нормалізованих» координатах, для порівняння застосовують стандартний зразок, концентрація якого близька до номінальної. Нижче подано результати розрахунку критичних значень для параметрів лінійності, прецизійності і правильності для таких випробувань (таблиця).

- *Кількісне визначення* (ЛЗ, виготовлені в аптеках) залежно від допусків вмісту. Діапазон методики 80–120%, досліджувані концентрації 80%, 90%, 100%, 110% і 120% (крок 10%)
- *Кількісне визначення* (ЛЗ, виготовлені в аптеках) залежно від допусків вмісту. Діапазон методики 70–130%, досліджувані концентрації 70%, 85%, 100%, 115% і 130% (крок 15%).

Таблиця

Випробування	Діапазон D, крок, RSD, %	B, %	max $\Delta_{As}$ , %	max $\delta$ , %	min $s_0$ , %	min r	max a, %
Кількісне визначення	D = 80–120, крок = 10, $s_y$ = 14.64	± 5	1,60	0,51	0,90	0,9981	2,56
		± 10	3,20	1,02	1,69	0,9924	5,12
	D = 70–130, крок = 15, $s_y$ = 21.96	± 15	4,80	1,54	2,71	0,9924	5,12

### Висновки

1. Розроблено стандартизовану процедуру валідації методик кількісного визначення лікарських засобів, виготовлених в аптеках. При формуванні допусків вмісту окремих інгредієнтів в аптечних лікарських формах було обрано підхід ДФУ, тобто обрано допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .
2. За результатами узагальнення визначених раніше підходів та оцінки експериментальних досліджень із розробки та валідації методик для рутинного внутрішньоаптечного контролю якості ЛЗВА проведено обґрунтування та розробку фрагмента загальної монографії ДФУ «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» – «Валідація методик».

### Джерела фінансування

Дослідження виконано в рамках наукової теми «Розробка монографій Державної фармакопеї України для лікарських засобів, виготовлених в аптеках» (Номер державної реєстрації 0120U102430) за рахунок коштів Державного бюджету України, фінансування Міністерством охорони здоров'я України.

### Список використаної літератури

1. Половко Н. П., Зуйкіна Є. В. Стан екстемпоральної рецептури України та проблеми сьогодення // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П. Л. Шупика. – 2018. – Вип. 32. – С. 294–307.
2. Державна фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків, 2015. – Т. 1. – С. 910.
3. Palma E., Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy // Int. J. Pharm. Compd. – 2014. – V. 18, N 5. – P. 358–364. PMID: 25577883.
4. Yaniv A. W., Orsborn A., Bonkowski J. J et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2017. – V. 74 (1). – P. e40–e46. <https://doi.org/10.2146/ajhp151027>. PMID: 28007720
5. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg. – 2020. – 4370 p.
6. Jaccoulet E., Daniel T., Prognon P., Caudron E. Forced Degradation of Monoclonal Antibodies After Compounding: Impact on Routine Hospital Quality Control // J. Pharm. Sci. – 2019. – V. 108 (10). – P. 3252–3261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.004>
7. Sendra-Garcia A., Martinez-Gomez M. A., Albert-Mari A. et al. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC // J. Oncol. Pharm. Pract. – 2019. – V. 25, N 5 – P. 1204–1216.
8. Allen L. V. Jr. Basics of Compounding: Excipients Used in Nonsterile Compounding, Part 7: Compounding with Surfactants // Int. J. Pharm. Compd. – 2020. – V. 24 (5). – P. 388–395. PMID: 32886637
9. Guichard N., Rudaz S., Bonnabry P., Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units // J. Pharm. Biom. Anal. – 2019. – V. 172. – P. 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.042>
10. Sabatini L., Paolucci D., Marinelli F. et al. Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2020. – V. 27 (e1). – P. e63–e68.



11. Євтіфєєва О. А. Аналітичний огляд системи забезпечення якості екстемпоральних лікарських засобів у розвинутих країнах світу // Вісн. фармації. – 2013. – № 1 (73). – С. 9–18.
12. Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies // EUREKA: Health Sciences. – 2021. – N 4. – P. 87–93. <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001971>
13. Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2011. – 1845 p.
14. Mekkes J. R. Dermatologist // Amsterdam: AMC. – URL: <https://www.huidziekten.nl/formularium/magistraal/magistraal.htm>
15. British National Formulary 81 / British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society [Електронний ресурс]. – London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2021. – 1773 p.
16. USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville, 2018. – 693 p.
17. Pharmacopee Française, XI ed. – 2016. – URL: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
18. US Pharmacopoeia 43 – National Formulary 38. Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, 2019. – URL: [https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief\\_results](https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&referer=brief_results)
19. The Japanese Pharmacopoeia the 17th., 2016. – URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
20. Державна фармакопея України: в 3 т. ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків, 2014. – Т. 3. – С. 697.
21. Самборський О. С. Дослідження можливостей екстемпорального виготовлення в Україні та за кордоном // Фармац. часопис. – 2018. – № 1. – С. 102–114.
22. Немченко А. С., Царьова К. О., Хоменко В. М. Аналіз сучасного стану та проблем аптечного виготовлення ліків в Україні // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 29–38. <http://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>
23. Євтіфєєва О. А. Стандартизація підходів до оцінки якості екстемпоральних лікарських засобів. Дис. ... д-ра фарм. наук. – Харків, 2011. – 581 с.
24. Наказ МОЗ України від 17. 10. 2012 р. № 812 (із змінами та доповненнями) «Про затвердження Правил виробництва (виготовлення) та контролю якості лікарських засобів в аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>
25. Наказ МОЗ України від 01. 07. 2015 р. № 398 (із змінами та доповненнями) «Про затвердження документів з питань виготовлення лікарських засобів в умовах аптеках» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html)
26. Гризодуб А. И. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Харьков: ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. – 396 с.
27. Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскурина К. І., Безумова Е. В. Стандартизована процедура валидації спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських засобів у варіанті методу показника поглинання. Повідомлення 1 // Фармаком. – 2014. – № 1. – С. 29–39.
28. Гризодуб О. І., Євтіфєєва О. А., Проскурина К. І., Безумова Е. В. Стандартизована процедура валидації спектрофотометричних методик кількісного визначення лікарських засобів у варіанті методу показника поглинання. Повідомлення 2. // Фармаком. – 2014. – № 2. – С. 45–54.
29. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – 2005. – 19 p.
30. Volovyk N., Leontiev D., Petrus V., Gryzodub O. et al. Development of an advanced strategy on the assay method transfer // ScienceRise: Pharmac. Sci. – 2021. – N 6 (28). – P. 56–67. <https://doi.org/10.15587/2519-4852/2020/221721>
31. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Validation of analytical method for determination of furosemide in extemporaneous syrup // Мед. клін. хімія. – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 5.

## References

1. Polovko N. P., Zuykina E. V. Stan ekstemporalnoyi retseptury Ukrayiny ta problemy sohodennyya // Zb. nauk. prats spivrob. NMAPO im. P. L. Shupyka. – 2018. – Vyp. 32. – S. 294–307.
2. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakostilikarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – Т. 1. – 910 s.
3. Palma E., Bufarini C. Robotized compounding of oncology drugs in a hospital pharmacy // Int. J. Pharm. Compd. – 2014. – V. 18, N 5. – P. 358–364. PMID: 25577883
4. Yaniv A. W., Orsborn A., Bonkowski J. J. et al. Robotic i.v. medication compounding: Recommendations from the international community of APOTECACHemo users // Am. J. Health Syst. Pharm. – 2017. – V. 74 (1). – P. e40–e46. <https://doi.org/10.2146/ajhp151027>. PMID: 28007720
5. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines. 10<sup>th</sup> Ed. Strasbourg. – 2020. – 4370 p.

6. Jaccoulet E., Daniel T., Prognon P., Caudron E. Forced Degradation of Monoclonal Antibodies After Compounding: Impact on Routine Hospital Quality Control // *J. Pharm. Sci.* – 2019. – V. 108 (10). – P. 3252–3261. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.06.004>
7. Sendra-Garcia A., Martinez-Gomez M. A., Albert-Mari A. et al. Quantitative and qualitative control of antineoplastic preparations: Gravimetry versus HPLC // *J. Oncol. Pharm. Pract.* – 2019. – V. 25, N 5 – P. 1204–1216.
8. Allen L. V. Jr. Basics of Compounding: Excipients Used in Nonsterile Compounding, Part 7: Compounding with Surfactants // *Int. J. Pharm. Compd.* – 2020. – V. 24 (5). – P. 388–395. PMID: 32886637
9. Guichard N., Rudaz S., Bonnabry P., Fleury-Souverain S. Validation and uncertainty estimation for trace amounts determination of 25 drugs used in hospital chemotherapy compounding units // *J. Pharm. Biom. Anal.* – 2019. – V. 172. – P. 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.04.042>
10. Sabatini L., Paolucci D., Marinelli F. et al. Microbiological validation of a robot for the sterile compounding of injectable non-hazardous medications in a hospital environment // *Eur. J. Hosp. Pharm.* – 2020. – V. 27 (e1). – P. e63–e68.
11. Yevtifieieva O. A. Analitichnyi ohliad systemy zabezpechennia yakosti ekstemporalnykh likarskykh zasobiv u rozvynutykh krainakh svitu // *Visn. Farmatsii.* – 2013. – № 1 (73). – S. 9–18.
12. Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies // *EUREKA: Health Sciences.* – 2021. – N 4. – P. 87–93. <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001971>
13. Formularium der Nederlandse Apothekers (FNA). – Den Haag: Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers, 2011. – 1845 p.
14. Mekkes J. R. Dermatologist // Amsterdam: AMC. – URL: <https://www.huidziekten.nl/formularium/magistraal/magistraal.htm>
15. British National Formulary 81 / British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society [Електронний ресурс]. – London: BMJ Group and Pharmaceutical Press, 2021. – 1773 p.
16. USP Compounding Compendium / The United States Pharmacopeial Convention. – Rockville, 2018. – 693 p.
17. Pharmacopée Française, XI ed. – 2016. – URL: <https://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopée-francaise-Substances-d-origine-vegetale>
18. US Pharmacopoeia 43 – National Formulary 38. – Rockville, MD: United States Pharmacopoeial Convention, 2019. – URL: [https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&refer=brief\\_results](https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-the-national-formulary/oclc/1167504175&refer=brief_results)
19. The Japanese Pharmacopoeia the 17th., 2016. – URL: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>
20. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakostilikarskykh zasobiv». 2-e vyd. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 697 s.
21. Samborskyj O. S. Doslidzhennya mozhlyvostej ekstemporalnogo vygotovlennya v Ukraini ta za kordonom // *Farmats. chasopys.* – 2018. – № 1. – S. 102–114.
22. Nemchenko A. S., Czarova K. O., Xomenko V. M. Analiz suchasnogo stanu ta problem aptechnogo vygotovlennya likiv v Ukraini // *Farmats. zhurn.* – 2020. – T. 75, № 3. – S. 29–38. <http://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.03>
23. Yevtifyeyeva O. A. Standartyzaciya pidxodiv do ocinky` yakosti ekstemporalnykh likarskykh zasobiv. Dys. ... d-ra farm. nauk. – Xarkiv, 2011. – 581 s.
24. Nakaz MOZ Ukrainy` vid 17. 10. 2012 r. № 812 (iz zminamy` ta dopovnnennyamy`) «Pro zatverdzhennya Pravyla vyrobnyctva (vy`gotovlennya) ta kontrolyu yakosti likarskykh zasobiv v aptekakh» [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1846-12#Text>
25. Nakaz MOZ Ukrainy` vid 01. 07. 2015 r. № 398 (iz zminamy` ta dopovnnennyamy`) «Pro zatverdzhennya dokumentiv z pytan` vygotovlennya likarskykh zasobiv v umovax aptekakh» [Elektronnyj resurs]. – Rezhym dostupu: [http://search.ligazakon.ua/l\\_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html](http://search.ligazakon.ua/l_doc2.nsf/link1/MOZ24944.html)
26. Gryzodub A. I. Standartyzovannye procedury valyidaciy` metodyk kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv – Xarkov: GP «Ukrainskyj nauchnyj farmakopejnyj centr kachestva lekarstvennykh sredstv», 2016. – 396 s.
27. Gryzodub O. I., Yevtifyeyeva O. A., Proskuryna K. I., Bezumova E. V. Standartyzovana procedura validaciyi spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnogo vyznachennya likarskykh zasobiv u varianti metodu pokaznyka poglynannya. Povidomlennya 1 // *Farmakom.* – 2014. – № 1. – S. 29–39.
28. Gryzodub O. I., Yevtifyeyeva O. A., Proskuryna K. I., Bezumova E. V. Standartyzovana procedura validaciyi spektrofotometrychnykh metodyk kilkisnogo vyznachennya likarskykh zasobiv u varianti metodu pokaznyka poglynannya. Povidomlennya 2 // *Farmakom.* – 2014. – № 2. – S. 45–54.
29. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. – 2005. – 19 p.
30. Volovyk N., Leontiev D., Petrus V., Gryzodub O. et al. Development of an advanced strategy on the assay method transfer // *ScienceRise: Pharmac. Sci.* – 2021. N 6 (28). – P. 56–67. <http://doi.org/10.15587/2519-4852/2020/221721>
31. Alfred-Ugbenbo D., Zdoryk O. A., Georgiyants V. A. Validation of analytical method for determination of furosemide in extemporaneous syrup // *Med. klin. khimii.* – 2017. – T. 19, № 2. – S. 5.

Надійшла до редакції 25 листопада 2021 р.  
Прийнято до друку 29 листопада 2021 р.

О. А. Євтіфєєва (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),

В. А. Георгіянц (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

#### ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ВИГОТОВЛЕНІ В АПТЕКАХ: ОСОБЛИВОСТІ ПРОВЕДЕННЯ ВАЛІДАЦІЇ АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДИК І ВИПРОБУВАНЬ (До впровадження розділу монографії ДФУ)

**Ключові слова:** лікарські засоби, виготовлені в аптеках, контроль якості, валідація аналітичних методик і випробувань

#### А Н О Т А Ц І Я

У більшості зарубіжних країн ліки, виготовлені у громадських та лікарняних аптеках, є важливим елементом фармацевтичного сектору, рецептура яких поширюється та розвивається з урахуванням потреб сьогодення. Правове регулювання обігу цих ліків підпорядковується загальним вимогам Національної фармакопеї та ЄФ до готових лікарських засобів, але здійснюється з врахуванням особливостей лікарських засобів, виготовлених в аптеках: індивідуального призначення, рецептури, виготовлення, контролю якості, реалізації.

В Україні у ДФУ є монографії на різні категорії лікарських засобів, виготовлених в аптеках. Але на сьогодні існує низка питань із забезпечення контролю їх якості, які потребують узгодженості з загальними вимогами до готових лікарських засобів.

Метою цієї роботи є узагальнення визначених раніше підходів та оцінка результатів їх використання в експериментальних дослідженнях із розробки та валідації методик для контролю якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках; обґрунтування та розробка фрагмента загальної монографії «Лікарські засоби, виготовлені в аптеках» ДФУ.

У результаті критичного аналізу загальних вимог до валідації методик аналізу та специфіки лікарських засобів, виготовлених в аптеках було розроблено стандартизовану процедуру валідації. При формуванні допусків вмісту окремих інгредієнтів в аптечних лікарських формах було обрано підхід ДФУ, тобто обрано допуски вмісту на рівні  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .

Апробацію стандартизованої процедури для валідації методик кількісного визначення АФІ в лікарських засобах, виготовлених в аптеках було проведено на значній кількості найменувань (близько 50 лікарських засобів, виготовлених в аптеках) із використанням спектрофотометричного, фотоколориметричного, рефрактометричного та титриметричних методів аналізу. Дослідження проводили для різних категорій лікарських засобів, виготовлених в аптеках: розчини концентратів, напівфабрикати, лікарські засоби, виготовлені про запас, лікарські засоби, виготовлені з готових лікарських засобів. Запропонована стандартизована процедура валідації аналітичних методик дає змогу проводити контроль якості лікарських засобів, виготовлених в аптеках відповідно до вимог ДФУ та уникнути надмірних витрат.

На основі статистичного аналізу експериментальних даних було сформовано проєкт частини загальної монографії на лікарські засоби, виготовлені в аптеках: валідація аналітичних методик і випробувань.

О. А. Евтифеева (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>),

В. А. Георгианц (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков*

#### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ В АПТЕКАХ: ОСОБЕННОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК И ИСПЫТАНИЙ (Ко внедрению раздела монографии ГФУ)

**Ключевые слова:** лекарственные средства, изготовленные в аптеках, контроль качества, валидация аналитических методик и испытаний

#### А Н Н О Т А Ц И Я

В большинстве зарубежных стран лекарства, изготовленные в гражданских и больничных аптеках, являются важным элементом фармацевтического сектора, рецептура которых распространяется и развивается с учетом современных потребностей. Правовое регулирование обращения этой категории лекарств подчиняется общим требованиям Национальной фармакопеи и ЕФ к готовым лекарственным средствам, но осуществляется с учетом особенностей лекарственных средств «extempore»: индивидуального назначения, рецептуры, изготовления, контроля качества, реализации.

В Украине в ГФУ есть монографии на разные категории лекарств, изготовленных в аптеке. Но на сегодняшний день существует ряд вопросов по обеспечению контроля качества этих препаратов, требующих согласованности с общими требованиями к готовым лекарственным средствам.

Целью этой работы является обобщение определенных ранее подходов и оценка результатов их использования в экспериментальных исследованиях по разработке и валидации методик контроля качества лекарств, изготовленных в аптеках; обоснование и разработка фрагмента общей монографии «Лекарственные средства, изготовленные в аптеках» ГФУ.

В результате критического анализа общих требований к валидации методик анализа и специфике лекарственных средств, изготовленных в аптеке, была разработана стандартизованная процедура валидации. При формировании допусков содержания отдельных ингредиентов в аптечных лекарственных формах был выбран подход ГФУ, то есть выбраны допуски содержания на уровне  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$ .

Апробация стандартизированной процедуры для валидации методик количественного определения АФИ в лекарственных средствах, изготовленных в аптеках, была проведена на значительном количестве наименований (около 50 лекарственных средств) с использованием спектрофотометрического, фотоколориметрического, рефрактометрического и титриметрических методов анализа. Исследования проводили для разных категорий: растворы концентратов, полуфабрикаты, лекарственные средства, изготовленные про запас, лекарственные средства, изготовленные из готовых лекарственных средств.

Предложенная стандартизированная процедура валидации аналитических методик позволяет производить контроль качества лекарственных средств, изготовленных в аптеке, в соответствии с требованиями ГФУ и избежать чрезмерных затрат.

На основе статистического анализа экспериментальных данных был сформирован проект фрагмента общей монографии на лекарственные средства, изготовленные в аптеках: валидация аналитических методик и испытаний.

O. A. Yevtifieieva (<http://orcid.org/0000-0002-0322-7054>)

V. A. Georgiyants (<https://orcid.org/0000-0001-8794-8010>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

MEDICINES MANUFACTURED IN PHARMACIES: FEATURES OF VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS AND TESTS (Prior to the introduction of the monograph section of the SPU)

**Key words:** medicines manufactured in pharmacies (compounding medicines preparation), quality control, validation of analytical methods and tests

#### ABSTRACT

In most foreign countries, compounding medicines preparation are an important element of the pharmaceutical sector, the formulation of which is being distributed and developed taking into account the needs of today. Legal regulation of the circulation of these drugs is subject to the general requirements of the National Pharmacopoeia and the EuPh to SPhU but is carried out taking into account the characteristics of compounding medicines preparation: individual purpose, formulation, manufacture, quality control and implementation.

In Ukraine, SPhU has monographs on various categories of compounding medicines preparation. But today there are some issues to ensure the quality control of compounding medicines preparation, which need to be consistent with the general requirements for medicines.

The purpose of this work is to generalize the previously defined approaches and evaluate the results of their use in experimental studies on the development and validation of methods for quality control of compounding medicines preparation; substantiation and development of a fragment of the general monograph «Compounding medicines preparation» of SPhU.

As a result of a critical analysis of the general requirements for validation of analysis methods and specifics of compounding medicines preparation, a standardized validation procedure was developed. When forming the tolerances of the content of individual ingredients in pharmaceutical dosage forms, the SPhU approach was chosen, that is the tolerances of the content at the level of  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  were chosen.

Approbation of the standardized procedure for validation of methods for the quantitative determination of API in drugs manufactured in pharmacies was carried out on a significant number of names of about 50 compounding medicines preparation using spectrophotometric, photocolometric, refractometric and titrimetric methods of analysis. Studies have been conducted for different categories of drugs: concentrate solutions, semi-finished products, drugs made in stock, drugs made from finished drugs.

The proposed standardized procedure for validation of analytical methods allows controlling of the quality of compounding medicines preparation in accordance with the requirements of the SPhU and avoids excessive costs.

Based on the statistical analysis of experimental data, a draft part of the general monograph on compounding medicines preparation was formed: validation of analytical methods and tests.

*Електронна адреса для листування з авторами: [yevtifieieva.ol@nuph.edu.ua](mailto:yevtifieieva.ol@nuph.edu.ua)*

*(Євтіфєєва О. А.),*

*[vgeor@ukr.net](mailto:vgeor@ukr.net)*

*(Георгіянц В. А.)*



Т. М. ГОНТОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,

В. П. РУДЕНКО (<https://orcid.org/0000-0003-0018-2134>), канд. фарм. наук, доцент,

**В. П. ГАПОНЕНКО** (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>), канд. фарм. наук, доцент,

С. А. КОЗИРА (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>), канд. фарм. наук,

С. В. РОМАНОВА (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>), канд. фарм. наук

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

**ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ ЗОЛОТУШНИКА****КАНАДСЬКОГО, ІНТРОДУКОВАНОГО В УКРАЇНІ**

**Ключові слова:** золотушник канадський, анатомічні ознаки, стебло, листя

Т. М. GONTOVA (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

V. P. RUDENKO (<https://orcid.org/0000-0003-0018-2134>),

**V. P. GAPONENKO** (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),

S. A. KOZYRA (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),

S. V. ROMANOVA (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

*National University of Pharmacy, Kharkiv*

**INVESTIGATION OF ANATOMICAL SIGNS OF CANADIAN GOLDENROD HERBS,  
INTRODUCED IN UKRAINE**

**Key words:** canadian goldenrod, anatomical features stem, leaf

Золотушник канадський (*Solidago canadensis* L.) належить до родини Айстрові роду Золотушник, який містить близько 117 видів. У природних умовах цей вид широко розповсюджений у США, Канаді, Мексиці, Чилі. Золотушник канадський почали вирощувати в Україні з 1986 р. для отримання сировини, яку використовували для виробництва препарату Марелін (Вифитех, ЗАО, Росія) [1]. На сьогодні в природі широко розповсюджені золотушник канадський, золотушник звичайний і золотушник кавказький, ареали яких перемешуються, утворюючи гібриди.

Траву золотушника використовують у народній і офіційній медицині при захворюваннях сечового міхура і нирок, при сечокам'яній хворобі. Препарати золотушника виявляють протизапальну, антимікробну, діуретичну, спазмолітичну дію, що зумовлено комплексом біологічно активних речовин (БАР) сировини (флавоноїдами, кумаринами, органічними кислотами, амінокислотами тощо) [2–6]. На фармацевтичному ринку відомі препарати, до складу яких входить золотушник, а саме Фітолізін («Herbapol» The Warsaw Herb Company, Польща), Простанорм (НПО Микроген, АО, Росія), Солідаго композитум С (Хеель, Німеччина), Урофлукс (Rhone-Poulenc Rorer, Німеччина).

Золотушник входить до складу Європейської фармакопеї 8 видання, Британської фармакопеї, Державної фармакопеї України (ДФУ) 2,0 [7–9]. У монографії ДФУ сировиною є цілі або різані, висушені квітучі надземні частини золотушника гігантського (*Solidago gigantea* Ait.) або золотушника канадського (*Solidago canadensis* L.), їх різновиди, або гібриди, або суміш обох видів, а також золотушника європейського (*Solidago virgaurea* L.) [9]. У монографії ДФУ описано загальні морфолого-анатомічні ознаки обох видів, які є дуже схожими. Анатомічні ознаки наведено для порошкової сировини, обробленої хлоралгідратом розчином Р. Як свідчить практика, не всі діагностичні ознаки можна визначити у порошокваній сировині, крім того, не всі анатомічні ознаки, що наведено у статті «Золотушник. *Solidaginis herba*», можуть одночасно відповідати і *Solidago gigantea* Ait. і *Solidago canadensis* L., тому актуальним та доцільним було дослідити вітчизняні серії золотушника канадського і визначити додаткові діагностичні мікроскопічні ознаки.



**Метою** роботи є дослідження серій вітчизняної сировини золотушника канадського за анатомічними ознаками та визначення сукупності індивідуальних ознак виду для встановлення тотожності сировини.

### Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були зразки трави (верхівки облистяних пагонів) золотушника канадського, які заготовляли в серпні 2020 р. у період із початку до масового цвітіння рослин у Харківській, Київській, Полтавській, Житомирській та Черкаській областях. Мікроскопічні дослідження здійснювали згідно з вимогами ДФУ до мікроскопії сировини на цілісній, різаній та порошоківаній сировині, фіксованій у суміші спирт–гліцерин–вода (1:1:1). На поперечних та поздовжніх зрізах вивчали будову стебел та листя. Епідерму стебел, листя, листочків обгортки та квіток кошиків розглядали з поверхні за загальноприйнятими методиками [10–12]. У роботі використовували камеру iPhone XR, мікроскоп Item PB-2610 V.

### Результати дослідження та обговорення

На підставі проведеного мікроскопічного аналізу вітчизняних зразків сировини золотушника канадського визначено сукупність ознак, характерних для виду.

*Стебло* на поперечному зрізі округле або слабко ребристе (рис. 1, *А*). Клітини епідерми з поверхні паренхімні, 4–6-кутні, зі щільним вмістом (рис. 1, *В*). Оболонки прямі, потовщені, з численними порами, вкриті кутикулою. Кутикулярний рисунок – від зернистого до поздовжньо складчастого. В епідермі осей суцвіть над ребрами трапляються ділянки з видовжених клітин зі слабко потовщеними оболонками з меншим вмістом. Продихи поодинокі (рис. 1, *Г*), біляпродихових клітин 4–5, рідко 3, тип продихового апарату аномоцитний.

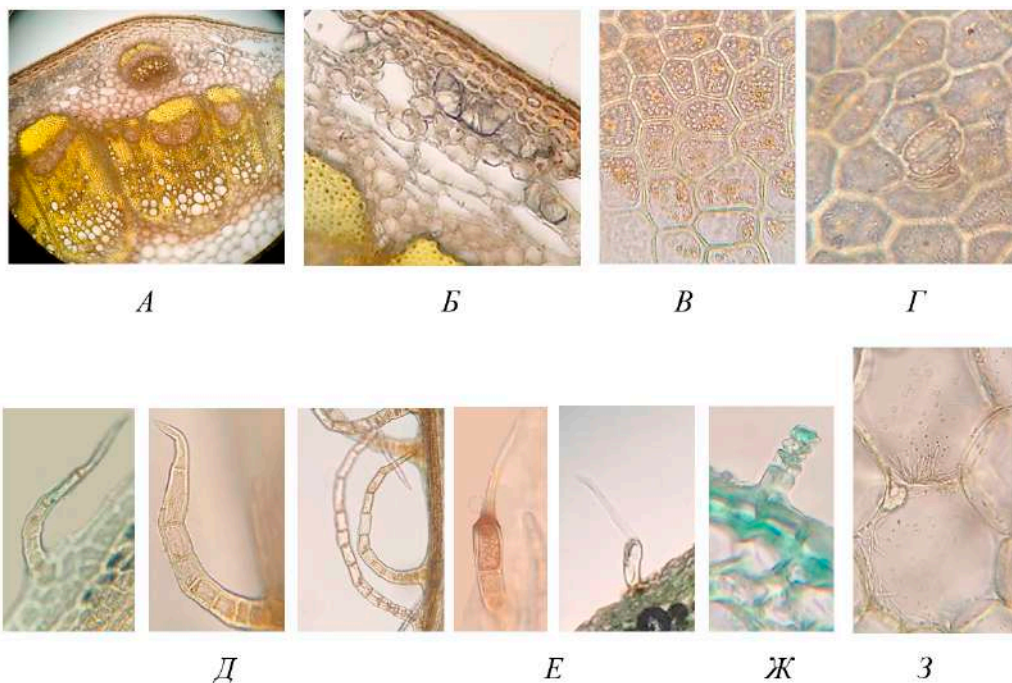


Рис. 1. Анатомічні ознаки стебла:

- А* – фрагмент поперечного зрізу; *Б* – клітини первинної кори з інуліном;  
*В* – епідерма стебла; *Г* – продиховий апарат; *Д* – прості довгі волоски;  
*Е* – прості короткі волоски; *Ж* – головчастий волосок;  
*З* – інулін і голчасті кристали в клітинах серцевини

Епідерма стебла опушена нерівномірно: в основі волоті – слабо, а на осях останніх порядків – щільно. Волоски трьох типів – прості довгі (рис. 1, *Д*), короткі (рис. 1, *Е*), головчасті (рис. 1, *Ж*). Прості довгі волоски поліморфні, переважно 5–8-клітинні, зігнуті та притиснуті до поверхні (рис. 1, *Д*), складаються з товстостінних, паренхімних клітин, ближче до верхівки клітини поступово видовжуються та звужуються. Апікальна клітина гострокінцева, прозенхімна, у деяких волосків вона зігнута під різним кутом назовні або всередину (рис. 1, *Д*). Довжина та діаметр волосків варіюють, поверхня вкрита бородавчастою або переривчастою поздовжньо-складчастою кутикулою, в клітинах наявний вміст. На осях останніх порядків суцвіття такі волоски численні, довгі (до 20 клітин), прижаті або відстовбурчені. Прості короткі волоски 2–3-клітинні (рис. 1, *Е*). Клітини волоска видовжені, зі вмістом, апікальна клітина гострокінцева, може поздовжньо спадатися та відпадати, а клітина, яка межує з апікальною – часто здута. Головчасті волоски короткі, з 2–3-клітинною ніжкою і 1-клітинною округлою голівкою, часто клітини спадаються (рис. 1, *Ж*).

Епідерма стебла вкрита шаром кутикули. Клітини епідерми накопичують коричневий щільний вміст (рис. 1, *А*, *Б*). Субепідермальна коленхіма 1–3-шарова, пластинчаста, пластинчасто-кутова та рихла. Корова паренхіма місцями від рихлої, з великими міжклітинниками, до щільної. Клітини округлі, еліптичні з незначно потовщеними оболонками. Ендодерма однорядна. Над провідними пучками в коровій паренхімі на межі з ендодермою розташовані схизогенні структури різного діаметра.

Тип будови осевого циліндру – перехідний. Провідні пучки відкриті колатеральні, від округлих до еліптично видовжених. Флоема межує з тангентально-еліптичними тяжами перициклічної склеренхіми. Розміри клітин склеренхіми варіюють, клітинні оболонки потовщені, пористі. Оболонки клітин флоєми незначно потовщені. Кільце камбію хвилясте. Судини первинної ксилеми спіральні, розташовані короткими променями або окремо. Судини вторинної ксилеми драбинчасті, пористі та сітчасті, розташовані променями або скупчено без визначеного променевого порядку. У монографії описані тільки сітчасті та спіральні судини. Навколо або поряд із судинами часто локалізуються клітини запасуючої паренхіми. З боку серцевини пучки оточені 1–2 (до 5) рядами клітин із лігніфікованими оболонками. Серцевинні промені мають різний ступень лігніфікації оболонок клітин. Клітини серцевини паренхімні, з незначно потовщеними оболонками і численними прямими порами.

У стебел бічних осей суцвіття 1-шарова пластинчаста коленхіма; клітини корової паренхіми з потовщеними оболонками, міжклітинники дрібні або відсутні; краще виражена склерифікація тканин центрального циліндру, головним чином за рахунок більш широкої зони лібриформу вторинної ксилеми.

У клітинах корової паренхіми, серцевини та судинах стебла виявлені сферокристали інуліну (рис. 1, *Б*, *З*). У паренхімі ксилеми та серцевини містяться короткі голкоподібні кристали, скупчені біля оболонок (рис. 1, *З*).

*Листок.* Клітини верхньої епідерми листка з поверхні між жилками паренхімні, оболонки зігнуті, хвилясті або прямі, потовщені, пористі (рис. 2, *А*). Кутикула переривчасто складчаста та складчаста. Продихи поодинокі, біляпродихових клітин 3–5, тип продихового апарату аномоцитний. Форма оболонок клітин і тип продихового апарату відповідає опису у монографії.

В окремих клітинах епідерми спостерігаються краплини жовтуватого кольору та групи клітин, заповнених зелено-коричневою речовиною (такі клітини містяться і в мезофілі) (рис. 2, *Б*).

Клітини епідерми вздовж головної жилки від видовжених до прозенхімних, із прямими потовщеними оболонками (рис. 2, *В*). Клітини епідерми бічних жилок видовжені та тонкостінні.

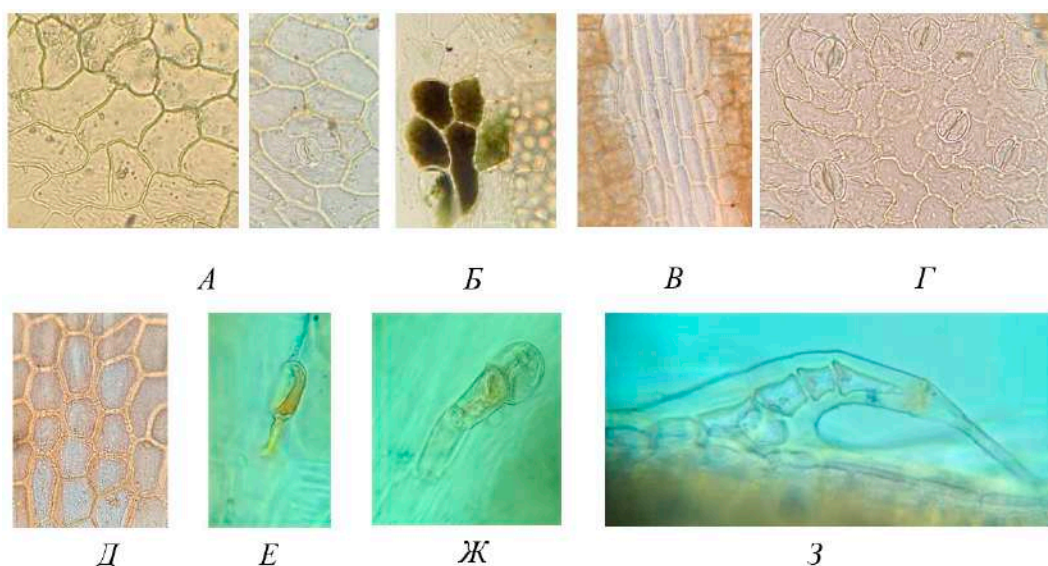


Рис. 2. Анатомічні ознаки листка (вид з поверхні)

Верхня епідерма: *А* – між жилками; *Б* – зелено-коричневий вміст в клітинах епідерми; *В* – вздовж головної жилки. Нижня епідерма: *Г* – між жилками; *Д* – над головною жилкою. Волоски: *Е* – простий короткий з секретом; *Ж* – головчастий; *З* – багатоклітинний по краю

Нижня епідерма (рис. 2, *Г*) відрізняється більш звивистими оболонками клітин, краще вираженою кутикулою, наявністю чисельних продихів, деякі з них зближені по 2 і мають загальну біляпродихову клітину. Клітини епідерми головної жилки (рис. 2, *Д*) паренхімні або незначно видовжені, з прямими, потовщеними, пористими оболонками. Пори часті, прямі. У клітинах помітні пластиди. Опушення слабке, на верхній епідермі рідке, на нижній – частіше, волоски містяться, головним чином, вздовж жилок; більш опушені листки верхніх осей суцвіття. Волоски за будовою аналогічні волоскам стебла. Домінують прості короткі 3-клітинні волоски (рис. 2, *Е*), рідше зустрічаються головчасті (рис. 2, *Ж*) та прості довгі. У останніх довжина, кількість клітин варіюють залежно від фармації листків. У листків головного стебла трапляються довгі волоски, верхні клітини більш тонкостінні, можуть спадатися. У листків суцвіття волоски коротші, клітини товстостінні.

В опушенні краю листка (рис. 2, *З*) приймають участь численні, зігнуті та притиснуті до поверхні прості багатоклітинні волоски, будова яких схожа на будову простих довгих волосків, але по краю листка є волоски, у яких основа широка, оболонки клітин значно потовщені. На дрібних листках суцвіття такі волоски більш короткі, можуть мати підставку з декількох клітин. Криючі 5–6-клітинні волоски, інколи багатоподібні з товстостінною термінальною клітиною, описано у монографії.

Основа стеблового листка на поперечному зрізі (рис. 3, *А*) має трикутну форму із слабко увігнутою адаксіальною стороною. Клітини епідерми дрібні, з потовщеними оболонками. Субепідермальна коленхіма кутова або пластинчасто-кутова, розташована переривчастим нерівномірно потовщеним кільцем. Більші ділянки коленхіми спостерігаються з боків флоєми і ксилеми центрального та бічних пучків, а також у кутах краю. Ділянки хлоренхіми невеликі, розривають кільце коленхіми або розташовані під нею. Провідні пучки закриті колатеральні, оточені паренхімною обкладинкою з незначною кількістю крохмальних зерен. Центральний пучок найбільший, по бокам від нього розташовано по 2 менших. Флоєма пучків супроводжується клі-



тинами з коленхіматозно потовщеними оболонками. З боку ксилеми наявний незначний тяж клітин, оболонки яких мають рівномірні потовщення, у бічних пучків він менший або відсутній. Збоку флоєми пучків розташовані схизогенні вмістища.

Тип анатомічної будови листової пластинки – дорзівентральний (рис. 3, Б). Клітини верхньої епідерми на поперечному зрізі тангентально видовжені або еліптичні, з добре вираженою кутикулою. Клітини нижньої епідерми менші за розмірами. Стовпчаста і губчаста паренхіми переважно 2-рядні (рис. 3, Б–Г), між ними розташований світлий шар клітин губчастої паренхіми з незначною кількістю пластид або майже без них. Для хлорофілоносної паренхіми характерна наявність численних округлих краплин (гранул) золотисто-жовтої гомогенної речовини.

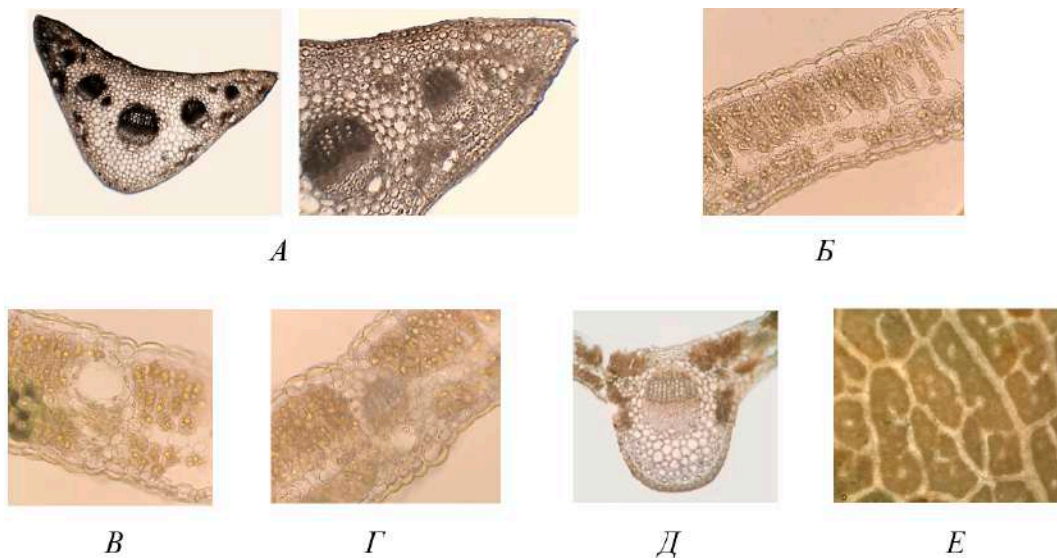


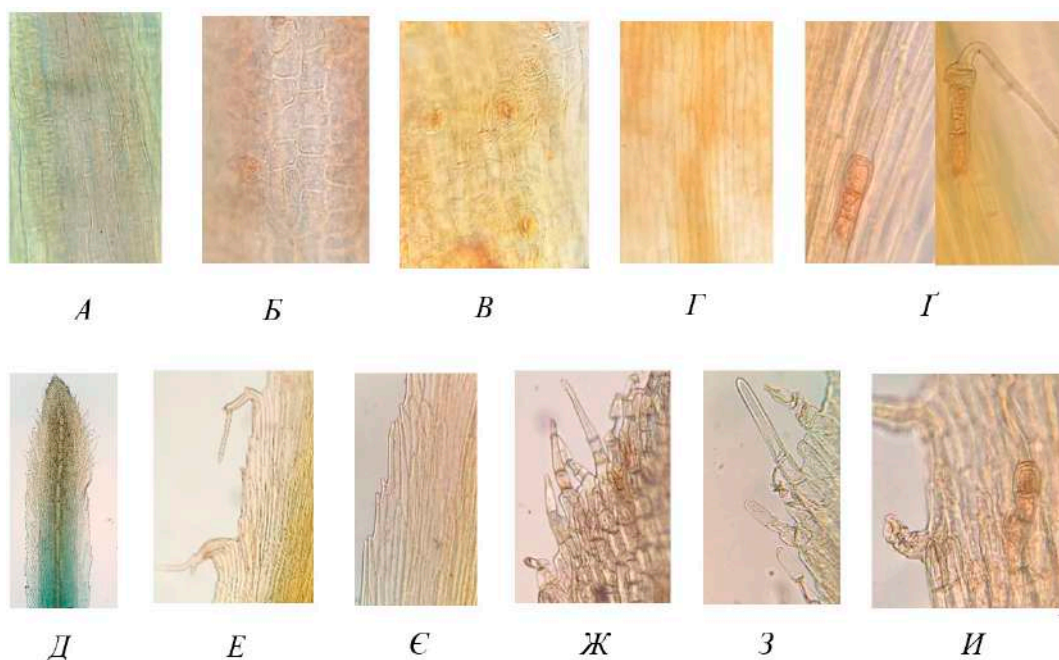
Рис. 3. Анатомічні ознаки листка (вид на поперечному розрізі):

А – основа стеблового листка та його фрагмент; Б – стовпчастий і губчастий мезофіл; В – вмістище в стовпчастій паренхімі; Г – вмістище в губчастій паренхімі; Д – головна жилка стеблового листка; Е – світлі округлі ділянки – вмістища (вид з поверхні)

У стовпчастій (рис. 3, В) та губчастій (рис. 3, Г) паренхімі листка біля провідних пучків бічних жилок спостерігаються округлі схизогенні вмістища різного діаметра. Вмістища округлої форми помітні в мезофілі листка і з поверхні (рис. 3, Е).

Головна жилка листка стебла у основи волоті в обрисі вертикально еліптична, однопучкова (рис. 3, Д). Коленхіма субепідермальна, пластинчаста, з адаксіального боку її тяж приближений до провідного пучка, з адаксіального – кількість шарів механічної тканини менша.

*Листочки обгортки.* Клітини зовнішньої епідерми листочків обгортки з поверхні над головною жилкою від прозенхімних, більш тонкостінних у основи (рис. 4, А), до паренхімних 4–5-кутних товстостінних пористих – на верхівці (рис. 4, Б). Клітини над мезофілом (рис. 4, В) дрібні, їх оболонки більш тонкі, прямі або слабо зігнуті. Кутикула складчаста. Продихи численні, великі, округлі, оточені, як правило, 4-ма біляпродиховими клітинами. Опушення слабке, більш щільне у зовнішніх листочків. Домінують прості короткі 3–4-клітинні волоски, аналогічні волоскам листка і стебла (рис. 4, Г, И), зрідка трапляються головчасті волоски, деякі з них мають в основі дворядну ніжку. Клітини внутрішньої епідерми листочків обгортки (рис. 4, Г) прозенхімні, вузькі, прямостінні, продихи відсутні, опушення відсутнє або трапляються поодинокі прості короткі волоски (рис. 4, Г).



**Рис. 4. Анатомічні ознаки листочків обгортки**

Зовнішня епідерма: *A* – головної жилки у основі; *B* – головної жилки на верхівці; *B* – над мезофілом; *Г* – внутрішня епідерма; *Г* – короткий простий волосок; *Д* – внутрішній листочок обгортки; *Е* – волоски основи краю; *Є* – зубцюватий край; *Ж-И* – волоски краю

Край і верхівка листочків обгортки плівчасті, прозорі, опушені. Клітини плівчастого краю (рис. 4, *Д-Е*) прозенхімні, вузькі, розташовані під кутом у напрямку верхівки. У зовнішніх листочків край опушений більш-менш рівномірно по всій довжині, у внутрішніх – головним чином у верхній частині (рис. 4, *Д*). У основі краю листочків трапляються волоски з розширеною основою з декількох поздовжньо зрослих клітин (рис. 4, *Е*). Неопущена частина краю дрібно зубчаста (рис. 4, *Є*). В опушеній частині присутні волоски, аналогічні простим коротким волоскам листка та стебла або схожі на них (рис. 4, *Ж, З*), довжина складових клітин волосків та товщина їх оболонок варіюють, апікальна клітина може бути тонкостінною або більш товстостінною, мати притуплену верхівку. Іноді зустрічаються 2-рядні багатоклітинні волоски, деякі з них закінчуються видовженою тонкостінною клітиною, короткі та видовжені сосочкоподібні волоски з потовщеною оболонкою, зрідка – головчасті волоски (рис. 4, *И*). З поверхні вздовж головної жилки видно ланцюг схизогенних вмістищ (рис. 4, *Д*).

*Несправжньоязичкова квітка*. Клітини трубки віночка квітки (рис. 5, *A*) вузькі, прозенхімні, прямо- та тонкостінні, 4-кутні, із слабо помітною повздовжньою кутикулою. Видовжені дворядні багатоклітинні волоски з округлою притупленою верхівкою розташовані розріджено кільцем в основі зіву відгину, рідше по краю в основі відгину (рис. 5, *Б*). Клітини відгину віночка з адаксіального боку (рис. 5, *В*) прозенхімні, тонкостінні, з прямими або дрібно хвилястими оболонками. Кутикула поперечно-складчаста. На верхівці віночка клітини епідерми паренхімні, слабо сосочкоподібні, з опуклими зовнішніми оболонками (рис. 5, *Г*). Клітини абаксіальної епідерми відгину (рис. 5, *Г*) вкриті поздовжньо складчастою кутикулою. Лопаті приймочки маточки (рис. 5, *Ж*) видовжені, сплюснені, по ребрам і на верхівці рівномірно вкриті короткими сосочкоподібними виростами епідерми з коричневим вмістом. Клі-



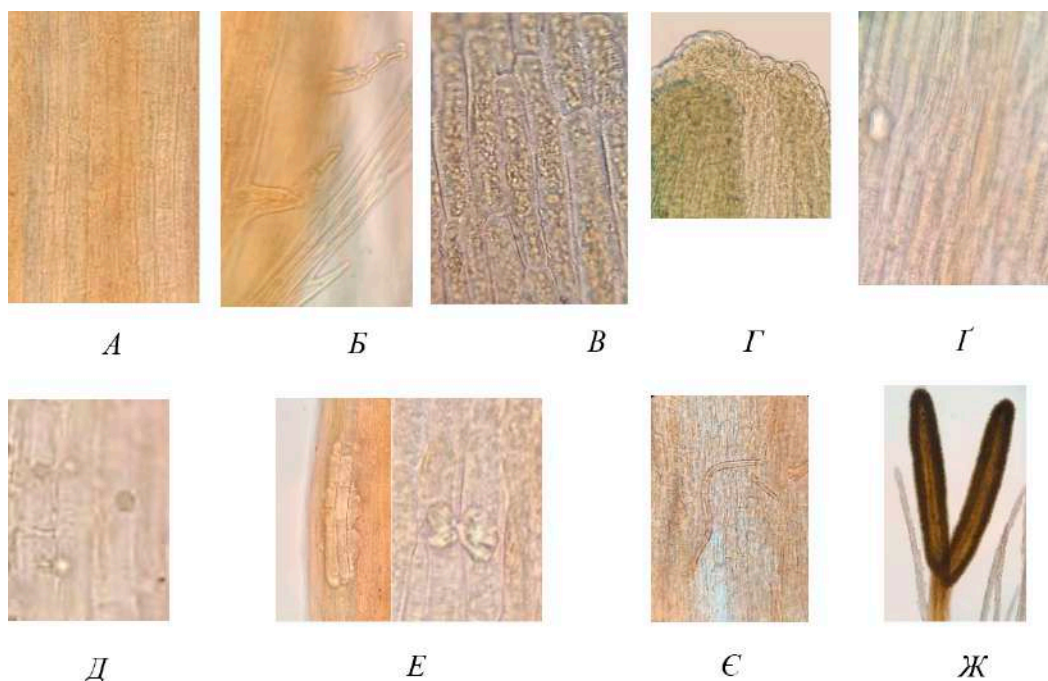


Рис. 5. Анатомічні ознаки несправжньоаязичкової квітки:

*A* – епідерма трубки віночка; епідерма відгину віночка: *B* – адаксіальна, *B* – абаксіальна; *Г* – верхівка відгину; *Г* – складчаста кутикула; *Д* – друзи; *Е* – сферокристали інуліну; *Є* – епідерма зав'язі маточки з дворядними волосками; *Ж* – приймочка маточки

тини епідерми зав'язі маточок від паренхімних до видовжених (рис. 5, *Є*), прямокутні або поперечні стінки скошені. Опушення розріджене. Волоски лінійні, дворядні, 3-клітинні (у монографії описані, як подвійні). Внутрішній ряд волоска складається з коротких товстостінних базальних клітин з вузькою прозенхімною апікальною клітиною, а зовнішній – з однієї вузької прозенхімної клітини; верхівки клітин роз'єднані, іноді значно, розташовані частіш на різних рівнях. Папус, або чубок утворений багаторядними щетинками з прозенхімних вузьких клітин, верхівки яких загострені і відстобурчені, що відповідаю опису в монографії.

*Трубочаста квітка.* Будова епідерми зав'язі, папуса, трубки віночка, а також тип волосків у основи її відгину такі самі, як у несправжньоаязичкової квітки. Зрідка такі волоски трапляються на зубцях відгину. Клітини абаксіальної епідерми (рис. 6, *A*) в основі відгину і зубців від прозенхімних до паренхімних, з хвилястими або прямими, незначно потовщеними оболонками, кутикула поздовжньо складчаста. Клітини верхівки зубців відгину паренхімні, мають потовщені пористі оболонки (рис. 6, *B*).

Клітини адаксіальної епідерми зубців відгину і його загорнутого краю (рис. 6, *B*) видовжені з опуклою зовнішньою оболонкою і поперечно-складчастою кутикулою. Вздовж краю (рис. 6, *B*) – видовжені з опуклою зовнішньою оболонкою і поперечно-складчастою кутикулою. Вздовж краю іноді в клітинах міститься речовина, яка забарвлюється Суданом III в рожево-помаранчевий колір.

Верхівки зубців (рис. 6, *Г*) закінчуються пучками сосочкоподібних волосків з округлими, притупленими і дволопатевиими верхівками. Лопаті приймочки маточки ланцетні (рис. 6, *Д*), вкриті по ребрам в нижній частині короткими сосочками з коричневим вмістом, а у верхній – більш довгими сосочками без вмісту.

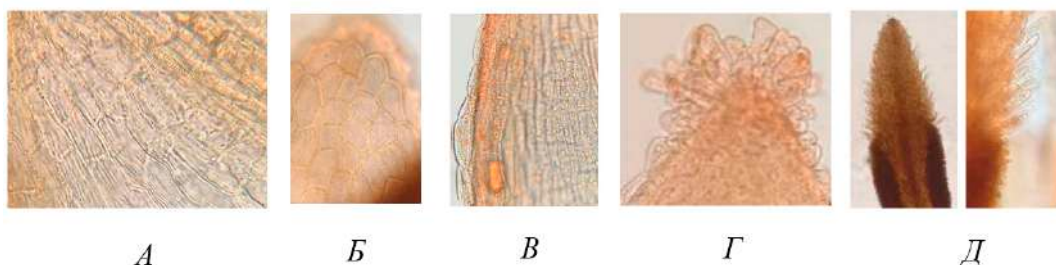


Рис. 6. Мікроскопічні ознаки трубчастої квітки:

*А* – абаксіальна епідерма відгину віночка; *Б* – епідерма верхівки зубців з абаксіального боку; *В* – епідерма адаксіального боку зубця віночка; *Г* – верхівка зубців віночка з адаксіального боку; *Д* – приймочка маточки

У клітинах віночків несправжньоязичкових і трубчастих квіток наявні хромопласти і краплини включень світло-жовтого кольору (рис. 5, 6, *В*), максимальна кількість яких спостерігається в верхній частині віночків. Для клітин трубки віночка і стовпчика маточки характерна наявність дрібних друз (рис. 5, *Д*), а у фіксованій сировині іноді спостерігаються скупчення сферокристалів інуліну (рис. 5, *Е*).

Таким чином, виконані дослідження анатомічної будови вітчизняних зразків трави золотушника канадського дали змогу виявити низку особливостей анатомічної будови стебла, листків, листочків обгортки та квіток. До найважливіших можна віднести:

1. Клітини епідерми стебла паренхімні, прямостінні, з потовщеними пористими оболонками, листка – не тільки хвилясті та звивисті, а й прямі; біляпродихових клітин 3–5.
2. Клітини абаксіальної епідерми головної жилки із значно потовщеними пористими оболонками.
3. Наявність в опушенні стебла і листків 3 типи волосків:
  - простих довгих, переважно 5–8-клітинних (до 20), частіше з потовщеними оболонками та гострокінцевою прозенхімною апікальною клітиною;
  - простих коротких, 2–3-клітинних, із прозенхімною тонкостінною апікальною клітиною, яка може спадатися;
  - коротких головчастих із 2–3-клітинною ніжною і округлою одноклітинною голівкою.
4. Наявність в опушенні поверхні і краю листочків обгортки простих коротких 3–4-клітинних волосків, а також їх модифікацій, в опушенні віночків квіток – багато-клітинних дворядних волосків, в опушенні зав'язі 3-клітинних дворядних волосків, верхівки яких розходяться.
5. Спіральні, драбинчасті, пористі та сітчасті судини стебла.
6. Видовжені та округлі схизогенні структури, які супроводжують провідні пучки в стебла, листках і листочках обгортки.
7. Сферокристали інуліну в паренхімі і судинах стебла, в клітинах віночків несправжньоязичкових квіток.

## Висновок

Досліджено серії вітчизняної сировини золотушника канадського за анатомічними ознаками, визначено сукупності індивідуальних ознак виду. Одержані результати можуть бути використані в систематиці рослин для порівняльного аналізу морфологічно близьких видів роду Золотушник, а також для доповнення розділу «Ідентифікація Б» монографії ДФУ 2.0 «Золотушник».

## Список використаної літератури

1. Прохоров В. Н., Ламан Н. А. Золотарник канадский (*Solidago canadensis* L.): биологические особенности, хозяйственное использование и меры ограничения распространения // Сб. науч. трудов. Выпуск 47. Институт экспериментальной ботаники НАН Беларуси – Минск, 2018. – 308 с. [http://botany-institute.bas-net.by/wp-content/uploads/2021/02/botanika\\_47.pdf](http://botany-institute.bas-net.by/wp-content/uploads/2021/02/botanika_47.pdf)
2. Сулоев И. С., Дудецкая Н. А., Теслов Л. С. и др. О некоторых видах рода Золотарник (обзор) // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21, № 6. – С. 68–76. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-68-76>
3. Сонова К. В. Использование золотарника в современной медицине // Научный мед. вестн. – 2015. – № 2 (2). – С. 61–67. <http://ucom.ru/doc/nm.2015.02.061.pdf>
4. Сулейманова Ф. Ш., Нестерова О. В., Матюшин А. А. Исторический опыт и перспективы использования травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) в медицине // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 142–149. <https://cyberleninka.ru/article/n/istoricheskij-opyt-i-perspektivy-ispolzovaniya-travy-zolotarnika-kanadskogo-solidago-sanadensis-l-v-meditsine/viewer>
5. Савченко Л. Н., Маринина Т. Ф., Карпенко В. А. Получение экстракционного препарата противовоспалительного и мочегонного действия из травы золотарника канадского // Известия Самарского науч. центра Российской акад. наук. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 195–198.
6. Нестерова О. В., Сулейманова Ф. Ш., Матюшин А. А. Изучение сухого остатка экстрактов травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) // Мат. республиканской науч.-практ. конф. «Фармация: наука, образование, инновации и производство» (с междунар. участием), Ташкент. – Ташкент, 2017. – С. 153–154.
7. Goldenrod European / European Pharmacopoeia 8.0 – EDQM. – Strasbourg, 2013. – V. 1. – P. 1264. <https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n1189/mode/2up>
8. British Pharmacopoeia [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com/>
9. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.
10. Золотайкіна М. Ю. та ін. Визначення підходів до розробки монографії «Пижмо квіток» до ДФУ // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 6. – С. 9–12. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/8762/1/9-12.pdf> [http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/Farmacom\\_2\\_2010.pdf](http://sphu.org/wp-content/uploads/2017/01/Farmacom_2_2010.pdf)
11. Сулейманова Ф. Ш., Нестерова О. В., Матюшин А. А. Микроскопическое изучение травы золотарника канадского (*Solidago canadensis* L.) // Сеченовский вестн. – 2017. – № 3 (29). – С. 57–64.
12. Стещенко Я. М., Мазулін О. В., Опрошанська Т. В. та ін. Мікроскопічне дослідження діагностичних ознак трави *Tymus citriodorus* var. «Silver Queen» // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 6. – С. 99–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.10>

## References

1. Prohorov V. N., Laman N. A. Zolotarnik kanadskij (*Solidago canadensis* L.): biologicheskie osobennosti, hozyajstvennoe ispolzovanie i mery ogranicheniya rasprostraneniya // Sbornik nauchnyh trudov. Vyp. 47. In-t eksperiment. bot. NAN Belarusi – Minsk, 2018. – 308 s. [http://botany-institute.bas-net.by/wp-content/uploads/2021/02/botanika\\_47.pdf](http://botany-institute.bas-net.by/wp-content/uploads/2021/02/botanika_47.pdf)
2. Suloev I. S., Dudsckaja N. A., Teslov L. S. i dr. O nekotoryh vidah roda zolotarnik (obzor) // Zdorove i obrazovanie v XXI veke. – 2019. – T. 21, № 6. – S. 68–76. <http://dx.doi.org/10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-6-68-76>
3. Sonova K. V. Ispolzovanie zolotarnika v sovremennoj medicine // Nauchnyj medicinskij vestnik. – 2015. – № 2 (2). – S. 61–67. <http://ucom.ru/doc/nm.2015.02.061.pdf>
4. Sulejmanova F. Sh., Nesterova O. V., Matyushin A. A. Istoricheskij opyt i perspektivy ispolzovaniya travy zolotarnika kanadskogo (*Solidago canadensis* L.) v medicine // Zdorove i obrazovanie v XXI veke. – 2017. – T. 19, № 4. – S. 142–149. <https://cyberleninka.ru/article/n/istoricheskij-opyt-i-perspektivy-ispolzovaniya-travy-zolotarnika-kanadskogo-solidago-sanadensis-l-v-meditsine/viewer>
5. Savchenko L. N., Marinina V. A., Karpenko V. A. Poluchenie ekstrakcionnogo preparata protivovospalitel'nogo i mocheгонnogo dejstva iz travy zolotarnika kanadskogo // Izvestija Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. – 2016. – T. 18, № 2. – S. 195–198.
6. Nesterova O. V., Sulejmanova F. Sh., Matyushin A. A. Izuchenie suchogo ostatka ekstrakta travy zolotarnika kanadskogo (*Solidago canadensis* L.) // Mat. respublikanskoy nauch.-prakt. konf. «Pharmacia: nauka, obrazovanie, innovacii i proizvodstvo» (s meгdunarodnum ychastiem), Tashkent. – Tashkent, 2017. – S. 153–154.
7. Goldenrod European / European Pharmacopoeia 8.0 – EDQM. – Strasbourg, 2013. – V. 1. – P. 1264. <https://archive.org/details/EuropeanPharmacopoeia80/page/n1189/mode/2up>
8. British Pharmacopoeia [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.pharmacopoeia.com/>
9. Derzhavna farmakopeya Ukrayini / DP «Ukrayinskij naukovij farmakopejnij centr yakosti likarskih zasobiv». 2-ge vid. – Harkiv: DP «Ukrayinskij naukovij farmakopejnij centr yakosti likarskih zasobiv», 2014. – T. 2. – 724 s.
10. Zolotajkina M. Yu. ta in. Viznachennya pidhodiv do rozrobki monografiji «Pizhmo kvitok» do DFU // Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmaciyi. – 2015. – № 6. – S. 9–12. <https://dspace.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/8762/1/9-12.pdf>

11. Sulejmanova F. Sh., Nesterova O. V., Matyushin A. A. Mikroskopicheskoe izuchenie travy zolotarnika kanadskogo (*Solidago canadensis* L.) // Sechenovskij vestnik. – 2017. – № 3 (29). – S. 57–64.

12. Steshenko Ya. M., Mazulin O. V., Oproshanska T. V. ta in. Mikroskopichne doslidzhennya diagnostichnih oznak travi *Tymus citriodorus* var. «*Silver Queen*» // Farmats. zhurn. – 2019. – T. 74, № 6. – S. 99–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.10>

Надійшла до редакції 20 вересня 2021 р.

Прийнято до друку 22 жовтня 2021 р.

Т. М. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
В. П. Руденко (<https://orcid.org/0000-0003-0018-2134>),  
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
С. А. Козыра (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),  
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

#### ДОСЛІДЖЕННЯ АНАТОМІЧНИХ ОЗНАК ТРАВИ ЗОЛОТУШНИКА КАНАДСЬКОГО, ІНТРОДУКОВАНОГО В УКРАЇНІ

**Ключові слова:** золотушник канадський, анатомічні ознаки, стебла, листя

#### А Н О Т А Ц І Я

У монографії «Золотушник» ДФУ 2,0 описано загальні морфолого-анатомічні ознаки двох видів – *Solidago gigantea* Ait і *Solidago canadensis* L., які є схожими. Не всі діагностичні ознаки можна визначити у порошоківаній сировині. Актуальним було дослідити вітчизняні серії трави золотушника канадського, визначити додаткові діагностичні ознаки.

Метою роботи є дослідження серій вітчизняної сировини золотушника канадського за анатомічними ознаками та визначення сукупності індивідуальних ознак виду для встановлення тотожності сировини.

Об'єктом дослідження були зразки трави золотушника канадського, які заготовляли в серпні 2020 р. у областях України. У роботі використовували камеру iPhone XR, мікроскоп Item PB-2610 V.

До важливих ознак анатомічної будови сировини золотушника канадського віднесено: клітини епідерми стебла паренхімні, прямостінні, з пористими оболонками, листка – звивистостінні та прямостінні; наявність в опушенні стебла і листків 3-х типів волосків – простих довгих, 5–8-клітинних (до 20), з потовщеними оболонками та гострокінцевою клітиною, коротких, 2–3-клітинних, зі спалою апікальною клітиною, коротких головчастих з 2–3-клітинною ніжкою і округлою одноклітинною голівкою; на поверхні і краю листочків обгортки – прості короткі 3–4-клітинні волоски; віночків квіток – багатоклітинні дворядні волоски; судини стебла спіральні, драбинчасті, пористі та сітчасті; схизогенні структури в стеблах, листках і листочках обгортки; сферокристали інуліну в паренхімі і судинах стебла, клітинах віночків квіток.

Досліджено серії вітчизняної сировини золотушника канадського за анатомічними ознаками, визначено сукупності індивідуальних ознак виду. Одержані результати можуть бути використані в систематичі рослин для порівняльного аналізу морфологічно близьких видів роду Золотушник, а також для доповнення розділу «Ідентифікація Б» монографії ДФУ 2.0 «Золотушник».

Т. Н. Гонтовая (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),  
В. П. Руденко (<https://orcid.org/0000-0003-0018-2134>),  
В. П. Гапоненко (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),  
С. А. Козыра (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),  
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>),

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

#### ИССЛЕДОВАНИЕ АНАТОМИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ТРАВЫ ЗОЛОТАРНИКА КАНАДСКОГО, ИНТРОДУЦИРОВАННОГО В УКРАИНЕ

**Ключевые слова:** золотарник канадский, анатомические признаки, стебли, листья

#### А Н Н О Т А Ц И Я

В монографии «Золотарник» ГФУ 2,0 описаны общие морфолого-анатомические признаки двух видов – *Solidago gigantea* Ait и *Solidago canadensis* L., которые являются схожими. Не все диагностические признаки можно определить в порошоківаном сырье. Актуальным было исследовать отечественные серии травы золотарника канадского, определить дополнительные диагностические признаки.

Целью работы было исследование серий отечественного сырья золотарника канадского по анатомическим признакам и определение совокупности индивидуальных признаков вида для установления тождества сырья.

Объектом исследования были образцы травы золотарника канадского, которые заготавливали в августе 2020 г. в областях Украины. В работе использовали камеру iPhone XR, микроскоп Item PB-2610 V.



К важным признакам анатомического строения сырья золотарника канадского отнесены: клетки эпидермиса стебля паренхимные, прямостенные, с пористыми оболочками, листа – извилистостенные и прямостенные; наличие в опушении стебля и листьев 3 типов волосков – простых длинных, 5–8-клеточных (до 20), с утолщенными оболочками и остроконечной клеткой, коротких, 2–3-клеточных, со спавшейся апикальной клеткой, коротких головчатых с 2–3-клеточной ножкой и округлой одноклеточной головкой; на поверхности и краю листочков обертки – простые короткие 3–4-клеточные волоски, венчиков цветков – многоклеточные двурядные волоски; сосуды стебля спиральные, лестничные, пористые и сетчатые; схизогенные структуры в стеблях, листьях и листочках обертки; сферокристаллы инулина в паренхиме и сосудах стебля, клетках венчиков цветков.

Исследованы серии отечественного сырья золотарника канадского по анатомическим признакам, определены совокупности индивидуальных признаков вида. Полученные результаты могут быть использованы в систематике растений для сравнительного анализа морфологически близких видов рода Золотарник, а также для дополнения раздела «Идентификация Б» монографии ГФУ 2.0 «Золотарник».

T. M. Gontova (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

V. P. Rudenko (<https://orcid.org/0000-0003-0018-2134>),

[V. P. Gaponenko] (<https://orcid.org/0000-0003-1013-278X>),

S. A. Kozyra (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>),

S. V. Romanova (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

#### INVESTIGATION OF ANATOMICAL SIGNS OF CANADIAN GOLDENROD HERBS, INTRODUCED IN UKRAINE

**Key words:** canadian goldenrod, anatomical features, stem, leaf

#### ABSTRACT

The monograph «Goldenrod» SPhU 2.0 describes the general morphological and anatomical features of two species – *Solidago gigantea* Ait and *Solidago canadensis* L., which are similar. Not all diagnostic signs can be identified in powdered raw materials. It was important to investigate domestic series of canadian goldenrod and to identify additional diagnostic signs.

The aim of the work was to study the series of domestic raw materials of canadian goldenrod by anatomical features and to determine the totality of individual features of the species to establish the identity of raw materials.

The object of the study were samples of canadian goldenrod grass, which were harvested in August 2020 in the regions of Ukraine. We used an iPhone XR camera, Item PB-2610 V microscope.

Important features of the anatomical structure of the raw material of canadian goldenrod include: the cells of the stem epidermis are parenchymal, ortho-walled, porous, the leaves – sinuous- and ortho-walled. The presence in the pubescence of stems and leaves 3 types of hairs: simple long, 5–8-celled (up to 20), with thickened walls and pointed cell; short, 2–3-celled, with a dormant apical cell; short and headed with a 2–3-celled stalk and a rounded unicellular head; on the surface and edge of the leaves of the involucre – simple short and 3–4-cell hairs, corollas of flowers – multicellular double-row hairs; stem vessels are spiral, ladder, porous and reticulate; schizogenous structures in the stems, leaves and leaves of the involucre; sphenocrystals of inulin in the parenchyma and vessels of the stem, the cells of the corollas of flowers.

A series of domestic raw materials of canadian goldenrod has been studied according to anatomical features, a set of individual features of the species has been determined. The obtained results can be used in plant taxonomy for comparative analysis of morphologically similar species of the genus Zolotushnik, as well as to supplement the section «Identification B» of the monograph SPhU 2.0 «Zolotushnik».

Електронна адреса для листування з авторами: [tetianaviola@ukr.net](mailto:tetianaviola@ukr.net)

(Гонтова Т. М.)



В. Ю. АНІСІМОВ (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>), канд. біол. наук, доцент,  
І. Ю. БОРИСЮК (<https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>), д-р фарм. наук, доцент,  
В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.

*Одеський національний медичний університет*

## **ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ НА УРАЖЕНІСТЬ КАРІЕСОМ ЗУБІВ У ЩУРІВ**

**Ключові слова:** октенідину гексафторосилкат, карієспрофілактична ефективність

V. Yu. ANISIMOV (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>)

I. Yu. BORYSIUK (<https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>),

V. O. GELMBOILDT (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Odesa National Medical University*

## **THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF OCTENIDINE HEXAFLUOROSILICATE ON THE DEVELOPMENT OF DENTAL CARIES IN RATS**

**Keywords:** octenidine hexafluorosilicate, caries-preventive efficacy

Як відомо [1], карієс зубів є одним із найпоширеніших захворювань, а для дитячого віку ця патологія посідає перше місце серед хронічних захворювань і має характер пандемії. У сучасному арсеналі засобів лікування і профілактики карієсу лідируючі позиції займають фторидні препарати – натрію, калію фториди, олова дифторид, натрію монофторфосфат, діамінсрібла фторид [2].

В останнє десятиліття як перспективні антикарієсні та гіпосенситивні агенти активно вивчають амонію гексафторосилкат (АГФС) і гексафторосилкати органічних амонієвих катіонів [3], що мають певні перевагами порівняно з традиційними фторидними препаратами. Результати вивчення гіпосенситивних властивостей гексафторосилкатів амінокислот [4, 5] вперше продемонстрували диференційний вплив біологічно активного амонійного катіона на гіпосенситивну дію відповідного гексафторосилката: перехід від «нейтральної» амонійної солі АГФС до «біоактивної» солі глутамінової кислоти помітно збільшував активність сполуки. Ця сама ідея використана в роботах, де як антикарієсні агенти вивчали гексафторосилкати хлоргексидину ( $C_{22}H_{32}Cl_2N_{10}$ )SiF<sub>6</sub>, полігексаметилгуанідинію ( $C_{21}H_{45}N_9$ )(SiF<sub>6</sub>)<sub>1.5</sub> і цетилпіридинію ( $C_{21}H_{38}N$ )<sub>2</sub>SiF<sub>6</sub>, катіони яких мають виражену антибактеріальну активність [3].

Раніше нами було одержано октенідину гексафторосилкат ( $C_{36}H_{62}N_4$ )SiF<sub>6</sub> (ОГФС) [3], вивчено його вплив на стан пародонта у щурів за експериментальної патології карієсу [6]. Подальшою метою цих досліджень стало вивчення впливу різних доз ОГФС на ураженість зубів карієсом у щурів, які отримували карієсогенний раціон.

### **Матеріали та методи дослідження**

Синтезований нами раніше ОГФС використовували в складі фітогелів на основі Na-солі карбоксиметилцелюлози. Дослідження на тваринах здійснювали з дотриманням положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Україна, 2006). Експерименти було виконано на 25 білих щурах лінії Вістар (самці, 3 місяці, вихідна жива маса 214 г), розподілених у 5 рівних груп: 1-а – контроль (інтактні), 2-гу, 3-тю, 4-ту і 5-ту групи утримували на карієсогенному раціоні Стефана (КГР) [7]. Щури 2-ї групи отримували аплікації «порожнього» гелю (без ОГФС), 3-тя група отримувала щоденні

аплікації гелю з ОГФС (1 мг/мл), 4-а група – з концентрацією 2 мг/мл і 5-а – з концентрацією 4 мг/мл. Добова доза ОГФС становила в 3-й групі 1,4 мг/кг, в 4-й – 2,8 мг/кг і в 5-й – 5,6 мг/кг (в перерахунку на фтор 0,22 мг/кг, 0,44 мг/кг і 0,88 мг/кг відповідно).

Евтаназію тварин здійснювали на 36-й день експерименту під тіопенталовим наркозом (20 мг/кг) шляхом тотального кровопускання з серця. Витягували з різців пульпу, в гомогенаті якої визначали активність лужної (ЛФ) і кислої (КФ) фосфатаз [8], еластази [9] і лізоциму [10].

За співвідношенням ЛФ/КФ розраховували мінералізуючий індекс (МІ) [11]. Відділяли щелепи і підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів [12]. Карієспрофілактичну ефективність (КПЕ) розраховували за формулою:

$$КПЕ = [A - B/A] \cdot 100\%,$$

де А – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР;

В – число каріозних уражень у щурів, які отримували КГР + фторпрепарат.

У яснах визначали активність еластази [9], лізоциму [10] і уреази [13]. За співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму в сироватці крові розраховували ступінь дисбіозу по Левицькому [14].

Результати досліджень піддавали стандартній статистичній обробці, розраховували середнє арифметичне (*M*), помилку середньоарифметичного ( $\pm m$ ). Порівняння показників у групах робили за *t*-критерієм Стюдента. За достовірні відмінності брали дані з  $p < 0,05$  [15].

**Результати дослідження та обговорення**

У табл. 1 подано результати визначення ураженості зубів карієсом. Із цих даних видно, що КГР не збільшує кількість каріозних уражень, а після аплікації гелів з ОГФС їх кількість достовірно знижується. Найбільш ефективним виявився гель із концентрацією ОГФС, рівною 2 мг/мл, хоча і гель із концентрацією ОГФС 1 мг/мл показав зниження на 33,3%. Схожі результати одержано і у разі оцінювання глибини каріозних уражень.

Т а б л и ц я 1

**Вплив різних доз октенідину гексафторосилікату на кількість та глибину каріозних уражень зубів у щурів**

№ з/п	Групи	Кількість каріозних уражень на 1 щура	Глибина каріозних уражень у балах
1	Контроль	6,6 ± 0,6	7,2 ± 0,8
2	КГР	6,6 ± 0,7*	6,6 ± 0,7*
3	КГР + ОГФС, 1 мг/мл	4,4 ± 0,8**	4,4 ± 0,8**
4	КГР + ОГФС, 2 мг/мл	4,2 ± 0,4**	4,5 ± 0,3**
5	КГР + ОГФС, 4 мг/мл	5,0 ± 0,8**	5,0 ± 0,8**

П р и м і т к и: \* – різниця з групою 1 достовірна ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця з групою 2 достовірна ( $p < 0,05$ ).

Розрахована за цими показниками карієспрофілактична ефективність дорівнює для гелю з 1 мг/мл ОГФС 33,3%, для гелю з 2 мг/мл – 36,4% і для гелю з 4 мг/мл – 24,2% (рис. 1).

У табл. 2 наведено результати визначення активності фосфатаз і мінералізуючого індексу (МІ) у пульпі зубів. Видно, що у щурів, які отримували КГР, достовірно знижується активність ЛФ (що є маркером остеобластів) і достовірно підвищується активність КФ (що є маркером остеокластів), що дає значне зниження МІ з 43,9 до 28,9. Аплікації гелів з ОГФС повертають до рівня контролю активність обох фосфатаз і майже повністю нормалізують індекс МІ, причому найефективнішим виявився гель із концентрацією ОГФС 2 мг/мл.

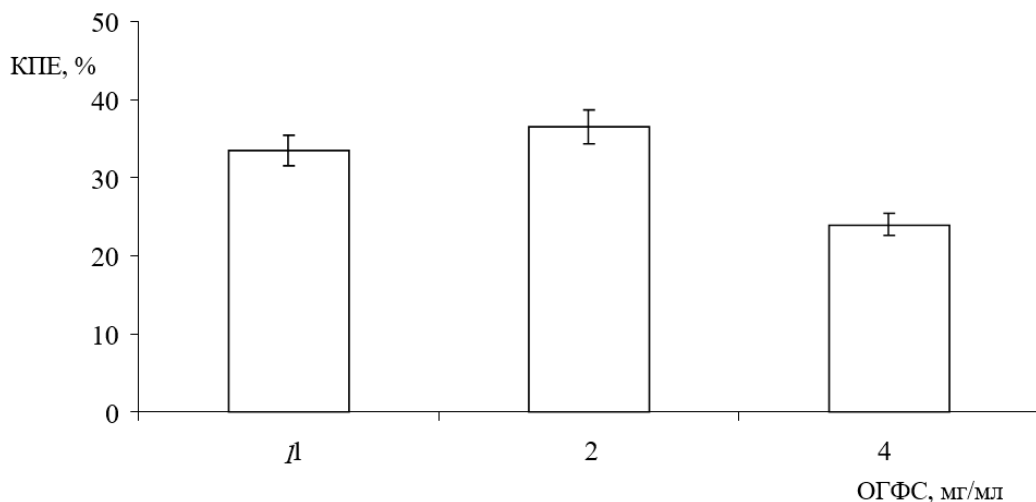


Рис. 1. Карієспрофілактична ефективність різних доз октенідину гексафторосилікату

Т а б л и ц я 2

Вплив різних доз октенідину гексафторосилікату на активність фосфатаз пульпи зубів у щурів

№ з/п	Групи	ЛФ, мк-кат/кг	КФ, мк-кат/кг	МІ
1	Контроль	1220 ± 100	27,8 ± 1,4	43,9 ± 3,3
2	КГР	950 ± 60*	32,9 ± 2,0*	28,9 ± 2,4*
3	КГР + ОГФС, 1 мг/мл	1210 ± 60**	31,9 ± 4,2**	37,9 ± 3,1**
4	КГР + ОГФС, 2 мг/мл	1150 ± 110	27,4 ± 3,0	42,0 ± 3,5**
5	КГР + ОГФС, 4 мг/мл	1190 ± 60**	31,9 ± 2,0	37,3 ± 2,9**

П р и м і т к и: \* – різниця з групою 1 достовірна ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця з групою 2 достовірна ( $p < 0,05$ ).

На рис. 2 наведено активність еластази пульпи зубів щурів, які отримували КГР і аплікації гелів з ОГФС. Видно, що у щурів, які отримували КГР, спостерігається тенденція до підвищення активності еластази (на 16%, проте  $p > 0,05$ ). Аплікації гелів із 1 мг/мл і 2 мг/мл ОГФС знижують активність еластази на 6% і 12% відповідно, тоді як аплікації гелю з 4 мг/мл ОГФС не дали зниження активності еластази.

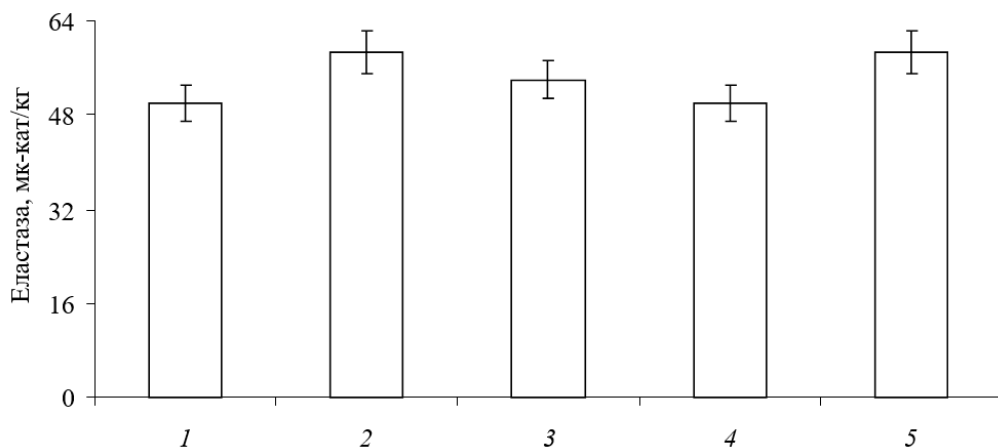


Рис. 2. Активність еластази в пульпі зубів щурів, які отримували октенідину гексафторосилікат:

1 – Контроль; 2 – КГР; 3 – КГР + ОГФС (1 мг/мл); 4 – КГР + ОГФС (2 мг/мл); 5 – КГР + ОГФС (4 мг/мл)

На рис. 3 подано результати визначення ступеня дисбіозу в сироватці крові щурів за співвідношенням відносних активностей уреазы і лізоциму. З цих даних випливає, що КГР спричинює розвиток генералізованого дисбіозу (правда, в малому ступені, однак  $p < 0,05$ ). Аплікації гелів з ОГФС достовірно знижують ступінь дисбіозу (особливо гелі з концентрацією ОГФС 1 і 2 мг/мл).

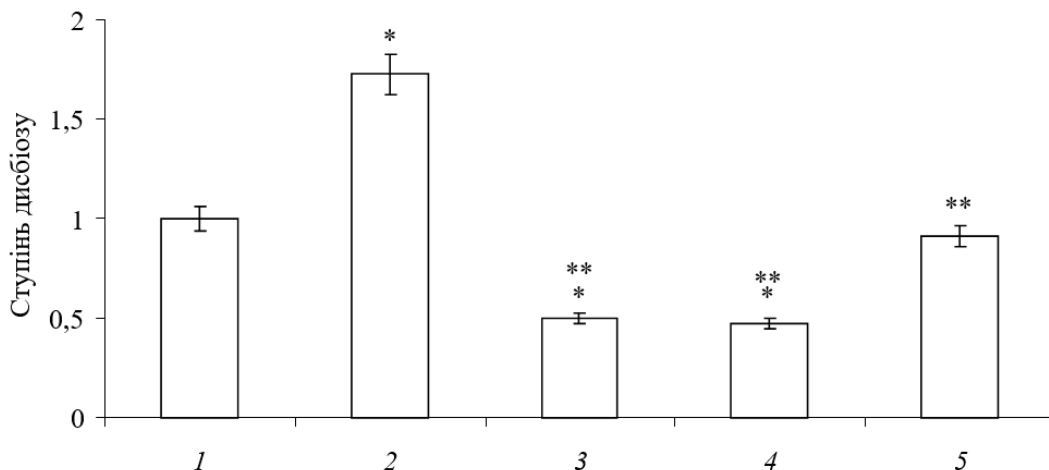


Рис. 3. Вплив різних доз октенідину гексафторосилікату на ступінь дисбіозу в сироватці крові щурів, які отримували карієсогенний раціон:

1 – контроль; 2 – КГР; 3 – КГР + ОГФС (1 мг/мл); 4 – КГР + ОГФС (2 мг/мл); 5 – КГР + ОГФС (4 мг/мл)

Примітки: \* – різниця з групою 1 достовірна ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця з групою 2 достовірна ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, вищенаведені результати вивчення властивостей октенідину гексафторосилікату підтверджують його досить високу карієспрофілактичну ефективність [3], що дає змогу віднести його до потенційних засобів лікування та профілактики захворювань карієсу.

## Висновки

1. На підставі експериментальних досліджень встановлено, що оральні аплікації гелів, що містять октенідину гексафторосилікат, знижують ураженість зубів карієсом, збільшують мінералізуючу активність пульпи і знижують ступінь генералізованого дисбіозу порівняно зі щурами, яких утримували на карієсогенному раціоні.

2. Найефективнішим став гель із концентрацією октенідину гексафторосилікату 2 мг/мл, що відповідає дозі 2,2 мг/кг.

## Список використаної літератури

1. Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al. Dental caries // Nature Rev. Disease Primers. – 2017. – N 3. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>
2. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. In: A review on dental materials. Advanced Structured Materials. V. 123. – Springer, Cham., 2020. – P. 47–172. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3)
3. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фарм. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
4. Brsikyán N. A., Andriasyan L. H., Badalyán G. R. et al. Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // New Armenian Med. J. – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.
5. Брисякян Н. А. Обтурирующее влияние гексафторосиликатов некоторых аминокислот на дентинные каналы (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.12 – стоматология. – Ереван, 2013. – 22 с.
6. Anisimov V. Yu. Influence of different doses of octenidine hexafluorosilicate on parodontotium state of

rat, which received cariesogenic ration // J. Edu. Health Sport. – 2017. – V. 7. – P. 1056–1065. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1172014>

7. *Stephan R. M., Harris M. R.* Location of experimental caries on different tooth surfaces in the Norway rat, in: R. F. Sognnaes (Ed.), *Advances in Experimental Caries Research*. – Washington: American Association for the Advancement of Science, 1955. – P. 47–65.

8. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Деньга О. В. и др.* Экспериментальные методы исследования стимуляторов остеогенеза: метод. рекомендации. – К.: ГФЦ, 2005. – 50 с.

9. *Левицкий А. П., Деньга О. В., Макаренко О. А. и др.* Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации. – Одесса: КП ОГТ, 2010. – 16 с.

10. *Левицкий А. П.* Лизоцим вместо антибиотиков. – Одесса: КП ОГТ, 2005. – 74 с.

11. *Левицкий А. П., Макаренко О. А., Ходаков І. В., Зеленіна Ю. В.* Ферментативний метод оцінки стану кісткової тканини // Одеський мед. журн. – 2006. – № 3. – С. 17–21.

12. *Левицкий А. П., Деньга О. В., Иванов В. С. и др.* Экспериментальный кариес зубов // Экспериментальная стоматология. Ч. I. Экспериментальные модели стоматологических заболеваний. – Одесса: КП ОГТ, 2017. – С. 59–67.

13. *Гаврикова Л. М., Сегень И. Т.* Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой одонтогенной инфекцией челюстно-лицевой области // Стоматология. – 1996. – Спец. выпуск. – С. 49–50.

14. Патент на корисну модель № u 43140. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / *Левицкий А. П., Деньга О. В., Селіванська І. О. та ін.* – Заявл. 26. 12. 2008; Опубл. 10. 08. 2009, Бюл. № 15.

15. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

## References

1. *Pitts N. B., Zero D. T., Marsh P. D. et al.* Dental caries // *Nature Rev. Disease Primers*. – 2017. – N 3. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>

2. *Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A.* Dental restorative materials. In: *A review on dental materials. Advanced Structured Materials*. V. 123. – Springer, Cham., 2020. – P. 47–172. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3)

3. *Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu.* Amonievi heksaftorosilikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // *Farm. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>

4. *Brsikyan N. A., Andriasyan L. H., Badalyan G. R. et al.* Comparative morphology of dentinal tubules occlusion at the use of different desensitizing agents in experiment // *The New Armenian Med. J.* – 2012. – V. 6, N 4. – P. 52–55.

5. *Brsikyan N. A.* Obturiruyushcheye vliyaniye geksaftorsilikatov nekotorykh aminokislot na dentinnyye kanal'tsy (eksperimental'noye issledovaniye): avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.12 – stomatologiya. – Yerevan, 2013. – 22 s.

6. *Anisimov V. Yu.* Influence of different doses of octenidine hexafluorosilicate on parodontotium state of rat, which received cariesogenic ration // J. Edu. Health Sport. – 2017. – V. 7. – P. 1056–1065. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1172014>

7. *Stephan R. M., Harris M. R.* Location of experimental caries on different tooth surfaces in the Norway rat, in: R. F. Sognnaes (Ed.), *Advances in Experimental Caries Research*. – Washington: American Association for the Advancement of Science, 1955. – P. 47–65.

8. *Levitsky A. P., Makarenko O. A., Den'ga O. V. i dr.* Eksperimental'nyye metody issledovaniya stimulyatorov osteogeneza: metodicheskiye rekomendatsii. – K.: GFTs, 2005. – 50 s.

9. *Levitsky A. P., Den'ga O. V., Makarenko O. A. i dr.* Biokhimicheskiye markery vospaleniya tkaney rotovoy polosti: metod. rekomendatsii. – Odessa: KP OGT, 2010. – 16 s.

10. *Levitsky A. P.* Lizotsim vmesto antibiotikov. – Odessa: KP OGT, 2005. – 74 s.

11. *Levitsky A. P., Makarenko O. A., Khodakov I. V., Zelenina Yu. V.* Fermentatyvnyy metod otsinky stanu kistkovoyi tkanyny // *Odeskiy med. zhurn.* – 2006. – № 3. – S. 17–21.

12. *Levitsky A. P., Den'ga O. V., Ivanov V. S. i dr.* Eksperimental'nyy kariyes zubov // *Eksperimental'naya stomatologiya. Ch. I. Eksperimental'nyye modeli stomatologicheskikh zabolevaniy.* – Odessa: KP OGT, 2017. – S. 59–67.

13. *Gavrikova L. M., Segen I. T.* Ureaznaya aktivnost' rotovoy zhidkosti u bol'nykh s ostroy odontogennoy infektsiyey chelyustno-litsevoy oblasti // *Stomatologiya.* – 1996. – Spets. vypusk. – S. 49–50.

14. Patent na korysnu model № u 43140. Sposib otsinky stupenya dysbiozu (dysbakteriozu) orhaniv i tkanyn / *Levitsky A. P., Den'ga O. V., Selivanska I. O. ta in.* – Zayavl. 26. 12. 2008; Opubl. 10. 08. 2009, Byul. № 15.

15. *Rebrova O. Yu.* Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program STATISTICA. – M.: Media Sfera, 2002. – 312 c.

Надійшла до редакції 9 жовтня 2021 р.

Прийнято до друку 28 жовтня 2021 р.



В. Ю. Анісімов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>),  
І. Ю. Борисюк (<https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>),  
В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Одеський національний медичний університет*

## ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ ОКТЕНІДИНУ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ НА УРАЖЕНІСТЬ КАРІЄСОМ ЗУБІВ У ЩУРІВ

**Ключові слова:** октенідину гексафторосилкат, карієспрофілактична ефективність

### А Н О Т А Ц І Я

Сьогодні як потенційні антикарієсні агенти активно вивчають амонію гексафторосилкат і гексафторосилкати органічних амонієвих катіонів, які демонструють певні переваги порівняно з традиційно використовуваними сполуками фтору. Раніше було показано, що гексафторосилкати з бактерицидними катіонами хлоргексидину, полігексаметиленгуанідину і цетилпіридинію ефективно зменшують кількість і глибину каріозних уражень зубів у щурів та одночасно суттєво поліпшують біохімічні показники пульпи зубів.

Мета роботи – вивчення впливу різних доз октенідину гексафторосилкату на ураженість зубів карієсом у щурів, які отримували карієсогенний раціон.

Препарати октенідину гексафторосилкату наносили на зуби та ясна щурів у складі фітогелю на основі Na-солі карбоксиметилцелюлози. У пульпі різців визначали активність лужної і кислої фосфатаз, еластази, лізоциму та розраховували мінералізуючий індекс. Підраховували кількість і глибину каріозних уражень зубів та обчислювали карієспрофілактичну ефективність. У яснах визначали активність еластази, каталази, лізоциму та уреаз, визначали ступінь атрофії альвеолярного відростка.

Визначення ураженості зубів карієсом показує, що карієсогенний раціон не збільшує кількість каріозних уражень, а після аплікації гелів з октенідину гексафторосилкатом їх кількість достовірно знижується. Найефективнішим виявився гель із концентрацією октенідину гексафторосилкату, рівною 2 мг/мл, хоча і концентрація 1 мг/мл показала зниження на 33,3%. Розрахована карієспрофілактична ефективність дорівнює для гелю з 1 мг/мл октенідину гексафторосилкату 33,3%, для гелю з 2 мг/мл – 36,4% і для гелю з 4 мг/мл – 24,2%. Показано, що у щурів, які отримували карієсогенний раціон, достовірно знижується активність лужної фосфатази і достовірно підвищується активність кислої фосфатази, що дає значне зниження мінералізуючого індексу з 43,9 до 28,9. Аплікації гелів з октенідину гексафторосилкатом повертають до рівня контролю активність обох фосфатаз і майже повністю нормалізують мінералізуючий індекс, причому найефективнішим виявився гель із концентрацією октенідину гексафторосилкату 2 мг/мл. Аплікації гелів із 1 мг/мл і 2 мг/мл октенідину гексафторосилкату знижують активність еластази на 6% і 12% відповідно, тоді як аплікації гелю з 4 мг/мл октенідину гексафторосилкату не дали зниження активності еластази. Із результатів визначення ступеня дисбіозу в сироватці крові щурів видно, що карієсогенний раціон спричинює розвиток генералізованого дисбіозу. Аплікації гелів з октенідину гексафторосилкатом достовірно знижують ступінь дисбіозу, особливо гелі з концентрацією 1 і 2 мг/мл.

Оральні аплікації гелів, що містять октенідину гексафторосилкат, знижують ураженість зубів карієсом, збільшують мінералізуючу активність пульпи і знижують ступінь генералізованого дисбіозу. Найефективнішим став гель з концентрацією октенідину гексафторосилкату 2 мг/мл, що відповідає дозі 2,2 мг/кг.

В. Ю. Анісімов (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>),  
І. Ю. Борисюк (<https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>),  
В. О. Гельмбольдт (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Одесский национальный медицинский университет*

## ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ДОЗ ОКТЕНИДИНА ГЕКСАФТОРОСИЛКАТА НА ПОРАЖЕННОСТЬ КАРИЕСОМ ЗУБОВ У КРЫС

**Ключевые слова:** октенидина гексафторосилкат, карієспрофілактическая ефективність

### А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время как потенциальные антикариесные агенты активно изучают аммония гексафторосилкат и гексафторосилкаты органических аммониевых катионов, которые демонстрируют определенные преимущества по сравнению с традиционно используемыми соединениями фтора. Ранее было показано, что гексафторосилкаты с бактерицидными катионами хлоргексидина, полигексаметиленгуанидина и цетилпиридиния эффективно уменьшают количество и глубину кариозных поражений зубов у крыс и одновременно существенно улучшают биохимические показатели пульпы зубов.

Цель работы – изучение влияния разных доз октенидина гексафторосилката на пораженность зубов карієсом у крыс, получавших карієсогенный рацион.

Препараты октенидина гексафторосилката наносили на зубы и десна крыс в составе фитогелей на основе Na-соли карбоксиметилцеллюлозы. В пульпе резцов определяли активность щелочной и кислой фосфатаз, эластазы, лизоцима и рассчитывали минерализующий индекс. Подсчитывали количество и глубину кариозных поражений зубов и вычисляли карієспрофілактическую эффективность. В деснах определяли активность эластазы, каталазы, лизоцима и уреаз, определяли степень атрофии альвеолярного отростка.

Определение пораженности зубов кариесом показывает, что кариесогенный рацион не увеличивает количество кариозных поражений, а после аппликации гелей с октенидина гексафторосиликатом их количество достоверно снижается. Наиболее эффективным оказался гель с концентрацией октенидина гексафторосиликата, равной 2 мг/мл, хотя и гель с концентрацией 1 мг/мл показал снижение на 33,3%. Рассчитанная кариеспрофилактическая эффективность равна для геля с 1 мг/мл октенидина гексафторосиликата 33,3%, для геля с 2 мг/мл – 36,4% и для геля с 4 мг/мл – 24,2%. Показано, что у крыс, получавших кариесогенный рацион, достоверно снижается активность щелочной фосфатазы и достоверно повышается активность кислой фосфатазы, что дает значительное снижение минерализующего индекса с 43,9 до 28,9. Аппликации гелей с октенидина гексафторосиликатом возвращают к уровню контроля активность обеих фосфатаз и почти полностью нормализуют минерализующий индекс, причем наиболее эффективным оказался гель с концентрацией октенидина гексафторосиликата 2 мг/мл. Аппликации гелей с 1 мг/мл и 2 мг/мл октенидина гексафторосиликата снижают активность эластазы на 6% и 12% соответственно, тогда как аппликации геля с 4 мг/мл не дали снижения активности эластазы. Из результатов определения степени дисбиоза в сыворотке крови крыс видно, что кариесогенный рацион вызывает развитие генерализованного дисбиоза. Аппликации гелей с октенидина гексафторосиликатом достоверно снижают степень дисбиоза, особенно гели с концентрацией 1 и 2 мг/мл.

Оральные аппликации гелей, содержащих октенидина гексафторосиликат, снижают пораженность зубов кариесом, увеличивают минерализующую активность пульпы и снижают степень генерализованного дисбиоза. Наиболее эффективным является гель с концентрация октенидина гексафторосиликата 2 мг/мл, что соответствует дозе 2,2 мг/кг.

V. Yu. Anisimov (<https://orcid.org/0000-0003-4760-818X>),

I. Yu. Borysiuk (<https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>),

V. O. Gelmboldt (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

*Odesa National Medical University*

#### THE EFFECT OF DIFFERENT DOSES OF OCTENIDINE HEXAFLUOROSILICATE ON THE DEVELOPMENT OF DENTAL CARIES IN RATS

**Key words:** octenidine hexafluorosilicate; caries-preventive efficacy

#### A B S T R A C T

At present, ammonium hexafluorosilicate and hexafluorosilicates of organic amonium cations are actively studied as potential anticaries agents, which demonstrate certain advantages over traditional compounds of fluorine. Previously, it was shown that hexafluorosilicates with bactericidal cations of chlorhexidine, polyhexamethyleneguanidine and cetylpyridinium effectively reduce the number and depth of carious lesions of teeth in rats and at the same time significantly improve the biochemical parameters of the pulp of the teeth.

The aim of the work – to study the effect of different doses of octenidine hexafluorosilicate (OHFS) on the incidence of dental caries in rats fed a cariogenic diet (CD).

OHFC preparations were applied to the teeth and gums of rats in the composition of phyto gels based on Na-salt of carboxymethylcellulose. In the incisor pulp, the activity of alkaline (ALP) and acidic (ACP) phosphatases, elastase, lysozyme was determined, and the mineralizing index (MI) was calculated. The number and depth of dental caries lesions were calculated and caries prophylactic efficacy (CPE) was calculated. The activity of elastase, catalase, lysozyme and urease was determined in the gums, and the degree of atrophy of the alveolar process was determined.

Determination of dental caries lesions shows that CD does not increase the number of carious lesions, and after the application of gels with OHFS, their number significantly decreases. The most effective was the concentration of the OHFS gel, equal to 2 mg/ml, although the concentration of the OHFS gel 1 mg/ml showed a decrease by 33.3%. The calculated CPE is 33.3% for a gel with 1 mg/ml OHFS, 36.4% for a gel with 2 mg/ml and 24.2% for a gel with 4 mg/ml. It has been shown that in rats receiving CD, the ALP activity significantly decreases and the ACP activity significantly increases, which gives a significant decrease in MI from 43.9 to 28.9. Application of gels with OHFS returns the activity of both phosphatases to the control level and almost completely normalizes MI, and the concentration of OHFS gel of 2 mg/ml turned out to be the most effective. Application of gels with 1 mg/ml and 2 mg/ml OHFS reduced elastase activity by 6% and 12%, respectively, whereas application of a gel with 4 mg/ml OHFS did not result in a decrease in elastase activity. From the results of determining the degree of dysbiosis in the blood serum of rats, it can be seen that CD causes the development of generalized dysbiosis. Application of gels with OHFS significantly reduce the degree of dysbiosis, especially gels with OHFS concentrations of 1 and 2 mg/ml.

Oral application of gels containing OHFS reduces the incidence of caries on the teeth, increases the mineralizing activity of the pulp and reduces the degree of generalized dysbiosis. The most effective concentration of the OHFS gel is 2 mg/ml, which corresponds to a dose of 2.2 mg/kg.

*Електронна адреса для листування з авторами: [vgelmboldt@te.net.ua](mailto:vgelmboldt@te.net.ua)*

*(Гельмбольдт В.О.)*

**Засновники журналу:** Національний фармацевтичний університет, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

**Журнал зареєстровано** 19 квітня 2018 року, свідоцтво: КВ 23258-13098ПР.

**Мова видання:** статті – українська, англійська, анотації – українська, російська, англійська.

**Електронну версію** наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання 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).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 30. 11. 2021 р., протокол № 12.

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 76, 2021. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

---

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

---

Здано до набору 09. 12. 2021 р. Підписано до друку 20. 12. 2021 р.

Формат 70x108/16.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 18.2. Обл. вид. арк. 13.0.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 150. Зам. № 20170

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

---

**Адреса редакції:** 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

**Офіційний сайт** «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>