

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ Т. 75, № 2

FARMATSEVTYCHNYI ZHURNAL

Науково-практичний
рецензований журнал
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ–КВІТЕНЬ
2020 • Київ

ДП «Державний експертний центр
МОЗ України»

З М І С Т

ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

Блавацька О. Б., Заліська О. М., Гриньків Я. О.,
Сосновська Г. О. Аналіз динаміки
розвитку програми «Доступні ліки» в
Україні та Львівській області..... 3

Назаркіна В. М. Аналіз стану підготовки
фахівців з оцінки технологій охорони
здоров'я в країнах світу..... 12

Ткачова О. В., Яковлева Л. В., Бутко Я. О.
Порівняльний аналіз споживання засобів
із ноотропною дією в Україні, Естонії та
Норвегії..... 26

ВИРОБНИЦТВО, КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ, СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКІВ

Ніженковська І. В., Бурмака О. В.,
Манченко О. В., Зіскінд К. Є. Визначення
амброксолу гідрохлориду в субстанції
та готових лікарських формах методами
абсорбційної спектрофотометрії в
ультрафіолетовій області, тонкошарової
хроматографії та вискоефективної
рідинної хроматографії..... 39

ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Демешко О. В., Романова С. В., Ковальов В. В.,
Батюченко І. І. Дослідження біологічно
активних сполук листя катальпи
бігніонієвидної (*Catalpa Bignonioides*
Walt.)..... 52

CONTENT

ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF PHARMACY

Blavatska O. B., Zaliska O. M., Hrynkiv Ya. O.,
Sosnovska H. O. Analysis of development
dynamics of the program «Affordable
medicines» in Ukraine and Lviv region..... 3

Nazarkina V. N. Analysis of the state
of training of specialists in the health
technology assessment in the world..... 12

Tkachova O. V., Iakovlieva L. V.,
Butko Ya. O. Comparative analysis of
nootropic means of consumption in
Ukraine, Estonia and Norway..... 26

PRODUCTION, QUALITY CONTROL AND STANDARDIZATION OF THE MEDICINES

Nigencovska I. V., Burmaka O. V.,
Manchenko O. V., Ziskind K. E.
Determination ambroxole hydrochloride
in substance ambroxole hydrochloride
and finish medical products by methods
adsorption spectroscopy in ultraviolet
area, thin layer chromatography and height
performers liquid chromatography..... 39

PHYTOCHEMICAL RESEARCH

Demeshko O. V., Romanova S. V.,
Kovalyov V. V., Batiuchenko I. I. Research
of biologically active compounds
of catalpa (*Catalpa Bignonioides*
Walt.)..... 52

Степанова С. І., Бойнік В. В., Гонтова Т. М., Козира С. А. Визначення вмісту уреїдів у пагонах карагани кущової та карагани дерев'янистої.....59

Хохлова К. О., Вишневська Л. І., Здорик О. А., Ковпак Л. А. Порівняння хроматографічних профілей флавоноїдів і гідроксикоричних кислот деяких видів родини *Lamiaceae*, представлених на фармацевтичному ринку України.....67

ФАРМАКОЛОГІЯ

Гельмбольдт В. О., Литвинчук І. В., Шишкін І. О., Огніченко Л. М., Кузьмін В. Є. Прогноз біологічної активності і ліпофільності деяких похідних піридину як компонентів антикарієсних агентів.....79

Stepanova S. I., Boynik V. V., Gontova T. M., Kozyra S. A. Determination of ureid content in shoots of russian pea shrub and siberian pea tree59

Khokhlova K. O., Vyshnevskaya L. I., Zdoryk O. A., Kovpak L. A. Comparison of chromatographic profiles of flavonoids and hydroxycinnamic acids of some species from *Lamiaceae* genus on ukrainian pharmaceutical market.67

PHARMACOLOGY

Gelmboldt V. O., Lytvynchuk I. V., Shyshkin I. O., Ognichenko L. N., Kuz'min V. E. Prognosis of biological activity and lipophilicity of some pyridine derivatives as components of anti-caries agents.....79

О. Б. БЛАВАЦЬКА¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>), канд. фарм. наук, доцент,
О. М. ЗАЛІСЬКА¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,
Я. О. ГРИНЬКІВ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>), канд. фарм. наук, доцент,
Г. О. СОСНОВСЬКА²

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² КП ЛОР «Аптека № 1», м. Львів

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ РОЗВИТКУ ПРОГРАМИ «ДОСТУПНІ ЛІКИ» В УКРАЇНІ ТА ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Ключові слова: відшкодування, доступні ліки, е-рецепт, е-виписування, е-відпуск ліків

О. В. BLAVATSKA¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>),

О. М. ZALISKA¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Ya. O. HRYNKIV¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),

Н. О. SOSNOVSKA²

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University

² Municipal Enterprise «Apteka № 1», Lviv

ANALYSIS OF DEVELOPMENT DYNAMICS OF THE PROGRAM «AFFORDABLE MEDICINES» IN UKRAINE AND LVIV REGION

Key words: reimbursement, affordable medicines, e-prescription, e-prescribing, e-health

На 72-й Асамблеї ВООЗ 2019 р. (72-WHA) із метою забезпечення доступності пацієнтів до лікарських засобів (ЛЗ), вакцин та виробів медичного призначення Резолюцією A72/A/CONF/2 було схвалено Стратегію забезпечення доступу на період до 2023 р. [1]. Пріоритетами було визначено досягнення прогресу щодо всезагального охоплення населення послугами охорони здоров'я та поліпшення показників здоров'я і якості життя. Дуже важливим є визнання фармацевтичної допомоги як невід'ємної та обов'язкової складової медичної допомоги і забезпечення доступності ліків для населення. В Україні з 2017 р. запроваджена урядова програма «Доступні ліки» для хворих на серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу та бронхіальну астму, в якій відшкодовуються основні лікарські засоби (ОЛЗ) для амбулаторних хворих. Із 01 квітня 2019 р. запроваджено електронні рецепти на програму «Доступні ліки». Стратегічний аналіз цієї програми в Україні наведено європейським бюро ВООЗ у 2019 р. [2].

Запровадження таких інновацій для України відбувається у системі охорони здоров'я та введення е-Health для первинної допомоги. Електронний рецепт забезпечує зменшення помилок лікаря при виписуванні, економію робочого часу, надання можливості обліку і контролю лікарських призначень, споживання препаратів та прихильності (комплаєнсу) пацієнтів до призначеного лікування.

Виписування е-рецептів спрощує процес моніторингу і аналізу медикаментозних призначень та висуває певні вимоги до захисту персональних даних пацієнтів та контролю за доступом до файлів пацієнта.

Аналіз програми «Доступні ліки» щодо динаміки асортименту ЛЗ для лікування серцево-судинних захворювань детально проведений В. С. Гуз та О. М. Заліською [3], аналогічно для препаратів у разі лікування бронхіальної астми – В. С. Костюк [4]. Авторами О. М. Стадник та О. Б. Блавацькою було проведено вивчення вимог до медичних інформаційних систем із позиції лікувального закладу, проте вимоги аптечних закладів до інформаційних систем детально не розглядалися [5].

Нашою метою було проаналізувати і порівняти розвиток урядової програми відшкодування, зокрема динаміку кількості виписаних і відпущених електронних ре-

цептів на ЛЗ у програмі «Доступні ліки» з квітня по грудень 2019 р., як загалом по Україні, так і на рівні м. Львова і Львівської області, а також вивчити організаційно-правове забезпечення електронного виписування ліків станом на 2019 р. за чинними нормативними актами МОЗ.

Матеріали та методи дослідження

Для досліджень і аналізу взято статистичні дані Національної Служби Здоров'я України (НСЗУ) щодо кількості електронних рецептів на ЛЗ у програмі «Доступні ліки» та в аптечних закладах, задіяних у програмі, за певні періоди з квітня по грудень 2019 р. у цілому по Україні та на рівні м. Львова і Львівської області.

Об'єктами аналізу також були електронні звіти КП ЛОР «Аптека № 1» міста Львова, в яку надійшов перший е-рецепт за програмою «Доступні ліки». Нами вивчено правила електронного виписування ліків станом на квітень 2019 р. відповідно до наказу МОЗ № 360 від 19. 07. 2005 р., в редакції наказу МОЗ № 1819 від 04. 10. 2018 р., що затверджують правила виписування е-рецептів і відпуску за ними ЛЗ. Нами використано такі методи дослідження: інформаційний, порівняльний, ретроспективний аналіз динаміки е-рецептів на ЛЗ за даними НСЗУ та даними КП ЛОР «Аптека № 1» міста Львова.

Результати дослідження та обговорення

Проведений нами аналіз нормативних вимог щодо виписування рецептів та е-рецептів на ЛЗ показав, що існують деякі неузгодженості, зокрема щодо обліку рецептів на паперових та електронних носіях. На нашу думку, необхідно чітко зазначити, що зміни, запроваджені наказом МОЗ України від 04. 10. 2018 р. № 1819, чинні лише для електронних рецептів, які обліковують медичні інформаційні системи лікувально-профілактичних закладів. Для паперових рецептів Ф-1 до повного переходу на електронне виписування, на нашу думку, доцільно залишити чинними вимоги щодо оформлення наказу МОЗ України від 05. 07. 2005 р. № 360 зі змінами і доповненнями [7, 8]. Щодо організаційних аспектів виписування е-рецептів слід звернути увагу, зокрема, на мову та допустиму наявність торгової назви після міжнародної непатентованої для облікових ЛЗ. Оскільки п. 11 наказу МОЗ № 1819 передбачає виписування рецептів латинською, англійською, українською мовою за міжнародною непатентованою назвою, доцільно виписувати ЛЗ лише латинською мовою, як це прийнято у країнах ЄС.

На нашу думку, перспективним етапом розвитку програми мало б бути розширення списку е-виписування ліків на предметно-кількісному обліку (ПКО) та ЛЗ для лікувально-профілактичних закладів, що закуповують за бюджетні кошти.

В Україні за функціонування е-рецептів відповідальна НСЗУ, яка провела підключення програми [6]. Слід зазначити, що з 01 квітня 2019 р. на рівні областей спостерігалися певні відмінності у готовності до е-виписування і відпуску е-рецептів. Так, у Львівській області 01 квітня 2019 р. відпустили перші е-рецепти лише дві аптеки: КП ЛОР «Аптека № 1» та ТЗОВ «Аптека № 44» міста Львова. Інші аптеки міста Львова та аптечні заклади Львівській області долучилися до відпуску е-рецептів протягом двох наступних тижнів.

Запровадження е-виписування потребувало кваліфікованих провізорів, які володіють комп'ютером на певному рівні, тому аптеки, які бажали взяти участь у програмі, провели тренінги для своїх працівників, щоб почати роботу за цією програмою з 01 квітня 2019 р.

Позитивно, що на сайті НСЗУ систематично оприлюднюється і оновлюється інформація щодо аптечних закладів, виписаних е-рецептів, відпущених ліків та кате-

горій пацієнтів, які отримують ЛЗ за відшкодуванням. Нами проведено аналіз даних про виписані та відпущені е-рецепти за областями, зокрема у Львівській області, порівняно з середнім показником по Україні.

Львівська область є серед лідерів за електронним виписуванням. За перше півріччя функціонування урядової програми кількість відпущених е-рецептів щодо виписаних е-рецептів збільшилась у 2,9 раза – із 29% зросла до 85%. Слід зазначити, що показник по Львівській області стабільно вищий від середнього по Україні (табл. 1). Так, за перші 10 днів квітня 2019 р. – при запуску програми було виписано 19 681 та відпущено 5 854 е-рецептів, що становило 29,74% у Львівській області, загалом по Україні відповідно 250 397 виписаних і 71 821 (28,68%) відпущених рецептів. Тобто, при впровадженні е-системи реальний відпуск з аптек був ще на низькому рівні. Проте уже станом на 15 травня 2019 р. питома вага відпущених е-рецептів становила 76,05% у Львівській області та 71,80% в Україні, тобто е-відпуск ліків у програмі «Доступні ліки» запрацював на високому рівні завдяки спільній наполегливій роботі НСЗУ та аптек, які підключилися у цю е-систему.

Т а б л и ц я 1

Кількість та питома вага відпущених е-рецептів по Україні та Львівській області

На дату	Львівська обл.		Україна	
	тис. е-рецептів	%	тис. е-рецептів	%
10. 04. 2019	5,85	29,74	71,82	28,68
15. 05. 2019	95,6	76,05	1 324,0	71,80
15. 06. 2019	155,7	79,97	2 322,8	77,72
05. 10. 2019	385,8	84,11	6 013,7	83,05
05. 11. 2019	444,3	85,33	6 953,4	83,95
10. 12. 2019	536,9	85,76	8 460,0	84,48
28. 12. 2019	584,3	86,17	9 226,8	84,94

Нами проаналізовано динаміку співвідношення кількості відпущених до виписаних е-рецептів по Україні та Львівській області за 1, 3, 6, 9 місяців, що наведено на рис. 1.

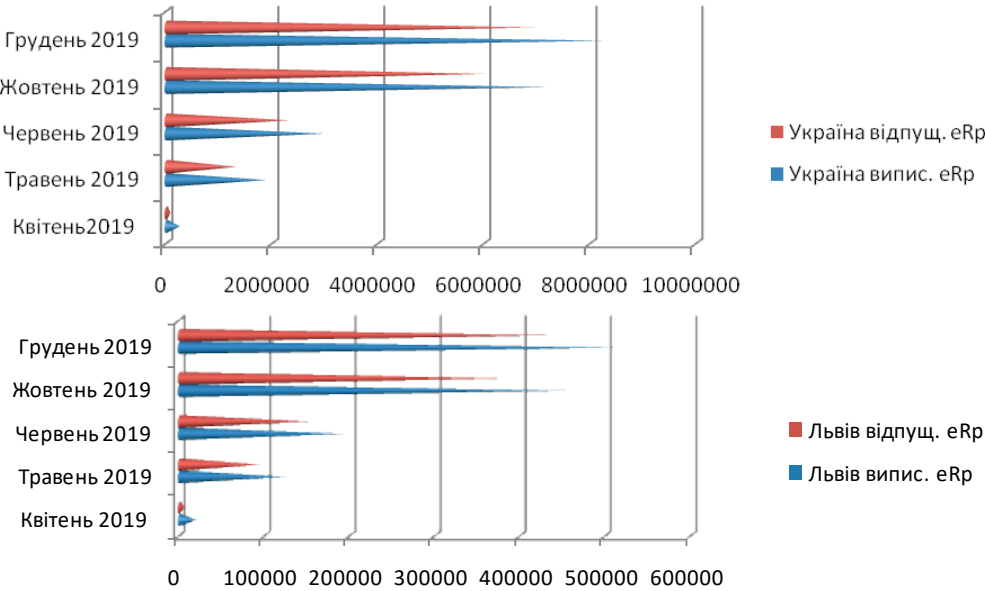


Рис. 1. Динаміка зростання кількості виписаних і відпущених електронних рецептів по Україні та Львівській області

Як свідчать дані рис. 1, спостерігається позитивна динаміка росту виписаних і відпущених е-рецептів ЛЗ у Львівській області та в Україні протягом дії програми, що підтверджує її ефективне впровадження [6].

У структурі е-рецептів за захворюваннями, зафіксованими в програмі для відшкодування вартості ліків, основна маса в Україні припадає на серцево-судинні, залежно від області від 76% до 84%, зокрема у Львівській області 80% виписаних е-рецептів, що становить 543,5 тис. рецептів. Станом на грудень 2019 р. питома вага відпущених е-рецептів за захворюваннями розподіляється таким чином (табл. 2):

Т а б л и ц я 2

**Кількість відпущених е-рецептів за захворюваннями*
по Україні та Львівській області**

Захворювання	Львівська обл.		Україна	
	е-рецептів	%	е-рецептів	%
Серцево-судинні	543 464	80,14	8 727 426	80,34
Діабет 2 типу	111 573	16,46	1 812 086	16,68
Бронхіальна астма	23 097	3,40	323 195	2,98

П р и м і т к а : * – захворювання за урядовою програмою відшкодування «Доступні ліки».

Нами визначено показники забезпеченості е-рецептами когорти пацієнтів віком старших 65 років (65+) у розрізі зазначених захворювань. Із соціальної перспективи, програма «Доступні ліки» забезпечує в основному фармакотерапію хворих на серцево-судинні захворювання віком 65+ років, оскільки такі пацієнти в 2 рази більше отримали ЛЗ за цією програмою порівняно з когортою пацієнтів віком 40–64 роки. Для хворих на діабет 2 типу е-відпуск ОЛЗ є в 1,5 раза більший для пацієнтів 65+ років, ніж для людей працездатного віку 40–64 роки. Проте для хворих з бронхіальною астмою е-відпуск ОЛЗ є практично однаковим: тобто пацієнти 65+ років та люди працездатного віку 40–64 роки отримали однакову кількість е-призначень. Таким чином, можна констатувати, що е-рецепти найчастіше виписували для пацієнтів віком старших 65 років із серцево-судинними захворюваннями. Результати аналізу е-призначень за віковою структурою пацієнтів наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

**Кількість відпущених е-рецептів за нозологіями та віковими групами
по Україні та Львівській області (тис.)**

Регіон	Серцево-судинні		Діабет II типу		Бронхіальна астма	
	40–64 роки	65+ років	40–64 роки	65+ років	40–64 роки	65+ років
Львівська обл.	138,9	274,4	33,3	51,6	7,4	7,04
Україна	2 261,2	4 324,9	546,7	839,3	108,0	101,8

Нами проаналізовано частоту е-призначень ЛЗ за МНН у розрізі міста Львова та Львівської області порівняно з Україною за даними НСЗУ станом на грудень 2019 р. (табл. 4).

**Структура чільних 10 е-призначень лікарських засобів за
МНН в Україні та в Львівській області**

№ з/п	Україна		м. Львів		Львівська обл.	
	назва ЛЗ	%	назва ЛЗ	%	назва ЛЗ	%
1	Бісопролол	16,64	Клопідогрель	17,79	Клопідогрель	20,57
2	Клопідогрель	15,09	Еналаприл	15,35	Бісопролол	16,08
3	Еналаприл	14,81	Амлодипін	13,95	Амлодипін	15,78
4	Амлодипін	14,25	Бісопролол	13,64	Симвастатин	11,46
5	Симвастатин	10,32	Симвастатин	10,86	Лозартан	10,74
6	Лозартан	10,17	Лозартан	9,50	Спіронолактон	8,26
7	Спіронолактон	7,67	Карведилол	7,02	Карведилол	7,60
8	Карведилол	5,72	Спіронолактон	6,19	Гідрохлортіазид	4,15
9	Гідрохлортіазид	2,87	Гідрохлортіазид	3,63	Дигоксин	2,79
10	Аміодарон	2,45	Дигоксин	2,06	Аміодарон	2,56

Як свідчать дані табл. 4, в Україні найбільша питома вага е-рецептів припадає на препарат бісопролол з групи бета-блокаторів, хоч у місті Львові він займає лише 4 позицію за е-призначенням, натомість у Львові і Львівській області лідером є препарат клопідогрель з групи антиагрегантів [4]. Також у Львові і Львівській області у топ-10 входить препарат дигоксин, хоч по Україні такої тенденції немає.

Аналіз електронних звітів КП ЛОР «Аптека № 1» міста Львова показав, що кількість відпущених е-рецептів для пацієнтів, які звернулися у цю аптеку, була найвища у перші два місяці програми - понад 800 е-рецептів, а за серпень-грудень 2019 р. стала в межах 457–546 е-рецептів, оскільки багато аптек міста Львова беруть участь у програмі «Доступні ліки». Кількість торгових назв ЛЗ, які відпущено в програмі за е-рецептами, становить 115–162 найменування, що подано на рис. 2.

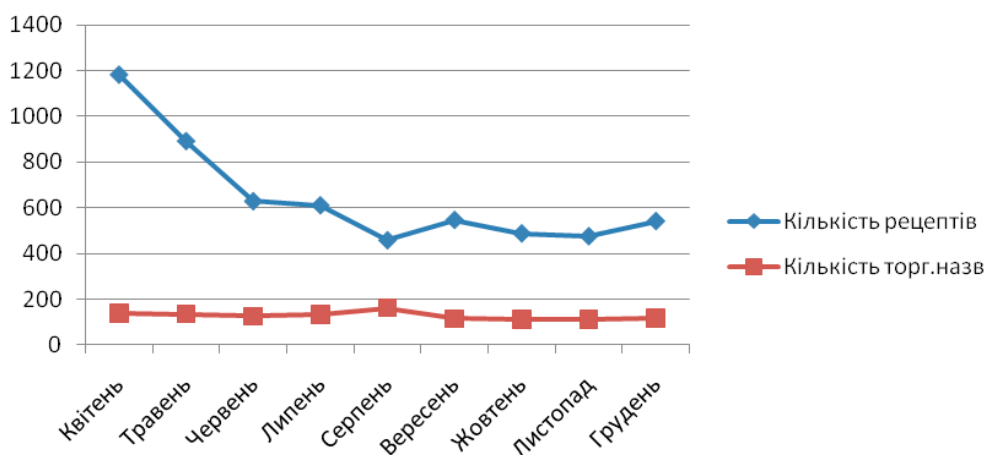


Рис. 2. Дані кількості е-рецептів та торгових назв ЛЗ, відпущених у програмі «Доступні ліки» із КП ЛОР «Аптека № 1» міста Львова

Отже, станом на кінець 2019 р. НСЗУ інформувала, що лікарями первинної ланки для хворих на серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу та бронхіальну астму було виписано 10,86 млн. е-рецептів, з яких 9,23 млн. (84,94%) були відпущені в аптеках, що свідчить про значне досягнення у впровадженні е-системи виписування та відпуску з аптек та забезпечення доступності ОЛЗ для амбулаторних хворих.

За даними НСЗУ вже понад 7 700 аптек приєдналися до урядової програми «Доступні ліки» (приблизно 35% від загальної кількості аптек в Україні). Щодо фізичної/територіальної доступності, то аптеки, які підключено до програми «Доступні ліки», в яких пацієнти можуть отримати необхідні ліки, знаходяться в радіусі 7 км [6].

За програмою «Доступні ліки» було охоплено 1,77 млн. пацієнтів; у середньому щодня лікарі виписують пацієнтам понад 50 тис. е-рецептів, що підтверджує доцільність та соціальну значимість функціонування е-програми «Доступні ліки» на рівні європейських. Позитивно, що Львівська область активно впровадила е-рецепти і за даними НСЗУ 43% аптек області підключено до цієї системи і відпускають е-рецепти, що є вищим, ніж у середньому по Україні – 35%.

Висновки

1. Встановлено позитивну динаміку росту виписаних і відпущених електронних рецептів на ОЛЗ із 29% до 85%, що свідчить про ефективне впровадження е-рецепта завдяки активній співпраці НСЗУ та аптек.

2. Виявлено відмінності в е-призначеннях на ЛЗ за МНН на рівні міста Львова і Львівської області порівняно з середніми даними по Україні.

3. Визначено, що у програмі «Доступні ліки» е-рецепти виписували для пацієнтів віком старших 65 років із серцево-судинними захворюваннями в 1,9–2 рази більше, ніж для осіб віком 40–64 роки.

4. Показано, що е-виписування збільшує доступність для пацієнтів до медикаментозної допомоги, оскільки станом на кінець 2019 р. за програмою «Доступні ліки» було охоплено 1,77 млн. пацієнтів та виписано 10,86 млн. е-рецептів, з яких 9,23 млн. (84,94%) було відпущено з аптек.

5. Враховуючи переваги електронних рецептів, скорочення кількості помилок, часу, обліку, моніторингу призначень, перспективним є розширення переліку препаратів, у т. ч. тих, які закупаються за бюджетні кошти або є на ПКО, для оптимізації фармацевтичної допомоги населенню.

Список використаної літератури

1. Резолюція A72/A_CONF/2. – Режим доступу: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2Rev1.pdf

2. Оцінка Програми «Доступні ліки» в Україні, Євробюро ВООЗ. – Режим доступу: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23690en/s23690en.pdf>

3. Гуз В. С., Заліська О. М. Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів у програмі «Доступні ліки» для лікування серцево-судинних захворювань // Фармац. журн. – 2019. – № 3. – С. 21–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.03>

4. Костюк І. А. Аналіз динаміки асортименту лікарських засобів для фармакотерапії бронхіальної астми у програмі «Доступні ліки» // Фармац. журн. – 2019. – Т. 74, № 5. – С. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>

5. Стадник О. М., Блавацька О. Б. Вимоги до медичної інформаційної системи з позиції лікувального закладу // Мед. інформатика та інженерія. – 2013. – № 3. – С. 77–79. <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2013.3.1794>

6. Національна Служба Здоров'я України (НСЗУ). – Режим доступу: <https://nszu.gov.ua/>

7. Наказ МОЗ № 1819 від 04. 10. 2018 р. Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 19 липня 2005 року № 360. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>

8. Наказ МОЗ № 360 від 19. 07. 2005 р. Про затвердження Правил виписування рецептів на лікарські

засоби і виробу медичного призначення, Порядку відпуску лікарських засобів і виробів медичного призначення з аптек та їх структурних підрозділів, Інструкції про порядок зберігання, обліку та знищення рецептурних бланків. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1300-18>

References

1. Rezoliutsiia A72/A_CONF/2. – Rezhyim dostupu: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_ACONF2Rev1.pdf
2. Otsinka Prohramy «Dostupni liky» v Ukraini, Yevro biuro VOOZ. – Rezhyim dostupu: <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23690en/s23690en.pdf>
3. Huz V. S., Zaliska O. M. Analiz dynamiky asortymentu likarskykh zasobiv u prohrami «Dostupni liky» dlia likuvannia sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan // Farmats. zh. – 2019. – № 3. – S. 21–30. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.19.03>
4. Kostiuk I. A. Analiz dynamiky asortymentu likarskykh zasobiv dlia farmakoterapii bronkhialnoi astmy u prohrami «Dostupni liky» // Farmats. zh. – 2019. – T. 74, № 5. – S. 12–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>
5. Stadnyk O. M., Blavatska O. B. Vymohy do medychnoi informatsiinoi systemy z pozytsii likuvalnoho zakladu // Med. informatyka ta inzheneriia. – 2013. – № 3. – S. 77–79. <https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2013.3.1794>
6. Natsionalna Sluzhba Zdorovia Ukrainy (NSZU). – Rezhyim dostupu: <https://nszu.gov.ua/>
7. Nakaz MOZ № 1819 vid 04. 10. 2018 r. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 19 lypnia 2005 roku № 360. – Rezhyim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05>
8. Nakaz MOZ № 360 vid 19. 07. 2005 r. Pro zatverdzhennia Pravyl vypysuvannia retseptiv na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia, Poriadku vidpusku likarskykh zasobiv i vyrobiv medychnoho pryznachennia z aptek ta yikh strukturnykh pidrozdiliv, Instruktсии pro poriadok zberihannia, obliku ta znyshchennia retsepturnykh blankiv. – Rezhyim dostupu: <https://zakon.rada.gov.ua/go/z1300-18>

Надійшла до редакції 28 січня 2020 р.

Прийнято до друку 28 лютого 2020 р.

О. Б. Блавацька¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>),

О. М. Заліська¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Я. О. Гриньків¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),

Г. О. Сосновська²

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²КП ЛОР «Аптека № 1», м. Львів

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ РОЗВИТКУ ПРОГРАМИ «ДОСТУПНІ ЛІКИ» В УКРАЇНІ ТА ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Ключові слова: відшкодування вартості, доступні ліки, е-рецепт, е-виписування, е-відпуск ліків, е-здоров'я

А Н О Т А Ц І Я

В Україні з 2017 р. запроваджено урядову програму «Доступні ліки» для хворих на серцево-судинні захворювання, діабет 2 типу та бронхіальну астму, в якій відшкодовують основні лікарські засоби для амбулаторних хворих. Із квітня 2019 р. запроваджено електронні рецепти на програму «Доступні ліки».

Метою цього дослідження було проаналізувати і порівняти розвиток урядової програми відшкодування вартості ліків, зокрема динаміку кількості виписаних і відпущених електронних рецептів на лікарські засоби у програмі «Доступні ліки» за 2019 р., як загалом по Україні, так і на рівні м. Львова і Львівської області.

Для досліджень і аналізу нами було взято статистичні дані Національної Служби Здоров'я України щодо кількості електронних рецептів на лікарські засоби у програмі «Доступні ліки» та аптечних закладах, задіяних у програмі, за певні періоди з квітня по грудень 2019 р. у цілому по Україні та на рівні м. Львова і Львівської області. Нами використано інформаційний, порівняльний методи дослідження та метод ретроспективного аналізу динаміки виписаних і відпущених е-рецептів на лікарські засоби.

Результати дослідження показали, що Львівська область стабільно є серед лідерів е-відпуску ліків. Е-рецепти найчастіше виписували для пацієнтів віком старших 65 років з серцево-судинними захворюваннями. Виявлено відмінності в е-призначеннях на лікарські засоби за МНН на рівні міста Львова і Львівської області порівняно з середніми даними по Україні. Показано, що е-виписування збільшує доступність для пацієнтів до медикаментозної допомоги, оскільки станом на кінець 2019 р.

за програмою «Доступні ліки» було охоплено 1,77 млн. пацієнтів та виписано 10,86 млн. е-рецептів, з яких 9,23 млн. (84,94%) було відпущено з аптек. Львівська область активно впровадила е-рецепти і за даними Національної Служби Здоров'я України 43% аптек області підключено до цієї системи і відпускають е-рецепти, що є вищим, ніж середній показник по Україні – 35%. Позитивна динаміка росту виписаних і відпущених електронних рецептів на основні лікарські засоби з 29% до 85% свідчить про ефективне впровадження е-рецепта в Україні та підтверджує ефективний розвиток програми відшкодування вартості ліків.

Враховуючи переваги електронних рецептів, скорочення кількості помилок, часу, моніторингу призначень, перспективним є розширення переліку препаратів, у т. ч. тих, які закуповують за бюджетні кошти або є на обліку, для оптимізації фармацевтичної допомоги населенню.

О. Б. Блавацкая¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>),

О. Н. Залиская¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Я. О. Гриньків¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),

Г. О. Сосновская²

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

² КП Аптека № 1, г. Львов

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ РАЗВИТИЯ ПРОГРАММЫ «ДОСТУПНЫЕ ЛЕКАРСТВА» В УКРАИНЕ И ЛЬВОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Ключевые слова: возмещение стоимости, доступные лекарства, е-рецепт, е-выписывание, е-отпуск лекарств, е-здоровье

А Н Н О Т А Ц И Я

В Украине с 2017 г. введена правительственная программа «Доступные лекарства» для больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом 2 типа и бронхиальной астмой, в которой возмещают основные лекарственные средства для амбулаторных больных. С апреля 2019 г. введены электронные рецепты на программу «Доступные лекарства».

Целью этого исследования было проанализировать и сравнить развитие правительственной программы возмещения стоимости лекарств, в частности динамику количества выписанных и отпущенных электронных рецептов на лекарственные средства в программе «Доступные лекарства» за 2019 г., как в целом по Украине, так и на уровне города Львова и Львовской области.

Для исследований и анализа нами были взяты статистические данные Национальной Службы Здоровья Украины по количеству электронных рецептов на лекарственные средства в программе «Доступные лекарства» и в аптечных учреждениях, задействованных в программе, за определенные периоды – с апреля по декабрь 2019 г. – в целом по Украине и на уровне города Львова и Львовской области. Нами использованы информационный, сравнительный методы исследования и метод ретроспективного анализа динамики выписанных и отпущенных е-рецептов на лекарственные средства.

Результаты исследования свидетельствуют, что Львовская область стабильно среди лидеров электронного отпуска лекарств. Е-рецепты чаще всего выписывали для пациентов в возрасте старше 65 лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Выявлены различия в е-назначениях на лекарственные средства по МНН на уровне города Львова и Львовской области по сравнению со средними данными по Украине. Показано, что е-рецепты увеличивают доступность для пациентов медикаментозной помощи, поскольку по состоянию на конец 2019 г. по программе «Доступные лекарства» было охвачено 1,77 млн. пациентов и выписано 10,86 млн. е-рецептов, из которых 9,23 млн. (84,94%) были отпущены из аптек. Львовская область активно внедрила е-рецепты и, по данным Национальной Службы Здоровья Украины, 43% аптек области подключены к этой системе и отпускают е-рецепты, что выше, чем средний показатель по Украине – 35%. Положительная динамика роста выписанных и отпущенных электронных рецептов на основные лекарственные средства с 29% до 85% свидетельствует об эффективном внедрении е-рецепта в Украине и подтверждает эффективное развитие программы возмещения стоимости лекарств.

Учитывая преимущества электронных рецептов, сокращение количества ошибок, времени, мониторинга назначений, перспективным является расширение перечня препаратов, в т. ч. тех, которые покупают за бюджетные средства или на учете, для оптимизации фармацевтической помощи населению.

O. B. Blavatska¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6291-7602>),

O. M. Zaliska¹ (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

Ya. O. Hryniv¹ (<https://orcid.org/0000-0002-6977-6136>),

H. O. Sosnovska²

¹ *Danylo Halytsky Lviv National Medical University*

² *Municipal Enterprise «Apteka № 1», Lviv*

ANALYSIS OF DEVELOPMENT DYNAMICS OF THE PROGRAM «AFFORDABLE MEDICINES» IN UKRAINE AND LVIV REGION

Key words: reimbursement, affordable medicines, e-prescription, e-prescribing, e-health

ABSTRACT

Ukraine has launched a government program «Affordable Medicines» for patients with cardiovascular disease, type 2 diabetes and bronchial asthma in 2017, which reimburses essential medicines for outpatients. Since April 2019, electronic prescriptions for the «Affordable Medicines» program have been introduced.

The purpose of this study was to analyze and compare the development of a government drug reimbursement program, including the dynamics of the number of prescription and dispensed electronic prescriptions for medicinal products in the «Affordable Medicines» program in 2019, both in Ukraine and at the level of Lviv city and Lviv region.

For research and analysis, we have obtained statistics from the National Health Service of Ukraine (NHSU) on the number of e-prescriptions for medicines in the Affordable Medicines program and pharmacy facilities involved in the program over certain periods from April to December 2019 across Ukraine and at the level of Lviv city and Lviv region. We used informative, comparative research methods and a method of retrospective analysis of the dynamics of prescribed and dispensed e-prescriptions for medicines.

The results of the study showed that Lviv region is consistently among the leaders of e-dispensing medicines. E-prescriptions are most commonly prescribed for patients aged over 65 years old with cardiovascular disease. Differences in e-appointments of pharmacies by INN at the level of Lviv city and Lviv region are revealed in comparison with the average data of Ukraine. E-prescribing has been shown to increase access to medication for patients, as at the end of 2019 through the «Affordable Medicines» program, 1.77 million patients were enrolled and 10.86 million e-prescriptions were written out, of which 9.23 million (84.94%) were released from pharmacies. Lviv region has actively implemented e-prescriptions and according to the NHSU 43% of the pharmacies in the region are connected to this system and they issue e-prescriptions, that is higher than the average data in Ukraine of 35%. The positive dynamics of the growth of e-prescriptions written and released of essential drugs from 29% to 85% indicates the effective implementation of the e-prescription in Ukraine and confirms the effective implementation of the drug reimbursement program.

Considering the benefits of electronic prescriptions, reducing the number of errors, time, monitoring appointments, it is promising to expand the list of drugs, including those that are purchased for budgetary or accounting purposes to optimize pharmaceutical assistance to the public.

Електронна адреса для листування з авторами: oksablav@gmail.com

(О. Б. Блавацька)

**АНАЛІЗ СТАНУ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ З ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В КРАЇНАХ СВІТУ****Ключові слова:** оцінка технологій охорони здоров'я (Health Technologies Assessment – HTA), підготовка фахівців, освітня програмаV. N. NAZARKINA (<https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)*National University of Pharmacy, Kharkiv***ANALYSIS OF THE STATE OF TRAINING OF SPECIALISTS IN THE HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT IN THE WORLD****Key words:** Health Technologies Assessment – HTA, training of specialists, educational program

Для підтримки розбудови системи оцінки технологій охорони здоров'я (Health Technology Assessment – HTA) в Україні в контексті реформування галузі охорони здоров'я необхідно створити професійне середовище. Таким чином, актуальності набуває підготовка кваліфікованих фахівців у сфері HTA, здатних на належному рівні планувати та здійснювати оцінку з використанням сучасних методів аналізу (клінічного, економічного, порівняльної ефективності, оцінки впливу на бюджет, ін.), узагальнювати, інтерпретувати та документально оформляти результати оцінювання та впроваджувати їх у наукову, освітню та практичну діяльність, забезпечуючи підтримку прийняття рішень та ухвалення політики охорони здоров'я (ОЗ) та нормативно-правових документів [1, 2]. Отже, організація підготовки фахівців із HTA є актуальною для усіх країн світу, включаючи й Україну. Питанням, пов'язаним із впровадженням, організацією та проведенням HTA, а також із використанням її результатів у практиці ОЗ присвячено роботи закордонних та вітчизняних вчених, серед них: Landa K., Angelis A., Kanavos P., Banta D., Davies P., Lehoux P., Battista R. N., Douw K., Hutton J., Jonsson E., Kristensen F. B., Sorenson K., Немченко А. С., Косяченко К. Л., Заліська О. М., Піняжко О. Б. та ін. Проте, на жаль, проблемі підготовки фахівців у галузі HTA не приділяли належної уваги.

Метою роботи є узагальнення досвіду підготовки фахівців з оцінки технологій охорони здоров'я та суміжних галузей знань у різних країнах світу, аналіз навчальних програм і курсів для розвитку цього освітнього напрямку в Україні.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження стали наукові публікації, офіційні сайти навчальних закладів, національних агенцій із HTA та міжнародних організацій, а також освітніх порталів та навчально-тренінгових центрів. Дослідження виконували з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення.

Результати дослідження та обговорення

Наприкінці 1990-х – на початку 2000-х років більшість промислово розвинених країн, усвідомлюючи важливість оцінки медичних технологій, прийняли модус впровадження HTA в сфері ОЗ. Розвиток HTA відбувався в США та країнах Європи паралельно, проте, як свідчить аналіз, на той час існувало лише декілька магістерських програм (Бірмінгемський університет, Університет Сантьяго де Компостела, Каталонське агентство з оцінки та дослідження ОЗ спільно з Барселонським автономним університетом). У цьому контексті цікавим є досвід створення

магістерської програми з НТА на засадах міжнародної академічної та професійної співпраці. У 1999 р. створено Консорціум Ulysses із 5 університетів та 5 агентств НТА в Європі (Іспанія та Італія) і в Канаді. Програмою було передбачено 4 інтенсивні двотижневі модулі за темами: принципи та практика НТА; методи НТА; економічна оцінка; аналіз політики ОЗ; етичні та соціальні проблеми, поширення та вплив НТА; управління організаціями ОЗ; клінічні рекомендації. По завершенню 8-місячного стажування студенти захищали магістерську дисертацію або проект аналізу політики. Основними перевагами такої співпраці є: інтенсивний формат, гнучкість; взаємодія між користувачами НТА та розробниками з різних країн; залучення студентів до професійного середовища (дуальна освіта); мультидисциплінарна природа [3].

За результатами дослідження, проведеного Douw K. (2002), на той момент навчальні програми університетського рівня з НТА пропонували університети Естонії, Угорщини та Німеччини, програми безперервної освіти – Австрії, Фінляндії та Латвії, обидва вказані варіанти – в Великобританії, Данії, Ізраїлі, Італії, Іспанії, Нідерландах, Польщі, Франції, Швеції, Швейцарії [4].

Наразі можна виділити щонайменше 10 різних напрямів академічної та професійної підготовки технологій у системі НТА з активним використанням інноваційних освітніх технологій (рис. 1).

За даними ВООЗ, академічні програми з НТА (вища освіта, магістратура) мають 27 країн світу, з них 13 – європейських. Курси, тренінги та семінари з НТА проводять у 61 країні, у т. ч. 26 країнах Європи. Внутрішнє навчання персоналу (тренінги або семінари) проводять у 52 країнах (зокрема, 21 належить до Європейського регіону ВООЗ) [5].

Нами здійснено аналіз доступних освітніх програм та інтернет-ресурсів, що спрямовані на підвищення інформованості в сфері НТА, за результатами якого виділено найбільш розповсюджені.

Навчальна програма HEOR *Міжнародного товариства фармакоекономіки та досліджень результатів (ISPOR)* – це модульна програма-тренінг тривалістю від 1 до 3,5 днів, що містить такі модулі:

I. Вступ до НТА (що таке НТА; кращі практики в НТА; поточні та майбутні проблеми; впровадження НТА).

II. Проведення НТА (розроблення протоколів для збору первинних доказів; пошук літератури, як визначити клінічні/економічні дані з вторинних джерел; об'єднання й інтерпретація клінічних даних; калькуляція і економічна оцінка; аналіз впливу на бюджет; об'єднання етичних, правових, соціальних, культурних та інших форм доказів у НТА; оцінка доказів) [6].

Міжнародний навчально-тренінговий центр CELforPharma пропонує інтерактивний 1–2-денний курс «НТА: основи, тенденції та можливості», що складається з таких модулів: роль НТА та ключові процеси прийняття рішень НТА в ЄС; економічні принципи в НТА та їх інтерпретація; різні типи підходів НТА в ЄС; прийняття мультикритеріальних рішень; вирішення найпоширеніших проблем і помилок при оптимізації якості доказів [7].

Більш тривалі освітні програми для магістрів та аспірантів впроваджені у багатьох університетах світу. Серед них *Шеффілдський університет* (Велика Британія), який пропонує онлайн магістратуру з міжнародної оцінки технологій охорони здоров'я, ціноутворення і реімбурсації. Основні навчальні модулі: методи та процеси міжнародної НТА; міжнародні системи ОЗ та компенсації; моделювання ко-ефективності в міжнародному НТА; систематичні огляди та синтез доказів; економічна оцінка в НТА; дослідницький проект. Факультативні модулі: використання доказів у розро-

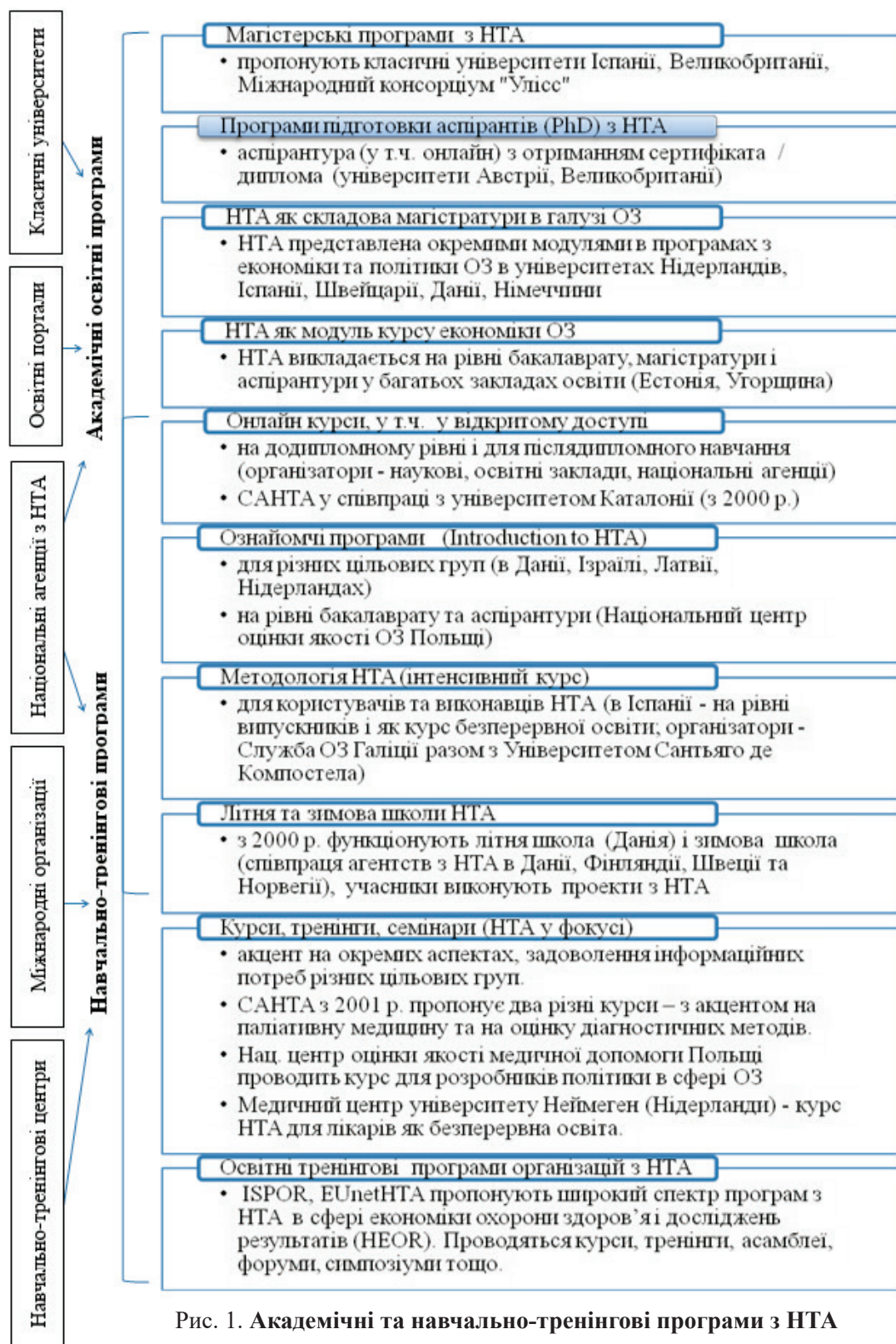


Рис. 1. Академічні та навчально-тренінгові програми з НТА

бленні моделей; фармацевтика; випадкові контрольовані випробування для підтримки реімбурсації; прийняття рішень; дані про результати звітів із НТА; побудова моделей ко-ефективності для НТА [8].

Університет Глазго (Велика Британія) окрім навчального курсу «Вступ до НТА», який передбачає такі модулі: вступ до НТА; вимірювання якості життя; прийняття рішень; важливість перспективи; НТА на практиці, пропонує *магістерську онлайн-програму* «Оцінка технологій охорони здоров'я (MSc)» загальним обсягом 180 кред. Тривалість програми становить 2,5 роки, вартість навчання £ 15 000. Програмою передбачені 3 обов'язкові курси, 8 курсів за вибором і дослідницький проект. Методи оцінювання включають: есе, дискусії, блоги, онлайн-презентації, інтерактивні тести, завдання або групову роботу [9]. Результати аналізу навчального плану з НТА наведено на рис 2.

Обов'язкові модулі	Вибіркові модулі (всього 60 кред.)
<ul style="list-style-type: none">• Економіка здоров'я для НТА (20 кред.)• НТА: політика і принципи (20 кред.)• Статистичні методи для НТА та доказової медицини (20 кред.)• Дослідницький проект (60 кред.)	<ul style="list-style-type: none">• Економічна оцінка поряд з клінічними випробуваннями (face-to-face)• Основи аналітичного моделювання рішень• НТА в глобальному контексті• Data Science• Вимірювання та оцінювання результатів для НТА• Аналіз виживання для НТА• Методи якісних досліджень для НТА

Рис. 2. Структура навчального плану з НТА в університеті Глазго

Разом з цим передбачено онлайн-підготовку за напрямом «Оцінка технологій охорони здоров'я» через аспірантуру. Перший варіант – обсягом 60 кред. тривалістю 1 рік із виконанням лише трьох обов'язкових модулів та отриманням сертифіката (PgCert), вартість такого навчання становить £ 5 000. Другий варіант – тривалістю 2 роки (120 кред.) з отриманням диплома (PgDip), передбачені обов'язкові та вибіркові модулі, вартість навчання £ 10 000 [10–12].

Бірмінгемський Університет (Велика Британія) пропонує міждисциплінарну програму магістра в галузі суспільної ОЗ «Public Health (Health Technology Assessment) MPH/ Diploma/ Certificate». Університет також пропонує підготовку через аспірантуру з отриманням диплома або сертифіката [13]. Результати аналізу навчального плану з НТА наведено на рис. 3.

Університет Йорка (Велика Британія) – програма дистанційного навчання в галузі економіки ОЗ включає серед інших такі дисципліни: вступ до НТА; оцінка впливу медичних технологій на здоров'я; вимірювання та оцінювання результатів; аналіз рішень для НТА. Магістерська програма «Економічна оцінка для НТА» (MSc) передбачає 3 модуля по 20 кред. кожен: оцінка впливу медичних технологій на здоров'я; додаткові методи для оцінки результатів; аналіз рішень для НТА [14].

Лондонська школа економіки і політичних наук пропонує для магістрів з економіки ОЗ інтенсивний модуль тривалістю 1 тиждень «Принципи оцінки медичних технологій» (по 10 годин лекцій та семінарів). Результатом має бути дослідницький проект (3 000 слів) [15].

Основні модулі

- Вступ до практики охорони здоров'я (не оцінюються)
- Статистика і методи епідеміології – 20 балів
- Практична епідеміологія і статистика – 20 балів
- Медична інформація та інформатика в галузі ОЗ – 10 балів

Додаткові модулі (рівень 2) – 30 кред.

- Принципи НТА – 10 кред.
- Економіка охорони здоров'я – 10 кред.
- Вступ до лідерства і управління в ОЗ – 10 кред.
- Медико-санітарна оцінка та введення в експлуатацію – 10 кред.
- Охорона здоров'я – 10 кред.
- Соціологія і соціальна політика – 10 кред.
- Зміцнення здоров'я – 10 кред.
- Глобальне здоров'я – 10 кред.

Додаткові модулі (рівень 3) 40 кред. рівня 3 або 2

- Систематичні огляди та синтез доказів – 20 кред.
- Методи якісного дослідження – 20 кред.
- Клінічні випробування (МРН) – 20 кред.
- Провідні статистичні методи – 10 кред.
- Подальше глобальне здоров'я – 20 кред.

Рис. 3. Структура навчального плану з НТА в університеті Бірмінгему

Програма методології досліджень у галузі ОЗ в *Університеті МакМастера* (Канада) пропонує міждисциплінарну освітню модель, що включає такі модулі: «Основи дослідження в галузі ОЗ та методи оцінювання»; «Розширений аналіз рішень в НТА» (систематичні огляди літератури, економічна оцінка, аналіз невизначеності, аналіз корисності інформації, забезпечення якості економічної оцінки, аналіз впливу на бюджет і трансляція знань); «Вступ до НТА» (критична оцінка, методи, результати і висновки дослідження). Здобувачі набувають фах експертів із НТА [16].

Приватний університет медичних наук, інформатики та технології *UMIT* (Австрія) пропонує 2 можливі варіанти підготовки.

Докторська програма з НТА передбачає вивчення методів у доказовій медицині (EBM), клінічній епідеміології, економіці ОЗ і науки прийняття рішень. Теми досліджень включають: оцінку профілактичних, діагностичних, терапевтичних, реабілітаційних та управлінських/системних процедур із точки зору ефективності, безпеки, співвідношення вигоди і ризику, економічної ефективності та етичних, правових і соціальних наслідків (ELSI). Застосовують кількісні методи (мета-аналіз, непрямі порівняння, аналіз відносної ефективності, аналіз вигод/ризиків, аналіз економічної ефективності та впливу на бюджет, а також якісні процедури з області ELSI).

HTADS – програма з НТА і прийняття управлінських рішень. Чотириденний курс охоплює ключові елементи і методи НТА (принципи НТА, методи в біостатистиці, клінічній епідеміології, систематичні огляди та мета-аналіз, економічна оцінка і ціноутворення, аналітичне моделювання, практичне застосування НТА, управління в системі НТА) і передбачає лекції, дискусії, роботу в групах із вивчення конкретних випадків і практичну комп'ютерну сесію [17].

В Іспанії магістратура в галузі НТА організована службою ОЗ Галіції разом з *Університетом Сантьяго де Компостела* у 2000 р. На рівні університету проводять як

безперервну освіту, так і курси, активну участь у реалізації освітніх програм беруть агентства НТА та медична служба [18].

В *Маастрихтському університеті* (Нідерланди) для аспірантів пропонують 2-денний прискорений курс із НТА, спрямований на засвоєння тем: ціноутворення в дослідженні економічної оцінки, оцінка результатів і якості життя (QALY), синтез вартості та ефектів, невизначеність і звітність [19].

Як позитивний приклад організації професійного навчання в сфері НТА можна вважати проведення 2-денних інтенсивних курсів «Вступ до НТА» *компанією НТА Ltd* (Болгарія), яка є міжнародним консультантом у галузі ОЗ і працює за підтримки медичних університетів, консалтингових компаній та провідних міжнародних експертів [20].

Вашингтонський університет (США) у рамках програми «Економіка охорони здоров'я та дослідження результатів» пропонує курс «Практика оцінки технологій охорони здоров'я в глобальному середовищі», призначений для ознайомлення з принципами та методами НТА. Модулі включають лекції: «Методи НТА», «Глобальні організації НТА», «Угоди про ціни і поділ ризиків» [21].

Університет Аделаїди (Сингапур). Школа суспільної охорони здоров'я щороку проводить короткі курси з НТА: «Прикладна економічна оцінка ОЗ і прийняття рішень»; «Основи економічної оцінки ОЗ»; «Вступний курс з НТА». Онлайн курс «Оцінка технологій охорони здоров'я» дає змогу отримати сертифікат/диплом випускника з питань ОЗ, ступінь магістра з суспільного здоров'я або з економіки та політики в галузі ОЗ. Також цей онлайн курс можна розглядати як підвищення кваліфікації, навчання без оцінювання для самоудосконалення та аудиту професійного розвитку [22].

Проведений аналіз дав нам змогу представити програми з НТА та суміжних напрямів для підготовки магістрів та аспірантів, які пропонують у різних країнах світу (табл. 1, 2, 3).

Т а б л и ц я 1

Магістерські програми (MSc) із НТА в країнах світу

Країна	Назва програми	Навчальні/наукові заклади
Бразилія	Управління технологіями ОЗ	UNIFESP / Центр Кокрана (Сан-Паулу)
Великобританія	Оцінка охорони здоров'я та медичних технологій на основі доказів	Бірмінгемський університет
	Міжнародна НТА, ціноутворення і реімбурсація (онлайн)	Шеффілдський університет
	НТА (онлайн)	Університет Глазго
	Економічна оцінка для НТА	Університет Йорка
Іспанія	Оцінка медичних технологій	Університет Сантьяго де Компостела
Італія	Оцінка медичних технологій (онлайн)	Католицький університет Святого Серця
Канада	Оцінка медичних технологій	Університет Альберта
Канада, Італія, Іспанія	Міжнародний магістр з НТА та менеджменту (програма Улісса)	Університет Торонто, Університет Монреаля, Католицький університет Святого Серця Регіон Лаціо, Інститут громадського здоров'я, Університет Барселони

Програми для підготовки магістрів та аспірантів із НТА та суміжних галузей знань у країнах світу

Країна	Курси	Назва програми	Навчальні/наукові заклади
Магістерські програми (MSc), що пов'язані з НТА			
Канада	1. НТА 2. Оцінка економіки ОЗ	Магістр епідеміології	Університет Оттави
Ізраїль	1. НТА 2. Оцінка технологій в ОЗ 3. Економічна оцінка ТОЗ 4. Оцінка медичних технологій.	Магістр в галузі управління ОЗ	Тель-Авівський університет
Іспанія	1. Систематичний огляд та мета-аналіз	Магістр у галузі досліджень ОЗ	Автономний університет Барселони
	1. Економіка ОЗ (онлайн)	Магістр у галузі суспільної ОЗ	Університет Помпеу Фабра
	1. Систематичний огляд 2. Мета-аналіз 3. Медицина, заснована на доказах	Магістр з доказової медицини	Іспанський центр Кокрана
Програми для підготовки здобувачів наукового ступеня з НТА та суміжних галузей знань			
Аргентина	1. Систематичний огляд 2. Медицина, заснована на доказах 3. Оцінка економіки ОЗ 4. НТА та оцінка економіки ОЗ	Клінічна ефективність (онлайн)	Інститут клінічної ефективності та політики в галузі охорони здоров'я (IECS)
Австралія	1. Економіка ОЗ 2. Епідеміологія 3. НТА	Суспільне здоров'я	Університет Аделаїди
Канада	Економіка ОЗ	Методологія досліджень в ОЗ	Університет МакМастера
Румунія	1. НТА – вступ 2. Практика, заснована на доказах	Аспірантура з управління ОЗ	Національна школа ОЗ та управління ОЗ
Великобританія	Економіка ОЗ: поняття та аналіз	Економіка ОЗ для професіоналів ОЗ	Йоркський університет

Інші курси з НТА в країнах світу

Країна	Курси	Навчальні/наукові заклади
Австралія	Комплексна програма навчання систематичному огляду (CSRTP)	Інститут Джоани Бріггс
Австрія	Курс НТА	Дунайський університет Кремса
	НТА та клінічна епідеміологія	Приватний університет медичних наук, інформатики та технології UMIT
	Програма громадського здоров'я з НТА та економікою ОЗ	Інститут соціальної медицини Медичного університету в Граці
Бельгія	Систематичні огляди та мета-аналізи	Бельгійський центр доказової медицини СЕВАМ
Великобританія	Вступ до статистики клінічних випробувань	Кокранівський Центр в Йорку
	Систематичні огляди в охороні здоров'я	Брістольський університет
	Передові методи моделювання НТА	Університет Глазго
	Вступ до систематичних оглядів	Центр оглядів та поширення. Університет Йорка
Греція	Економіка здоров'я	Університет Македонії
	Економічне та фінансове управління в ОЗ	Грецький відкритий університет
Ісландія	Вступ до клінічних настанов та НТА	Університет Ісландії
Іспанія	Оцінка медичних технологій Методи дослідження в НТА	Агентство Лейн Ентралго
	1. Оцінка медичних послуг; 2. Інформаційні навички в медицині	САНТА та Відкритий університет Каталонії
	Етичні та правові аспекти в НТА	Фонд організації медичного коледжу
	Моделювання технологій та програм ОЗ	Компанія Облікує та Медтронік
Польща	1. Каскадні тренінги з доказової медицини; 2. Фармакоекономіка та доказова медицина	Агентство з НТА в галузі охорони здоров'я
	Медицина, заснована на доказах	CEESTANCS
США	Розуміння ОЗ на основі доказів	Кокрейн Центр США
Таїланд	1. Вступ до доказової медицини; 2. Завершення огляду Кокрана	Університет Кхона Каена
Угорщина	1. Економіка охорони здоров'я 2. НТА та фармакоекономіка	Університет Корвінуса в Будапешті
Швейцарія	Політика ОЗ та менеджмент	Школа суспільного здоров'я Швейцарії

Наразі широко впроваджують дистанційне навчання, у т. ч. для НТА. Дистанційні курси (ДК) можуть бути розміщені на сайті самого університету або професійної організації (наприклад, дивізіон НТА Міжнародної федерації медичної та біологічної інженерії (IFMBE) створив платформу електронного навчання [23]), також із цією метою створюють освітні портали, які об'єднують велику кількість освітніх ресурсів різних університетів. Так, освітній портал Coursera функціонує з 2012 р. і наразі розміщує більше 5 000 курсів від більш ніж 190 університетів і компаній світового рівня [24]. Серед інших – ДК «Медичні технології та оцінка» (Університет Міннесоти). На порталі FutureLearn розміщені ДК «Оцінка технологій охорони здоров'я» британських університетів Шеффілда та Глазго. При цьому деякі університети (наприклад, Університет Шеффілда) пропонують 6-тижневий ДК безоплатно в межах відкритого масового онлайн навчання Massive Open Online Courses (МООС) [25].

Спираючись на досвід і наукові напрацювання, вивчення закордонного досвіду підготовки фахівців із НТА в країнах світу, в Національному фармацевтичному університеті науковцями кафедри організації та економіки фармації проф. Немченко А. С. і доцентом Назаркіною В. М. була розроблена кваліфікаційна характеристика фахівця з оцінки технологій охорони здоров'я. Авторська освітньо-професійна програма (ОПП) була створена після консультацій із науковцями та потенційними роботодавцями, які підтвердили потребу у підготовці фахівців цієї спеціальності для роботи в урядових організаціях (МОЗ та ін.), у вітчизняних та міжнародних НТА-агентствах, експертних групах, вищих навчальних закладах, науково-дослідних інститутах, лабораторіях, закладах ОЗ, фондах медичного страхування та ін. організаціях. ОПП має на меті підготовку фахівців-експертів із НТА, здатних на належному рівні виконувати професійні завдання й обов'язки науково-дослідницького та інноваційного характеру в галузі НТА з акцентом на критичне мислення та практичні навички дослідження. А також вона дає змогу здійснювати планування (моделювання) та проведення оцінки ТОЗ за різними аспектами (терапевтична та економічна ефективність, безпека, соціально-етичні наслідки, вплив на бюджет тощо) із використанням сучасних методів, узагальнювати, інтерпретувати та документально оформляти результати оцінки та впроваджувати їх у наукову, освітню та практичну діяльність.

Потенційними кандидатами на магістерську програму з НТА через її мультидисциплінарний та практично орієнтований характер можуть бути лікарі, медсестри, фармацевти, науковці, юристи, закупівельники, адміністратори та розробники політики. Отже, потенційних здобувачів можна умовно поділити на 3 групи: *експерти*, які складають звіти НТА, *користувачі* та *інформовані особи*, які приймають рішення на всіх рівнях системи ОЗ та використовують звіти НТА.

ОПП «Оцінка технологій охорони здоров'я» передбачає підготовку експертів з оцінки медичних технологій на основі попередньо отриманої базової вищої освіти за спеціальністю «Медицина» або «Фармація».

Набуття інтегральної, загальних і фахових компетентностей здійснюється в циклах загальної, професійної та практичної підготовки, які включають як нормативні, так і дисципліни вільного вибору студента (загалом 90 кредитів ЄCTS). Доречним є те, що до навчального плану включено такі дисципліни медико-фармацевтичного та організаційно-економічного блоків як: «Економіка охорони здоров'я», «Законодавство в системі охорони здоров'я», «Медична статистика», «Наукові засади клінічних досліджень», «Системний аналіз діяльності закладів охорони здоров'я», «Методологія НТА. Практичні аспекти (моделювання)», «Економічний аналіз в системі НТА», «Клінічний аналіз в системі НТА», «Ціноутворення на лікарські засоби

та фармацевтичні послуги», «Державні закупівлі лікарських засобів та медичних виробів», «Інноваційні технології в клінічній фармакології», «Безпека лікарських засобів та фармаконагляд». Комплекс дисциплін дає змогу системно сформувати необхідні знання та практичні навички щодо пошуку, аналізу та використання потрібних даних клінічних досліджень і проведення економічної оцінки (мета-аналіз і моделювання), використання доказової бази даних із позиції зацікавлених користувачів – пацієнтів, платників, регуляторів і постачальників медичних технологій та послуг, прийняття обґрунтованих управлінських рішень на базі результатів проведених досліджень.

Висновок

Узагальнено міжнародний досвід підготовки фахівців із НТА. Найпоширенішими формами навчання є короткострокові – тренінги, семінари, майстер-класи, онлайн курси, які проводять у 61 країні світу, у т. ч. 26 країнах Європи. Такі види навчання пропонують як освітні заклади, так і професійні організації. Академічні програми з НТА (магістратуру, докторантуру), зокрема дистанційні, пропонують університети 27 країн світу, з них 13 – європейських. Проведено аналіз доступних академічних та навчально-тренінгових програм та онлайн курсів із НТА за структурою та змістом. З урахуванням закордонного досвіду підготовки фахівців із НТА розроблено кваліфікаційну характеристику фахівця з оцінки технологій охорони здоров'я та авторську освітню програму. Вперше в Україні у 2019 р. на базі Національного фармацевтичного університету започатковано підготовку фахівців за ОПП «Оцінка технологій охорони здоров'я». Освітній напрям підготовки експертів із НТА потребує розвитку та підтримки з боку держави та професійних інституцій.

Список використаної літератури

1. Немченко А. С., Назаркіна В. М., Косяченко К. Л. Сучасні засади підготовки фахівців галузі за напрямком оцінки технологій охорони здоров'я // HTA Review. Оцінка технологій охорони здоров'я. – 2019. – № 1 (01) – С. 5–7.
2. Angelis A., Lange A., Kanavos P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries // Eur. J. Health Econ. – 2018. – V. 19. – P. 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
3. Lehoux P., Battista R. N., Granados A. et al. International Master's Program in health technology assessment and management: Assessment of the first edition (2001–2003) // Int. J. Techn. Assessment in Health Care. – 2005. – V. 21, N 1. – P. 104–112.
4. Douw K., Vondeling H., Bakketeig L. S. et al. HTA education and training in Europe // Ibid. – 2002. – V. 18, N 4. – P. 808–819.
5. Global Survey on Health Technology Assessment by National Authorities. Main findings. World Health Organization. 2015
6. Health Technology Assessment Training Program. URL: <https://www.ispor.org/conferences-education/education-training/in-person/hta-training-program>
7. The HTA Course. Fundamentals, Trends & Opportunities. URL: https://www.celforpharma.com/course/health-technology-assessment-course?gclid=CjwKCAiA1L_xBRA2EiwAgcLKA17ZDDWIpwCo4BQLOdc7AtE9GgpWwura1V8A_AWp52iYpj3BDh0K2xoCybAQAvD_BwE
8. MSc International HTA, Pricing & Reimbursement. (Distance learning). URL: https://www.sheffield.ac.uk/polopoly_fs/1.199016!/file/IHTA_leaflet_art.pdf
9. Health Technology Assessment (MSc) Master of Science (University of Glasgow). URL: <https://online.gla.ac.uk/programme/university-of-glasgow-health-technology-assessment-master-1544700483522>
10. Online Health Technology Assessment (University of Glasgow). URL: <https://www.mastersportal.com/studies/45653/online-health-technology-assessment.html>
11. Health Technology Assessment PG Cert (Postgraduate Certificate) (University of Glasgow). URL: <https://online.gla.ac.uk/programme/university-of-glasgow-health-technology-assessment-1544700484009>
12. Health Economics and HTA (University of Glasgow). URL: <https://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/healthwellbeing/research/hehta/continuingprofessionaldevelopment/healtheconomics/>

13. Public Health (Health Technology Assessment) MPH/Diploma/Certificate (University of Birmingham). URL: <https://www.birmingham.ac.uk/postgraduate/courses/taught/med/public-health-tech-assessment.aspx>
14. MSc Economic Evaluation for HTA (distance learning). URL: <https://www.york.ac.uk/study/postgraduate-taught/courses/msc-economic-evaluation-health-technology/>
15. Principles of HTA. URL: http://www.lse.ac.uk/resources/calendar/courseGuides/HP/2019_HP4D2E.htm
16. Programs for Assessment of Technology in Health. URL: <https://www.path-hta.ca/>
17. Health Technology Assessment (doctoral programme). URL: <https://phgs.uit.at/page.cfm?vpath=studien/doktorat/health-technology-assessment>
18. Master of HTA Universidade de Santiago de Compostela. URL: <https://www.usc.es>
19. Health Technology Assessment (postgraduate course). URL: <https://www.maastrichtuniversity.nl/education/course/health-technology-assessment>
20. Educational Courses by HTA. URL: <https://hta.bg/educational-courses/>
21. Practice of HTA in a global environment (University of Washington). URL: <https://www.pce.uw.edu/courses/practice-of-health-technology-assessment-in-a-global-environment>
22. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) Course. URL: <https://www.adelaide.edu.au/ahta/htacourse/>
23. The HTA E-Learning platform. URL: <https://www.htad-ifmbe-elearning.org/courses/>
24. Medical Technology and Evaluation. URL: <https://www.coursera.org/learn/healthcare-medical-technology>
25. HTA: Choosing Which Treatments Get Funded. URL: <https://www.futurelearn.com/courses/hta>

References

1. *Nemchenko A. S., Nazarkina V. M., Kosiachenko K. L.* Suchasni zasady pidhotovky fakhivtsiv haluzi za napriamkom otsinky tekhnolohii okhorony zdorovia // HTA Review. Otsinka tekhnolohii okhorony zdorovia. – 2019. – № 1 (01) – С. 5–7.
2. *Angelis A., Lange A., Kanavos P.* Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries // Eur. J. Health Econ. – 2018. – V. 19. – P. 123–152. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0871-0>
3. *Lehoux P., Battista R. N., Granados A. et al.* International Master's Program in health technology assessment and management: Assessment of the first edition (2001–2003) // Int. J. Techn. Assessment in Health Care. – 2005. – V. 21, N 1. – P. 104–112.
4. *Douw K., Vondeling H., Bakketeig L. S. et al.* HTA education and training in Europe // Ibid. – 2002. – V. 18, N 4. – P. 808–819.
5. Global Survey on Health Technology Assessment by National Authorities. Main findings. World Health Organization. 2015
6. Health Technology Assessment Training Program. URL: <https://www.ispor.org/conferences-education/education-training/in-person/hta-training-program>
7. The HTA Course. Fundamentals, Trends & Opportunities. URL: https://www.celforpharma.com/course/health-technology-assessment-course?gclid=CjwKCAiA1L_xBRA2EiwAgcLKA17ZDDWIpwCo4BQLOdc7AtE9GgpWwura1V8A_AWp52iYpj3BDh0K2xoCybAQAvD_BwE
8. MSc International HTA, Pricing & Reimbursement. (Distance learning). URL: https://www.sheffield.ac.uk/polopoly_fs/1.199016!/file/IHTA_leaflet_art.pdf
9. Health Technology Assessment (MSc) Master of Science (University of Glasgow). URL: <https://online.gla.ac.uk/programme/university-of-glasgow-health-technology-assessment-master-1544700483522>
10. Online Health Technology Assessment (University of Glasgow). URL: <https://www.mastersportal.com/studies/45653/online-health-technology-assessment.html>
11. Health Technology Assessment PGCert (Postgraduate Certificate) (University of Glasgow). URL: <https://online.gla.ac.uk/programme/university-of-glasgow-health-technology-assessment-1544700484009>
12. Health Economics and HTA (University of Glasgow). URL: <https://www.gla.ac.uk/researchinstitutes/healthwellbeing/research/hehta/continuingprofessionaldevelopment/healthconomics/>
13. Public Health (Health Technology Assessment) MPH/Diploma/Certificate (University of Birmingham). URL: <https://www.birmingham.ac.uk/postgraduate/courses/taught/med/public-health-tech-assessment.aspx>
14. MSc Economic Evaluation for HTA (distance learning). URL: <https://www.york.ac.uk/study/postgraduate-taught/courses/msc-economic-evaluation-health-technology/>
15. Principles of HTA. URL: http://www.lse.ac.uk/resources/calendar/courseGuides/HP/2019_HP4D2E.htm

16. Programs for Assessment of Technology in Health. URL: <https://www.path-hta.ca/>
17. Health Technology Assessment (doctoral programme). URL: <https://phgs.uit.no/page.cfm?vpath=studien/doktorat/health-technology-assessment>
18. Master of HTA Universidade de Santiago de Compostela. URL: <https://www.usc.es>
19. Health Technology Assessment (postgraduate course). URL: <https://www.maastrichtuniversity.nl/education/course/health-technology-assessment>
20. Educational Courses by HTA. URL: <https://hta.bg/educational-courses/>
21. Practice of HTA in a global environment (University of Washington). URL: <https://www.pce.uw.edu/courses/practice-of-health-technology-assessment-in-a-global-environment>
22. Adelaide Health Technology Assessment (AHTA) Course. URL: <https://www.adelaide.edu.au/ahta/htacourse/>
23. The HTA E-Learning platform. URL: <https://www.htad-ifmbe-elearning.org/courses/>
24. Medical Technology and Evaluation. URL: <https://www.coursera.org/learn/healthcare-medical-technology>
25. HTA: Choosing Which Treatments Get Funded. URL: <https://www.futurelearn.com/courses/hta>

Надійшла до редакції 20 лютого 2020 р.

Прийнято до друку 10 березня 2020 р.

В. М. Назаркіна (<https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

АНАЛІЗ СТАНУ ПІДГОТОВКИ ФАХІВЦІВ З ОЦІНКИ ТЕХНОЛОГІЙ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В КРАЇНАХ СВІТУ

Ключові слова: оцінка технологій охорони здоров'я (Health Technologies Assessment – HTA), підготовка фахівців, освітня програма

А Н О Т А Ц І Я

Для підтримки розвитку системи оцінки технологій охорони здоров'я (Health Technology Assessment – HTA) в Україні необхідно створити професійне середовище. Організація підготовки фахівців із HTA є актуальною для всіх країн світу, включно з Україною.

Метою роботи є узагальнення досвіду підготовки фахівців з оцінки технологій охорони здоров'я та суміжних галузей знань у різних країнах світу, аналіз навчальних програм і курсів для розвитку цього освітнього напрямку в Україні.

Об'єктом дослідження стали наукові публікації вітчизняних та закордонних вчених, офіційні сайти навчальних закладів, національних агенцій із HTA та міжнародних організацій, а також освітніх порталів та навчально-тренінгових центрів. Дослідження здійснювали з використанням методів аналізу, систематизації та узагальнення.

Проведено аналіз навчального контенту, структури та змісту різних навчально-тренінгових програм з оцінки технологій охорони здоров'я та суміжних галузей знань, що використовують для задоволення інформаційних потреб різних цільових аудиторій (експерти з HTA, розробники політики, менеджери охорони здоров'я, медичні і фармацевтичні працівники). Найпоширенішими формами навчання є курси, тренінги та семінари, які розглядають як засоби підвищення професійного рівня. Академічні програми (master degree, master of science, PhD) з оцінки технологій охорони здоров'я пропонують університети 13 країн Європи. Для підвищення інформованості в галузі оцінки технологій охорони здоров'я в межах відкритого масового онлайн навчання Massive Open Online Courses (MOOC) широко впроваджують дистанційне навчання. Гнучке пристосування до потреб здобувачів дає змогу в результаті навчання отримати сертифікат/диплом випускника, ступінь магістра/магістра наук або доктора філософії. Також онлайн курси розглядають як підвищення кваліфікації, навчання без оцінювання для самоудосконалення та аудиту професійного розвитку.

З урахуванням закордонного досвіду підготовки фахівців із HTA розроблено кваліфікаційну характеристику фахівця з оцінки технологій охорони здоров'я та авторську освітню програму. Вперше в Україні у 2019 р. на базі Національного фармацевтичного університету започатковано підготовку фахівців за ОПП «Оцінка технологій охорони здоров'я». Освітній напрям підготовки експертів із HTA потребує розвитку та підтримки з боку держави та професійних інституцій.

В. Н. Назаркина (<https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

АНАЛИЗ СОСТОЯНИЯ ПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОЦЕНКЕ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СТРАНАХ МИРА

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения (Health Technologies Assessment – HTA), подготовка специалистов, образовательная программа

А Н Н О Т А Ц И Я

Для поддержки развития системы оценки технологий здравоохранения (Health Technology Assessment – HTA) в Украине необходимо создать профессиональную среду. Организация подготовки специалистов по HTA актуальна для всех стран мира, включая Украину.

Целью работы является обобщение опыта подготовки специалистов по оценке технологий здравоохранения и смежных отраслей знаний в различных странах мира, анализ учебных программ и курсов для развития этого образовательного направления в Украине.

Объектом исследования стали научные публикации отечественных и зарубежных ученых, официальные сайты учебных заведений, национальных агентств по HTA и международных организаций, а также образовательных порталов и учебно-тренинговых центров. Исследования осуществляли с использованием методов анализа, систематизации и обобщения.

Проведен анализ учебного контента, структуры и содержания различных учебно-тренинговых программ по оценке технологий здравоохранения и смежных отраслей знаний, используемых для удовлетворения информационных потребностей различных целевых аудиторий (эксперты по HTA, разработчики политики, менеджеры здравоохранения, медицинские и фармацевтические работники). Наиболее распространенными формами обучения являются курсы, тренинги и семинары, которые рассматривают как средства повышения профессионального уровня. Академические программы (master degree, master of science, PhD) по оценке технологий здравоохранения имеют 13 стран Европы. Для повышения информированности в области оценки технологий здравоохранения в рамках открытого массового онлайн обучения Massive Open Online Courses (MOOC) широко внедряют дистанционное обучение. Гибкое приспособление к нуждам соискателей позволяет в результате обучения получить сертификат/диплом выпускника, степень магистра/магистра наук или доктора философии. Также онлайн курсы рассматривают как повышение квалификации, обучение без оценивания для самосовершенствования и аудита профессионального развития.

С учетом зарубежного опыта подготовки специалистов по HTA разработаны квалификационная характеристика специалиста по оценке технологий здравоохранения и авторская образовательная программа. Впервые в Украине в 2019 г. на базе Национального фармацевтического университета началась подготовка специалистов по ОПП «Оценка технологий здравоохранения». Образовательное направление подготовки экспертов по HTA требует развития и поддержки со стороны государства и профессиональных учреждений.

V. N. Nazarkina (<https://orcid.org/0000-0002-0767-6180>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

ANALYSIS OF THE STATE OF TRAINING OF SPECIALISTS IN THE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN THE WORLD

Key words: Health Technologies Assessment – HTA, training of specialists, educational program

A B S T R A C T

In order to support the development of a Health Technology Assessment (HTA) in Ukraine, it is necessary to create a professional environment. The organization of training specialists in HTA is relevant for all countries of the world, including Ukraine.

The aim of the work is to summarize the experience of training specialists of health technologies assessment and related branches of knowledge in different countries of the world, to analyze the curricula and courses for the development of this educational area in Ukraine.

The subject of the study were scientific publications of domestic and foreign scientists, official sites of educational institutions, national agencies on the HTA and international organizations, as well as educational portals and training centers. The studies were conducted using methods of analysis, systematization and generalization.

The structure and content of different training programs for health technologies assessment and related branches of knowledge used to meet the information needs of various target audiences (HTA experts, policy makers, healthcare managers, medical and pharmaceutical workers) were analyzed. The

most common forms of training are courses, trainings and seminars, which are considered as a means of professional development. Academic programs (master degree, master of science, PhD) in Health Technology Assessment have 13 countries in Europe. To increase awareness of Health Technology Assessment distance learning is widely implemented within Massive Open Online Courses (MOOC). Flexible adaptation to the needs of students allows to obtain, as a result of training, a certificate/diploma of a graduate, a master's degree/master of science or Ph.D. Online courses are also considered as refresher training, non-assessment training for self-improvement and professional development audit.

Taking into account the foreign experience of training specialists in HTA, the qualification characteristic of a specialist in health technology assessment and the author's educational program have been developed. For the first time in Ukraine in 2019 at the National University of Pharmacy, training of specialists on the evaluation of health technologies was started. The educational direction of HTA expert training requires development and support from the state and professional institutions.

*Електронна адреса для листування з авторами: victory.nazarkina@gmail.com
(Назаркіна В. М.)*

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЗАСОБІВ ІЗ НООТРОПНОЮ ДІЄЮ В УКРАЇНІ, ЕСТОНІЇ ТА НОРВЕГІЇ

Ключові слова: аналіз ринку, обсяги споживання, ноотропні засоби

O. V. TKACHOVA (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

L. V. IAKOVLEVIEVA (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

Ya. O. BUTKO (<https://orcid.org/0000-0001-6019-6330>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARATIVE ANALYSIS OF NOOTROPIC MEANS OF CONSUMPTION IN UKRAINE, ESTONIA AND NORWAY

Key words: market analysis, consumption volumes, nootropic agents

У структурі неврологічної патології найпоширенішими залишаються нейродегенеративні, судинні або ліквородисциркуляторні ураження головного мозку. Перше місце серед них посідають цереброваскулярні захворювання (ЦВЗ). За останні 10 років кількість хворих на ЦВЗ в Україні зросла вдвічі [1, 2].

Медико-соціальна значущість проблеми ЦВЗ полягає в тому, що ця патологія є першою за поширеністю причиною смертності та однією з головних причин інвалідизації населення в усьому світі [1, 2]. У більшості індустріально розвинених країн на судинні захворювання мозку доводиться 12,5–14% від загальної смертності. В Україні щорічно фіксують понад 100 тис. інсультів і до 50 тис. інфарктів. Ішемічна хвороба серця та інсульт – головні вороги не тільки українців, а й усього людства. За даними ВООЗ, останні 15 років вони залишаються основною причиною смертності на планеті, забираючи щорічно 17,5 млн. життів. Однак в Україні смертність, спричинена цими захворюваннями, значно перевищує світові показники, становлячи майже 70% у загальній структурі смертності. Для порівняння – у США серед показників загальної структури смертності від серцево-судинних захворювань щорічно помирають близько 47% жителів [3].

Однією з найактуальніших проблем сучасної неврології є деменція. Хвороба Альцгеймера (ХА) є найпоширенішою причиною деменцій, що становить близько 70% усіх деменцій у людей похилого віку [4, 5]. Групою зі 146 вчених із різних країн було проаналізовано показники захворюваності населення на деменцію та смертність внаслідок таких захворювань головного мозку у 195 країнах світу. Обраний період досліджень – 1990–2016 рр. Виявилося, що кількість людей, які страждали на вікові порушення в мозку, збільшилася зі 20,2 млн. у 1990 р. до 43,8 млн. у 2016 р. – на 117%. Кількість тих, хто протягом 26 років помер від деменції, зросла на 148%. Старече слабоумство стало п'ятою найпоширенішою причиною смертності у світі. А для людей після 70 років – взагалі другою [5]. Окрім того, статистика продемонструвала, що більш вразливі до хвороби Альцгеймера та інших видів старечого слабоумства жінки – хворих серед них виявилося 27 млн., водночас серед чоловіків – 16,8 млн. Дослідники пов'язують поширення деменції з подовженням тривалості життя та підкреслюють, що без відповідних методів профілактики та ефективного лікування деменція серед населення похилого та старечого віку буде ще більше поширюватись [5].

Основними завданнями терапії ЦВЗ є попередження їх прогресування та профілактика ускладнень, що включає вплив на судинні чинники ризику (корекцію підвищеного артеріального тиску, профілактику гострого порушення мозкового кровообігу), відновлення мозкового кровообігу та поліпшення церебрального метаболізму [6].

Для зменшення проявів когнітивних порушень у пацієнтів із ЦВЗ широко застосовують препарати, що підвищують енергетичний метаболізм мозку і мають нейротрофічну та нейропротекторну дію. До цих препаратів належать і ноотропні засоби, які, за визначенням експертів ВООЗ, спричинюють пряму активну дію на навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, підвищують стійкість головного мозку до агресивних впливів. Для фармакотерапії деменції в Україні використовують два класи препаратів: інгібітори ацетилхолінестерази (ІАХЕ) – донепезил, ривастигмін та галантамін; антагоністи рецепторів N-метил-D-аспартата (NMDA) – мемантин [6]. Донепезил, ривастигмін та галантамін схвалені для лікування легкої та середньої форм ХА, а мемантин – для середньотяжкої та тяжкої форм ХА [6]. Ефективність засобів, що застосовують у разі деменції, доведено в багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях. Спочатку рекомендовано призначення комбінованої терапії з використанням ІАХЕ, а потім додавання мемантину. Наразі це оптимальний клінічний протокол лікування прогресуючої деменції, затверджений МОЗ України у 2016 р. [6].

Аналіз останніх наукових публікацій та фармакоєкономічних досліджень, проведених в Україні, показав, що дослідження з пошуку доказової бази клінічної ефективності та асортименту лікарських засобів (ЛЗ) із ноотропною дією були проведені вітчизняними науковцями за період 2011–2015 рр. [7, 8], а також продовж 2018 р. [9, 10, 11], але дослідження споживання ноотропних засобів за останні 6 років не висвітлено в науковій літературі. У зв'язку з цим опрацювання та висвітлення таких досліджень є актуальним.

Метою роботи стало дослідження асортименту та обсягів споживання ЛЗ із ноотропною дією на фармацевтичному ринку України за 2014–2017 рр. та порівняння показників обсягів і структури їх споживання в Естонії та Норвегії впродовж 2014–2016 рр.

Матеріали та методи дослідження

Аналіз асортименту ноотропних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України виконували за даними системи дослідження ринку ЛЗ «Pharmexplorer» компанії «Моріон» [9].

Для аналізу споживання ноотропних ЛЗ на рівні країни використовували фармакоепідеміологічний метод дослідження – АТС/DDD-методологію, що рекомендована ВООЗ і дає змогу порівнювати цей показник, розрахований у різних країнах [10]. Розрахунок споживання ЛЗ здійснювали за формулою:

$$DDD_s/1\,000\text{ жителів/день (DID)} = DDD_s \times 1\,000 / (\text{кількість жителів в Україні} \times 365\text{ днів}),$$
 де DDDs – кількість визначених добових доз, прийнятих хворими в Україні протягом відповідного року. Кількість жителів в Україні визначали за даними Державної служби статистики України [11].

Результати дослідження та обговорення

Ноотропні ЛЗ представлено на фармацевтичному ринку України у вигляді двох фармакотерапевтичних груп – NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» та N06D «Засоби, що застосовуються при деменції». Першим етапом цього дослідження став аналіз асортименту ноотропних ЛЗ, які було представлено на фармацевтично-

му ринку України у 2014–2017 рр. різними виробниками та торговими назвами (ТН).
Результати аналізу вищезазначених ЛЗ на фармацевтичному ринку України у 2014–2017 рр. наведено в табл. 1.

Т а б л и ц я 1

Аналіз асортименту лікарських засобів із ноотропною дією на фармацевтичному ринку України за 2014–2017 роки

№ з/п	АТС-код і МНН препарату	Період досліджень, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн., min–max
<i>NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби»</i>					
1	N06BA09 Атомоксетин	2014	5	0/5	293,66–546,00
		2015	2	0/2	535,00–712,22
		2016	3	0/3	481,5–819,49
		2017	5	0/5	957,13–1177,87
2	N06BC01 Кофеїн	2014	4	4/0	9,01–15,15
		2015	5	4/1	11,83–21,0
		2016	5	4/1	15,17–23,03
		2017	5	4/1	15,49–4726,04
3	N06BX02 Піритинол	2014	2	0/2	185,56–188,59
		2015	2	0/2	261,35–273,43
		2016	2	0/2	290,15–296,30
		2017	2	0/2	323,68–323,71
4	N06BX03 Пірацетам	2014	33	19/14	4,27–86,23
		2015	29	18/11	5,04–107,73
		2016	27	18/9	5,32–134,97
		2017	29	20/9	9,61–601,0
5	N06BX06 Цитиколін	2014	34	15/19	105,42–635,35
		2015	42	22/20	103,18–814,18
		2016	42	22/20	103,18–806,37
		2017	48	26/22	100,29–877,00
6	N06BX16 Прамірацетам	2014	1	0/1	167,00
		2015	1	0/1	286,01
		2016	1	0/1	299,64
		2017	1	0/1	322,40
7	N806BX18 Вінпоцетин	2014	24	16/8	6,46–253,77
		2015	30	20/10	9,83–64,25
		2016	21	15/6	12,92–782,84
		2017	21	15/6	12,58–487,31
8	N06BX21 Мебікар	2014	6	3/3	35,99–114,95
		2015	6	3/3	55,06–201,24
		2016	6	3/3	66,28–221,36
		2017	6	3/3	76,26–229,49
9	N06BX22 Фенібут	2014	8	4/4	59,47–206,10
		2015	8	4/4	63,91–370,08
		2016	9	4/5	59,66–1199,02
		2017	13	12/1	43,20–928,28

№ з/п	АТС-код і МНН препарату	Період досліджень, рік	Кількість ТН	Виробники: вітч./іноз.	Діапазон цін за упаковку, грн., min–max
10	N06BX23 Кислота гамма-амінобутирова	2014	11	4/7	4,13–171,08
		2015	10	3/7	4,58–262,76
		2016	6	3/3	4,58–172,07
		2017	7	5/2	4,73–391,4
11	N06BX26 Гідролізати і деривати тканин	2014	10	2/8	77,21–5303,40
		2015	8	2/6	79,2–6992,81
		2016	9	2/7	311,35–7168,31
		2017	8	2/6	337,95–8585,02
12	N06BX53 Пірацетам, комбінації	2014	18	16/2	4,27–86,23
		2015	19	17/2	5,04–285,70
		2016	18	16/2	5,27–352,53
		2017	18	8/10	9,61–601,46
N06D «Засоби, що застосовуються при деменції»					
13	N06DA02 Донепезил	2014	6	3/3	14,98–1036,40
		2015	9	4/5	36,08–150,99
		2016	8	4/4	55,01–267,75
		2017	8	4/4	70,41–335,76
14	N06DA03 Ривастигмін	2014	3	0/3	79,58–113,22
		2015	3	0/3	149,06–189,17
		2016	3	0/3	159,56–210,46
		2017	3	0/3	260,05–335,59
15	N06DA04 Галантамін	2014	5	0/5	56,22–112,90
		2015	6	0/6	20,22–174,33
		2016	6	0/6	122,2–272,63
		2017	5	0/5	143,32–275,04
16	N06DA05 Іпідакрин	2014	3	1/2	190,20–325,70
		2015	3	1/2	322,48–556,68
		2016	4	2/2	262,87–606,35
		2017	6	2/4	258,09–336,91
17	N06D X01 Мемантин	2014	10	7/3	42,78–702,95
		2015	12	4/8	64,50–1148,99
		2016	13	10/3	66,22–1132,67
		2017	21	11/10	42,38–708,03
18	N06DX02 Листя Гінкго	2014	21	11/10	5,17–218,59
		2015	29	18/11	4,95–535,30
		2016	30	20/10	4,90–546,68
		2017	31	16/15	6,41–539,33
Усього ТН препаратів на ринку		2014	204	105/99	1 438,41–10 445,04
		2015	224	120/104	2 015,98–13 146,40
		2016	213	123/90	2 055,74–14 602,61
		2017	237	128/109	3 144,64–21 781,64

Аналізуючи ноотропні ЛЗ на фармацевтичному ринку України протягом 2014–2017 рр. було встановлено, що в групі NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» 12 МНН, на основі яких представлено 156 ТН у 2014 р., 162 ТН – у 2015 р., 149 ТН – у 2016 р. та 163 ТН – у 2017 р., а в групі N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» 6 МНН, на основі яких представлено 48 ТН у 2014 р., 62 ТН – у 2015 р., 64 ТН – у 2016 р. та 74 ТН у 2017 р., відповідно. На українському ринку в основному переважали препарати вітчизняних виробників. У більшій кількості ТН на фармацевтичному ринку України було представлено ЛЗ цитиколіну (34–48 ТН) і листя Гінкго (21–31 ТН).

Ціни на препарати з кожним роком зростали, у 2014 р. найбільш дешевий препарат у групі NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» мав вартість 4,13 грн., а найдорожчий – 5 303,40 грн., а в групі N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» – 5,17 та 1 036,40 грн., відповідно. У 2017 р. вартість препаратів у групі NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» становила від 4,73 до 8 585,02 грн., а в групі N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» – від 6,41 до 708,03 грн. Найдешевшим у групі NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» виявився ЛЗ «Амінобутирова кислота» (Дарницький ХФЗ, Україна, NO6B) – 4,71 грн. за упаковку, а найдорожчим був препарат з групи «Гідролізат і деривати тканин», вартість якого становила 8 585,02 грн. У групі N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» найдешевшим був ЛЗ «Листя Гінкго» за 6,41 грн., а найдорожчим – ЛЗ «Мемантин» вартістю 708,03 грн. Отже, фармацевтичний ринок України достатньо насичений препаратами з ноотропною дією з різною ціною. Препарати з групи N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» мають нижчі ціни, що дає змогу враховувати фінансові можливості пацієнтів.

Наступним етапом цієї роботи став аналіз обсягів та структури споживання представників групи NO6B «Психостимулюючі та ноотропні препарати» в Україні за 2014–2017 рр. за допомогою АТС/DDD-методології. Для оцінки споживання зазначених ЛЗ був розрахований показник DDDs/1 000 жителів/день. Одержані дані подано в табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Результати дослідження споживання препаратів із ноотропною дією на фармацевтичному ринку України протягом 2014–2017 років

№ з/п	МНН ЛЗ, АТС-код	Період дослідження, рік			
		2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
		DDDs/1 000 жителів/день			
NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби»					
1	Атомоксетин N06B A09	0,0000027	0,00000034	0,00000095	0,0000031
2	Кофеїн-бензоат натрію N06B C01	0,15	0,16	0,17	0,18
3	Піринтинол N06B X02	0,006	0,05	0,005	0,06
4	Пірацетам N06B X03	0,52	0,50	0,50	0,52
5	Вінпоцетин N06B X16	0,98	0,83	0,88	0,98
6	Мебікар N06B X21	0,05*	0,06*	0,08*	0,01*
7	Фенібут N06B X22	0,07*	0,09*	0,30*	0,30*

№ з/п	МНН ЛЗ, АТС-код	Період дослідження, рік			
		2014 р.	2015 р.	2016 р.	2017 р.
		DDD/1 000 жителів/день			
8	Пірацетам N06B X16	0,07*	0,08*	0,02*	0,02*
9	Кислота гамма-амінобутирова N06B X23	0,11*	0,14*	0,10*	0,03*
10	Цитиколін N06B X06	0,10*	0,13*	0,011*	0,09*
11	Гідролізати і дериванти тканин N06B X26	0,09*	0,30*	0,40*	0,40*
12	Пірацетам і комбінації N06B X53	0,02*	0,2*	0,2*	0,3*
<i>N06D «Засоби, що застосовуються при деменції»</i>					
13	Листя Гінкго N06D X02	0,59	0,42	0,42	0,51
14	Донезепіл N06D A02	0,04	0,03	0,04	0,04
15	Мемантин N06D X01	0,08	0,09	0,14	0,18
16	Ривастигмін N06D A03	0,001	0,0002	0,0004	0,0008
17	Галантамін N06D A04	0,0003	0,0004	0,0003	0,0001
18	Іпідакрин N06D A05	0,05*	0,05*	0,06*	0,10*
Загальне споживання ноотропних ЛЗ		2,93	3,13	3,33	3,72

Примітка: * – показники споживання розраховані за PDD (prescribed daily dose), значення яких визначали за інструкціями для застосування препаратів.

Згідно з проведеним аналізом споживання в Україні визначили, що більші обсяги споживання на рівні країни протягом досліджуваного періоду мали препарати вінпоцетину (0,83–0,98 DID), пірацетаму (0,50–0,52 DID) та листя Гінкго (0,42–0,59 DID). У групі N06B «Психостимулятори на ноотропні засоби» першу позицію за об'ємами споживання займає МНН вінпоцетин, представлений у 2017 р. 12-ма ТН, такими як «Нейровін», «Кавінтон», «Вінпоцетин» та ін., що мають широкий діапазон цін на упаковку препарату (12,58–487,31 грн. у 2017 р.). Другу позицію в цій групі займає МНН пірацетам, що представлений в найбільшій кількості ТН на ринку – 29 ТН у 2017 р., які також мають широкий діапазон цін на препарати – від 9,61 грн. до 601,0 грн.

Серед препаратів групи N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» на першому місці за об'ємами споживання були препарати з листя Гінкго (0,51–0,59 DID), що представлені на ринку у 2017 р. 31 торговою назвою, а на другому – препарати мемантину (0,08–0,18 DID), що представлені на ринку у 2017 р. 21 торговою назвою.

У групі N06B «Психостимулятори та ноотропні засоби» менше всього за досліджуваний період споживалися пероральні форми МНН атомоксетину ($0,27 \cdot 10^{-5}$ – $0,31 \cdot 10^{-5}$ DID). Атомоксетин був представлений на фармацевтичному

ринку лише 1 ТН іноземного виробництва – «Страттера». Його призначають в основному дітям із гіперактивністю для підвищення уваги. У групі N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» менше всього за досліджуваний період споживалися пероральні форми МНН галантаміну (0,001–0,003 DID). Порівняльний аналіз споживання цих груп показав, що препарати з групи N06B «Психостимулятори та ноотропні засоби» в 5,4 раза більше споживалися в Україні, ніж із групи N06D «Засоби, що застосовуються при деменції».

Наступним етапом роботи став порівняльний аналіз обсягів та структури споживання ноотропних ЛЗ в Україні, Норвегії та Естонії, який проводили за 2014–2016 рр. за показником DDDs/1 000 жителів/день. Для аналізу використано результати обсягів споживання 8 МНН препаратів, представлених на ринку європейських країн [12, 13]. Одержані дані наведено в табл. 3.

Результати аналізу показали, що за обсягами споживання препаратів із груп N06B «Психостимулятори та ноотропні засоби» та N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» у 2014–2016 рр. досліджувані країни можна розташувати в такому порядку: Естонія > Норвегія > Україна.

Явним лідером за обсягами споживання препаратів із ноотропною дією є Естонія. Україна посідає останнє третє місце серед досліджуваних країн. Так, у нашій країні споживалося ноотропних препаратів в середньому у 2014 році у 3,5 раза менше, ніж в Естонії і у 2,3 раза менше, ніж у Норвегії; у 2015 році – в 3,8 раза менше, ніж в Естонії та в 2,5 раза менше, ніж у Норвегії; у 2016 році – в 3,3 раза менше, ніж в Естонії та в 2,4 раза менше, ніж у Норвегії.

Аналіз структури споживання ноотропних препаратів показав, що серед 8 МНН цієї групи протягом 2014–2016 рр. в Естонії та Норвегії щороку було представлено препарати не всіх МНН. В Естонії відсутні дані по споживанню препаратів ривастигміну (N06DA03), а в Норвегії – з листя Гінкго (N06D X02).

Як в Україні, так і в Естонії перше місце за обсягами споживання протягом 2014–2016 рр. займали препарати листя Гінкго, а в Норвегії відомості про їх споживання були відсутні. Ефективність та безпеку препаратів із листя Гінкго при лікуванні деменції було підтверджено в декількох метааналізах (2011, 2014 та 2015 роках), які включали дані багатьох клінічних подвійних сліпих рандомізованих досліджень, проведених на понад 5 тис. пацієнтів. У дослідженнях було продемонстровано статистично значущі переваги екстракту Гінкго білоба порівняно з плацебо при деменції нейродегенеративної і судинної етіології і підтверджено високий профіль безпеки і переносимості препарату [14, 15].

В Норвегії перше місце за обсягами споживання займають препарати донепезилу (N06DA02) на рівні 1,41–1,28 DID, що мають доведену клінічну ефективність у разі симптоматичного лікування деменції [16]. Показники споживання донепезилу були приблизно у 10 разів більші, ніж в Естонії та – у 100 разів вищі, ніж в Україні. На другому місці за споживанням в Норвегії були препарати мемантину, а в Естонії – донезепилу. Дослідження ефективності мемантину за деменції налічують достатньо численну базу доказових даних [17]. Пірацетам, що був лідером за споживанням в Україні, в Норвегії споживався у 25 разів менше, а в Естонії – у 2 рази менше. Проведений пошук доказів клінічної ефективності пірацетама показав, що він виявляє помірний церебропротекторний ефект у хворих із когнітивними порушеннями після кардіохірургічних операцій. Проте, у більшості країн світу, включаючи США і країни Західної Європи, пірацетам не зареєстровано як лікарський засіб та віднесено до БАДів, оскільки його ефективність не доведена в контрольованих клінічних дослідженнях [8].

Т а б л и ц я 3

**Обсяги споживання (DDDs/1 000 жителів/день) лікарських засобів із ноотропною дією
в різних країнах у 2014–2016 роках**

№	МНН ЛЗ	Україна			Норвегія			Естонія		
		2014 р.	2015 р.	2016 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.	2014 р.	2015 р.	2016 р.
		N06B «Психостимулятори на ноотропні засоби»								
1	Атомоксетин	0,0000027	0,00000034	0,00000095	0,26	0,27	0,27	0,04	0,06	0,07
2	Кофеїн-бензоат натрію	0,15	0,16	0,17	0,02	0,02	0,02	< 0,01	< 0,01	< 0,01
3	Пірацетам	0,52	0,50	0,50	0,02	0,03	0,02	0,27	0,27	0,27
		N06D «Засоби, що застосовуються при деменції»								
4	Донезепіл	0,04	0,03	0,04	1,41	1,36	1,28	0,47	0,56	0,66
5	Ривастигмін	0,001	0,0002	0,0004	0,69	0,67	0,67	*	*	*
6	Галантамін	0,0003	0,0004	0,0003	0,04	0,04	0,03	< 0,01	< 0,01	< 0,01
7	Мемантин	0,08	0,09	0,14	0,72	0,64	0,75	0,10	0,12	0,19
8	Листя Гінкго	0,59	0,42	0,42	*	*	*	3,98	3,57	2,97
Всього за групою		1,38	1,2	1,27	3,16	3,03	3,04	4,86	4,58	4,16

Примітка: * – дані по споживанню цих МНН відсутні.

Україна поступалася за рівнем споживання атомоксетину (N06B A09) порівняно з Естонією в середньому в 100 разів, а з Норвегією – в 1 000 разів. Але в Україні порівняно з іншими досліджуваними країнами споживання кофеїн-бензоат натрію (N06BC01) було вищим та становило від 0,15 DID (2014 р.) до 0,17 DID (2016 р.), водночас у Норвегії та Естонії об'єм його споживання був у 8–9 разів нижчим, ніж в Україні.

Таким чином, серед досліджуваних представників N06B «Психостимулятори та ноотропні засоби» та N06D «Засоби, що застосовуються при деменції» в Естонії та в Україні найбільші обсяги споживання спостерігали у препаратів листя Гінкго, а в Норвегії – у ЛЗ донезепилу (1,41–1,28 DID) та мемантину (0,64–0,75 DID).

Висновки

1. На фармацевтичному ринку України за 2014–2017 рр. ЛЗ із ноотропною дією в групі N06B було представлено в основному препаратами вітчизняного виробництва від 156 ТН (у 2014 р.) до 163 ТН (у 2017 р.) на основі 12 МНН, а в групі N06D – від 48 ТН (у 2014 р.) до 74 ТН (у 2017 р.) на основі 6 МНН. Ціни на препарати варіювали в широкому діапазоні, що давало змогу враховувати фінансові можливості пацієнтів.

2. Результати дослідження споживання ноотропних ЛЗ свідчать, що показники їх споживання, виражені у DDDs/1 000 жителів/день (DID), становили 2,93 DID, 3,13 DID, 3,33 DID і 3,72 DID відповідно у 2014, 2015, 2016, 2017 роках. Жителі України споживали в основному ЛЗ із N06B «Психостимулятори та ноотропні засоби» у 5,4 раза більше, ніж із групи N06D «Засоби, що застосовуються при деменції». Із групи N06B в Україні переважно споживаються препарати вінпоцетину (0,83–0,98 DID) та пірацетаму (0,50–0,52 DID), що мають обмежену доказову базу клінічної ефективності, але представлені в найбільшій кількості ТН та мають широкий діапазон цін за упаковку препарату. З групи N06D найбільше споживалися препарати листя Гінкго (0,51–0,59 DID) та мемантину (0,08–0,18 DID), що мають доведену клінічну ефективність і представлені на ринку значною кількістю торгових назв у широкому діапазоні цін за упаковку препарату.

3. Рівень споживання ноотропних препаратів у 2014–2016 роках за показником DDDs/1 000 жителів/день в Україні не відповідав рівню споживання препаратів цієї групи в Європейських країнах Естонії та Норвегії. Найбільші обсяги споживання препаратів цієї групи встановлено в Естонії, найменші – в Україні. В Україні споживали ноотропних ЛЗ майже в 3,5 раза менше, ніж в Естонії, і в 2,4 раза менше, ніж у Норвегії. З роками в усіх країнах споживання препаратів цієї групи незначно знижувалося. Лідером за обсягами споживання в Норвегії були препарати донезепилу, що мають доведену клінічну ефективність у разі деменції. В Україні та Естонії лідерами за споживанням стали препарати з листя Гінкго, що також мають доведену клінічну ефективність у разі лікування деменції.

Список використаної літератури

1. Плужнікова Т. В., Костріков А. В. Аналіз захворюваності на неврологічні хвороби серед населення Полтавської області за період 2007–2016 роки // Укр. мед. стомат. академія. – 2018. – Т. 17, Вип. 4 (60). – С. 206–208.
2. Іпатов А. В., Лисунець О. М., Ханюкова І. Я. Первинна інвалідність внаслідок провідних хвороб системи кровообігу в Україні (2015–2016 рр.) // Буковинський мед. вісн. – 2017. – Т. 21, № 2, Ч. 1. – С. 197–202.
3. Іванова К. Нездоров'я нації // Новое время. – 2018. – № 32. <https://magazine.nv.ua/ukr/journal/3244-journal-no-32/nezdorovja-natsiji.html>
4. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care // Lancet. – 2017. – V. 390. – P. 2673–2734.

5. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – V. 18 (1). – P. 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)

6. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги «Деменція». Наказ МОЗ України № 736 від 19. 07. 2016 р. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_736_Demencia/2016_736_YKPMDDem.pdf

7. Савельєва О. В., Шумова Г. С., Владимірова І. М. Аналіз фармацевтичного ринку ноотропних засобів в Україні // *ScienceRise.* – 2015. – № 11/4 (16). – С. 30–36.

8. Яковлева Л. В., Рибка А. В. Церебропротекція в аспекті доказової медицини: церебралізін та пірацетам // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 5. – С. 59–65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/UEzyaf_2013_5_11

9. Сліпченко Г. Д., Півень О. П. Кон'юнктурний аналіз асортименту ноотропних лікарських засобів, зареєстрованих в Україні // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 9–18.

10. Абдулкарім Ал Нукарі, Бушуєва І. В., Гладішева С. А. Позиціонування ноотропних лікарських засобів на національному ринку // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2018. – Т. 11, № 3 (28). – С. 339–345.

11. Міщенко О. Я., Халєєва О. Л., Березняков А. В. Аналіз асортименту та економічної доступності ноотропних препаратів в Україні / Фармакоекономіка в Україні: стан та перспективи розвитку. Мат. XI наук.-практ. internet-конф., 24 травня 2019 р., м. Харків. – Харків: НФаУ, 2019. – С. 190–196.

12. Програмний комплекс «Аптека» компанії «Моріон». <https://pharmbase.com.ua/uk/optovipropozitsiyi/>

13. Морозов А. М., Яковлева Л. В., Степаненко А. В. та ін. Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами. Метод. рек. – Харків: Стил-Іздат, 2013. – 34 с.

14. Державна служба статистики України. www.ukrstat.gov.ua

15. Drug Consumption in Norway 2012–2016. – Oslo: Folkehelseinstitutt, 2016. – 94 с. <https://www.fhi.no/contentassets/0a8afbeb4c904d14b7b8a773bc25766e/legemiddelforbruket-2012-2016.pdf>

16. Statistics on Medicines in Estonia 2013–2016. – Tartu: Green Print, 2017. – 201 с. <http://www.ravimiamet.ee/en/statistics-medicines>

17. Gauthier S., Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Clin. Interv. Aging.* – 2014. – V. 9. – P. 2065–2077.

18. Tan M. S., Yu J. T., Tan C. C. et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // *J. Alzheimers Dis.* – 2015. – V. 43, N 2. – P. 589–603.

19. Birks J. S., Harvey R. J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. – June. 18, 6: CD001190.

20. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2015. – V. 10 (4). – P. 2015.

References

1. Pluzhnikova T. V., Kostrikov A. V. Analiz zakhvoriuvanosti na nevrolohichni khvoroby sered naselennia Poltavskoi oblasti za period 2007–2016 roky // *Visn. VDNZU «Ukr. Med. stomatolohichna akad.»*. – 2018. – Т. 17, Вип. 4 (60). – С. 206–208.

2. Ipatov A. V., Lysunets O. M., Khaniukova I. Ya. Pervynna invalidnist vnaslidok providnykh khvorob systemy krovoobihu v Ukraini (2015-2016 rr.) // *Bukovynskyi med. visn.* – 2017. – Т. 21, № 2, Ч. 1. – С. 197–202.

3. Ivanova K. Nezdorov'ia natsii // *Novoe vremia.* – 2018. – № 32. <https://magazine.nv.ua/ukr/journal/3244-journal-no-32/nezdorovja-natsiji.html>

4. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care // *Lancet.* – 2017. – V. 390. – P. 2673–2734.

5. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 // *Lancet Neurol.* – 2019. – V. 18. – P. 88–106. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30403-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30403-4)

6. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtoryynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) ta paliativnoi medychnoi dopomohy «Dementsiia». Nakaz MOZ Ukrainy № 736 vid 19. 07. 2016. https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2016_736_Demencia/2016_736_YKPMDDem.pdf

7. Saveliyeva O. V., Shumova H. S., Vladymyrov I. M. Analiz farmatsevtichnoho rynku nootropnykh zasobiv v Ukraini // *ScienceRise.* – 2015. – № 11/4 (16). – С. 30–36.

8. Iakovlieva L. V., Rybka A. V. Tserebroproteksiia v aspekti dokazovoi medytsyny: tserebrolizyn ta piratsetam // Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii. – 2013. – № 5. – S. 59–65. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2013_5_11
9. Slipchenko H. D., Piven O. P. Koniunkturnyi analiz asortymentu nootropnykh likarskykh zasobiv, zareiestrovanykh v Ukraini // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2018. – T. 4, № 2. – C. 9-18.
10. Abdulkarim Al Nukari, Bushuieva I. V., Hladysheva S. A. Pozysuiuvannia nootropnykh likarskykh zasobiv na natsionalnomu rynku // Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2018. – T. 11, № 3(28). – S. 339–345.
11. Mishchenko O. Ya., Khalieieva O. L., Berezniakov A. V. Analiz asortymentu ta ekonomichnoi dostupnosti nootropnykh preparativ v Ukraini / Farmakoeconomika v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku. Mat. XI nauk.-prakt. Internet-konf., 24 travnia 2019 r., m. Kharkiv. – Kharkiv: NFaU, 2019. – S. 190–196.
12. Prohramnyi kompleks «Apteka» kompanii «Morion». <https://pharmbase.com.ua/uk/optovi-propozitsiyy/>
13. Morozov A. M., Iakovlieva L. V., Stepanenko A. V. ta in. Vychennia spozhyvannia likarskykh zasobiv za anatomo-terapevtychno-khimichnoi klasyfikatsiiei ta vstanovlenymy dobovymy dozamy. Metod. rek. – Kharkiv: Styl-Izdat. – 2013. – 34 s.
14. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. www.ukrstat.gov.ua
15. Drug Consumption in Norway 2012–2016. – Oslo: Folkehelseinstitutt, 2016. – 94 c. <https://www.fhi.no/contentassets/0a8afbeb4c904d14b7b8a773bc25766e/legemiddelforbruket-2012-2016.pdf>
16. Statistics on Medicines in Estonia 2013–2016. – Tartu: Green Print, 2017. 201 c. <http://www.ravimiamet.ee/en/statistics-medicines>
17. Gauthier S., Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Clin. Interv. Aging. – 2014. – V. 9. – P. 2065–2077.
18. Tan M. S., Yu J. T., Tan C. C. et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis // J. Alzheimers Dis. – 2015. – V. 43, N 2. – P. 589–603.
19. Birks J. S., Harvey R. J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – June. 18, 6: CD001190.
20. Matsunaga S., Kishi T., Iwata N. Memantine monotherapy for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis // PLoS One. – 2015. – V. 10 (4). – P. 2015.

Надійшла до редакції 10 березня 2020 р.

Прийнято до друку 20 березня 2020 р.

О. В. Ткачова (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

Л. В. Яковлєва (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

Я. О. Бутко (<https://orcid.org/0000-0001-6019-6330>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЗАСОБІВ ІЗ НООТРОПНОЮ ДІЄЮ В УКРАЇНІ, ЕСТОНІЇ ТА НОРВЕГІЇ

Ключові слова: аналіз ринку, обсяги споживання, ноотропні засоби

А Н О Т А Ц І Я

Цереброваскулярні захворювання розвиваються при нейродегенеративних, судинних або ліквородисциркуляторних ураженнях головного мозку. Для їх лікування застосовують ноотропні засоби, що мають нейротрофічну, нейропротекторну дію, підвищують енергетичний обмін мозку та мозковий кровообіг.

Метою роботи стало дослідження асортименту та обсягів споживання ноотропних засобів на фармацевтичному ринку України та порівняння показників обсягів і структури їх споживання з Естонією та Норвегією.

Об'єктами цього дослідження стали представники двох фармакотерапевтичних груп – NO6B «Психостимулятори та ноотропні засоби» та NO6D «Засоби, що застосовуються при деменції», присутні на українському фармацевтичному ринку. Асортимент зазначених лікарських засобів та середню роздрібну ціну їх упаковок в аптечній мережі України у досліджуваний період визначали за допомогою системи дослідження ринку лікарських засобів «Pharmexplorer» компанії «Моріон» (за станом на грудень 2014, 2015, 2016, 2017 рр.). Розрахунок об'ємів споживання препаратів виконували за показником DDDs/1 000 жителів/день або DID, використовуючи фармакоепідеміологічний метод дослідження – ATC/DDD-методологію.

На фармацевтичному ринку України за 2014–2017 рр. лікарські засоби з ноотропною дією були представлені від 204 ТН (у 2014 р.) до 237 ТН (у 2017 р.) на основі 18 МНН, переважно вітчизняного виробництва. Ціни на препарати варіювали у широкому діапазоні, що давало змогу вибрати препарат

із ноотропною дією з урахуванням фінансових можливостей пацієнта. З групи N06B в Україні переважно споживали препарати вінпоцетину (0,83–0,98 DID) та пірацетаму (0,50–0,52 DID), з групи N06D найбільше споживали препарати листя Гінкго (0,51–0,59 DID) та мемантину (0,08–0,18 DID). Лідери за споживанням представлені на фармацевтичному ринку в значній кількості ТН та мають широкий діапазон цін за упаковку препарату. Порівняно з Європейськими країнами обсяги споживання ноотропних лікарських засобів в Україні майже в 3,5 раза нижчі, ніж в Естонії, і в 2,4 раза нижчі, ніж у Норвегії. Лідерами за обсягами споживання в Україні та Естонії були препарати листя Гінкго, а в Норвегії – донезепилу.

На українському фармацевтичному ринку представлено достатній асортимент засобів із ноотропною дією переважно вітчизняного виробництва, що мають широкий діапазон цін за упаковку препаратів. Показники обсягів споживання препаратів в Україні були низькі та поступалися двом Європейським країнам, а за структурою споживання – були схожі на споживання ноотропних препаратів в Естонії.

О. В. Ткачева (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

Л. В. Яковлева (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

Я. А. Бутко (<https://orcid.org/0000-0001-6019-6330>)

Національний фармацевтичний університет, г. Харків

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ СРЕДСТВ С НООТРОПНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В УКРАИНЕ, ЭСТОНИИ И НОРВЕГИИ

Ключевые слова: анализ рынка, объемы потребления, ноотропные средства

А Н Н О Т А Ц И Я

Цереброваскулярные заболевания развиваются при нейродегенеративных, сосудистых или ликвородисциркуляторных поражениях головного мозга. Для их лечения применяют ноотропные средства, имеющие нейротрофическое, нейропротекторное действие, повышают энергетический обмен мозга и мозговой кровоток.

Целью работы явилось исследование ассортимента и объемов потребления ноотропных средств на фармацевтическом рынке Украины, а также сравнение показателей объемов и структуры их потребления с Эстонией и Норвегией.

Объектами этого исследования стали представители двух фармакотерапевтических групп – N06B «Психостимуляторы и ноотропные средства» и N06D «Средства, применяемые при деменции», присутствующие на украинском фармацевтическом рынке. Ассортимент указанных лекарственных средств и среднюю розничную цену их упаковок в аптечной сети Украины в исследуемый период определяли с помощью системы исследования рынка лекарственных средств «Pharmexplorer» компании «Морион» (по состоянию на декабрь 2014, 2015, 2016, 2017 гг.). Расчет объемов потребления препаратов осуществляли по показателю DDDs/1 000 жителей/день или DID, используя фармакоэпидемиологический метод исследования – АТC/DDD-методологию.

На фармацевтическом рынке Украины за 2014–2017 гг. лекарственные средства с ноотропным действием были представлены от 204 ТН (в 2014 г.) до 237 ТН (в 2017 г.) на основе 18 МНН, преимущественно отечественного производства. Цены на препараты варьировали в широком диапазоне, что позволяло выбрать препарат с ноотропным действием с учетом финансовых возможностей пациента. Из группы N06B в Украине преимущественно потребляли препараты винпоцетина (0,83–0,98 DID) и пирацетама (0,50–0,52 DID), из группы N06D больше потребляли препараты листьев Гинкго (0,51–0,59 DID) и мемантина (0,08–0,18 DID). Лидеры по потреблению представлены на фармацевтическом рынке в значительном количестве ТН и имеют широкий диапазон цен за упаковку препарата. По сравнению с европейскими странами объемы потребления ноотропных лекарственных средств в Украине почти в 3,5 раза ниже, чем в Эстонии, и в 2,4 раза ниже, чем в Норвегии. Лидерами по объемам потребления в Украине и Эстонии были препараты листьев Гинкго, а в Норвегии – донезепила.

На украинском фармацевтическом рынке представлен достаточный ассортимент средств с ноотропным действием преимущественно отечественного производства, которые имеют широкий диапазон цен за упаковку препаратов. Показатели объемов потребления препаратов в Украине были низкие и уступали двум европейским странам, а по структуре потребления – были схожи с потреблением ноотропных препаратов в Эстонии.

O. V. Tkachova (<https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>),

L. V. Yakovleva (<https://orcid.org/0000-0002-9961-4664>),

Ya. O. Butko (<https://orcid.org/0000-0001-6019-6330>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARATIVE ANALYSIS OF NOOTROPIC MEANS OF CONSUMPTION IN UKRAINE, ESTONIA AND NORWAY

Key words: market analysis, consumption volumes, nootropic agents

ABSTRACT

Cerebrovascular disease develops in neurodegenerative, vascular or cerebrovascular diseases of the brain. For their treatment, nootropic agents have neurotrophic, neuroprotective effects, increase brain energy exchange and cerebral circulation.

The purpose of the study was to study the range and consumption of nootropic agents in the pharmaceutical market of Ukraine and to compare the volume and structure of their consumption with Estonia and Norway.

The objects of this study were the representatives of two pharmacotherapeutic groups – N06B «Psychostimulants and Nootropic Drugs» and N06D «Drugs used for dementia» present on the Ukrainian pharmaceutical market. The range of these drugs and the average retail price of their packs in the pharmacy network of Ukraine during the studied period were determined using the Morion Company Pharmexplorer market research system (as of December 2014, 2015, 2016, 2017). Drugs were performed according to DDDs/1 000 inhabitants/day or DID, using pharmacoepidemiological method of study – ATC/DDD methodology.

In the pharmaceutical market of Ukraine for 2014–2017, nootropic drugs were represented from 204 tonnes (in 2014) to 237 tonnes (in 2017), based on 18 MNN, mainly domestic production. Drug prices varied over a wide range, which made it possible to choose a drug with nootropic action, taking into account the patient's financial capabilities. Vinpocetine (0.83–0.98 DID) and piracetam (0.50–0.52 DID) were predominantly consumed in the N06B group in Ukraine, while Ginkgo leaves (0.51–0.59 DID) were the most consumed in the N06D group. and memantine (0.08–0.18 DID). Consumption leaders are represented in the pharmaceutical market in a significant amount of TH and have a wide range of pricing for drug packaging. Compared to European countries, the consumption of nootropic drugs in Ukraine is almost 3.5 times lower than in Estonia and 2.4 times lower than in Norway. In terms of consumption in Ukraine and Estonia, the leaders were Ginkgo leaves, and in Norway, Donezepil.

In the Ukrainian pharmaceutical market there is a sufficient assortment of products with nootropic action of mainly domestic production, which have a wide range of prices for the packaging of drugs. Consumption rates for drugs in Ukraine were low and inferior to two European countries, and in terms of consumption patterns similar to those of nootropic drugs in Estonia.

Електронна адреса для листування з авторами: tkachevaov@gmail.com

(Ткачова О. В.)

I. B. НІЖЕНКОВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>), д-р мед. наук, проф.,
О. В. БУРМАКА (<https://orcid.org/0000-0001-6985-079X>), канд. фарм. наук,
О. В. МАНЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-5461-6586>),
К. Є. ЗІСКІНД (<https://orcid.org/0000-0002-1668-0894>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ВИЗНАЧЕННЯ АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ МЕТОДАМИ АБСОРБЦІЙНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ В УЛЬТРАФІОЛЕТОВІЙ ОБЛАСТІ, ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ТА ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: амброксолу гідрохлорид, абсорбційна спектрофотометрія, ТШХ, ВЕРХ, готові лікарські форми

I. V. NIGENCOVSKA (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>),
O. V. BURMAKA (<https://orcid.org/0000-0001-6985-079X>),
O. V. MANCHENKO (<https://orcid.org/0000-0002-5461-6586>),
K. E. ZISKIND (<https://orcid.org/0000-0002-1668-0894>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

DETERMINATION AMBROXOLE HYDROCHLORIDE IN SUBSTANCE AMBROXOLE HYDROCHLORIDE AND FINISH MEDICAL PRODUCTS BY METHODS ADSORPTION SPECTROSCOPY IN ULTRAVIOLET AREA, THIN LAYER CHROMATOGRAPHY AND HEIGHT PERFORMERS LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: ambroxole hydrochloride, adsorption spectroscopy, thin layer chromatography, height performers liquid chromatography, finish medical products

Захворювання дихальних шляхів наражають на небезпеку велику кількість людей по всьому світу, наприклад в Європейському союзі 7% випадків госпіталізації пов'язано з респіраторними захворюваннями, які є причиною близько 12% смертей від усіх причин.

Інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів є розповсюдженим станом, при якому регулярно звертаються за медичною допомогою, і їх лікування залежить від використання рецептурних та безрецептурних лікарських засобів [1].

Муколітичні лікарські засоби з амброксолом гідрохлоридом відзначаються ефективною відхаркувальною дією, є препаратами першого вибору у разі сухості слизової оболонки бронхів, в'язкому та густому секреті бронхіальних залоз із метою зменшення кашлю та представлені широким різноманіттям лікарських форм. Отже, визначення якісного та кількісного вмісту основної діючої речовини муколітичного лікарського засобу є необхідним для підтвердження його якості [2]. У ДФУ/ЄФ зазначено монографію на «Амброксолу гідрохлорид, субстанція», що містить методику виконання якісного визначення (ідентифікації) амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області та тонкошарової хроматографії, що сформувались на основі наукових досягнень фармацевтичної хімії, фармацевтичного аналізу, його критеріїв, способів та методів. Також у ДФУ наявна монографія на «Амброксолу таблетки», що містить методики проведення якісного і кількісного визначення амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області, якісного визначення методом тонкошарової хроматографії та домішок методом високоефективної рідинної хроматографії [3, 4]. Підвищення рівня вимог до якості лікарських засобів, вирішення труднощів із визначення діючої речовини потребують урізноманітнення та удосконалення методик аналізу лікарського засобу. Таким чином, перевірка

придатності наявних фармакопейних методик для окремих лікарських форм є актуальною щодо можливості їх використання для різних лікарських форм із тією самою діючою речовиною [5–8].

Мета роботи – перевірити придатність наявних методик, які зазначено в монографіях ДФУ для «Амброксолу гідрохлорид, субстанція» та «Амброксолу таблетки», для якісного та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в інших готових лікарських засобах, до складу яких входить амброксолу гідрохлорид, та визначити можливість використання альтернативного розчинника у окремих методиках.

Матеріали та методи дослідження

Для експериментального визначення було виконано ідентифікацію та кількісне визначення амброксолу гідрохлориду у різних лікарських формах методами абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області та високоефективної рідинної хроматографії, а також ідентифікацію методом тонкошарової хроматографії.

Для проведення дослідження було обрано субстанцію амброксолу гідрохлориду та чотири готові лікарські форми з діючою речовиною амброксолу гідрохлоридом: розчин для ін'єкцій 7,5 мг/мл в ампулах, таблетки по 30 мг, сироп 15 мг/5 мл та комбінований лікарський засіб, що містить амброксолу гідрохлориду 30 мг та ацетилцистеїну 200 мг у формі порошку для оральної суспензії в саше.

1) Ідентифікацію амброксолу гідрохлориду в субстанції здійснювали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області (ДФУ/ЄФ 2.2.25). Згідно з вимогами монографії «Амброксолу гідрохлорид, субстанція» мають спостерігатися адсорбційні максимуми за довжин хвиль 245 нм і 310 нм, а також відношення оптичних густин A_{245}/A_{310} має становити від 3,2 до 3,4. Як розчинник використовують 0,05 М розчин сірчаної кислоти (H_2SO_4).

Нами було запропоновано перевірити можливість використання для ідентифікації амброксолу гідрохлориду в субстанції як альтернативного розчинника 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої (HCl). А також перевірити можливість використання методики, вказаної в монографії «Амброксолу гідрохлорид, субстанція», та альтернативного розчинника для ідентифікації амброксолу гідрохлориду в вищенаведених готових лікарських формах.

Досліджувані розчини готували з концентрацією амброксолу гідрохлориду – 0,04 мг/мл. Записували спектр в області від 200 до 350 нм та вимірювали оптичну густину досліджуваних розчинів в максимумах за довжин хвиль 245 нм та 310 нм в кюветі з шаром завтовшки 10 мм, використовуючи як компенсаційний розчин відповідний розчинник (0,05 М розчин сірчаної кислоти або 0,1 М розчин хлористоводневої кислоти).

2) Визначення кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в таблетках та інших лікарських формах (розчин для ін'єкцій, сироп, порошок для орального розчину) здійснювали методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області відповідно до вимог діючого видання ДФУ/ЄФ, 2.2.25 згідно з методикою, яка зазначена в монографії ДФУ «Амброксолу таблетки». Готували випробовувані та стандартні розчини з концентрацією амброксолу гідрохлориду – 0,06 мг/мл. Як розчинник та компенсаційний розчин використовували 0,1 М розчин кислоти хлористоводневої. Дослідження виконували з двома стандартними та двома випробовуваними зразками для кожної лікарської форми. Вимірювали оптичну густину випробовуваних та стандартних розчинів на спектрофотометрі за довжини хвилі 307 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм відносно компенсаційного розчину.

Розраховували вміст амброксолу гідрохлориду в таблетках та інших лікарських формах, виходячи із оптичної густини випробовуваних та стандартних розчинів, мас наважок/об'єму проб, розведень розчинів, чистоти стандартного зразка, середньої маси таблетки тощо.

3) Окрім методики ідентифікації методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області в монографії ДФУ «Амброксолу гідрохлорид, субстанція» також наявна методика ідентифікації методом тонкошарової хроматографії. Тому нами було перевірено можливість її використання для ідентифікації амброксолу гідрохлориду в готових лікарських формах.

Для постановки методу керувались загальними принципами та рекомендаціями, наведеними в ДФУ/ЄФ, 2.2.27. Оскільки концентрація амброксолу гідрохлориду у готових лікарських формах є набагато нижчою за рекомендовану у вищезазначеній монографії, концентрацію амброксолу гідрохлориду для випробовуваних розчинів підбирали експериментально, для одержання плям, які чітко виявляються на хроматограмі. Відповідно коригували об'єм проб для нанесення на пластинку. Для випробування використовували розчини в метанолі, концентрація амброксолу гідрохлориду у яких становила 2 мг/мл для кожної лікарської форми.

Хроматографування виконували методом вертикального елюювання у насиченій атмосфері [1, 5] у таких умовах: хроматографічна пластинка – TLC Silicagel 60 F₂₅₄; рухома фаза – розчин аміаку концентрований Р–пропанол Р–етилацетат Р–гексан Р (1:10:20:70 (об/об/об/об)); об'єм проб для нанесення – 25 мкл; відстань фронту рухомої фази – 2/3 довжини пластинки; виявлення – в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Плями, одержані на хроматограмі для усіх випробовуваних розчинів, порівнювали візуально з відповідною плямою, одержаною на хроматограмі розчину порівняння, порівнюючи забарвлення, розмір і коефіцієнт утримування (R_f) усіх плям.

4) Оскільки наявна монографія ДФУ «Амброксолу таблетки» містить показник «Домішки», випробування за яким здійснюють із використанням методу високоефективної рідинної хроматографії, нами було досліджено можливість використання зазначених в методиці умов хроматографування для ідентифікації та визначення кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в готових лікарських формах.

Ідентифікацію та визначення кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в таблетках та інших лікарських формах здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії відповідно до вимог діючого видання ДФУ/ЄФ, 2.2.29. Для випробування використовували розчини, концентрація амброксолу гідрохлориду у яких становила 0,03 мг/мл для кожної лікарської форми. Готували основні розчини з концентрацією 0,3 мг/мл, використовуючи воду як розчинник, подальші розведення розчинів до необхідної концентрації робили рухомою фазою. Концентрацію амброксолу гідрохлориду підбирали експериментально, отримуючи коректну величину відгуку з урахуванням досягнення параметрів придатності хроматографічної системи. Детектування здійснювали за довжини хвилі 248 нм, оскільки за цієї довжини хвилі спостерігається максимальне поглинання амброксолу в УФ-області. Визначали час утримування та вимірювали площі піків амброксолу гідрохлориду на хроматограмах випробовуваних розчинів та розчину порівняння. Дослідження виконували з двома стандартними та двома випробовуваними зразками для кожної лікарської форми.

Для проведення розділення використовували рухому фазу – суміш ацетонітрилу та буферного розчину рН 7,0 у співвідношенні 50:50 (об/об), з метою досягнення необхідного часу утримування амброксолу гідрохлориду.

Визначення амброксолу гідрохлориду здійснювали на рідинному хроматографі «Agilent 1200» з діодно-матричним детектором.

Випробування робили у таких умовах хроматографування: хроматографічна колонка Inertsil ODS-3V, (250 × 4,6) мм, з розміром частинок 5 мкм; швидкість потоку рухомої фази – 1 мл/хв; детектування – спектрофотометрично за довжини хвилі 248 нм; об'єм інжекції – 20 мкл; температура колонки – 25 °С; час виходу піка амброксолу гідрохлориду ~ 12,8 хв.

Приготування буферного розчину рН 7,0. 1,32 г амонію фосфату вміщували в мірну колбу ємністю 1 000 мл, розчинили у 900 мл води та довели значення рН до 7,0 (потенціометрично) за допомогою кислоти фосфорної. Об'єм розчину довели до мітки водою та перемішали. Розчин використовували свіжоприготовленим.

З метою оцінки придатності хроматографічної системи інжектували по 20 мкл розчину порівняння та отримували 5 послідовних хроматограм.

Згідно з рекомендаціями ДФУ/ЄФ (2.2.29, 2.2.46) хроматографічна система вважається придатною, якщо:

1) коефіцієнт симетрії (Т) піка амброксолу гідрохлориду, розрахований із хроматограм розчину порівняння, становитиме 0,8–1,5;

2) ефективність хроматографічної колонки (N), розрахована за піком амброксолу гідрохлориду на хроматограмі розчину порівняння, становитиме не менше 5 000 теоретичних тарілок.

Після підтвердження придатності системи, в цих умовах інжектували бланк, випробовувані розчини та проводили розрахунки і оцінку одержаних результатів.

Під час виконання ідентифікації амброксолу гідрохлориду оцінювали відповідність часу утримування піка амброксолу гідрохлориду на хроматограмах випробовуваних розчинів готових лікарських форм із часом утримування відповідного піка на хроматограмах розчинів порівняння. Для позитивної ідентифікації мають виконуватися такі вимоги – на хроматограмі випробовуваного розчину час утримування піка амброксолу гідрохлориду має співпадати з часом утримування відповідного піка на хроматограмі розчину порівняння з точністю ± 2%.

Вимірювали площу піка амброксолу гідрохлориду на хроматограмах випробовуваних розчинів та розчинів порівняння.

Вміст амброксолу гідрохлориду в препаратах обчислювали за формулами, враховуючи площі піка амброксолу гідрохлориду на хроматограмах випробовуваних розчинів та розчинів порівняння, маси наважок/об'єми проб, розведення розчинів, чистоту стандартного зразка, середню масу таблетки тощо. Оцінювали відповідність вмісту діючої речовини в готових лікарських засобах протягом терміну придатності наступним межам: ± 10% від номінального вмісту.

Результати дослідження та обговорення

Під час проведення ідентифікації амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області в субстанції з використанням як розчинника 0,05 М розчину кислоти сірчаної (H₂SO₄) та альтернативно – 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (HCl), а також у готових лікарських формах із використанням як розчинника 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої одержано результати, наведені у табл. 1.

Результати відповідності відношення оптичних густин вимогам монографії
«Амброксолу гідрохлорид, субстанція» методом абсорбційної спектрофотометрії
в ультрафіолетовій області

Лікарська форма	Вимоги монографії A_{245}/A_{310}	Середнє значення відношення оптичних густин A_{245}/A_{310}	Відповідність вимогам монографії
Субстанція (0,05 М розчин H_2SO_4)	3,2–3,4	3,22	Відповідає
Субстанція (0,1 М розчин HCl)	3,2–3,4	3,29	Відповідає
Розчин для ін'єкцій	3,2–3,4	3,36	Відповідає
Таблетки	3,2–3,4	3,35	Відповідає
Сироп (фільтрований розчин)	3,2–3,4	6,84	Не відповідає
Сироп (не фільтрований розчин)	3,2–3,4	6,96	Не відповідає
Порошок для оральної суспензії у саше (фільтрований розчин)	3,2–3,4	2,66	Не відповідає
Порошок для оральної суспензії у саше (не фільтрований розчин)	3,2–3,4	2,64	Не відповідає

В результаті випробування підтверджена відповідність вимогам монографії «Амброксолу гідрохлорид, субстанція» щодо наявності на УФ-спектрах поглинання адсорбційних максимумів за довжин хвиль 245 нм і 310 нм, а також щодо відношення оптичних густин A_{245}/A_{310} встановленому діапазону для субстанції та готових лікарських форм у вигляді розчину для ін'єкцій та таблеток, спектри наведено на рис 1.

В результаті перевірки препаратів у формі сиропу та порошку для оральної суспензії одержано незадовільні результати, відповідно використання такої методики не є можливим для ідентифікації амброксолу гідрохлориду в цих готових лікарських формах, що може бути пов'язано з наявністю у лікарській формі у вигляді порошку для оральної суспензії другої діючої речовини ацетилцистеїну та великою кількістю допоміжних речовин в обох формах, УФ-спектри поглинання наведено на рис 2.

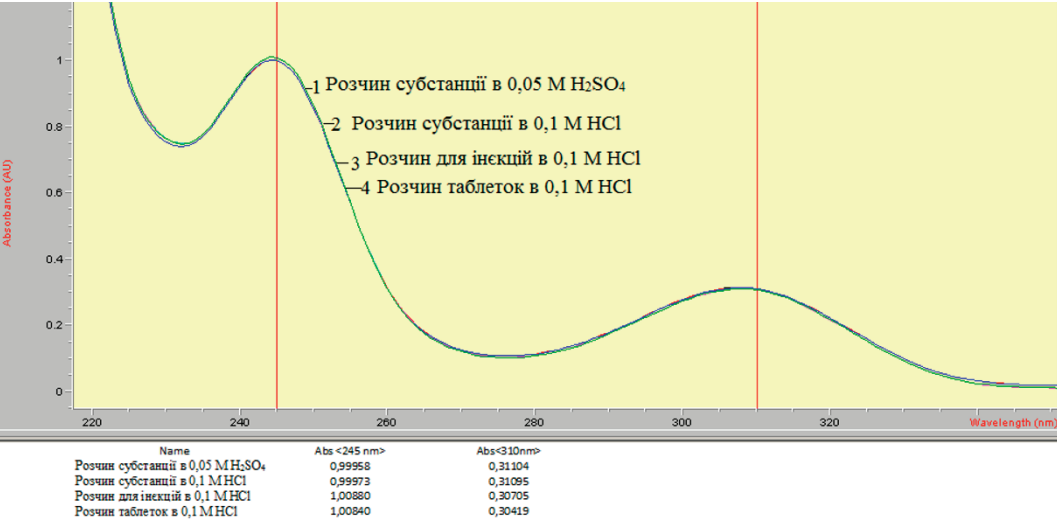


Рис. 1. УФ-спектри поглинання для розчинів субстанції амброксолу гідрохлориду та розчинів готових лікарських форм у вигляді розчину для ін'єкцій та таблеток

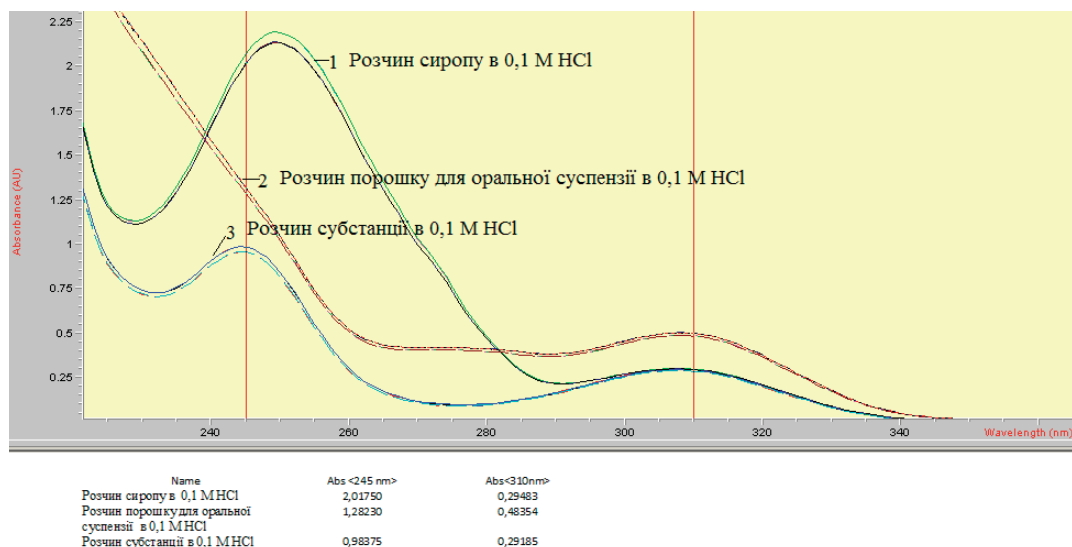


Рис. 2. УФ-спектри поглинання для розчинів готових лікарських форм у вигляді сиропу та порошку для оральної суспензії

Під час проведенні кількісного визначення амброксолу гідрохлориду методом абсорбційної спектрофотометрії в ультрафіолетовій області в результаті математичних розрахунків встановлено, що кількісний вміст амброксолу гідрохлориду становить:

- в 1 таблетці – 29,81 мг та відповідає вимогам монографії;
- в 1 мл розчину для ін'єкцій – 7,32 мг та відповідає вимогам « $\pm 10\%$ від номінальної кількості»;
- в 5 мл сиропу – 15,69 мг та відповідає вимогам « $\pm 10\%$ від номінальної кількості»;
- в одному саше – 51,2 мг, що значно перевищує допустимий вміст та не відповідає вимогам « $\pm 10\%$ від номінальної кількості».

Результати ідентифікації амброксолу гідрохлориду методом тонкошарової хроматографії подано на рис. 3. Згідно з наведеними даними плями, одержані на хроматограмі випробовуваних розчинів для лікарських форм – розчин для ін'єкцій та таблетки, відповідають відповідній плямі, одержаній на хроматограмі розчину СЗ амброксолу гідрохлориду за забарвленням, розміром і коефіцієнтом утримування (R_f).

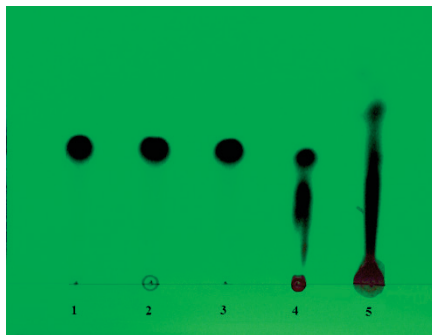


Рис. 3. Результати ідентифікації амброксолу гідрохлориду в готових лікарських формах методом тонкошарової хроматографії:

- 1 – розчин СЗ амброксолу гідрохлориду; 2 – випробовуваний розчин для лікарської форми – розчин для ін'єкцій; 3 – випробовуваний розчин для лікарської форми – таблетки; 4 – випробовуваний розчин для лікарської форми – порошок для оральної суспензії; 5 – випробовуваний розчин для лікарської форми – сироп

У разі ідентифікації амброксолу гідрохлориду методом вискоєфективної рідинної хроматографії одержано результати, які наведено у табл. 2.

Т а б л и ц я 2

Час утримування піка амброксолу гідрохлориду методом ВЕРХ

Лікарська форма	Час утримування піка амброксолу гідрохлориду, хв
	Розчин 1/Розчин 2
Таблетки	12,814/12,816
Розчин для ін'єкцій	12,813/12,816
Сироп	12,814/12,814
Порошок для оральної суспензії	12,804/12,807
Стандартний зразок	12,812/12,822

Згідно з отриманими даними можна зробити висновок, що час утримування піка амброксолу гідрохлориду на хроматограмах всіх випробовуваних розчинів співпадає з часом утримування цього піка на хроматограмах розчину порівняння з точністю $\pm 2\%$. Тобто, ця методика дає змогу ідентифікувати амброксолу гідрохлорид у лікарських засобах, які обрано для дослідження.

Також на хроматограмах випробовуваних розчинів, приготовлених із таких лікарських форм як сироп та порошок для оральної суспензії, спостерігається наявність додаткових піків, які підтверджують наявність у складі зазначених лікарських форм інших компонентів (діючих або допоміжних речовин), що, ймовірно, мали вплив на хід попередніх досліджень, наведено на рис 4.

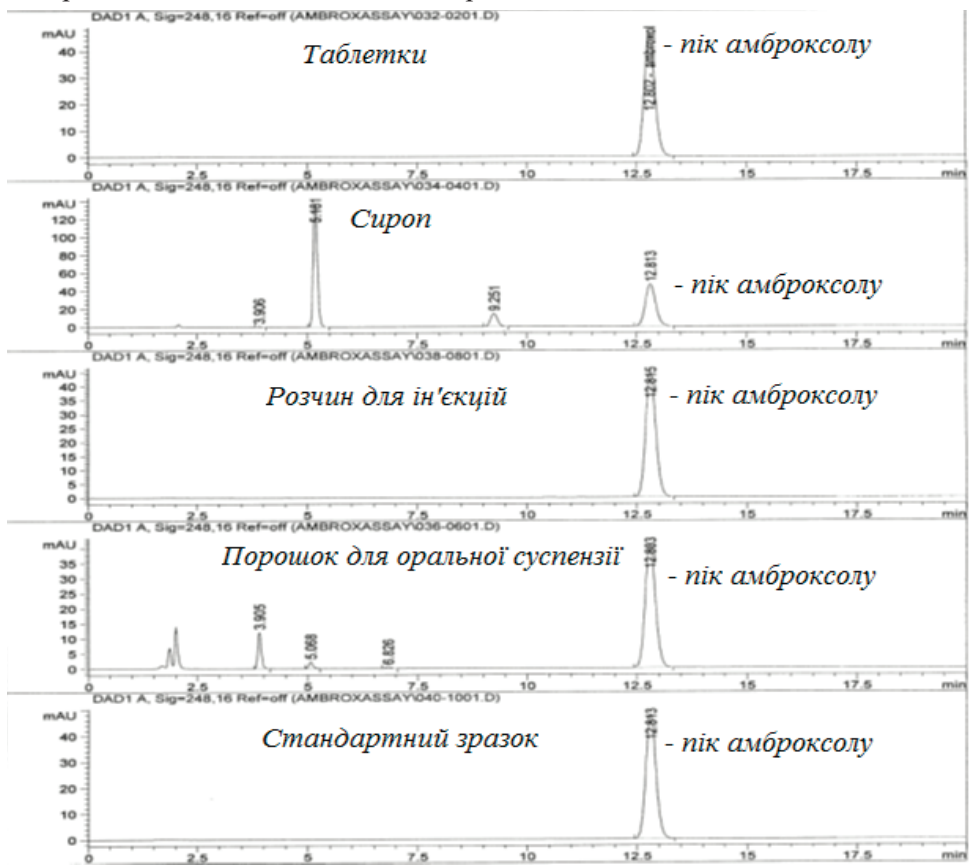


Рис. 4. Типові хроматограми випробовуваних розчинів та розчину порівняння

В результаті оцінки придатності хроматографічної системи при кількісному визначенні амброксолу гідрохлориду методом вискоєфективної рідинної хроматографії, при хроматографуванні розчину порівняння отримали значення, що відповідають встановленим вимогам.

Отримані значення наведено у табл. 3.

Т а б л и ц я 3

Результати оцінки придатності хроматографічної системи у разі кількісного визначення амброксолу гідрохлориду методом ВЕРХ

Розчин порівняння	Результати перевірки придатності хроматографічної системи		
	<i>T</i>	<i>RSD</i> , %	<i>N</i>
1	1,11	0,05	13782
2	1,12	0,01	14244

Первинні дані та результати кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в готових лікарських засобах при випробуванні методом вискоєфективної рідинної хроматографії подано у табл. 4.

Т а б л и ц я 4

Результати визначення кількісного вмісту амброксолу гідрохлориду в готових лікарських засобах методом ВЕРХ

Таблетки		Вимоги: 27,75–32,25 мг/табл				
	<i>S</i> _{зр}	<i>S</i> _{ст}	<i>m</i> _{ст} , мг	<i>m</i> _{зр} , мг	<i>P</i> , %	<i>X</i> ₁ , мг/табл
RSO 1	719,48529	778,94082	15,15	234,76	99,5	28,47 ± 0,18
	738,57865	778,94082	15,15	242,98	99,5	28,24 ± 0,18
RSO 2	719,48529	761,16339	14,89	234,76	99,5	28,63 ± 0,18
	738,57865	761,16339	14,89	242,98	99,5	28,40 ± 0,18
Середнє 28,43 ± 0,18						
Сироп		Вимоги: 13,5–16,5 мг/5 мл				
	<i>S</i> _{зр}	<i>S</i> _{ст}	<i>m</i> _{ст} , мг	<i>m</i> _{зр} , мг	<i>P</i> , %	<i>X</i> ₂ , мг/ 5 мл
RSO 1	752,73049	778,94082	15,15	5620,0	99,5	14,77 ± 0,11
	754,3487	778,94082	15,15	5670,0	99,5	14,68 ± 0,11
RSO 2	752,73049	761,16339	14,89	5620,0	99,5	14,86 ± 0,10
	754,3487	761,16339	14,89	5670,0	99,5	14,76 ± 0,10
Середнє 14,77 ± 0,10						
Розчин для ін'єкцій		Вимоги: 6,75–8,25 мг/мл				
	<i>S</i> _{зр}	<i>S</i> _{ст}	<i>m</i> _{ст} , мг	<i>V</i> ₁ , мл	<i>P</i> , %	<i>X</i> ₃ , мг/мл
RSO 1	773,29226	778,94082	15,15	1,0	99,5	7,48 ± 0,09
	786,18953	778,94082	15,15	1,0	99,5	7,61 ± 0,10
RSO 2	773,29226	761,16339	14,89	1,0	99,5	7,53 ± 0,10
	786,18953	761,16339	14,89	1,0	99,5	7,65 ± 0,10
Середнє 7,57 ± 0,10						
Порошок для оральної суспензії		Вимоги: 27,0–33,0 мг/саше				
	<i>S</i> _{зр}	<i>S</i> _{ст}	<i>m</i> _{ст} , мг	<i>m</i> _{зр} , мг	<i>P</i> , %	<i>X</i> ₄ , мг/саше
RSO 1	674,58128	778,94082	15,15	1928,5	99,5	27,84 ± 0,20
	773,54924	778,94082	15,15	2166,0	99,5	28,42 ± 0,20
RSO 2	674,58128	761,16339	14,89	1928,5	99,5	28,00 ± 0,21
	773,54924	761,16339	14,89	2166,0	99,5	28,58 ± 0,21
Середнє 28,21 ± 0,20						

Розрахунки здійснювали за такими формулами:

$$X_1 = \frac{S_{\text{зр}} \times m_{\text{ст}} \times 5 \times 100 \times 50 \times P \times b}{S_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times m_{\text{зр}} \times 5 \times 100},$$

$$X_2 = \frac{S_{\text{зр}} \times m_{\text{ст}} \times 5 \times 50 \times 50 \times 1000 \times \rho \times P \times 5}{S_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times m_{\text{зр}} \times 5 \times 100},$$

$$X_3 = \frac{S_{\text{зр}} \times m_{\text{ст}} \times 5 \times 25 \times 50 \times P}{S_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times V_1 \times 5 \times 100},$$

$$X_4 = \frac{S_{\text{зр}} \times m_{\text{ст}} \times 5 \times 100 \times 50 \times P \times b}{S_{\text{ст}} \times 50 \times 50 \times m_{\text{зр}} \times 5 \times 100},$$

де $S_{\text{зр}}$ – середнє значення площі піка амброксолу гідрохлориду, розраховане з хроматограм випробовуваного розчину;

$S_{\text{ст}}$ – середнє значення площі піка амброксолу гідрохлориду, розраховане з хроматограм розчину порівняння;

$m_{\text{ст}}$ – маса наважки стандартного зразка амброксолу гідрохлориду, мг;

$m_{\text{зр}}$ – маса наважки випробовуваного препарату, мг;

V_1 – об'єм зразка випробовуваного препарату, мл;

b – середня маса таблетки/вмісту саше, мг;

ρ – густина сиропу, (1,140) г/см³;

P – вміст основної речовини у стандартному зразку амброксолу гідрохлориду, %.

Згідно з поданими вище результатами встановлено, що кількісний вміст амброксолу гідрохлориду в препаратах відповідає вимогам « $\pm 10\%$ від номінальної кількості».

У результаті досліджень експериментально підтверджено, що методика зі застосуванням методу високоефективної рідинної хроматографії придатна для ідентифікації та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в готових лікарських засобах, які обрано для цієї роботи.

Висновки

1. Підтверджено придатність застосування альтернативного розчинника 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої для ідентифікації амброксолу гідрохлориду в субстанції методом УФ-спектрофотометрії, як зазначено в монографії ДФУ «Амброксолу гідрохлорид, субстанція».

2. За результатами дослідження щодо можливості використання методики ідентифікації методом УФ-спектрофотометрії, вказаної в монографії «Амброксолу гідрохлорид, субстанція», та альтернативного розчинника 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої для готових лікарських форм встановлено, що ідентифікація амброксолу гідрохлориду є можливою тільки для розчину для ін'єкцій та таблеток. Для сиропу та порошку для оральної суспензії встановлено, що використання такої методики для ідентифікації амброксолу гідрохлориду не є можливим, що може бути пов'язано з наявністю великої кількості допоміжних речовин.

3. Згідно з наведеними результатами кількісного визначення амброксолу гідрохлориду за методикою монографії ДФУ «Амброксолу таблетки» в різних лікарських формах можна зробити висновок, що ця методика придатна для таких готових лікарських форм як розчин для ін'єкцій та сироп. Для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в готовій лікарській формі у вигляді порошку

для орального розчину ця методика непридатна у зв'язку зі впливом другої діючої речовини ацетицистеїну та інших компонентів препарату.

4. За результатами перевірки можливості використання методики ідентифікації методом тонкошарової хроматографії, зазначеної в монографії «Амброксолу гідрохлорид, субстанція», встановлено, що ідентифікація амброксолу гідрохлориду можлива для таких лікарських форм як таблетки та розчин для ін'єкцій. Однак встановлено непридатність цієї методики для таких форм як порошок для оральної суспензії та сироп, оскільки на хроматограмі випробовуваних розчинів спостерігається наявність тяжу від лінії старту, що зумовлено наявністю допоміжних речовин у складі лікарських засобів, та відсутність плями, що знаходиться на одному рівні з плямою амброксолу гідрохлориду, одержаний на хроматограмі розчину порівняння.

5. Підтверджено, що експериментально підібрана методика зі застосуванням методу високоефективної рідинної хроматографії придатна для ідентифікації та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в готових лікарських засобах, які обрано для цієї роботи, та може бути використана для випробувань готових лікарських засобів з аналогічним вмістом діючих та допоміжних речовин.

6. Встановлено, що з використанням методу високоефективної рідинної хроматографії можливо не тільки ідентифікувати й кількісно визначити амброксолу гідрохлорид, а також встановити наявність та визначити вміст деяких допоміжних речовин.

7. Отже, отримані результати досліджень вказують на перспективність застосування зазначених методів для розроблення методик ідентифікації та кількісного визначення речовин у лікарських засобах та подальшої їх валідації.

Список використаної літератури

1. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? // Clin. Med. Insights: Ear, Nose and Throat. – 2019. – V. 12, Iss. 1–9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
2. Suma B. V., Kannan K., Madhavan V., Chandini R. Nayar. Spectrophotometric estimation of ambroxol hydrochloride in bulk and tablet formulation // World J. Pharm. Pharmac. Sci. – 2014. – V. 3, Iss. 2. – P. 2090–2097.
3. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». Діюче вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2015.
4. Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/>
5. Ткаченко І. В., Тарасенко Г. В., Ренський С. О. Розробка складу та технології комбінованого муколітичного засобу // Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology. 36. наук. праць. – Харків, 2016. – С. 614–618.
6. European Pharmacopoeia 7.0 Vol. 1 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.uapf.com.ua
7. Губський Ю. І., Вельчинська О. В. Синтез та дослідження біологічної активності нових N-заміщених [(фосфіногіадиазоліл)аміно] сукцинімідів // Мед. хімія. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 5–11.
8. Welchinskaya H. V., Kuzmenko I. I., Kudryavtseva I. G. et al. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies. Inter. J. Biol. Macromol. – 1999. – V. 26. – P. 243–248.

References

1. Scaglione F., Petrini O. Mucoactive Agents in the Therapy of Upper Respiratory Airways Infections: Fair to Describe Them Just as Mucoactive? // Clin. Med. Insights: Ear, Nose and Throat. – 2019. – V. 12, Iss. 1–9. <https://doi.org/10.1177/1179550618821930>
2. Suma B. V., Kannan K., Madhavan V., Chandini R. Nayar. Spectrophotometric estimation of ambroxol hydrochloride in bulk and tablet formulation // World J. Pharm. Pharmac. Sci. – 2014. – V. 3, Iss. 2. – P. 2090–2097.
3. Derzhavna Farmakopeya Ukraini / DP «Naukovo-ekspertniy farmakopeyniy tsentr». Diyucho vid. – Harkiv: DP «Naukovo-ekspertniy farmakopeyniy tsentr», 2015.

4. Normativno-direktivni dokumenti MOZ Ukrayini [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: <http://mozdocs.kiev.ua/>

5. Tkachenko I. V., Tarasenko G. V., Renskiy S. O. Rozrobka skladu ta tehnologiyi kombinovanogo mukolitichnogo zasobu / Modern achievements of pharmaceutical technology and biotechnology. Zb. nauk. prats. – Harkiv, 2016. – S. 614–618.

6. European Pharmacopoeia 7.0 Vol. 1 [Elektronniy resurs]. – Rezhim dostupu: www.uapf.com.ua

7. Gubskiy Yu. I., Velchinska O. V. Sintez ta doslidzhennya biologichnoyi aktivnosti novih N-zamischenih [(fosfinotiadiazoli)amino] suktsinimidiv // Med. Him. – 2008. – T. 10, № 4. – S. 5–11.

8. Welchinskaya H. V., Kuzmenko I. I., Kudryavtseva I. G. et al. New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: synthesis and structure-activity relationship studies. Inter. J. Biol. Macromol. – 1999. – V. 26. – P. 243–248.

Надійшла до редакції 24 лютого 2020 р.

Прийнято до друку 18 березня 2020 р.

I. B. Ніженковська (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>),

O. B. Бурмака (<https://orcid.org/0000-0001-6985-079X>),

O. B. Манченко (<https://orcid.org/0000-0002-5461-6586>),

K. C. Зіскінд (<https://orcid.org/0000-0002-1668-0894>)

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ВИЗНАЧЕННЯ АМБРОКСОЛУ ГІДРОХЛОРИДУ В СУБСТАНЦІЇ ТА ГОТОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ МЕТОДАМИ АБСОРБЦІЙНОЇ СПЕКТРОФОТОМЕТРІЇ В УЛЬТРАФІОЛЕТОВІЙ ОБЛАСТІ, ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ТА ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

Ключові слова: амброксолу гідрохлорид, абсорбційна спектрофотометрія, ТШХ, ВЕРХ, готові лікарські форми

А Н О Т А Ц І Я

Визначення якісного та кількісного вмісту основної діючої речовини муколітичного лікарського засобу є необхідним для підтвердження його доброякісності.

Мета наукового дослідження – перевірка придатності наявних методик якісного та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду, які зазначено в монографіях ДФУ «Амброксолу гідрохлорид, субстанція» та «Амброксолу таблетки», для можливості якісного та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в різних готових лікарських засобах та визначення можливості використання альтернативного розчинника у окремих методиках.

Використано субстанцію амброксолу гідрохлориду та чотири готові лікарські форми з діючою речовиною амброксолу гідрохлоридом: розчин для ін'єкцій 7,5 мг/мл в ампулах, таблетки по 30 мг, сироп 15 мг/5 мл та комбінований лікарський засіб, що містить амброксолу гідрохлориду 30 мг та ацетилцистеїну 200 мг у формі порошку для оральної суспензії в саше. Дослідження здійснено зі застосуванням УФ-спектрофотометра, рідинного хроматографа «Agilent 1200» із діодно-матричним детектором (хроматографічна колонка – Inertsil ODS-3V, 250×4,6 мм, із розміром частинок 5 мкм), тонкошарової хроматографії (хроматографічна пластинка – TLC Silica gel 60 F254).

Підтверджено придатність застосування альтернативного розчинника 0,1 М розчину хлористоводневої кислоти для ідентифікації субстанції амброксолу гідрохлориду методом УФ-спектрофотометрії, як зазначено в монографії ДФУ для «Амброксолу гідрохлорид, субстанція». Встановлено, що ідентифікація амброксолу гідрохлориду з 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти є можливою тільки для розчину для ін'єкцій та таблеток. Для сиропу та порошку для оральної суспензії встановлено, що використання такої методики для ідентифікації амброксолу гідрохлориду не є можливим.

Методика монографії ДФУ «Амброксолу таблетки» придатна для таких форм як розчин для ін'єкцій та сироп. Для кількісного визначення амброксолу гідрохлориду в препараті у формі порошку для орального розчину ця методика непридатна.

Із використанням методу тонкошарової хроматографії можлива ідентифікація амброксолу гідрохлориду для таких форм як таблетки та розчин для ін'єкцій. Однак встановлено непридатність цієї методики для таких форм як порошок для оральної суспензії та сироп.

Підтверджено, що експериментально підібрана методика зі застосуванням методу вискоєфективної рідинної хроматографії придатна для ідентифікації та кількісного визначення амброксолу гідрохлориду та може бути використана для випробувань готових лікарських засобів з аналогічним вмістом діючих та допоміжних речовин. Встановлено, що метод вискоєфективної рідинної хроматографії дає змогу не тільки ідентифікувати й кількісно визначити амброксолу гідрохлорид, а також встановити наявність та визначити деякі допоміжні речовини.

И. В. Ниженковская (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>),

А. В. Бурмака (<https://orcid.org/0000-0001-6985-079X>),

О. В. Манченко (<https://orcid.org/0000-0002-5461-6586>),

К. Е. Зискинд (<https://orcid.org/0000-0002-1668-0894>)

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, г. Киев

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АМБРОКСОЛА ГИДРОХЛОРИДА В СУБСТАНЦИИ И ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ МЕТОДАМИ АБСОРБЦИОННОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ ОБЛАСТИ, ТОНКОСЛОЙНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ И ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

Ключевые слова: амброксола гидрохлорид, абсорбционная спектрофотометрия, ТСХ, ВЭЖХ, готовые лекарственные формы

АННОТАЦИЯ

Определение качественного и количественного содержания основного действующего вещества муколитического лекарственного средства необходимо для подтверждения его доброкачественности.

Цель научного исследования – проверить пригодность существующих методик качественного и количественного определения амброксола гидрохлорида, указанных в монографиях ГФУ «Амброксола гидрохлорид, субстанция» и «Амброксола таблетки», для качественного и количественного определения амброксола гидрохлорида в разных готовых лекарственных средствах и определить возможность использования альтернативного растворителя в отдельных методиках.

Использованы субстанция амброксола гидрохлорида и четыре готовые лекарственные формы с действующим веществом амброксола гидрохлоридом: раствор для инъекций 7,5 мг/мл в ампулах, таблетки по 30 мг, сироп 15 мг/5 мл и комбинированное лекарственное средство, которое содержит амброксола гидрохлорид 30 мг и ацетилцистеина 200 мг в форме порошка для оральной суспензии в саше. Исследование осуществлено с использованием УФ-спектрофотометра, жидкостного хроматографа «Agilent 1200» с диодно-матричным детектором (хроматографическая колонка – Inertsil ODS-3V, 250×4,6 мм, с размером частиц 5 мкм), тонкослойной хроматографии (хроматографическая пластинка – TLC Silica gel 60 F254).

Подтверждена пригодность использования альтернативного растворителя 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты для идентификации субстанции амброксола гидрохлорида методом УФ-спектрофотометрии, указанным в монографии ГФУ для «Амброксола гидрохлорида, субстанция». Определено, что идентификация амброксола гидрохлорида с 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты возможна только для раствора для инъекций и таблеток. Для сиропа и порошка для оральной суспензии использование такой методики для идентификации амброксола гидрохлорида невозможно.

Методика монографии ГФУ «Амброксола таблетки» пригодна для таких лекарственных форм как раствор для инъекций и сироп. Для количественного определения амброксола гидрохлорида в препарате в форме порошка для орального раствора эта методика непригодна.

С использованием метода тонкослойной хроматографии возможна идентификация амброксола гидрохлорида в таких формах, как таблетки и раствор для инъекций. Однако определена непригодность этой методики для таких форм как порошок для оральной суспензии и сироп.

Подтверждено, что экспериментально подобранная методика с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии пригодна для качественного и количественного определения амброксола гидрохлорида в готовых лекарственных средствах, которые выбраны для этой работы, и может быть использована для испытаний готовых лекарственных средств с аналогичным составом действующих и вспомогательных веществ. Установлено, что метод высокоэффективной жидкостной хроматографии дает возможность не только идентифицировать и количественно определять амброксола гидрохлорид, а также определять наличие некоторых вспомогательных веществ.

I. V. Nigencovska (<https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>),
O. V. Burmaka (<https://orcid.org/0000-0001-6985-079X>),
O. V. Manchenko (<https://orcid.org/0000-0002-5461-6586>),
K. E. Ziskind (<https://orcid.org/0000-0002-1668-0894>)

Bogomolets National Medical University, Kyiv

DETERMINATION AMBROXOLE HYDROCHLORIDE IN SUBSTANCE AMBROXOLE
HYDROCHLORIDE AND FINISH MEDICAL PRODUCTS BY METHODS ADSORPTION
SPECTROSCOPY IN ULTRAVIOLET AREA, THIN LAYER CHROMATOGRAPHY AND HEIGHT
PERFORMERS LIQUID CHROMATOGRAPHY

Key words: ambroxole hydrochloride, adsorption spectroscopy, thin layer chromatography, height performers liquid chromatography, finish medical products

A B S T R A C T

The determination of the qualitative and quantitative content of the main active substance of a microlitic medicinal product is necessary to confirm its good quality.

The purpose of scientific research: check the suitability of existing methods for the qualitative and quantitative determination of ambroxol hydrochloride, as indicated in the monographs of the SPU «*Ambroxol hydrochloride, substance*» and «*Ambroxol tablets*», for the possibility of qualitative and quantitative determination of ambroxol hydrochloride in various finished medicines and to determine the possibility of using an alternative solvent in individual methods.

The substance of Ambroxol hydrochloride and four finished dosage forms with the active substance Ambroxol hydrochloride were used: injection solution 7.5 mg/ml in ampoules, 30 mg tablets, syrup 15 mg/5 ml and a combined drug that contains 30 mg Ambroxol hydrochloride and acetylcysteine 200 mg in powder form for oral suspension in sachet. The study was carried out using a UV spectrophotometer, an Agilent 1200 liquid chromatograph with a diode array detector (chromatographic column – Inertsil ODS-3V, 250×4.6 mm, particle size 5 μm), thin-layer chromatography (chromatographic plate – TLC Silicagel 60 F254).

The suitability of using an alternative solvent with a 0.1 M hydrochloric acid solution to identify the substance of ambroxol hydrochloride by UV spectrophotometry, as indicated in the SPU monograph for Ambroxol hydrochloride, substance, has been confirmed. As a result of the study of finished dosage forms, it was determined that the identification of ambroxol hydrochloride with a 0.1 M hydrochloric acid solution is possible only for injection and tablets. For syrup and powder for oral suspension, it was determined that the use of such a technique for the identification of ambroxol hydrochloride is impossible.

According to the results of the quantitative determination of ambroxol hydrochloride according to the methodology of the SFU «*Ambroxol tablets*» monograph in different dosage forms, it is possible to conclude that this technique is suitable for such forms as injection and syrup. For the quantitative determination of ambroxol hydrochloride in a preparation in the form of a powder for oral solution, this technique is unsuitable.

Using thin layer chromatography, it is possible to identify Ambroxol hydrochloride for such forms as tablets and injection. However, the unsuitability of this methodology for such forms of as powder for oral suspension and syrup.

It was confirmed that the experimentally selected technique using the method of high performance liquid chromatography is suitable for the qualitative and quantitative determination of ambroxol hydrochloride in the finished drugs that are selected for this work, and can be used to test finished drugs with the same composition of active and excipients. It was found that the method of high performance liquid chromatography allows not only to identify and quantify ambroxol hydrochloride, but also to determine the presence of some excipients.

Електронна адреса для листування з авторами: sashavbfc@gmail.com

(Бурмака О. В.)

О. В. ДЕМЕШКО (<https://orcid.org/0000-0002-3626-3633>), канд. фарм. наук, доцент,
С. В. РОМАНОВА (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>), канд. фарм. наук,
В. В. КОВАЛЬОВ (<https://orcid.org/0000-0003-1603-2771>), канд. фарм. наук, доцент,
І. І. БАТЮЧЕНКО (<https://orcid.org/0000-0001-7118-6509>), канд. фарм. наук

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ЛИСТЯ КАТАЛЬПИ
БІГНОНІЄВИДНОЇ (*CATALPA BIGNONIOIDES* WALT.)**

Ключові слова: катальпа бігніонієвидна, хроматографічний аналіз,
спектрофотометрія, фенольні сполуки, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди

О. V. DEMESHKO (<https://orcid.org/0000-0002-3626-3633>),
S. V. ROMANOVA (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>),
V. V. KOVALYOV (<https://orcid.org/0000-0003-1603-2771>),
I. I. BATIUCHENKO (<https://orcid.org/0000-0001-7118-6509>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF CATALPA (*CATALPA BIGNONIOIDES* WALT.)

Key words: *Catalpa bignonioides*, chromatographic analysis, spectrophotometric method,
phenolic compounds, flavonoids, hydroxycoric acids

Рід Катальпа (*Catalpa*) налічує 11 видів та належить до родини Бігніонієвидні (*Bignoniaceae*). Батьківщиною рослин роду Катальпа є Північна Америка. У XVIII ст. катальпу було завезено до Європи та введено в культуру. Найпоширенішим видом є Катальпа бігніонієвидна (*Catalpa bignonioides* Walt.).

Рослини роду катальпа листопадні, але при сприятливих умовах – вічнозелені. Древа виростають заввишки до 20 метрів, крону утворюють довгі гілки і велике листя, яка у діаметрі сягає до 12 метрів. Живуть до ста років. [1]. Рослина має короткий товстий стовбур, вкритий сірою або коричневою корою, коріння волокнисте. Листя прості, серцевидні, завдовжки до 20 см, завширшки – 15 см. Розташовані супротивно, іноді мутовчато, по 3 на гілці. Зверху голі, знизу злегка опушені по жилкам. Листя з'являється пізно, лише перед цвітінням. Восени з першими заморозками листя опадає зеленим [1, 2].

Великі трубчасті квітки катальпи, частіше білого кольору, зібрані у широкі волоті довжиною 20–30 см, мають приємний яблучний аромат. Пелюстки з двома жовтими смужками і численними червоно-коричневими плямами. Цвіте рослина протягом 3–4 тижнів, починаючи з середини червня. Після цвітіння утворюються плоди – стручкоподібні коробочки (40 см завдовжки), які прикрашають гілки дерев практично всю зиму, що надає їм вкрай незвичайного вигляду [2].

Хімічний склад рослин із роду Катальпа маловивчений. Кора містить смоли, дубильні речовини. У листі знайдено монотерпенові глікозиди. Насіння містить до 30% елеостеаринової кислоти. Кора та плоди рослини багаті глікозидами катальпіном та катальпозидом [3]. Рослини з роду Катальпа знайшли застосування в народній медицині: використовують кору, листя та плоди катальпи бігніонієвидної, катальпи китайської і катальпи прекрасної [4]. Кору знімають з обрубаних гілок зростаючих дерев у віці не менше 5 років або зі зрубаних стовбурів катальп, приготованих для подальшої переробки в деревину. Листя заготовляють до періоду цвітіння, плоди – після дозрівання. Період заготівлі залежить від кліматичної зони, в якій росте рослина. Відвар

кори виявляє антигельмінтну, бронхолітичну дію, застосовується у комплексному лікуванні онкологічних захворювань. Листя використовують для лікування шкірних захворювань. Настій плодів має протигерпетичні, гіпоглікемічні властивості [3, 5, 6]. У насінні рослини міститься жирна олія, багата ізомерами елеостеаринової кислоти. У промисловості використовують олію катальпи бігніонієвидної, вона може входити у склад лаків та фарб [5]. Катальпу використовують для отримання ароматного і високоякісного меду [2].

Метою цієї роботи було дослідження біологічно активних сполук листя катальпи бігніонієвидної.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження було листя катальпи бігніонієвидної, заготовлене у липні 2018 р. у м. Севастополь. Для визначення основних груп біологічно активних речовин листя катальпи бігніонієвидної використовували хімічні реакції ідентифікації та методи хроматографічного аналізу [7]. Реакції ідентифікації виконували з водними та водно-спиртовими екстрактами листя катальпи. Для приготування водного екстракту сировину вміщували в колбу зі шліфом, заливали нагрітою до кипіння водою у співвідношенні сировина:екстрагент 1:25, з'єднували зі зворотним холодильником та кип'ятили на водяній бані протягом 30 хв. Для приготування спирто-водного витягу подрібнену сировину вміщували в колбу зі шліфом, заливали 70%-м спиртом етиловим до «дзеркала», з'єднували зі зворотним холодильником, доводили до кипіння та кип'ятили протягом 30 хв на водяній бані. Після охолодження колби екстракт проціджували крізь воронку з ватою. Сировину, що залишилась у колбі, знову заливали 70%-м спиртом етиловим та кип'ятили ще протягом 30 хв на водяній бані. Витяги об'єднували та одержували спирто-водний екстракт. Наявність класів біологічно активних речовин встановлювали за допомогою якісних реакцій та методів хроматографічного аналізу [8, 9].

Якісний склад фенольних сполук досліджували методами одомірної та двомірної паперової хроматографії [7]. Для цього одержані спирто-водні екстракти наносили на хроматографічний папір Filtrak FN № 4 (Munktell, Чехія) і хроматографували у (попередньо підібраних) системах розчинників: н-бутанол–оцтова кислота–вода (БОВ) (4:1:2) – I напрямком, та 15%-ва оцтова кислота – II напрямком. Хроматограму висушували у сушильній шафі та аналізували у видимому та УФ-світлі до та після оброблення парами амоніаку. Враховуючи колір плям і значення R_f на хроматограмі, виявлено не менше 9 речовин фенольної природи, які на підставі якісних реакцій та УФ-флуоресценції попередньо віднесено до кумаринів, гідроксикоричних кислот і флавоноїдів [8].

Для більш детального якісного визначення гідроксикоричних кислот спирто-водний екстракт (20%-м спиртом етиловим) листя катальпи хроматографували у висхідному напрямку розчинника з відомими зразками гідроксикоричних кислот. Хроматографування здійснювали у 2 системах розчинників: 2%-ва оцтова та 15%-ва оцтова кислота. Хроматограми обробляли парами амоніаку та розчином діазотованої сульфанілової кислоти. На хроматограмах виявлено 8 плям, у парах амоніаку забарвлення посилюється від блакитного до яскраво-блакитного, а після оброблення діазотованою сульфаніловою кислотою у видимому світлі плями набули червоно-коричневого забарвлення, що дало змогу припустити наявність гідроксикоричних кислот [7, 8].

Вміст суми фенольних сполук визначали спектрофотометричним методом на спектрофотометрі СФ-46 («ЛМО», Росія) за такою методикою [7]: 10,0 г листя катальпи заливали 70%-м етанолом у співвідношенні 1:10 двічі. Отримані спирто-водні розчини з'єднували і випарювали до водного залишку. УФ-спектри поглинання

фенольних сполук і галової кислоти співпадають, що дало змогу використати її як стандарт. Вміст суми фенольних сполук у перерахунку на галову кислоту і абсолютно сухо сировину у відсотках (X) обчислювали за формулою:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 50 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 100 \cdot 100 \cdot 1 \cdot (100 - w)},$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина стандартного розчину (галової кислоти);

a – маса наважки сировини, г;

a_0 – маса наважки стандартного розчину, г;

w – втрата маси у разі висушування сировини, %.

Вміст гідроксикоричних кислот визначали за методикою ТФС «Трава злинок канадської» (42-У-6/37-232-96) [10]. Результати визначення суми гідроксикоричних кислот наведено в таблиці.

Для кількісного визначення флавоноїдів досліджувану сировину подрібнювали до розміру частинок, що проходять крізь сито з отворами діаметром 1 мм. Близько 1 г (точна наважка) подрібненої сировини вміщували в конічну плоскодонну колбу ємністю 100 мл із притертою пробкою, додавали 30 мл 70%-го етанолу, закривали колбу пробкою і зважували (з похибкою $\pm 0,01$). Потім колбу з'єднували зі зворотним холодильником, нагрівали вміст колби на водяній бані до кипіння й підтримували слабке кипіння протягом 2 год. Після охолодження колбу знову закривали пробкою і зважували, втрату в масі заповнювали 70%-м спиртом і настоювали протягом 1 год. Потім витяг фільтрували крізь сухий паперовий фільтр у суху колбу (розчин А).

У мірну колбу ємністю 25 мл вміщували 1 мл розчину А, додавали 1 мл 2%-го розчину алюмінію хлориду і доводили об'єм розчину 96%-м етанолом до позначки (розчин Б). Через 40 хв вимірювали оптичну густина розчину на спектрофотометрі Thermo Fisher Scientific model Evolution 60S за довжини хвилі 405 нм у кюветі з шаром завтовшки 10 мм. Як розчин порівняння використовували розчин, що складається з 1 мл витягу, 1 краплі розведеної оцтової кислоти і доведений 96%-м етанолом до позначки у мірній колбі ємністю 25 мл [7, 8, 10].

Вміст суми флавоноїдів (%) у перерахунку на рутин розраховували за формулою:

$$X = \frac{A \cdot a_0 \cdot 1 \cdot 30 \cdot 25 \cdot 100 \cdot 100}{A_0 \cdot a \cdot 100 \cdot 25 \cdot 1 \cdot (100 - w)},$$

де A – оптична густина досліджуваного розчину;

A_0 – оптична густина стандартного розчину (рутину);

a – маса наважки сировини, г;

a_0 – маса наважки стандартного розчину, г;

w – втрата маси у разі висушування сировини, %.

Результати дослідження та обговорення

На підставі проведених реакцій та хроматографічного аналізу за характерною флуоресценцією у фільтрованому УФ-світлі до та після оброблення хромогенними реактивами і величинами R_f у досліджуваній сировині встановлено наявність таких груп БАР: флавоноїдів, фенологікозидів, гідроксикоричних кислот. За даними хроматографічного аналізу у спирто-водних витягах із листя виявлено не менше 9 речовин фенольної природи. Попередніми хроматографічними дослідженнями гідроксикоричних кислот за величиною R_f та відповідною флуоресценцією в УФ-світлі до та після прояви розчином амоніаку нами було ідентифіковано такі кислоти: неохлорогенову, хлорогенову, коричну, фумарову, щавелеву, янтарну, бензойну, яблучну [11, 12].

Метрологічні характеристики визначення кількісного вмісту біологічно активних речовин у листі катальпи бігніонієвидної подано в таблиці.

Т а б л и ц я

Результати визначення біологічно активних сполук у листі катальпи бігніонієвидної

Група БАР	<i>m</i>	<i>n</i>	X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	<i>P</i>	$T(P, n)$	Довірчий інтервал	$\epsilon, \%$
Фенольні сполуки	5	4	4,81	4,76	0,00205	0,020248	0,9	2,13	$4,76 \pm 0,04$	0,90
			4,76							
			4,71							
			4,80							
			4,72							
Гідрокси-коричні кислоти	5	4	3,45	3,42	0,00065	0,011402	0,9	2,13	$3,42 \pm 0,02$	0,71
			3,42							
			3,39							
			3,40							
			3,44							
Флавоноїди	5	4	1,90	1,88	0,00025	0,007071	0,9	2,13	$1,88 \pm 0,02$	0,80
			1,88							
			1,89							
			1,86							
			1,87							

Як випливає з таблиці, вміст суми фенольних сполук становить $4,76 \pm 0,04\%$, гідроксикоричних кислот – $3,42 \pm 0,02\%$, флавоноїдів – $1,88 \pm 0,02\%$.

Одержані експериментальні дані свідчать, що листя катальпи бігніонієвидної – перспективна лікарська сировина, яка потребує подальшого дослідження.

В и с н о в к и

- 1. Виконано фітохімічний аналіз листя катальпи бігніонієвидної та визначено наявність таких груп біологічно активних речовин: гідроксикоричних кислот, фенолглікозидів, флавоноїдів.
- 2. Вперше експериментальними дослідженнями встановлено кількісний вміст фенольних сполук ($4,76 \pm 0,04\%$), гідроксикоричних кислот ($3,42 \pm 0,02\%$) та флавоноїдів ($1,88 \pm 0,02\%$).
- 3. Перспективою та практичним значенням дослідження стало використання встановлених числових показників під час розроблення проекту методів контролю якості на лікарську рослинну сировину.

Список використаної літератури

1. Кьосев П. А. Полный справочник лекарственных растений. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2004. – 992 с.

2. Фуцулуйчук М. Д. Дослідження рослин роду катальпа – коротка характеристика / Мат. шостої міжнародної наук.-практ. конф. «Лікарське рослинництво: від досвіду минулого до новітніх технологій», 26–27 грудня 2017 р., м. Полтава. – «Лубни», 2018.– С. 111–113.

3. Fujiwara A., Mori T., Iida A. et al. Antitumor-promoting naphthoquinones from *Catalpa ovata* // J. Natural Products. –2015. – V. 61, N 5. – P. 629–632.

4. Корсун В. Ф., Еришов Н. В., Трумпе Е. В. та ін. Фитотерапия против диабета. Травы жизни. – М.: Центрополиграф, 2016. – 119 с.

5. Muñoz-Mingarro D., Acero N., Llinares F. et al. Biological activity of extracts from *Catalpa bignonioides* Walt. (Bignoniaceae) // J. Ethnopharmacol. – 2003. – V. 87. – P. 163–167.

6. Yang G., Choi C.-H., Lee K. et al. Effects of *Catalpa ovata* stem bark on atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice // Ibid. – 2016. – V. 145, N 2. – P. 416–423.
7. Практикум по фармакогнозии. Уч. пособие / Под общ. ред. В. Н. Ковалева. – Харьков: Изд-во НФаУ, Золотые страницы, 2003. – 512 с.
8. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-ше вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.; Доп. 1. – 2004. – 520 с.
9. Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
10. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СРСР. 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 257 с.
11. Mykhailenko O., Gudžinskas Z., Kovalyov V. et al. Effect of ecological factors on the accumulation of phenolic compounds in *Iris* species from Latvia, Lithuania and Ukraine. // *Phytochemical Analysis*. – 2020. – V. 31 (1). – P. 58–69. <https://doi.org/10.1002/pca.2918>
12. Mykhailenko O., Kovalyov V., Kovalyov S. et al. Isoflavonoids from the rhizomes of *Iris hungarica* and antibacterial activity of the dry rhizomes extract // *Ars Pharmaceutica*. – 2017. – V. 58 (1). – P. 39–45. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942017000100005>

References

1. K'osev P. A. Polnyj spravocnik lekarstvennyh rastenij. – М.: EKSMO-Press, 2004. – 992 s.
2. Futuluichuk M. D. Doslidzhennia roslyn rodu katalpa – korotka kharakterystyka / Mat. shostoi mizhnarodnoi nauk.-prakt. konf. «Likarske roslynnytstvo: vid dosvidu mynuloho do novitnikh tekhnolohii», 26–27 hrudnia 2017 r., m. Poltava. – «Lubny», 2018. – S. 111–113.
3. Fujiwara A., Mori T., Iida A. et al. Antitumor-promoting naphthoquinones from *Catalpa ovata* // *J. Natural Products*. – 2015. – V. 61, N 5. – P. 629–632.
4. Korsun V. F., Ershov N. V., Trumpe E. V. et al. Fitoterapiya protiv diabeta. Travy zhizni. – М.: Centropoligraf, 2016. – 119 s.
5. Muñoz-Mingarro D., Acero N., Llinares F. et al. Biological activity of extracts from *Catalpa bignonioides* Walt. (*Bignoniaceae*) // *J. Ethnopharmacol.* – 2003. – V. 87. – P. 163–167.
6. Yang G., Choi C.-H., Lee K. et al. Effects of *Catalpa ovata* stem bark on atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice // Ibid. – 2016. – V. 145, N 2. – P. 416–423.
7. Praktikum po farmakognozii. Uch. posobie / Pod obshch. red. V. N. Kovaleva. – Har'kov: Izd-vo NFaU, Zolotyie stranicy, 2003. – 512 s.
8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 1-she vid. – Kharkiv: RIREH, 2001. – 556 s.; Dop. 1. – 2004. – 520 s.
9. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». 1-she vyd. – Kharkiv: RIREH, 2001. – 556 s.
10. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Vyp. 2. Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e / MZ SRSR. 11-e izd., dop. – М.: Medicina, 1989. – 257 s.
11. Mykhailenko O., Gudžinskas Z., Kovalyov V. et al. Effect of ecological factors on the accumulation of phenolic compounds in *Iris* species from Latvia, Lithuania and Ukraine. // *Phytochemical Analysis*. – 2020. – V. 31 (1). – P. 58–69. <https://doi.org/10.1002/pca.2918>
12. Mykhailenko O., Kovalyov V., Kovalyov S. et al. Isoflavonoids from the rhizomes of *Iris hungarica* and antibacterial activity of the dry rhizomes extract // *Ars Pharmaceutica*. – 2017. – V. 58 (1). – P. 39–45. <https://doi.org/10.4321/S2340-98942017000100005>

Надійшла до редакції 26 лютого 2020 р.
Прийнято до друку 23 березня 2020 р.

О. В. Демешко (<https://orcid.org/0000-0002-3626-3633>),
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>),
В. В. Ковальов (<https://orcid.org/0000-0003-1603-2771>),
І. І. Батюченко (<https://orcid.org/0000-0001-7118-6509>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК ЛИСТЯ КАТАЛЬПИ БІГНОНІЄВИДНОЇ (*CATALPA BIGNONIOIDES* WALT.)

Ключові слова: катальпа бігніонієвидна, хроматографічний аналіз, спектрофотометрія, фенольні сполуки, гідроксикоричні кислоти, флавоноїди

А Н О Т А Ц І Я

Катальпа бігніонієвидна (*Catalpa bignonioides* Walt.) родини бігніонієвидні (*Bignoniaceae*) – дерево, яке походить із Північної Америки. Кора катальпи містить смоли, дубильні речовини. У листі знайдено монотерпенові глікозиди. Насіння катальпи містить до 30% елеостеаринової кислоти. З кори дерева роблять відвари, що слугують шлунковим засобом та чинять протигельмінтну дію. Відвар кори також виявляє бронхолітичну дію, застосовується у комплексному лікуванні онкологічних захворювань. Листя використовують для лікування шкірних захворювань. Настій плодів має протигерпетичні, гіпоглікемічні властивості.

Мета цієї роботи – дослідження біологічно активних сполук листя катальпи бігніонієвидної.

Об'єктом дослідження було листя катальпи бігніонієвидної, заготовлене влітку 2017 р. у м. Севастополь. Для визначення основних груп біологічно активних речовин листя катальпи бігніонієвидної використовували хімічні реакції ідентифікації та методи хроматографічного аналізу (хроматографічний папір Filtrak FN № 4, Munktell, Чехія). Хроматографування здійснювали у попередньо підібраних системах розчинників: н-бутанол–оцтова кислота–вода (БОВ) (4:1:2) – І напрямом та 15%-ва оцтова кислота – ІІ напрямом. Вміст суми фенольних сполук, гідроксикоричних кислот та флавоноїдів визначали спектрофотометричним методом.

На підставі виконаних реакцій та хроматографічного аналізу, за характерною флуоресценцією у фільтрованому УФ-світлі до та після оброблення хромогенними реактивами і величинами R_f у досліджуваній сировині встановлено наявність таких груп БАР: флавоноїдів, фенологлікозидів, гідроксикоричних кислот. За даними хроматографічного аналізу у сирто-водних витягах із листя виявлено не менше 9 речовин фенольної природи.

Вперше в листі катальпи бігніонієвидної встановлено наявність таких груп біологічно активних речовин: гідроксикоричних кислот, фенологлікозидів, флавоноїдів. Визначено кількісний вміст природних сполук у листі катальпи бігніонієвидної: суми фенольних сполук ($4,76 \pm 0,04\%$), гідроксикоричних кислот ($3,42 \pm 0,02\%$), флавоноїдів ($1,88 \pm 0,02\%$). Результати дослідження будуть використані під час розроблення проекту методів контролю якості на лікарську рослину сировину.

О. В. Демешко (<https://orcid.org/0000-0002-3626-3633>),
С. В. Романова (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>),
В. В. Ковалев (<https://orcid.org/0000-0003-1603-2771>),
І. І. Батюченко (<https://orcid.org/0000-0001-7118-6509>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ КАТАЛЬПЫ БИГНОНИЕВИДНОЙ (*CATALPA BIGNONIOIDES* WALT.)

Ключевые слова: катальпа бигнониевидная, хроматографический анализ, спектрофотометрия, фенольные соединения, гидроксикоричные кислоты, флавоноиды

А Н Н О Т А Ц И Я

Катальпа бигнониевидная (*Catalpa bignonioides* Walt.) семейства бигнониевидные (*Bignoniaceae*) – дерево родом из Северной Америки. Кора содержит смолы, дубильные вещества. В листьях найдены монотерпеновые гликозиды. Семена катальпы содержит до 30% элеостеариновой кислоты. Из коры дерева делают отвары, которые используют при желудочных заболеваниях, они оказывают противогельминтное действие. Отвар коры проявляет бронхолитическое действие, применяется в комплексном лечении онкологических заболеваний. Листья используют для лечения кожных заболеваний. Настой плодов обладает противогерпетическими и гипогликемическими свойствами.

Целью этой работы является исследование биологически активных соединений листьев катальпы бигнониевидной.

Объектом исследования были листья катальпы бигнониевидной, заготовленные летом в г. Севастополь в 2018 году. Для определения основных групп биологически активных веществ использовали качественные реакции и методы хроматографического анализа (хроматографическая бумага Filtrak FN

№ 4, Munktel, Чехия). Хроматографирование осуществляли в предварительно подобранных системах растворителей: н-бутанол–уксусная кислота–вода (БУВ) (4:1:2) – I направление и 15%-я уксусная кислота – II направление. Содержание суммы фенольных соединений, гидроксикоричных кислот и флавоноидов определяли спектрофотометрическим методом.

На основании проведенных реакций и данных хроматографического анализа, по характеру флуоресценции в фильтрованном УФ-свете до и после обработки хромогенными реактивами и величинами R_f в исследуемом сырье установлено наличие таких групп биологически активных веществ: флавоноидов, фенологликозидов, гидроксикоричных кислот. Согласно данным хроматографического анализа в спирто-водных вытяжках из листьев обнаружено не менее 9 веществ фенольной природы.

Впервые в листьях катальпы бигнониевидной определено наличие таких групп биологически активных веществ: гидроксикоричные кислоты, фенологликозиды, флавоноиды. Установлено количественное содержание природных соединений в листьях катальпы бигнониевидной: суммы фенольных соединений ($4,76 \pm 0,04\%$), гидроксикоричных кислот ($3,42 \pm 0,02\%$), флавоноидов ($1,88 \pm 0,02\%$). Результаты исследования будут использованы при разработке проекта методов контроля качества на лекарственное растительное сырье.

O. V. Demeshko (<https://orcid.org/0000-0002-3626-3633>),

S. V. Romanova (<https://orcid.org/0000-0002-9686-430X>),

V. V. Kovalyov (<https://orcid.org/0000-0003-1603-2771>),

I. I. Batiuchenko (<https://orcid.org/0000-0001-7118-6509>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

RESEARCH OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS OF CATALPA (*CATALPA BIGNONIOIDES* WALT.)

Key words: *Catalpa bignonioides*, chromatographic analysis, spectrophotometric method, phenolic compounds, flavonoids, hydroxycoric acids

ABSTRACT

Catalpa bignonioides Walt. (catalpa) the family *Bignoniaceae* – a tree, which originates from North America. Catalpa bark contains resins and tannins. Monoterpene glycosides were found in the leaf. Catalpa seeds contain up to 30% of eleostearic acid. Decoctions are made of the bark of the tree. They serve as a gastric agent and have an anthelmintic effect. Decoction of the bark exhibits bronchodilator action, is used in the complex treatment of cancer. The leaves are used to treat skin diseases. The infusion of fruits has anti-herpetic and hypoglycemic properties.

The aim of the work is to investigate biologically active compounds of the leaves of catalpa bignini.

The object of the study was the leaves of common catalpa harvested in the summer of 2018 in Sevastopol. Chemical identification reactions and methods of chromatographic analysis were used to determine the major groups of biologically active substances of the leaves of the catalpa (chromatographic paper Filtrak FN No. 4, Munktel, Czech Republic). Chromatography was performed in pre-selected solvent systems: n-butanol–acetic acid–water (BAW) (4:1:2) – I direction and 15% acetic acid – II direction. Identification reactions were performed with aqueous and aqueous-alcoholic extracts of catalpa leaves.

The qualitative composition of the phenolic compounds was investigated by paper chromatography. The content of the sum of phenolic compounds, hydroxycyclic acids and flavonoids was determined by the spectrophotometric method. Based on the held reactions and chromatographic analysis, by the characteristic fluorescence in the filtered UV light before and after treatment with chromogenic reagents and the values of R_f in the raw material the presence of the following groups of biologically active substances were determined: flavonoids, phenol glycosides, hydroxycoric acids. According to the chromatographic analysis, at least 9 substances of phenolic nature have been detected in the alcohol-aqueous extracts.

For the first time, the presence of the following groups of biologically active substances: hydroxycoric acids, phenologic glycosides, flavonoids was determined in the leaves of catalpa. Quantitative content of natural compounds in the leaves of common catalpa: the sum of phenolic compounds ($4,76 \pm 0,04\%$), of hydroxycoric acids ($3,42 \pm 0,02\%$), of flavonoids ($1,88 \pm 0,02\%$). The results of the study will be used in the development of the draft quality control methods for medicinal plant raw materials.

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

(Романова С. В.)

С. І. СТЕПАНОВА (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>), канд. фарм. наук, доцент,
В. В. БОЙНИК (<https://orcid.org/0000-0002-0993-020X>), канд. фарм. наук, доцент,
Т. М. ГОНТОВА (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>), д-р фарм. наук, проф.,
С. А. КОЗИРА (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>) канд. фарм. наук

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ УРЕЇДІВ У ПАГОНАХ КАРАГАНИ КУЩОВОЇ ТА КАРАГАНИ ДЕРЕВ'ЯНИСТОЇ

Ключові слова: карагана дерев'яниста (*Caragana arborescens* Lam.), карагана кущова (*Caragana frutex* (L.) C. Koch.), уреїди, алантоїн, кількісний вміст, спектрофотометрія

S. I. STEPANOVA (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),

V. V. BOYNIK (<https://orcid.org/0000-0002-0993-020X>),

T. M. GONTOVA (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

S. A. KOZYRA (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

DETERMINATION OF UREID CONTENT IN SHOOTS OF RUSSIAN PEA SHRUB AND SIBERIAN PEA TREE

Key words: siberian pea tree (*Caragana arborescens* Lam.), russian pea shrub (*Caragana frutex* (L.) C. Koch.), ureids, allantoin, quantitative content, spectrophotometry

Серед природних уреїдів найбільш відомий алантоїн (5-уреїдогідантоїн або 2,5-діоксоімідазолідин-4-іл сечовина), який трапляється в бактеріях, рослинах та тваринах. Алантоїн – продукт катаболізму пуринів у ссавців (крім приматів і людини) та личинок комах, він утворюється з сечової кислоти за участі ферменту уратоксидази (урикази). У багатьох риб та амфібій алантоїназа каталізує розщеплення імідазольного циклу алантоїну з утворенням алантоїнової кислоти, яка під дією ферменту алантоїкази гідролізується до гліоксилової кислоти та сечовини [1].

Алантоїн хоч і не синтезується в організмі приматів, але може розглядатися як фактор їх адаптації до зовнішнього середовища. Він виявляє антиоксидантні властивості, зв'язує вільні радикали. Підвищені концентрації алантоїну в людини виявляються за різних станів, що супроводжуються розвитком вільнорадикальних процесів. Алантоїн може утворюватися з сечової кислоти під дією вільних радикалів і тому слугувати інформативним біомаркером окисного стресу. Встановлено, що алантоїн накопичується у плаценті та його рівень у крові жінок під час вагітності збільшується втричі. Висловлено припущення, що в печінці плода відбувається активація урикази через здатність ембріональних тканин до відновлення метаболічних шляхів, втрачених у процесі еволюції. Алантоїн може сприяти підвищенню життєздатності ембріона завдяки анаболічним та антиоксидантним властивостям, окрім того, він чинить антимуtagenну дію [2].

За даними ВООЗ, алантоїн включено до місцевих в'яжучих та протизапальних препаратів. Здатність алантоїну до стимулювання проліферації в умовах ушкоджень епітелію, а також регенерації сполучної тканини поряд із протизапальними властивостями зумовлює його використання у багатьох косметичних та лікувальних дерматологічних засобах. Його також застосовують при гастродуоденальних виразках та хронічному гастриті. Водночас, важливо, що в умовах активації пухлинного росту алантоїн рослинного походження блокує теломерази і індукуює апоптоз. В експерименті показано, що алантоїн, виділений із насіння портулака городнього (*Portulaca oleracea* L.), за виразністю аналгетичної дії не поступається кислоті ацетилсаліцилової у діапазоні доз 5–80 мг/кг доочеревино [1, 3, 4, 5, 6].

© Колектив авторів, 2020

Алантаїн міститься у багатьох рослинах: живокіст лікарський (*Symphytum officinale* L.), соя щетиниста (*Glycine hispida* (Moench) Maxim), люцерна посівна (*Medicago sativa* L.), портулак городній (*Portulaca oleracea* L.) та ін. [3, 7, 8].

У представників родини бобові алантаїн є транспортною формою азоту, також відома його роль в адаптації рослин до стрес-факторів. Рослини роду Карагана (*Caragana*) родини Бобові (*Fabaceae*) за рахунок азотфіксувальних бактерій родів *Mesorhizobium* та *Phyllobacterium* отримують азот із ґрунту, перетворюють його в транспортні форми – алантаїн та алантаїнову кислоту, які рухаються в надземну частину рослини [3, 4, 9, 10].

Найпоширенішим дикорослим видом роду карагана є карагана кущова – *Caragana frutex* (L.) С. Koch., яка росте по всій території України. Карагану дерев'янисту – *Caragana arborescens* Lam. широко культивують як декоративну та підліскову рослину [11].

Раніше, за допомогою тонкошарової хроматографії, було вивчено якісний склад уреїдів надземних органів карагани кущової та карагани дерев'янистої. У карагані дерев'янистій виявлено 5 речовин, а в карагані кущовій – 4 речовини уреїдної природи, дві з яких – алантаїн та алантаїнова кислота було ідентифіковано та виділено в індивідуальному стані. У карагані кущовій серед уреїдів у кількісному відношенні привалює алантаїнова кислота, а у карагані дерев'янистій – алантаїн [11].

Для оцінки можливості використання рослин роду карагана як джерела уреїдів необхідно визначити їх кількісний вміст у сировині. Кількісний вміст уреїдів у пагонах карагани дерев'янистої та карагани кущової не визначався.

У літературі описано різноманітні методи кількісного визначення уреїдів у рослинній сировині в перерахунку на алантаїн, а саме: високоефективна рідинна хроматографія, високоефективний капілярний електрофорез, денситометрія та спектрофотометрія [3, 7, 12, 13]. Спектрофотометричний метод має переваги завдяки простоті, порівняно низькій вартості. Тому саме цей метод було використано у наших дослідженнях.

Мета роботи – визначення вмісту уреїдів у пагонах карагани кущової (*Cormus Caraganae fruticis*) і карагани дерев'янистої (*Cormus Caraganae arborescentis*) методом спектрофотометрії.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктами дослідження слугували пагони карагани кущової та карагани дерев'янистої, які заготовляли на початку квітнення рослин у травні 2019 р. в місті Харкові.

Вміст уреїдів визначали методом спектрофотометрії, що базується на реакції хімічного розщеплення алантаїну до гліоксилової кислоти з подальшим утворенням її забарвленого фенілгідразону, який мав максимум поглинання при 530 нм [13].

Хімізм перетворення алантаїну у фенілгідразон гліоксилової кислоти наведено на рис. 1.

Методика дослідження. У колбу ємністю 200,0 мл вносили 1,0 г подрібненої сировини та додавали 100,0 мл води Р. Екстрагували на киплячій водяній бані зі зворотним холодильником 30 хв, витяг охолоджували і фільтрували. 1 мл витягу вміщували в мірну колбу на 50,0 мл, додавали 2,0 мл води Р та 1,0 мл 0,5%-го розчину натрій гідроксиду та нагрівали в гарячій воді 7 хв, потім охолоджували. До суміші додавали 2,5 мл 0,5 Н розчину кислоти хлоридної, 1,0 мл 0,33%-го розчину фенілгідразин хлориду. Суміш перемішували, нагрівали 2 хв у гарячій воді, охолоджували і переносили у кристалізатор із льодом на 30 хв (до замерзання). Потім

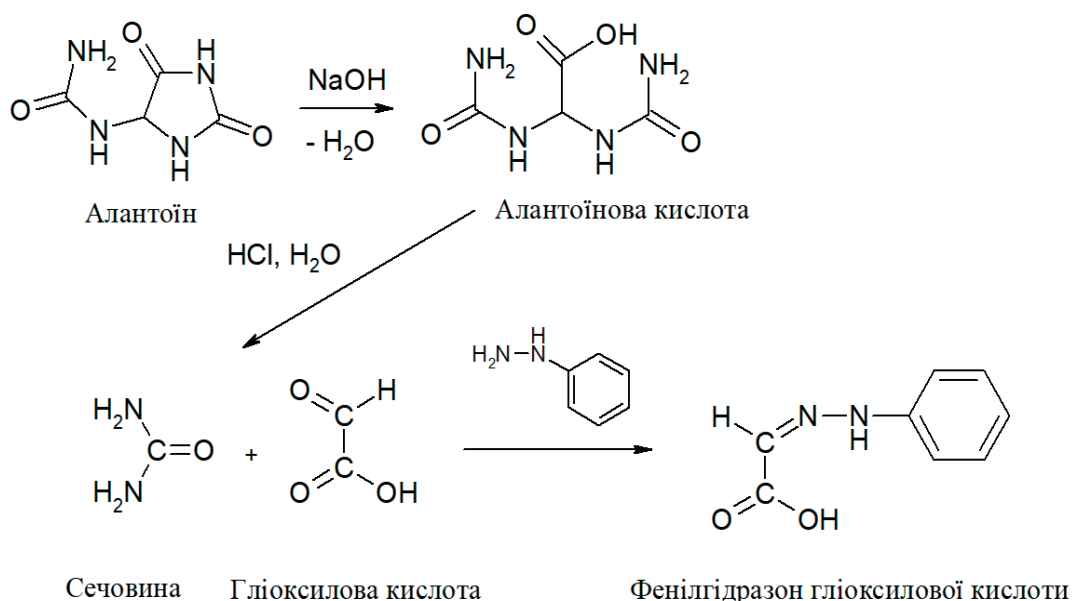


Рис. 1. Хімізм перетворення алантоїну у фенілгідрозон гліоксилової кислоти

додавали 3,0 мл охолодженої кислоти хлоридної концентрованої і 1,0 мл 1,67%-го розчину калій феріціаніду. Суміш струшували 30 хв та доводили до мітки водою Р. Оптичну густину одержаних розчинів вимірювали за допомогою спектрофотометра «Evolution 60S» (США) у кюветі з шаром завтовшки 10 мм, довжина хвилі 530 нм (розчин порівняння – вода Р).

Розрахунок вмісту уреїдів у пагонах карагани кущової та карагани дерев'янистої у перерахунку на алантоїн та абсолютно суху сировину обчислювали за формулою:

$$X = \frac{C \cdot 100 \cdot 50 \cdot 100}{m \cdot (100 - w)},$$

де C – концентрація алантоїну за калібрувальним графіком;

m – наважка сировини, г;

w – втрата в масі під час висушування, %.

Приготування розчинів стандартного зразка алантоїну для побудови калібрувального графіка. 5,0 мг (точна наважка) алантоїну, вміщують в колбу ємністю 50,0 мл і доводять до мітки водою Р. У мірні колби на 3,0 мл відміряли 0,5 мл, 1,0 мл, 1,5 мл, 2,0 мл та 2,5 мл, 3,0 мл отриманого розчину та доводили до мітки водою Р. Оптичну густину отриманих розчинів вимірювали за методикою, яка наведена вище.

Результати дослідження та обговорення

Із використанням методу спектрофотометрії було визначено вміст уреїдів у досліджуваних об'єктах. Для розрахунку використовували калібрувальний графік, побудований за результатами залежності оптичної густини розчинів зразка алантоїну від їхньої концентрації (рис. 2).

У результаті проведених досліджень було встановлено, що вміст уреїдів, у перерахунку на алантоїн та абсолютно суху сировину, у пагонах карагани кущової дещо нижчий, ніж у пагонах карагани дерев'янистої і становить $0,34 \pm 0,03\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$ відповідно. Метрологічні характеристики визначення уреїдів у досліджуваних об'єктах наведено в таблиці.

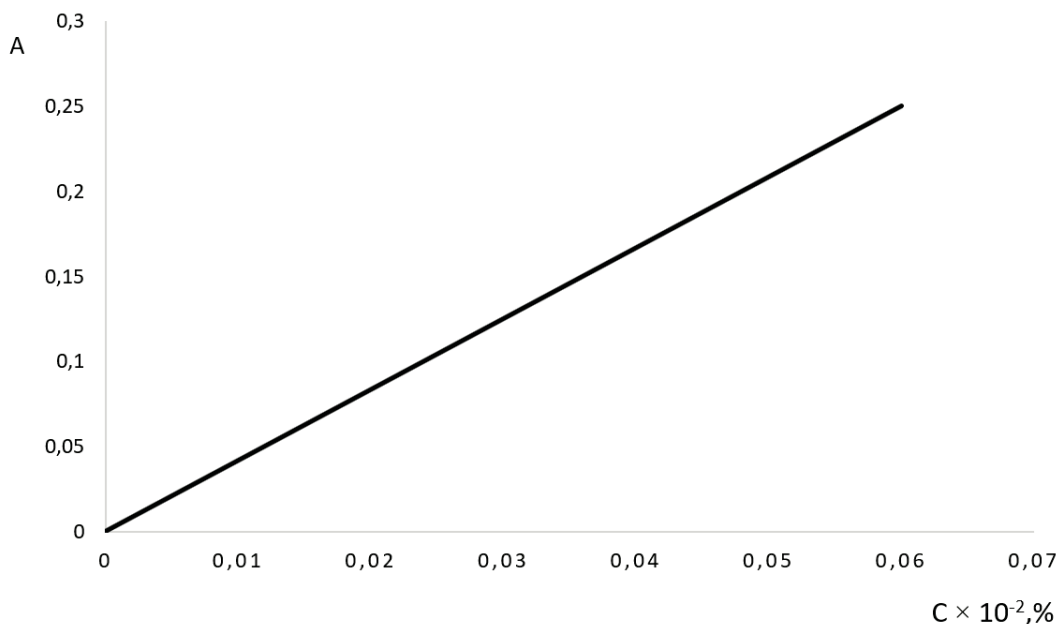


Рис. 2. Калібрувальний графік залежності оптичної густини розчинів зразка алантоїну від його концентрації

Т а б л и ц я

Метрологічні характеристики визначення уреїдів у пагонах карагани кущової та карагани дерев'янистої

Об'єкт дослідження	<i>m</i>	<i>n</i>	X_i	X_{cp}	S^2	S_{cp}	<i>P</i>	$t_{(P, n)}$	Довірчий інтервал	$\varepsilon, \%$
Пагони карагани кущової	5	4	0,32	0,34	0,00032	0,008	95	2,78	0,34 ± 0,03	6,57
			0,32							
			0,34							
			0,35							
			0,36							
Пагони карагани дерев'янистої	5	4	0,39	0,41	0,00033	0,008	95	2,78	0,41 ± 0,02	5,46
			0,41							
			0,41							
			0,42							
			0,44							

В и с н о в к и

1. Визначено вміст уреїдів у пагонах карагани кущової та карагани дерев'янистої, у перерахунку на алантоїн, що становить 0,34% та 0,41% відповідно.

2. Квітучі пагони цих рослин можуть бути використані як лікарська рослинна сировина для створення лікувально-профілактичних дерматологічних та противиразкових засобів із репаративною, протизапальною та в'язучою дією.

Список використаної літератури

1. Allantoin // Open chemistry database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/allantoin#section=Top>
2. Шкурят Т. П. Забытая молекула, или новый витамин G // Научная мысль Кавказа. – 2010. – № 3. – С. 25–28.
3. Poongothai G., Shubashini K. Sripathi Quantitative analysis of allantoin in leaves, stem and roots of by RP-HPLC *Pisonia grandis* // Inter. J. Current Res. – 2013. – V. 5, N 08. – P. 2105–2108.
4. Тамахина А. Я., Акхубекова А. А., Иттиев А. Б. Динамика накопления аллантиина в подземной фитомассе видов семейства *Boraginaceae* и его роль в адаптации растений к неблагоприятным экологическим факторам // Юг России: экология, развитие. – 2019. – Т. 14, № 1. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2019-1-126-136>
5. Local anaesthetic, astringent and anti-inflammatory medicine // ISDB WHO Single Medicines Review. URL: http://archives.who.int/eml/expcom/expcom14/local_anaesthetic/1_ISDB_WHO_antihaemorr.pdf
6. Wang H.-Z., Wang C.-J. Isolation, characterization and analgesic activity of natural allantoin from *Portulaca oleracea* seed // Mod. Chem. Appl. – 2018. – V. 8, N 1. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000249>
7. Kimel K., Zienkiewicz M., Sparzak-Stefanowska B. et al. TLC-densitometric analysis of allantoin in *Symphytum officinale* L. roots // Acta Pharm. – 2020. – V. 70, N 1. – P. 101–110. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0014>
8. Wang H.-Z., Wang C.-J. Isolation, characterization and analgesic activity of natural allantoin from *Portulaca oleracea* seed // Korean J. Crop Sci. – V. 52, N 4. – P. 453–457.
9. Baymiev An. Kh., Ptitsyn K. G., Baimiev Al. Kh. Influence of the introduction of *Caragana arborescens* on the composition of its rootnodule bacteria // Microbiol. – 2010. – V. 79, N 1. – P. 115–120. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1134/S0026261710010157.pdf>
10. Baral B., Teixeira da Silva J. A., Izaguirre-Mayoral M. L. Early signaling, synthesis, transport and metabolism of ureides // J. Plant Physiol. – 2016. – V. 193. – P. 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2016.01.013>
11. Бойнік В. В., Ускова С. І. Порівняльний аналіз азотовмісних сполук (уреїдів) в надземних органах рослин роду Карагана флори України // Вісн. фармації. – 1994. – № 3–4. – С. 137–141.
12. Goos R. J., Abdraitova N., Johnson B. E. Method for Determination of Ureides in Soybean Tissues // Communications in Soil Science and Plant Analysis. 2015. – V. 46, N 4. – P. 424–429. <https://doi.org/10.1080/00103624.2014.981276>
13. Прокопенко Т. С. Дослідження біологічно активних речовин рослин роду живокіст. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 15.00.05 / НАН України, Держ. наук. центр лікар. засобів. – Харків, 1996. – 23 с.

References

1. Allantoin // Open chemistry database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/allantoin#section=Top>
2. Shkurat T. P. Zabytaia molekula, ili novyi vitamin G // Nauchnaia mysl Kavkaza. – 2010. – № 3. – S. 25–28.
3. Poongothai G., Shubashini K. Sripathi Quantitative analysis of allantoin in leaves, stem and roots of by RP-HPLC *Pisonia grandis* // Inter. J. Current Res. – 2013. – V. 5, N 08. – P. 2105–2108.
4. Tamakhina A. Ya., Akhkubekova A. A., Ittiev A. B. Dinamika nakopleniia allantoina v podzemnoi fitomassie vidov semeistva *Boraginaceae* i yego rol v adaptatsii rastenii k neblagopriiatnym ekologicheskim faktoram // Yug Rossii: ekologiya, razvitiie. – 2019. – T. 14, № 1. <https://doi.org/10.18470/1992-1098-2019-1-126-136>
5. Local anaesthetic, astringent and anti-inflammatory medicine // ISDB WHO Single Medicines Review. URL: http://archives.who.int/eml/expcom/expcom14/local_anaesthetic/1_ISDB_WHO_antihaemorr.pdf
6. Wang H.-Z., Wang C.-J. Isolation, characterization and analgesic activity of natural allantoin from *Portulaca oleracea* seed // Mod. Chem. Appl. – 2018. – V. 8, N 1. <https://doi.org/10.4172/2329-6798.1000249>
7. Kimel K., Zienkiewicz M., Sparzak-Stefanowska B. et al. TLC-densitometric analysis of allantoin in *Symphytum officinale* L. roots // Acta Pharm. – 2020. – V. 70, N 1. – P. 101–110. <https://doi.org/10.2478/acph-2020-0014>
8. Wang H.-Z., Wang C.-J. Isolation, characterization and analgesic activity of natural allantoin from *Portulaca oleracea* seed // Korean J. Crop Sci. – V. 52, N 4. – P. 453–457.
9. Baymiev An. Kh., Ptitsyn K. G., Baimiev Al. Kh. Influence of the introduction of *Caragana arborescens* on the composition of its rootnodule bacteria // Microbiol. – 2010. – V. 79, N 1. – P. 115–120. URL: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1134/S0026261710010157.pdf>
10. Baral B., Teixeira da Silva J. A., Izaguirre-Mayoral M. L. Early signaling, synthesis, transport and metabolism of ureides // J. Plant Physiol. – 2016. – V. 193. – P. 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2016.01.013>

11. Boinik V. V., Uskova S. I. Porivnialnyi analiz azotovmisnykh spoluk (ureidiv) v nadzemnykh organakh roslyn rodu Karagana flory Ukrainy // Visn. farmatsii. – 1994. – № 3–4. – S. 137–141.
12. Goos R. J., Abdraymova N., Johnson B. E. Method for Determination of Ureides in Soybean Tissues // Communications in Soil Science and Plant Analysis. 2015. – V. 46, N 4. – P. 424–429. <https://doi.org/10.1080/00103624.2014.981276>
13. Prokopenko T. S. Doslidzhennia biologichno aktivnykh rachovyn roslyn radu zhyvokist. Avtoref. dys. ... kand. pharm. nauk: 15.00.05 / NAN Ukrainy, Derzh. nauk. tsentr likar. zasobiv. – Kharkiv, 1996. – 23 s.

Надійшла до редакції 3 березня 2020 р.

Прийнято до друку 23 березня 2020 р.

С. І. Степанова (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),

В. В. Бойнік (<https://orcid.org/0000-0002-0993-020X>),

Т. М. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),

С. А. Козира (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ УРЕЇДІВ У ПАГОНАХ КАРАГАНИ КУЩОВОЇ ТА КАРАГАНИ ДЕРЕВ'ЯНИСТОЇ

Ключові слова: карагана дерев'яниста (*Caragana arborescens* Lam.), карагана кущова (*Caragana frutex* (L.) С. Koch.), уреїди, алантоїн, кількісний вміст, спектрофотометрія

А Н О Т А Ц І Я

Серед природних уреїдів найбільш відомий алантоїн (5-уреїдогідантоїн або 2,5-діоксоімідазолідин-4-іл сечовина), який трапляється у різноманітних організмах: бактеріях, рослинах та тваринах. Алантоїн – продукт катаболізму пуринів у ссавців (окрім приматів і людини) та личинок комах. Він міститься у багатьох рослинах: живокіст лікарський (*Symphytum officinale* L.), соя щетиниста (*Glycine hispida* (Moench) Maxim), люцерна посівна (*Medicago sativa* L.), портулак городній (*Portulaca oleracea* L.).

Алантоїн має репаративну, протимікробну, в'язучу та протизапальну дію, що робить його компонентом багатьох косметичних та лікувальних дерматологічних засобів. Його також застосовують при гастродуоденальних виразках та хронічному гастриті. У представників родини Бобові алантоїн є транспортною формою азоту, також відома його роль в адаптації рослин до стрес-факторів.

Рослини роду Карагана (*Caragana*) родини Бобові (*Fabaceae*) за рахунок азотфіксувальних бактерій отримують азот із ґрунту, перетворюють його в транспортні форми – алантоїн та алантоїнову кислоту. Раніше ці речовини було виділено та ідентифіковано з надземних частин карагани кущової (*Caragana frutex* (L.) С. Koch) та карагани дерев'янистої (*Caragana arborescens* Lam.), але кількісний вміст уреїдів у цих видах сировини ще не вивчали.

Мета роботи – визначення вмісту уреїдів у пагонах карагани кущової і карагани дерев'янистої методом спектрофотометрії.

Об'єктами дослідження були пагони карагани кущової та карагани дерев'янистої, заготовлені під час цвітіння у травні 2019 р. у м. Харкові. Вміст уреїдів визначали методом спектрофотометрії, що базується на реакції хімічного розщеплення алантоїну до гліоксилової кислоти з подальшим утворенням її забарвленого фенілгідразону, який має максимум поглинання за 530 нм.

У результаті дослідження було встановлено, що вміст уреїдів, у перерахунку на алантоїн та абсолютно сухої сировини, в пагонах карагани кущової дещо нижчий, ніж у пагонах карагани дерев'янистої і становить $0,34 \pm 0,03\%$ та $0,41 \pm 0,02\%$ відповідно.

Визначено вміст уреїдів у пагонах карагани кущової та карагани дерев'янистої. Квітучі пагони цих рослин можуть бути використані як лікарська рослинна сировина для створення лікувально-профілактичних дерматологічних та противиразкових засобів із репаративною, протизапальною та в'язучою дією.

С. И. Степанова (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
В. В. Бойник (<https://orcid.org/0000-0002-0993-020X>),
Т. М. Гонтова (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
С. А. Козира (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ УРЕИДОВ В ПОБЕГАХ КАРАГАНЫ КУСТАРНИКОВОЙ И КАРАГАНЫ ДРЕВОВИДНОЙ

Ключевые слова: карагана древовидная (*Caragana arborescens* Lam.), карагана кустарниковая (*Caragana frutex* (L.) С. Koch.), уреиды, аллантиин, количественное содержание, спектрофотометрия

АННОТАЦИЯ

Среди природных уреидов наиболее известен аллантиин (5-уреидогидантоин или 2,5-диоксоимидазолидин-4-ил мочевины), который встречается в различных организмах: бактериях, растениях и животных. Аллантиин – продукт катаболизма пуринов у млекопитающих (кроме приматов и человека) и личинок насекомых. Он содержится во многих растениях: окопник лекарственный (*Symphytum officinale* L.), соя щетинистая (*Glycine hispida* (Moench) Maxim), люцерна посевная (*Medicago sativa* L.), портулак огородный (*Portulaca oleracea* L.).

Аллантиин обладает репаративным и противовоспалительным действием, что делает его компонентом многих косметических и лечебных дерматологических средств. Его также применяют при гастродуоденальных язвах и хроническом гастрите. У представителей семейства Бобовые аллантиин является транспортной формой азота, также известная его роль в адаптации растений к стресс-факторам.

Растения рода Карагана (*Caragana*) семейства Бобовые (*Fabaceae*) за счет азотфиксирующих бактерий получают азот из почвы, превращают его в транспортные формы – аллантиин и аллантииновую кислоту. Ранее эти вещества были выделены и идентифицированы из надземных частей караганы кустарниковой (*Caragana frutex* (L.) С. Koch) и караганы древовидной (*Caragana arborescens* Lam.), но количественное содержание уреидов в этих видах сырья еще не изучали.

Цель работы – определение содержания уреидов в побегах караганы кустарниковой и караганы древовидной методом спектрофотометрии.

Объектами исследования были побеги караганы кустарниковой и караганы древовидной, заготовленные во время цветения в мае 2019 г. в г. Харькове. Содержание уреидов определяли методом спектрофотометрии, основанном на реакции химического расщепления аллантиина до глиоксиловой кислоты с последующим образованием её окрашенного фенилгидразона, который имеет максимум поглощения при 530 нм.

В результате исследования было установлено, что содержание уреидов, в пересчете на аллантиин, в побегах караганы кустарниковой несколько ниже, чем в побегах караганы древовидной и составляет $0,34 \pm 0,03\%$ и $0,41 \pm 0,02\%$ соответственно.

Определено содержание уреидов в побегах караганы кустарниковой и караганы древовидной. Цветущие побеги этих растений могут быть использованы как лекарственное растительное сырье для создания лечебно-профилактических дерматологических и противоязвенных средств с репаративным, противовоспалительным и вяжущим действием.

S. I. Stepanova (<https://orcid.org/0000-0003-0517-3827>),
V. V. Boynik (<https://orcid.org/0000-0002-0993-020X>),
T. M. Gontova (<https://orcid.org/0000-0003-3941-9127>),
S. A. Kozyra (<https://orcid.org/0000-0002-7104-4372>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

DETERMINATION OF UREID CONTENT IN SHOOTS OF RUSSIAN PEA SHRUB AND SIBERIAN PEA TREE

Key words: siberian pea tree (*Caragana arborescens* Lam.), russian pea shrub (*Caragana frutex* (L.) С. Koch.), ureids, allantoin, quantitative content, spectrophotometry

ABSTRACT

Among natural ureides, allantoin (5-ureidohydantoin or 2,5-dioxoimidazolidin-4-yl urea) is the most famous compound which have been found in various organisms: bacteria, plants, and animals. Allantoin is a product of purine catabolism in mammals (except for primates and humans) and insect larvae. It is found in many plants: comfrey (*Symphytum officinale* L.), soybean (*Glycine hispida* (Moench) Maxim), alfalfa (*Medicago sativa* L.), purslane (*Portulaca oleracea* L.).

Allantoin has a reparative, antimicrobial, and anti-inflammatory effect, that substantiate its use in the composition of numerous cosmetic and therapeutic dermatological agents. It can be used also used for the

treatment of gastroduodenal ulcers and chronic gastritis. In most species of the legume family allantoin is a transport form of nitrogen, besides, its role in the adaptation of plants to stress factors is known.

The plants of the genus *Caragana* (*Caragana*) of the legume family (*Fabaceae*), due to nitrogen-fixing bacteria, receive nitrogen from the soil and convert it into transport forms, namely allantoin and allantoic acid. These substances were previously isolated from the shoots of russian pea shrub (*Caragana frutex* (L.) C. Koch) and siberian pea tree (*Caragana arborescens* Lam.) and identified, but the quantitative content of ureids in these raw materials has not been studied.

The aim of the work was to determine the content of ureides in the shoots of russian pea shrub tree and siberian pea tree.

The objects of study were shoots of russian pea shrub tree and siberian pea tree harvested in Kharkov in May 2019 (during flowering period). The total ureide content was determined by spectrophotometric method based on the reaction of chemical decomposition of allantoin to glyoxylic acid with subsequent formation of coloured phenylhydrazone, which had absorption maximum at 530 nm.

The study results have shown that the content of ureides (expressed as allantoin) is slightly lower in the shoots of russian pea shrub than in the shoots of siberian pea tree and equals $0.34 \pm 0.03\%$ and $0.41 \pm 0.02\%$ respectively.

The content of total ureids in the shoots of russian pea shrub and siberian pea tree was determined. The flowering shoots of these plants can be used as herbal raw material for the development of therapeutic and prophylactic dermatological and antiulcer drugs possessing reparative, anti-inflammatory, and astringent effects.

*Електронна адреса для листування з авторами: nutriciologiastepanova@gmail.com
(Степанова С. І.)*

К. О. ХОХЛОВА (<https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>), канд. фарм. наук, доцент,
Л. І. ВИШНЕВСЬКА (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>), д-р фарм. наук, проф.,
О. А. ЗДОРИК (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>), д-р фарм. наук, доцент,
Л. А. КОВПАК (<https://orcid.org/0000-0002-4914-2670>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ПРОФІЛЕЙ ФЛАВОНОЇДІВ І ГІДРОКСИКОРИЧНИХ КИСЛОТ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДИНИ *LAMIACEAE*, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: високоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), *Lamiaceae*, ідентифікація, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти

К. О. KHOHLLOVA (<https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>),

L. I. VYSHNEVSKA (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),

O. A. ZDORYK (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>),

L. A. KOVPAK (<https://orcid.org/0000-0002-4914-2670>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARISON OF CHROMATOGRAPHIC PROFILES OF FLAVONOIDS AND HYDROXYCINNAMIC ACIDS OF SOME SPECIES FROM *LAMIACEAE* GENUS ON UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Key words: high-performance thin-layer chromatography (HPTLC), *Lamiaceae*, identification, flavonoids, hydroxycinnamic acids

Рослини родини *Lamiaceae*, що включають понад 230 родів і 7 000 видів, широко розповсюджені в усьому світі. Їх застосовують у фармації, парфумерії, нутрицевтиці, харчуванні [1, 2]. В Україні рослини родини *Lamiaceae* є традиційними засобами народної та наукової медицини [3, 4]. На фармацевтичному ринку представлені як лікарська рослинна сировина (ЛРС) (фасована у пакки та у фільтр-пакетах); харчові продукти (фіточаї у пачках чи фільтр-пакетах); входять до складу моно- і багатокомпонентних препаратів для орального застосування (оральні розчини, настойки, сиропи); а також ефірні олії та ін. [5].

Багато представників родини є фармакопейними, а монографії на ЛРС включено до фармакопей світу і міжнародних компендіумів високоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) [6–13], зокрема і Державну фармакопею України (ДФУ) [14]. Так, у ДФУ 2.0 та перші 3 доповнення ДФУ 2.1-2.3 було включено близько 30 монографій на ЛРС чи лікарські рослинні препарати рослин видів *Lamiaceae*. При ідентифікації за методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) [14] для рослин роду *Lamiaceae* переважно визначають хроматографічний профіль і маркерні речовини ефірних олій (монографії на лаванди вузьколистої квітки, лавандову олію, лаванди широколистої олію, материнки звичайної траву, меліси лікарської листя, м'яти перцевої листя, м'яти перцевої олію, м'ятну олію частково дементалізовану, розмаринову олію, розмарину листя, чебрецю повзучого траву, чебрецеву олію, тимольний тип, шавлії лікарської листя, шавлії настойку, шавлії трилопатевої листя, шавлії лавандолистої олію), флавоноїдних сполук і гідроксикоричних кислот (монографії на м'яточника чорного траву, ортосифону тичинкового листя, розмарину листя, чебрецю звичайного траву, меліси листя екстракт сухий, м'яти перцевої листя екстракт сухий), а також іридоїдів (монографії на вітексу священного плоди, собачої кропиви траву), іридоїдів і флавоноїдів (монографія на собачої кропиви траву^N; собачої кропиви настойку^N), дитерпенів (монографія на шандри звичайної траву), фенольних сполук і дитерпенів (монографія на шавлії червонокореневищної корені та кореневища).

© Колектив авторів, 2020

В останніх дослідженнях European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) було з'ясовано, що методики визначення ефірних олій м'яти перцевої листя, чебрецю звичайного і чебрецю повзучого трави методом ТШХ можуть давати фальспозитивні результати, для цієї ЛРС вони були замінені на більш специфічні та відтворювані – визначення флавоноїдів методом ВЕТШХ [7, 8]. Методики ідентифікації ТШХ/ВЕТШХ флавоноїдних сполук наведено також у монографіях на розмарин лікарський і васильок тонкоцвітний [9–11], чебрець повзучий і шавлію лікарську [12]. Окрім цього, розроблено низку методик ідентифікації і денситометричного визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот методами ТШХ/ВЕТШХ в інших рослинах роду [15–21]. Слід зазначити, що наведені умови хроматографування для визначення флавоноїдного профілю ЛРС *Lamiaceae* і у фармакопейних монографіях, і у наукових джерелах є різними, а хроматографічний профіль вітчизняної ЛРС, з огляду на мінливість складу залежно від кліматичних умов зростання/регіону, може відрізнятися і не проходити встановлені критерії прийнятності [22]. У фармакопейному аналізі світу для визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот методом ТШХ/ВЕТШХ у ЛРС родини *Lamiaceae* застосовують стаціонарні фази з різним розміром частинок – ТШХ (5–40 мкм)/ВЕТШХ (2–10 мкм); рухомі фази – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р із різним співвідношенням розчинників (8:1:1), (15:1:1), (75:15:15) і різного складу – етилацетат Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р, кислота оцтова Р (68:18:7:7) та ін. Окрім цього, відрізняються умови підготовки проби (метод і тривалість екстракції – екстракція зі зворотним холодильником, екстракція ультразвуком, струшування та ін.; екстрагент/розчинник – метанол, суміші метанолу і води, етанолу і води); використовувані стандартні зразки – кислота розмаринова, кислота кавова, лютеолін-7-глікозид, рутин, неоріцитрин, еріоцитрин, стандартизовані фармакопейні екстракти; умови виявлення (методи дериватизації – ручне та автоматичне оприскування, занурення); реагенти та їх приготування – розчини аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти та макроголу, алюмінію хлориду; виявлення за різних умов – за різних довжин хвиль до та після дериватизації) та ін. [6–14]. Застосовують різні підходи до оцінки результатів аналізу ТШХ/ВЕТШХ [6, 11].

Отже, визначення хроматографічних профілів флавоноїдних сполук ЛРС *Lamiaceae* флори України в уніфікованих умовах є важливим для міжнародної гармонізації умов до стандартизації і оптимізації застосовуваних методик і представляє науковий і практичний інтерес.

Завданням нашої роботи був вибір уніфікованих хроматографічних умов ВЕТШХ для визначення хроматографічних профілів флавоноїдів і гідроксикоричних кислот ЛРС деяких видів родини *Lamiaceae* флори України, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку: шавлії лікарської трави (*Salvia officinalis* L.), чебрецю повзучого трави (*Thymus serpyllum* L.), чебрецю звичайного трави (*Thymus vulgaris* L.), материнки звичайної трави (*Origanum vulgare* L.), розмарину звичайного листя (*Rosmarinus officinalis* L.), ортосифону тичинкового листя (*Orthosiphon stamineus* Benth.), м'яти перцевої листя (*Mentha × piperita* L.), лаванди вузьколистої листя (*Lavandula angustifolia* Mill.), лофанту анісового трави (*Agastache foeniculum* Kuntze), меліси лікарської листя (*Melissa officinalis* L.), гісопу лікарського трави (*Hyssopus officinalis* L.), шандри звичайної трави (*Marrubium vulgare* L.), собачої кропиви трави (*Leonurus cardiaca* L.) і порівняння їх хроматографічних відбитків.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження було здійснено методом ВЕТШХ в автоматичній системі виробництва SAMAG, Швейцарія, на базі лабораторії SAMAG, Мутенц, Швейцарія, і лабораторії Навчально-наукового тренінгового центру хіміко-технологічних досліджень

Навчально-наукового інституту прикладної фармації (ННТЦХТД ННПФ) НФаУ, Харків, Україна. Під час виконання експериментальних досліджень використовували таке обладнання: Analytical Balance MS 205 DU, Mettler-Toledo; Orbital Shaking Platform POS-300, Grand-Bio; Centrifuge EBA21, Hettich; Automatic TLC Sampler 4, CAMAG; Automatic Development Chamber ADC 2, CAMAG; Derivatizer, CAMAG; Chromatogram Immersion Device III, CAMAG; Visualizer, CAMAG. Результати обробляли у програмному забезпеченні VisionCats, CAMAG.

Як об'єкти дослідження використовували ЛРС родини *Lamiaceae*, представлену на фармацевтичному ринку України як ЛРС (пакування у пакки) чи дієтичні добавки (фіточаї у пакках чи фільтр-пакетах), яку було придбано у різних регіонах України, а саме: траву шавлії лікарської («Віола», Запоріжжя, сер.131019; ДД «Фітосвіт», Вінниця, сер. 09012019); траву чебрецю повзучого («Лікарські рослини», Харків, сер. 281019; «Ліктрави», Житомир, сер. 30919); траву чебрецю звичайного (ДД «Цілющі рецепти Карпат», м. Кропивницький, сер. 09082019); траву материнки звичайної (Харків, місце збору – Харківська обл., 2019; «Лікарські рослини», Харків, сер. 290719); листя розмарину звичайного (Харків, місце збору – Миколаївська обл.; ДД «Цілющі рецепти Карпат», м. Кропивницький, сер. 22042019); ортосифону тичинкового листя («Ліктрави», Житомир, сер. 10319; ДД «Еліксир», Вінниця, 2019); м'яти перцевої листя («Ліктрави», Житомир, сер. 61218); лаванди вузьколистої листя (Харків, місце збору – Миколаївська обл.); лофанту анісового трава (місце збору – Харківська обл., 2019; «Лечец», Харків, місце збору – Полтавська обл., 2019); меліси лікарської листя («Ліктрави», Житомир, сер. 30319; «Лечец», Харків, місце збору – Харківська обл., 2019); гісопу лікарського трава (місце збору – Харківська обл., 2019); шандри звичайної трава («Лечец», Харків, місце збору – Миколаївська обл., 2019); собачої кропиви трава («Лечец», Харків, місце збору – Миколаївська обл., 2019; ДД «Фітосвіт», Вінниця, сер. 06112017). У дослідження було включено зразки василька тонкоцвітного (*Ocimum tenuiflorum* L.) іноземного походження (Anchrom, сер. RHD-404 (India); Gaia Herbs, сер. 00016748). Як стандартні зразки (СЗ) використовували кислоту розмаринову (USP, Lot F0M076), рутин (USP, Lot H1I146), а також лютеолін (ДФУ, сер. 1), гіперозид (USP, сер. 33520F), кислоту хлорогенову (EDQM, A0290470). Для реагенту проявлення використовували: аміноетиловий ефір дифенілборної кислоти (Aldrich, сер. BCBR8658V), макрогол 400 (Sigma Aldrich, сер. MKBF9334V). Пластинки НРТLC Si 60 F254 (сер. 1.05642.0001, Merck).

Нижче наведено методику ВЕТШХ-визначення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот з уніфікованими умовами хроматографування для ЛРС родини *Lamiaceae*, обраними за результатами експерименту.

Методика

Випробовуваний розчин: 0,5 г здрібненої на порошок сировини струшують із 5 мл метанолу Р протягом 10 хв, центрифугують або фільтрують. Використовують надосадову рідину.

Розчини порівняння 1: 0,2 мг/мл СЗ кислоти розмаринової у метанолі Р, 0,5 мг/мл СЗ рутину у метанолі Р.

Розчин порівняння 2 (SST): 0,2 мг/мл СЗ кислоти розмаринової і СЗ лютеоліну у метанолі Р.

Стаціонарна фаза: НРТLC Si 60 F254 (Merck).

Рухома фаза: етилацетат Р, мурашина кислота безводна Р, вода Р (8:1:1).

Відстань для хроматографування: 70 мм (від нижнього краю пластинки).

Насичення: 20 хв із фільтрувальним папером.

Відносна вологість: 33%, насичений розчин $MgCl_2$.

Температура: 22 ± 5 °C.

Об'єм нанесення: по 4 мкл для випробовуваного розчину і розчинів порівняння.

Виявлення: перед дериватизацією – 254 нм (А), 366 нм (В), біле світло (С), після дериватизації – 366 нм (D), біле світло (Е).

Реагенти для дериватизації: реагент 1 – 5 мг/мл аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти в етилацетаті, реагент 2 – 50 мг/мл макрогону 400 в дихлорметані.

Використання (автоматичне оприскування). Нагрівають пластинку при 100 °С протягом 3 хв, після охолодження проводять автоматичне оприскування сумішшю реагентів 1 і 2 (1:1).

Використання (автоматичне занурення). Нагрівають пластинку при 100 °С протягом 3 хв, занурюють ще теплу пластинку у реагент 1, висушують протягом 2 хв; потім занурюють пластинку у реагент 2, висушують протягом 2 хв і фотографують пластинку.

Результати дослідження та обговорення

У нашій роботі для визначення і порівняння ЛРС роду *Lamiaceae* як стаціонарну фазу використовували пластинки НPTLC Si 60 F254. У результаті виконаних експериментальних досліджень було обрано рухому фазу 1: етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (8:1:1), що застосовується в монографії на розмарин лікарський листя ВЕТШХ Асоціації [13] і меліси лікарської листя DAC [23], запропоновану як альтернативну в компендіум USP DSC 2019 (non-USP method) [11]. Як речовини порівняння, відносно яких здійснювали опис результатів, було обрано рутин і кислоту розмаринову, що у цій рухомій фазі при стандартизованих умовах мають $R_F \approx 0,2$ і $R_F \approx 0,8$ відповідно (рис. 1). Саме в цьому діапазоні розділяється максимальна кількість речовин, що представляють інтерес/є специфічними для цієї групи рослин. Для порівняння, в рухомій фазі 2 – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (15:1:1) [6–14] кислота розмаринова має $R_F \approx 0,7$, а рутин розміщується близько до старту ($R_F \approx 0,05$), тобто частина характеристичних речовин багатьох ЛРС роду зміщена у нижню частину пластини; у рухомій фазі 3 – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (75:15:15) [12] і рухомій фазі 4 – етилацетат Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р, кислота оцтова Р (68:18:7:7) [8, 14] рутин і кислота розмаринова зміщені у верхню частину пластини, діапазон для розділення специфічних речовин роду є суттєво меншим порівняно з рухомою фазою 1 (рис. 1).

При підготовці проб ЛРС робили екстрагування методом автоматичного струшування протягом 10 хв, дані умови забезпечували відтворювані результати хроматографічних відбитків.

Для нівелювання впливу кліматичних і сезонних факторів на результати хроматографічного аналізу ВЕТШХ, використовували стандартизовані умови для нанесення зразків і їх розміщення на пластинці; проводили – прекондиціонування пластинки за відносної вологості 33% і температури 22 ± 5 °С і хроматографування у насиченій протягом 20 хв камері відповідно до загальних розділів 2.8.25. «Високоєфективна тонкошарова хроматографія» Європейської фармакопеї та ДФУ [6, 14] і <203> Процедура високоєфективної тонкошарової хроматографії для ідентифікації засобів рослинного походження Американської фармакопеї [11].

Дериватизацію здійснювали як методом автоматичного оприскування сумішшю реагентів 1 і 2, так і шляхом послідовного занурення у реагенти 1 і 2 відповідно (залежно від наявного обладнання, див. методика).

Виявлення виконували до дериватизації – при 254 нм, 366 нм, білому світлі; і після дериватизації – при 366 нм, білому світлі.

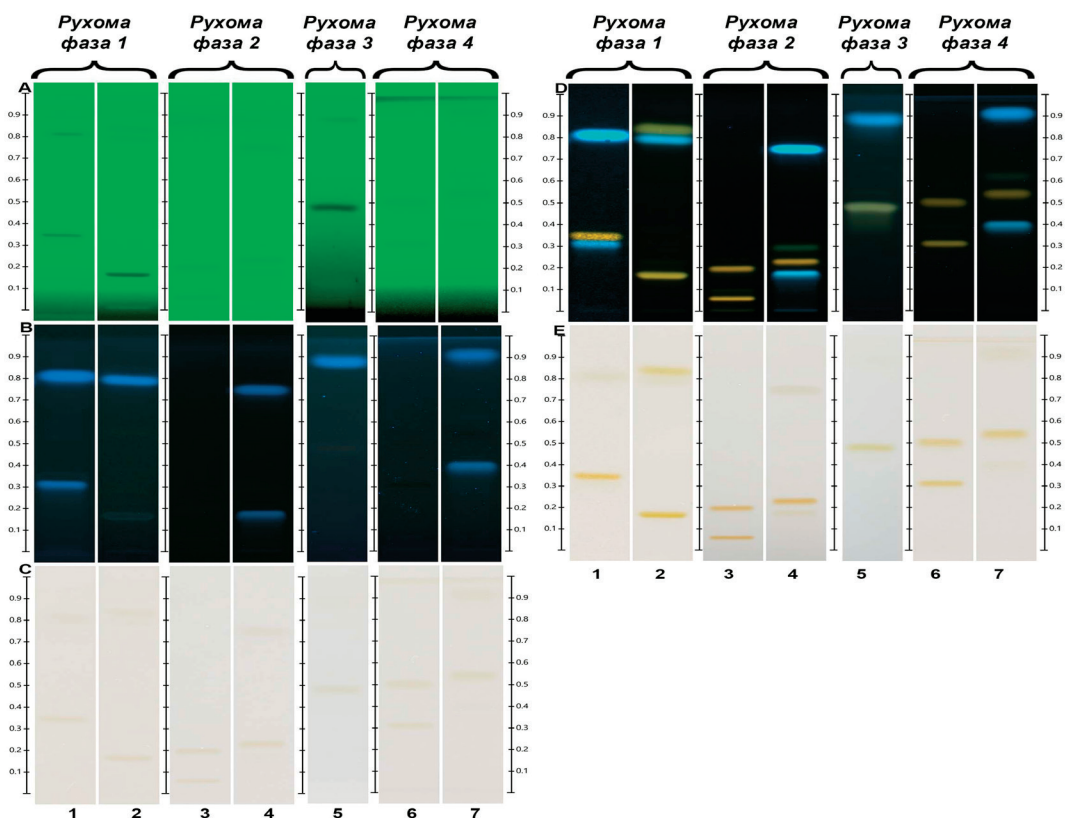


Рис. 1. Вибір рухомої фази і стандартних зразків:

рухома фаза 1 – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (8:1:1);
 рухома фаза 2 – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (15:1:1);
 рухома фаза 3 – етилацетат Р, кислота мурашина безводна Р, вода Р (75:15:15);
 рухома фаза 4 – етилацетат Р, вода Р, кислота мурашина безводна Р,
 кислота оцтова Р (68:18:7:7). Треки: 1 – кислота хлорогенова, гіперозид,
 кислота кавава; 2 – рутин, кислота розмаринова, лютеолін; 3, 6 – рутин, гіперозид;
 4, 7 – кислота хлорогенова, кверцетин, вітексин, кислота кавава; 5 – рутин, кислота
 розмаринова. Виявлення: при 254 нм (А), 366 нм (В), білому світлі (С) перед
 дериватизацією; і 366 нм (D), білому світлі (E) після дериватизації

Результати визначення хроматографічних профілів зразків вітчизняної ЛРС родини *Lamiaceae* наведено на рис. 2 (знімки) і рис. 3 (профілі). Наведено результати, отримані для різних зразків видів сировини, у різні місяці, у різних лабораторіях, на пластинках різних серій. У міжлабораторних випробуваннях коливання R_F для кислоти розмаринової становило $\Delta R_F \leq 0,05$.

Як можна побачити з рис. 2 (виявлення В і D), майже усі досліджувані рослини роду містять зону блакитної флуоресценції з $R_F \approx 0,8$, що відповідає за розміщенням і кольором СЗ кислоти розмаринової; окрім зразка шандри (зразок 23), для якої зона з $R_F \approx 0,8$ у виявленні D відрізняється за кольором флуоресценції (синя замість блакитної). Згідно з інтенсивністю зони, що відповідає СЗ кислоти розмаринової, при виявленні В і D, більшість зразків ЛРС має інтенсивність більшу – зразки шавлії лікарської, чебрецю звичайного, материнки звичайної, розмарину лікарського, м'яти перцевої, гісопу лікарського, меліси лікарської, лофанту анісового (3, 4, 7–11, 16, 18–22) чи близьку – зразки чебрецю повзучого, васильку тонкоцвітнього (треки 5, 6, 12, 13) порівняно зі СЗ кислоти розмаринової; меншою інтенсивністю характе-

ризуються зразки ортосифону тичинкового, лаванди вузьколистої і собачої кропиви (треки 14, 15, 17, 24, 25) (рис. 2, рис. 3), що дає змогу оцінити приблизну кількість кислоти розмаринової у зразках ЛРС і пропонувати кислоту розмаринову як речовину порівняння для більшості ЛРС рослин виду як для ідентифікації, так і для ліміт-тесту, а також для оцінювання придатності хроматографічної системи. Вище зони, що відповідає кислоті розмаринової, усі досліджувані зразки мають 1 чи 2 червоні зони (зона червоної флуоресценції біля фронту відповідає хлорофілам).

Як ми бачимо при виявленні *D*, зразки собачої кропиви (треки 24, 25), м'яти перцевої (трек 16) та гісопу лікарського (трек 22) містять жовто-оранжеву флуоресціюючу зону різної інтенсивності з $R_F \approx 0,2$, що відповідає за розміщенням та кольором СЗ рутину; зразки шавлії лікарської і чебрецю повзучого містять пару жовто-оранжевих зон слабкої інтенсивності на рівні зони, що відповідає СЗ рутину. У зразку м'яти перцевої (трек 16) над зоною рутину розміщена червона флуоресціююча зона (неоеріоцитрин/еріоцитрин), що також проявляється і при виявленні *E*.

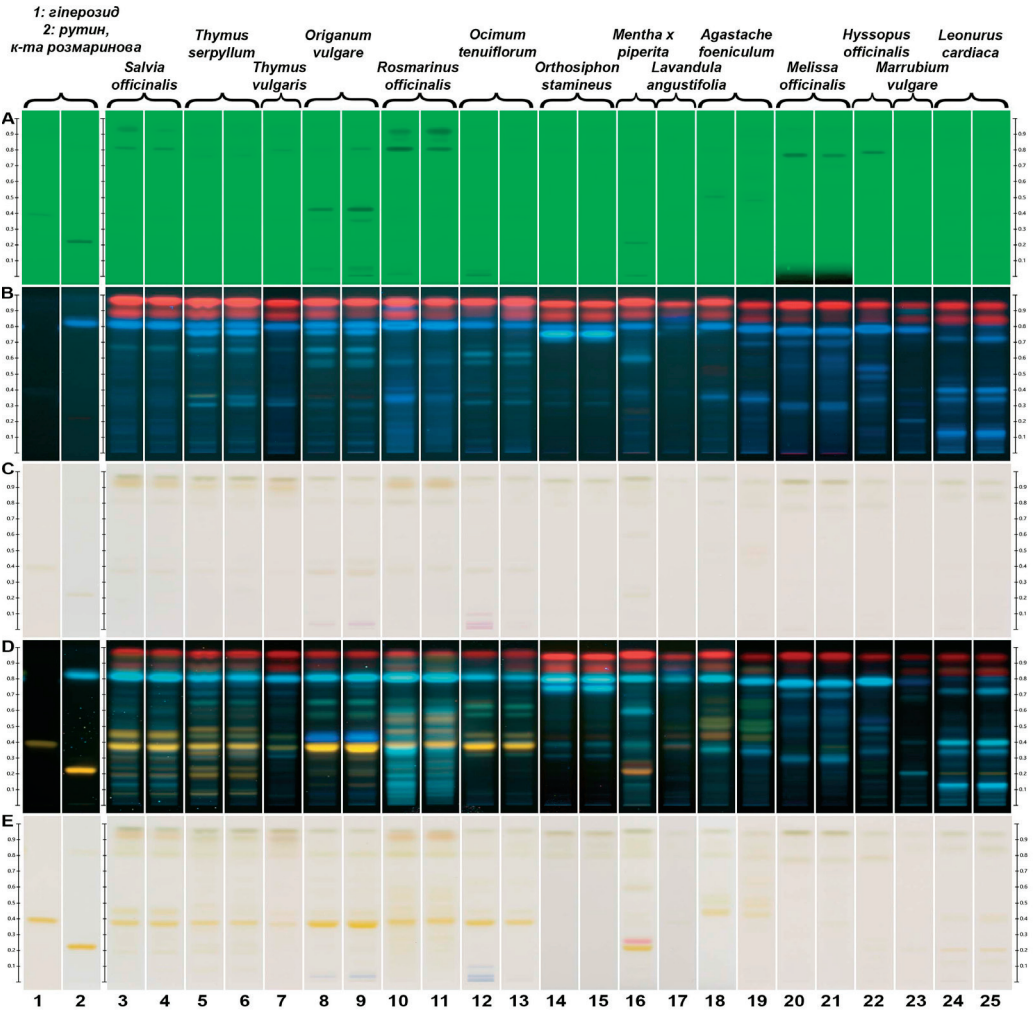


Рис. 2. ВЕТШХ – хроматографічні профілі (знімки) ЛРС деяких видів родини *Lamiaceae* флори України при 254 нм (А), 366 нм (В), білому світлі (С) перед дериватизацією; 366 нм (D), білому світлі (E) після дериватизації*

Придатність хроматографічної системи (виявлення *D*): кислота розмаринова – зона блакитної флуоресценції з $R_F \approx 0,8$; рутин – зона жовто-оранжевої флуоресценції з $R_F \approx 0,2$.

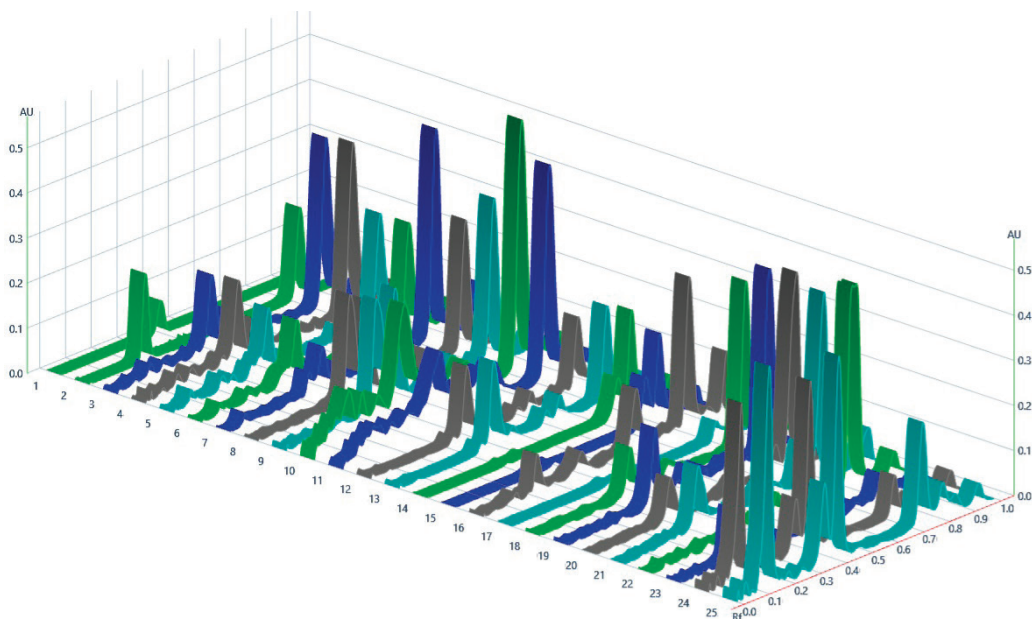


Рис. 3. ВЕТІХ – хроматографічні профілі ЛРС деяких видів родини *Lamiaceae* флори України при 366 нм (*D*) після дериватизації:

треки – 1 – гіперозид; 2 – рутин, кислота розмаринова; 3, 4 – *Salvia officinalis*; 5, 6 – *Thymus serpyllum*; 7 – *Thymus vulgaris*; 8, 9 – *Origanum vulgare*; 10, 11 – *Rosmarinus officinalis*; 12, 13 – *Ocimum tenuiflorum*; 14, 15 – *Orthosiphon stamineus*; 16 – *Mentha piperita*; 17 – *Lavandula angustifolia*; 18, 19 – *Agastache foeniculum*; 20, 21 – *Melissa officinalis*; 22 – *Hyssopus officinalis*; 23 – *Marrubium vulgare*; 24, 25 – *Leonurus cardiaca*

При виявленні *D*, у середній частині пластини більшість ЛРС роду *Lamiaceae* містить характеристичні відбитки із зон різної інтенсивності, що відповідають флавонам – зони жовто-оранжевої флуоресценції (глікозиди лютеоліну) і жовто-зеленої флуоресценції (глікозиди апігеніну). Так, у зразках шавлії лікарської (треки 3, 4) і чебрецю звичайного (трек 7), а також василька тонкоцвітного (треки 12, 13) у середній частині пластини виявляється характерна пара жовто-оранжевих зон різної інтенсивності ($R_F \approx 0,37$ і $R_F \approx 0,45$ відповідно); із них верхня зона, ймовірно лютеолін-7-О-глюкозид, у невеликій кількості наявна також у зразках меліси лікарської (трек 20, 21). При цьому, зразки василька тонкоцвітного мають специфічну пару зеленуватих зон, розміщених між парою жовто-оранжевих зон і розмариновою кислотою, а зразки шавлії лікарської й чебрецю звичайного мають дуже близькі хроматографічні профілі. Інтенсивна жовто-оранжева флуоресціююча зона з $R_F \approx 0,37$ виявляється також у зразках чебрецю повзучого (треки 5, 6), материнки звичайної (треки 8, 9), розмарину лікарського (треки 10, 11). У діапазоні між цією зоною і зоною, що відповідає кислоті розмариновій, зразки чебрецю повзучого мають характеристичний відбиток із жовто-зеленуватої, оранжевої, зеленуватої зон; зразки материнки звичайної – з інтенсивної блакитної та двох зеленуватих зон; зразки розмарину лікарського – із двох жовто-оранжевих, декількох блакитних і зеленуватої зони. Зразки лофанту анісового (треки 18, 19) у верхній половині пластини містять характеристичний відбиток з блакитної, жовто-оранжевої та пари зеленуватих зон, інші зеленуваті зони можуть бути наявними. Зразки собачої кропиви (треки 24, 25) містять пару інтенсивних блакитних зон у середній частині пластинки між зонами, що відповідають СЗ рутину і СЗ кислоти розмаринової.

При виявленні *B* зразки ортосифону тичинкового мають інтенсивну зону блакитної флуоресценції з $R_F \approx 0,78$ (ймовірно, синенсетин), розміщену під зоною, що відповідає СЗ кислоти розмаринової. При виявленні *D* ця зона має яскраву блакитну флуоресценцію. Виявлена зона є специфічною для ЛРС ортосифону тичинкового і відрізняється від зони блакитної флуоресценції з $R_F \approx 0,78$, що виявляється у низці рослин роду *Lamiaceae* при виявленні *D* (собака кропива, треки 24, 25; меліса лікарська, треки 20, 21 та ін.).

Хроматографічний профіль лаванди вузьколистої, шандри звичайної й гісопу лікарського не містив специфічних інтенсивних зон жовто-оранжевої чи зелено-жовтої флуоресценції, притаманної флавоноїдним речовинам.

Слід зазначити, що наведені хроматографічні профілі відповідають зразкам ЛРС, використаним в аналізі. Профілі інших зразків можуть відрізнятися внаслідок природної мінливості сировини й при встановленні тотожності ЛРС аналітик має виокремити/валідувати найбільш характерні зони ЛРС.

Висновки

1. Підібрано уніфіковані умови хроматографування для виявлення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот за методом ВЕТШХ у ЛРС родини *Lamiaceae*, а саме: стаціонарна фаза – НРТLC Si 60 F254; рухома фаза – етилацетат Р, мурашина кислота безводна Р, вода Р (8:1:1); пробопідготовка – екстрагент метанол; метод екстракції – струшування, час – 10 хв; відносна вологість – 33%, температура – 22 ± 5 °C; дериватизація з реагентами аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти й макроголу; виявлення – 254 нм, 366 нм, біле світло до дериватизації, 366 нм, біле світло – після дериватизації, що забезпечують відтворюваність результатів з $\Delta R_F \leq 0,05$.

2. Встановлено, що характерною речовиною для більшості досліджуваних видів роду *Lamiaceae* є кислота розмаринова, що дає змогу пропонувати її як речовину порівняння як для «Ідентифікації», так і для «Ліміт-тесту», а також для оцінювання придатності хроматографічної системи. Виокремлені маркерні зони досліджуваних видів роду флори України можуть бути використані під час встановлення критеріїв прийнятності тестів «Ідентифікація» і «Домішки».

3. Результати дослідження ВЕТШХ-профілю флавоноїдів і гідроксикоричних кислот ЛРС родини *Lamiaceae* можуть слугувати базою у разі розроблення додаткових чи альтернативних методик у тестах «Ідентифікація», «Домішки», «Ліміт-тест». Одержані хроматографічні профілі ВЕТШХ можуть бути використані як референтні знімки під час контролю якості і як ілюстративний матеріал для полегшення інтерпретації табличних результатів ВЕТШХ-аналізу.

4. Для валідації виділених маркерних зон необхідно проведення подальших досліджень зі залученням більшої кількості зразків кожного виду сировини з різних регіонів зростання України.

Список використаної літератури

1. Benedec D., Hanganu D., Oniga I. et al. Assessment of rosmarinic acid content in six *Lamiaceae* species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential // Pakistan J. Pharmac. Sci. – 2015. – V. 28 (6) (Suppl.). – P. 2297–2303.
2. Sakkas H., Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils // J. Microbiol. Biotechnol. – 2017. – V. 27 (3). – P. 429–438. <https://doi.org/10.4014/jmb.1608.08024>
3. Прокопенко С. А. Исследование биологически активных веществ растений семейства Яснотковых флоры Украины и создание на их основе лекарственных средств: автореф. дис. ... д-р фарм. наук: 15.00.02. Харьков. гос. фармац. ин-т. – Харьков, 1988. – 44 с.
4. Лікарські рослини: енциклопед. дов. / За ред. А. М. Гродзинського. – К., 1990. – 544 с.
5. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drllz.com.ua/МОЗ> України

6. European Pharmacopoeia 8.0. – Strasbourg: EDQM, 2014. – 3655 p.
7. Pharneuropa Archives. Texts for comment 24.4. EDQM, 2012. – URL: https://pharneuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37164/Pharneuropa_24.04E.pdf
8. Pharneuropa Archives. Texts for comment Pharneuropa 27.3. EDQM, 2015. – URL: https://pharneuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37178/Pharneuropa_27.03E.pdf
9. Rosemary / USP 39. Dietary Supplements. – Rockville: USP, 2016. – P. 6813–6814.
10. Holy Basil / USP 39. Dietary Supplements. – Rockville: USP, 2016. – P. 6713–6715.
11. USP Dietary Supplements Compendium. 2019. – URL: <https://www.usp.org/products/dietary-supplements-compendium>
12. Russia State Pharmacopoeia 13 (XIII) online. – URL: <http://pharmacopoeia.ru/en/>
13. Method collection // HPTLC Association. – URL: <https://www.hptlc-association.org/methods/methods.cfm>.
14. Державна фармакопея України 2.0. В 3 т. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 3. – 732 с.
15. Janicsák G., Háznagy-Radnai E., Engel R. et al. TLC-densitometry of rosmarinic and caffeic acids in the evaluation of *Lamiaceae* species growing in central Europe // J. Planar Chromatography – Modern TLC. – 2013. – V. 26 (2). – P. 132–136. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.2.5>
16. Bazylo A., Strzelecka H. A HPTLC densitometric determination of luteolin in *Thymus vulgaris* and its extracts, // Fitoterapia. – 2007. – V. 78 (6). – P. 391–395. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.01.007>
17. Benedec D., Oniga I., Kozma-Imre A. et al. Determination of rosmarinic acid by HPTLC-image analysis in medicinal teas and their biological properties // Farmacia. – 2017. – V. 65 (4). – P. 605–609.
18. Fecka I., Turek S. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from *Lamiaceae*: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques // Food Chemistry. – 2008. – V. 108 (3). – P. 1039–1053.
19. Bardakci H., Akaydin G., Kirmizibekmez H., Yesilada E. Validated HPTLC Method for the Quantitative Analysis of Rosmarinic Acid in Several *Salvia* Sp // Turk. J. Pharm. Sci. – 2014. – V. 11 (3). – P. 245–254.
20. Asha D., Lizzy M. Chemical profiling of *Thymus vulgaris* L. using HPTLC // J. Pharmacognosy and Phytochem. – 2017. – V. 6 (4). – P. 1017–1023.
21. Asha D., Lizzy M., Rishad K. S. Evaluation of HPTLC Fingerprints of Flavonoids and Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plants of *Lamiaceae* Family // Inter. J. Pharmacognosy and Phytochem. Res. – 2015. – V. 7 (2). – P. 240–245.
22. Reich E., Schibli A. High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants. – New-York: Thieme, 2007. – 264 p.
23. Deutscher Arzneimittel – Codex. Neues Rezeptur-Formularium. – URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>

References

1. Benedec D., Hanganu D., Oniga I. et al. Assessment of rosmarinic acid content in six *Lamiaceae* species extracts and their antioxidant and antimicrobial potential // Pakistan J. Pharm. Sci. – 2015. – V. 28 (6) (Suppl.). – P. 2297–2303.
2. Sakkas H., Papadopoulou C. Antimicrobial Activity of Basil, Oregano, and Thyme Essential Oils // J. Microbiol. Biotechnol. – 2017. – V. 27 (3). – P. 429–438. <https://doi.org/10.4014/jmb.1608.08024>
3. Prokopenko S. A. Issledovanie biologicheskii aktivnykh veshchestv rastenij semeystva YAsnotkovykh flory Ukrainy i sozdanie na ih osnove lekarstvennykh sredstv: avtoref. dis. ... d-r farm. nauk: 15.00.02. Har'kov. gos. farm. in-t. – Har'kov, 1988. – 44 s.
4. Likarski roslyny: entsykloped. dov. / Za red. A. M. Hrodzynskoho. – K., 1990. – 544 s.
5. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy. – URL: http://www.drlz.com.ua/MOZ_Ukrainy
6. European Pharmacopoeia 8.0. – Strasbourg: EDQM, 2014. – 3655 p.
7. Pharneuropa Archives. Texts for comment 24.4. EDQM, 2012. – URL: https://pharneuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37164/Pharneuropa_24.04E.pdf
8. Pharneuropa Archives. Texts for comment Pharneuropa 27.3. EDQM, 2015. – URL: https://pharneuropa.edqm.eu/app/Archives/content/Archives-37178/Pharneuropa_27.03E.pdf
9. Rosemary / USP 39. Dietary Supplements. – Rockville: USP, 2016. – P. 6813–6814.
10. Holy Basil / USP 39. Dietary Supplements. – Rockville: USP, 2016. – P. 6713–6715.
11. USP Dietary Supplements Compendium. 2019. – URL: <https://www.usp.org/products/dietary-supplements-compendium>
12. Russia State Pharmacopoeia 13 (XIII) online. – URL: <http://pharmacopoeia.ru/en/>
13. Method collection // HPTLC Association. – URL: <https://www.hptlc-association.org/methods/methods.cfm>.

14. Derzhavna farmakopeia Ukrainy 2.0. V 3 t. – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 3. – 732 c.
15. Janicsák G., Háznagy-Radnai E., Engel R. et al. TLC-densitometry of rosmarinic and caffeic acids in the evaluation of *Lamiaceae* species growing in central Europe // J. Planar Chromatography – Modern TLC. – 2013. – V. 26 (2). – P. 132–136. <https://doi.org/10.1556/JPC.26.2013.2.5>
16. Bazylo A., Strzelecka H. A HPTLC densitometric determination of luteolin in *Thymus vulgaris* and its extracts, // Fitoterapia. – 2007. – V. 78 (6). – P. 391–395. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2007.01.007>
17. Benedec D., Oniga I., Kozma-Imre A. et al. Determination of rosmarinic acid by HPTLC-image analysis in medicinal teas and their biological properties // Farmacia. – 2017. – V. 65 (4). – P. 605–609.
18. Fecka I., Turek S. Determination of polyphenolic compounds in commercial herbal drugs and spices from *Lamiaceae*: thyme, wild thyme and sweet marjoram by chromatographic techniques // Food Chemistry. – 2008. – V. 108 (3). – P. 1039–1053.
19. Bardakci H., Akaydin G., Kirmizibekmez H., Yesilada E. Validated HPTLC Method for the Quantitative Analysis of Rosmarinic Acid in Several *Salvia* Sp // Turk. J. Pharm. Sci. – 2014. – V. 11 (3). – P. 245–254.
20. Asha D., Lizzy M. Chemical profiling of *Thymus vulgaris* L. using HPTLC // J. Pharmacognosy and Phytochem. – 2017. – V. 6 (4). – P. 1017–1023.
21. Asha D., Lizzy M., Rishad K. S. Evaluation of HPTLC Fingerprints of Flavonoids and Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plants of *Lamiaceae* Family // Inter. J. Pharmacognosy and Phytochem. Res. – 2015. – V. 7 (2). – P. 240–245.
22. Reich E., Schibli A. High-performance thin-layer chromatography for the analysis of medicinal plants. – New-York: Thieme, 2007. – 264 p.
23. Deutscher Arzneimittel – Codex. Neues Rezeptur-Formularium. – URL: <https://dacnrf.pharmazeutische-zeitung.de/>

Надійшла до редакції 13 березня 2020 р.
Прийнято до друку 23 березня 2020 р.

К. О. Хохлова (<https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>),
Л. І. Вишневецька (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),
О. А. Здорик (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>),
Л. А. Ковпак (<https://orcid.org/0000-0002-4914-2670>)

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

ПОРІВНЯННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ ПРОФІЛЕЙ ФЛАВОНОЇДІВ І ГІДРОКСИКОРИЧНИХ КИСЛОТ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДИНИ *LAMIACEAE*, ПРЕДСТАВЛЕНИХ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Ключові слова: високоефективна тонкошарова хроматографія (ВЕТШХ), *Lamiaceae*, ідентифікація, флавоноїди, гідроксикоричні кислоти

А Н О Т А Ц І Я

Рослини родини *Lamiaceae* є традиційними засобами народної та наукової медицини. Вони представлені на вітчизняному фармацевтичному ринку як лікарська рослинна сировина, харчові продукти, засоби ароматерапії, входять до складу препаратів для орального застосування та ін. З огляду на сучасний напрям міжнародної гармонізації умов до стандартизації фітозасобів, актуальним завданням є розроблення уніфікованих методик ідентифікації ВЕТШХ для лікарської рослинної сировини, зокрема і родини *Lamiaceae*.

Метою роботи був вибір уніфікованих хроматографічних умов ВЕТШХ для визначення хроматографічних профілей флавоноїдів і гідроксикоричних кислот лікарської рослинної сировини видів родини *Lamiaceae* флори України, представлених на вітчизняному фармацевтичному ринку: шавлії лікарської, чебрецю повзучого, чебрецю звичайного, материнки звичайної, розмарину звичайного, ортосифону тичинкового, м'яти перцевої, лаванди вузьколистої, лофанту анісового, меліси лікарської, гісопу лікарського, шандри звичайної, собачої кропиви; і порівняння їх хроматографічних відбитків.

Об'єктами дослідження була лікарська рослинна сировина родини *Lamiaceae* з вітчизняного фармацевтичного ринку. Дослідження здійснювали методом ВЕТШХ в автоматичній системі виробництва САМАГ, Швейцарія, на базі лабораторії САМАГ, Мутенц, Швейцарія, і лабораторії ННТЦХТД ННІФП НФаУ, Харків, Україна.

Здійснено вибір уніфікованих умов хроматографування для виявлення флавоноїдів і гідроксикоричних кислот за методом ВЕТШХ у лікарській рослинній сировині родини *Lamiaceae*: стаціонарна фаза – HPTLC Si 60 F254; рухома фаза – етилацетат Р, мурашина кислота безводна Р, вода Р (8:1:1); пробод-

готовка – экстрагент метанол, метод экстракции – струхування, час – 10 хв; відносна вологість – 33 %, температура – 22 ± 5 °C; дериватизація з реагентами аміноетилового ефіру дифенілборної кислоти й макроголу; виявлення – 254 нм, 366 нм, біле світло до дериватизації; 366 нм, біле світло – після дериватизації. Ці умови забезпечували відтворюваність результатів із $\Delta R_f \leq 0,05$. Встановлено, що майже для всіх досліджуваних видів роду виявляється зона, що відповідає за розміщенням і кольором кислоти розмаринової, що дає змогу пропонувати її як речовину порівняння як для «Ідентифікації», так і для «Ліміт-тесту», а також для оцінювання придатності хроматографічної системи. Для досліджуваних зразків вітчизняної сировини виокремлені специфічні зони, що можуть бути використані під час встановлення критеріїв прийнятності тестів «Ідентифікація» і «Домішки». Після проведення валідаційних досліджень зі залученням більшої кількості зразків кожного виду сировини з різних регіонів України, отримані хроматографічні профілі ВЕТСХ можуть бути рекомендовані як референтні знімки у разі контролю якості вітчизняної лікарської рослинної сировини родини *Lamiaceae*.

Е. А. Хохлова (<https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>),

Л. И. Вишневецкая (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),

А. А. Здорик (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>),

Л. А. Ковпак (<https://orcid.org/0000-0002-4914-2670>)

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

СРАВНЕНИЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИХ ПРОФИЛЕЙ ФЛАВОНОИДОВ И ГИДРОКСИКОРИЧНЫХ КИСЛОТ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМЕЙСТВА *LAMIACEAE*, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ УКРАИНЫ

Ключевые слова: высокоэффективная тонкослойная хроматография (ВЭТСХ), *Lamiaceae*, идентификация, флавоноиды, гидроксикоричные кислоты

АННОТАЦИЯ

Растения семейства *Lamiaceae* являются традиционными средствами народной и научной медицины. Они представлены на отечественном фармацевтическом рынке как лекарственное растительное сырье, пищевые продукты, средства ароматерапии, входят в состав препаратов для орального применения и др. Следуя современному направлению международной гармонизации условий к стандартизации фитосредств, актуальным заданием представляется разработка унифицированных методик идентификации ВЭТСХ для лекарственного растительного сырья, в том числе и для семейства *Lamiaceae*.

Целью работы был выбор унифицированных хроматографических условий ВЭТСХ для определения хроматографических профилей флавоноидов и гидроксикоричных кислот лекарственного растительного сырья видов семейства *Lamiaceae* флоры Украины, представленных на отечественном фармацевтическом рынке: шалфея лекарственного, чабреца ползучего, чабреца обычного, душицы обычной, розмарина обыкновенного, ортосифона тычиночного, мяты перечной, лаванды узколистной, лопуха анисового, Melissa лекарственной, иссопа лекарственного, шандры обыкновенной, пустырника сердечного; и сравнение их хроматографических профилей.

Объектами исследования было лекарственное растительное сырье семейства *Lamiaceae* с отечественного фармацевтического рынка. Исследование осуществляли методом ВЭТСХ в автоматической системе производства САМАГ, Швейцария, на базе лаборатории САМАГ, Муттенц, Швейцария, и лаборатории УНТЦХТИ УНИФ НФаУ, Харьков, Украина.

Проведен выбор унифицированных условий хроматографирования для определения флавоноидов и гидроксикоричных кислот методом ВЭТСХ в ЛРС семейства *Lamiaceae*: стационарная фаза – НРТС Si 60 F254; подвижная фаза – этилацетат Р, кислота муравьиная безводная Р, вода Р (8:1:1); пробоподготовка – экстрагент метанол; метод экстракции – струхування, длительность – 10 мин; относительная влажность – 33%, температура – 22 ± 5 °C; дериватизация с реагентами аміноетилового ефіра дифенілборної кислоти й макрогола; обнаружение – 254 нм, 366 нм, белый свет до дериватизации; 366 нм, белый свет – после дериватизации. Эти условия обеспечивали воспроизводимость результатов с $\Delta R_f \leq 0,05$. Установлено, что почти для всех исследуемых видов рода обнаруживается зона, соответствующая по размещению и цвету кислоте розмариновой, что позволяет рекомендовать ее в качестве вещества сравнения как для «Идентификации», так и для «Лимит-теста», а также для определения пригодности хроматографической системы. Для исследуемых образцов отечественного сырья определены специфические зоны, которые могут быть использованы при установлении критериев пригодности тестов «Идентификация» и «Примеси». После проведения валідаційних досліджень з залученням більшої кількості зразків кожного виду сировини з різних регіонів України, отримані хроматографічні профілі ВЭТСХ могут быть рекомендованы для контроля качества отечественного лекарственного растительного сырья семейства *Lamiaceae*.

K. O. Khokhlova (<https://orcid.org/0000-0002-7151-6763>),

L. I. Vyshnevska (<https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>),

O. A. Zdoryk (<https://orcid.org/0000-0002-2721-0281>),

L. A. Kovpak (<https://orcid.org/0000-0002-4914-2670>)

National University of Pharmacy, Kharkiv

COMPARISON OF CHROMATOGRAPHIC PROFILES OF FLAVONOIDS AND HYDROXYCINNAMIC ACIDS OF SOME SPECIES FROM LAMIACEAE GENUS ON UKRAINIAN PHARMACEUTICAL MARKET

Key words: high-performance thin-layer chromatography (HPTLC), *Lamiaceae*, identification, flavonoids, hydroxycinnamic acids

A B S T R A C T

The plants from the *Lamiaceae* family are traditional remedies of folk and scientific medicine. They are present at the domestic pharmaceutical market as herbal raw material (HRM); dietary supplements; aromatherapy; as well as being included in the composition of drugs for oral use etc. According to the modern direction of international harmonization of conditions for standardizations of herbal drugs, the topical issue is the development of unified methods of HPTLC identification for HRM, including the *Lamiaceae* family.

The aim of the work was the selection of the unified HPTLC chromatographic conditions for identification of chromatographic profiles of flavonoids and hydroxycinnamic acids of HRM of some *Lamiaceae* species of Ukraine's flora, presented at domestic pharmaceutical market, such as Sage, Wild Thyme, Thyme, Oregano, Rosemary, Java tea, Peppermint, Lavender, Anise hyssop, Melissa, Hyssop, White horehound, Motherwort; and comparison of their chromatographic fingerprints.

As objects of investigation, the HRM of *Lamiaceae* family presented at the Ukrainian pharmaceutical market were used. The investigation was conducted by HPTLC procedure using an automatic herbal system of CAMAG, Switzerland at the base of CAMAG laboratory, Muttens, Switzerland and laboratory of ESTCCTI ESIPP, NUPh, Kharkiv, Ukraine.

The harmonized chromatographic conditions for determination of flavonoids and hydroxycinnamic acids for HRM of *Lamiaceae* species were chosen, these were: stationary phase – HPTLC Si 60 F254; mobile phase – ethyl acetate, formic acid anhydrous, water (8:1:1); sample preparation: solvent – methanol; method of extraction – shaking for 10 min; relative humidity: 33%, temperature 22 ± 5 °C; derivatization with Natural product and PEG reagents; detection – 254 nm, 366 nm, white light before derivatization: 366 nm and white light after derivatization. The reproducibility of results in these chromatographic conditions was $\Delta R_f \leq 0,05$. It was established, that for all investigated species of the family the zone corresponding with the position and colour to rosmarinic acid was detected, thus it can be used as standard substance for «Identification», «Limit-test» and for chromatographic system suitability test. For investigated samples of domestic HRM, the specific zones that can be used for setting acceptance criteria of the «Identification» and «Foreign matters» tests were conducted. After validation investigation involving greater numbers of samples of each species from different growing regions of Ukraine, the obtained HPTLC chromatographic fingerprints could be recommended as reference images for quality control of home-grown HRM of *Lamiaceae* family.

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

(Хохлова К. О.)

В. О. ГЕЛЬМБОЛЬДТ ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>), д-р хім. наук, проф.,

І. В. ЛИТВИНЧУК ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

І. О. ШИШКІН ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

Л. М. ОГНІЧЕНКО ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>), канд. хім. наук,

В. Є. КУЗЬМІН ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>), д-р хім. наук, проф.

¹ *Одеський національний медичний університет*

² *Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса*

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ЯК КОМПОНЕНТІВ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, похідні піридину, біологічна активність, PASS-аналіз, ліпофільність

V. O. GELMBOLDT ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

I. V. LYTUVYNCHUK ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

I. O. SHYSHKIN ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

L. N. OGNICHENKO ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),

V. E. KUZ'MIN ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ *Odesa National Medical University*

² *Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa*

PROGNOSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND LIPOPHILICITY OF SOME PYRIDINE DERIVATIVES AS COMPONENTS OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, pyridine derivatives, biological activity, PASS-analysis, lipophilicity

Останніми роками як нові потенційні засоби лікування і профілактики карієсу активно вивчають амонію гексафторосилікат (АГФС) та амонію гексафторосилікати з біологічно активними катіонами (АГБК) [1]. Завдяки специфічному механізму антикарієсної дії [2, 3] ці сполуки мають певні переваги перед традиційними препаратами фторидної терапії карієсу і можуть в перспективі скласти їм реальну конкуренцію. В [1] зазначено, що в разі використання АГБК виникає потенційна можливість посилення карієспрофілактичної дії фторвмісного аніону в результаті вкладу ефектів катіонів, наприклад протизапальної або антибактеріальної дії. Так, автори [4] в експерименті виявили істотне збільшення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) для 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосиліката (4-КМПГ, катіон містить фармакофор протизапальної активності) порівняно з АГФС і натрію фторидом як препаратами порівняння: значення КПЕ в ряду NaF, АГФС, 4-КМПГ становлять 9,1, 27,7, 45,5% відповідно. Тому актуальним видається пошук нових придатних для синтезу АГБК органічних основ з очікуваним проявом потрібного типу біологічної активності. У представленій роботі в межах розрахункових методів оцінено ймовірність прояву протизапальної та інших видів активності, а також ліпофільність у ряду похідних піридину з метою вибору можливих кандидатів для синтезу АГБК як антикарієсних агентів.

Матеріали та методи дослідження

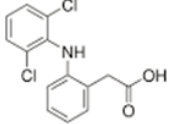
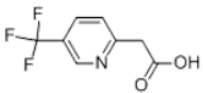
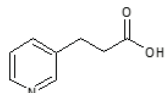
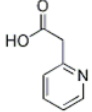
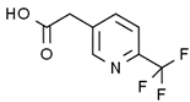
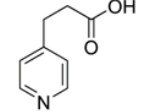
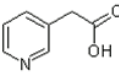
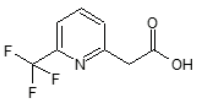
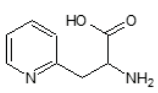
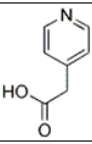
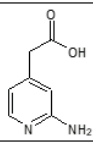
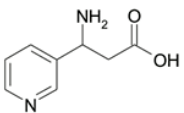
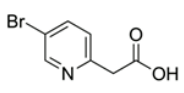
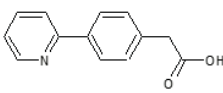
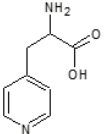
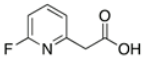
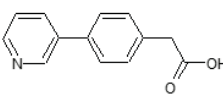
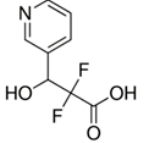
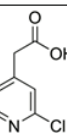
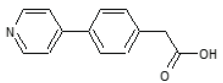
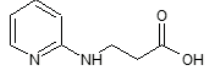
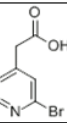
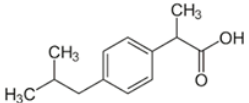
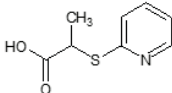
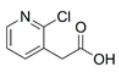
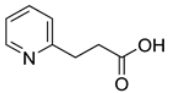
Об'єктами дослідження були комерційно доступні похідні піридину (база даних PubChem), що містять фармакофорні групи – залишки оцтової, пропіонової, фенілоцтової кислот (таблиця), наявність яких пов'язують із проявом протизапальної активності (ПЗА) [5]. Як контроль було обрано лікарські речовини протизапальної дії – похідне фенілоцтової кислоти, диклофенак, і похідне пропіонової кислоти, ібу-

© Колектив авторів, 2020

профен. Оцінювання потенційної біологічної активності обраних сполук і препаратів порівняння було проведено з використанням програми PASS 2017 Professional [6]. Значення ліпофільності logP піридинів розраховували з використанням пакетів програм ALOGPS [7], KowWin [8], моделі QSPR [9].

Т а б л и ц я

Похідні піридину, що містять залишки оцтової, фенілоцтової та пропіонової кислот

1		10		19	
2		11		20	
3		12		21	
4		13		22	
5		14		23	
6		15		24	
7		16		25	
8		17		26	
9		18			

Примітка: структури 1 і 17 – референт-препарати диклофенак й ібупрофен відповідно.

Результати дослідження та обговорення

Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу біологічної активності піридинів показав, що в ряду похідних оцтової кислоти найбільша ймовірність наявності ПЗА очікується для ізомерних піридиноцтових кислот (сполуки 2–4), причому спостерігається відносне збільшення значень P_a в ряду 2-, 3-, 4-ізомер ($P_a = 0,454, 0,506, 0,537$ відповідно) (рис. 1).

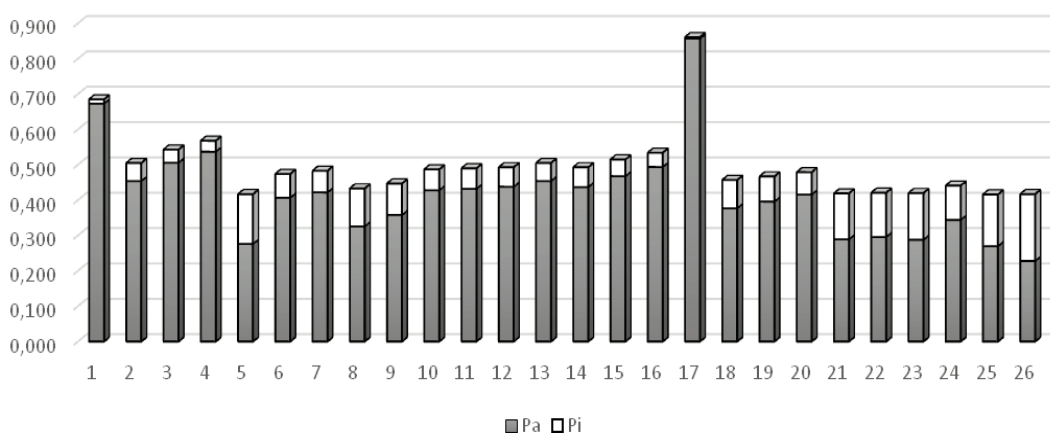


Рис. 1. Імовірність протизапальної активності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Введення другого замісника в піридиновий цикл (атоми фтору, бром, хлору, CF_3 -група) супроводжується зниженням значень Pa. В ряду 2-, 3-, 4-заміщених похідних піридину з фрагментом фенілоцтової кислоти (сполуки 14–16) також спостерігається відносно зростання ймовірності прояву ПЗА ($\text{Pa} = 0,437, 0,468, 0,494$ відповідно, однак $\text{Pa} < 0,5$). Аналогічна тенденція спостерігається й у разі 2-, 3-, 4-заміщених похідних пропіонової кислоти (сполуки 18–20, $\text{Pa} = 0,377, 0,396, 0,416$ відповідно), причому введення замісників у залишок пропіонової кислоти (атоми фтору, HO- , $\text{H}_2\text{N-}$ групи) призводить до зниження значень Pa. Розрахунки також демонструють відсутність помітної ймовірності проявлення гепатотоксичності і нефротоксичності для всіх вивчених похідних піридину ($\text{Pa} < 0,5$) (рис. 2, 3), що важливо в контексті оцінки можливості їх застосування у фармації. Зазначимо, що раніше в роботі [4] факт відсутності гепатотоксичності було експериментально встановлено і для гексафторосилікатів з ізомерними амонієвими катіонами 2-, 3-, 4-КМПГ.

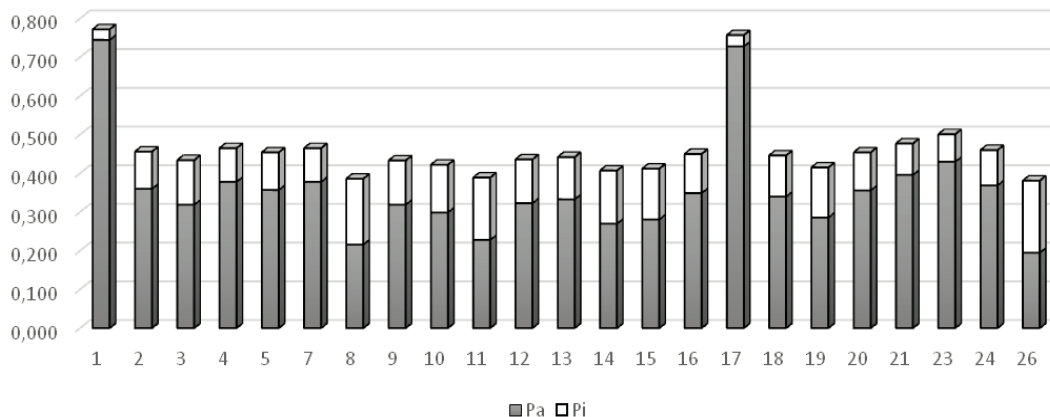


Рис. 2. Імовірність гепатотоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

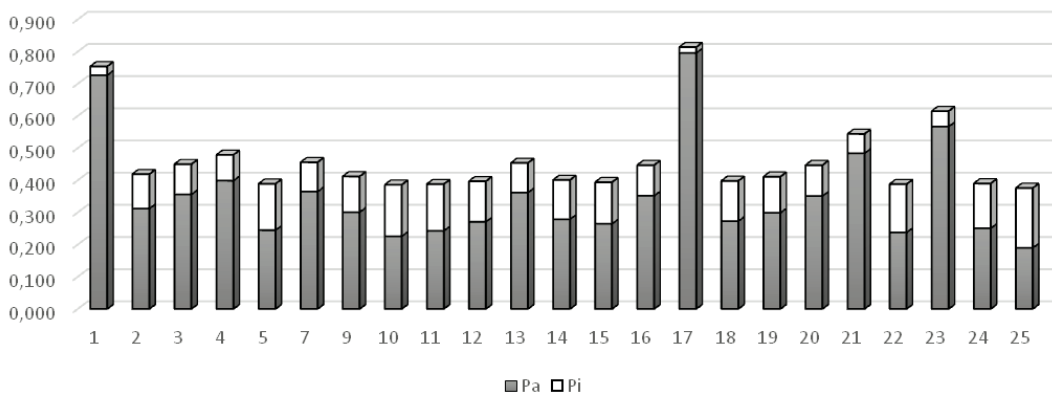


Рис. 3. Імовірність нефротоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу:

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

За даними комп'ютерного аналізу в трьох різних наближеннях значення ліпофільності $\log P$ всіх похідних піридину знаходяться в межах $-2,65$ – $2,26$, причому модель QSPR дає найкращу збіжність з експериментом за середньоквадратичним відхиленням. З урахуванням даних по ліофільності, всі протестовані похідні піридину відповідають «правилу 5» Липинського ($M < 500$, число Н-донорів < 5 , число Н-акцепторів < 10 , $\log P < 5$) [10], тобто належать до малотоксичних «drug-like» сполук. Єдиним обмеженням на шляху їх використання в синтезі АГБК можуть бути порівняно низькі значення констант основності pK_b піридинів, наприклад 2-заміщених похідних з електроноакцепторними замісниками [11], що перешкоджають одержанню стабільних продуктів кислотно-основної взаємодії в системах кремнійфтороводневої кислота–піридини [1]. Незважаючи на наявність у складі вивчених піридинів фармакофорів, які пов'язуються з ПЗА, практично для всіх структур ймовірність прояву зазначеного типу активності невелика ($P_a \leq 0,5$). На нашу думку, інтерес для подальших досліджень можуть представляти похідні фенілоцтової і пропіонової кислот як моделі для експериментального з'ясування впливу положення фармакофорної групи в структурі піридинового циклу на значення КПЕ та ПЗА відповідних АГБК.

Висновки

1. Вивчені похідні піридину належать до малотоксичних «drug-like» сполук.
2. Результати PASS-прогнозу не виявили високу ймовірність прояву протизапальної активності для вивчених піридинів, незважаючи на наявність в їх складі фармакофорів – носіїв зазначеного типу активності.
3. Як кандидати для синтезу АГБК антикарієсної дії інтерес представляють ізомерні 2-, 3-, 4-заміщені похідні піридину із залишками фенілоцтової і пропіонової кислот.

Список використаної літератури

1. Гельмбольдт В. О., Анісімов В. Ю. Амонієві гексафторосилікати: новий тип антикарієсних агентів // Фармац. журн. – 2018. – № 5–6. – С. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // Dent. Mater. – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // Dent. Mater. – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>

4. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
5. DeRuiter J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) // *Principles of Drug Action.* – 2002. – V. 2. – P. 1–26.
6. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // *Рос. хим. журн.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
7. Kujawski J., Bernard M. K., Janusz A., Kuźma W. Prediction of logP: ALOGPS application in medicinal chemistry education // *J. Chem. Educ.* – 2012. – V. 89. – P. 64–67. <https://doi.org/10.1021/ed100444h>
8. Machatha S. G., Yalkowsky S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 294. – P. 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.023>
9. Ognichenko L. N., Kuz'min V. E., Gorb L. et al. QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using random forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure // *Mol. Inf.* – 2012. – V. 31. – P. 273–280. <https://doi.org/10.1002/minf.201100102>
10. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
11. Borowiak-Resterna A., Szimanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanalyt. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86.

References

1. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiivi heksaftorosilikaty: novyi typ antykariiesnykh ahentiv // *Farm. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
2. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Ammonium hexafluorosilicate elicits calcium phosphate precipitation and shows continuous dentin tubule occlusion // *Dent. Mater.* – 2008. – V. 24, N 2. – P. 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2007.03.009>
3. Suge T., Kawasaki A., Ishikawa K. et al. Effects of ammonium hexafluorosilicate concentration on dentin tubule occlusion and composition of the precipitate // *Dent. Mater.* – 2010. – V. 26, N 1. – P. 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.011>
4. Gelmboldt V. O., Anisimov V. Yu., Shyshkin I. O. et al. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates // *J. Fluorine Chem.* – 2018. – V. 205, N 1. – P. 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>
5. DeRuiter J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) // *Principles of Drug Action.* – 2002. – V. 2. – P. 1–26.
6. Filimonov D. A., Poroykov V. V. Prognoz spektra biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy // *Ros. him. zhurn.* – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
7. Kujawski J., Bernard M. K., Janusz A., Kuźma W. Prediction of logP: ALOGPS application in medicinal chemistry education // *J. Chem. Educ.* – 2012. – V. 89. – P. 64–67. <https://doi.org/10.1021/ed100444h>
8. Machatha S. G., Yalkowsky S. H. Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP®, ACDlogP and KowWin® to experimentally determined values // *Int. J. Pharm.* – 2005. – V. 294. – P. 185–192. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.01.023>
9. Ognichenko L. N., Kuz'min V. E., Gorb L. et al. QSPR prediction of lipophilicity for organic compounds using random forest technique on the basis of simplex representation of molecular structure // *Mol. Inf.* – 2012. – V. 31. – P. 273–280. <https://doi.org/10.1002/minf.201100102>
10. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings // *Adv. Drug Del. Rev.* – 2001. – V. 46. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0)
11. Borowiak-Resterna A., Szimanowski J., Voelkel A. Structure and nitrogen basicity of pyridine metal extractants // *J. Radioanalyt. Nucl. Chem.* – 1996. – V. 208, N 1. – P. 75–86.

Надійшла до редакції 17 березня 2020 р.
Прийнято до друку 25 березня 2020 р.

В. О. Гельмбольдт ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
І. О. Шишкін ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),
Л. М. Огніченко ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),
В. Є. Кузьмін ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Одеський національний медичний університет

² Фізико-хімічний інститут імені О. В. Богатського НАН України, Одеса

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ ЯК КОМПОНЕНТІВ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Ключові слова: карієс, похідні піридину, біологічна активність, PASS-аналіз, ліпофільність

АННОТАЦІЯ

В останні роки було виявлено високу карієспрофілактичну ефективність амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами. У разі використання амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами виникає потенційна можливість посилення антикарієсної дії фторвмісного аніону в результаті вкладу ефектів катіонів, наприклад протизапальної дії. Мета роботи – віртуальний аналіз біологічної активності і ліпофільності похідних піридину, що містять фармакофори, пов'язані з протизапальною активністю, як можливих кандидатів для синтезу амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами як антикарієсних агентів. Об'єкти дослідження – комерційно доступні похідні піридину (база даних PubChem), які містять фармакофорні групи – залишки оцтової, пропіонової, фенілоцтової кислот, наявність яких пов'язують із проявом протизапальної активності. Оцінювання потенційної біологічної активності сполук було проведено з використанням програми PASS 2017 Professional. Значення ліпофільності logP піридинів розраховували з використанням пакетів програм ALOGPS, KowWin, моделі QSPR.

Встановлено, що в ряду похідних оцтової кислоти найбільша ймовірність наявності протизапальної активності (Pa) очікується для ізомерних піридиноцтових кислот – спостерігається відносно збільшення значень Pa в ряду 2-, 3-, 4-ізомер (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 відповідно). Введення другого замісника в піридиновий цикл (атоми фтору, броду, хлору, CF₃-група) супроводжується зниженням значень Pa. У рядах 2-, 3-, 4-заміщених похідних фенілоцтової і пропіонової кислот також фіксується збільшення ймовірності прояву протизапальної активності, введення замісників у залишок пропіонової кислоти (атоми фтору, НО-, Н₂N-групи) призводить до зниження значень Pa. Для всіх вивчених похідних встановлено відсутність помітної ймовірності прояву гепатотоксичності й нефротоксичності (Pa < 0,5), розраховані значення ліпофільності сполук знаходяться у межах -2,65–2,26.

Таким чином, всі вивчені похідні піридину відповідають «правилу 5» Липинського і можуть бути віднесені до малотоксичних «drug-like» сполук. Незважаючи на входження до складу піридинів фармакофорів, наявність яких пов'язують із протизапальною активністю, практично для всіх структур ймовірність прояву зазначеного типу активності невелика (Pa ≤ 0,5). На нашу думку, як об'єкти подальших експериментальних досліджень представляють інтерес сполуки з фрагментами фенілоцтової і пропіонової кислот як моделі для з'ясування впливу положення фармакофорної групи в структурі піридинового циклу на значення карієспрофілактичної ефективності і протизапальної активності відповідних амонієвих гексафторосилікатів із біологічно активними катіонами.

В. О. Гельмбольдт ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),
І. В. Литвинчук ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),
І. О. Шишкін ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),
Л. М. Огніченко ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),
В. Е. Кузьмин ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Одесский национальный медицинский университет

² Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

ПРОГНОЗ БІОЛОГІЧЕСЬКОЇ АКТИВНОСТІ І ЛІПОФІЛЬНОСТІ НЕКОТОРИХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА КАК КОМПОНЕНТОВ АНТИКАРИЕСНЫХ АГЕНТОВ

Ключевые слова: карієс, производные пиридина, биологическая активность, PASS-анализ, липофильность

АННОТАЦИЯ

В последние годы была обнаружена высокая карієспрофілактическая эффективность аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами. В случае использования аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами возникает потенциальная возможность усиления антикарієсного действия фторсодержащего аниона в результате вкладу эффектов катионов, например противовоспалительного действия.

Цель работы – виртуальный анализ биологической активности и липофильности производных пиридина, содержащих фармакофори, связанные с противовоспалительной активностью, как возможных кандидатов для синтеза аммонієвых гексафторосилікатов с биологически активными катионами в качестве антикарієсных агентов.

Объекты исследования – коммерчески доступные производные пиридина (база данных PubChem), содержащие фармакофорные группы – остатки уксусной, пропіонової, фенілуksусной кислот, наличие которых связывают с проявлением противовоспалительной активности. Оценка потенциальной биоло-

гической активности соединений была проведена с использованием программы PASS 2017 Professional. Значения липофильности logP пиридинов рассчитывали с использованием пакетов программ ALOGPS, KowWin, модели QSPR.

Установлено, что в ряду производных уксусной кислоты наибольшая вероятность наличия противовоспалительной активности (Pa) ожидается для изомерных пиридинуксусных кислот – наблюдается относительное увеличение значений Pa в ряду 2-, 3-, 4-изомер (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 соответственно). Введение второго заместителя в пиридиновый цикл (атомы фтора, брома, хлора, CF₃-группа) сопровождается понижением значений Pa. В рядах 2-, 3-, 4-замещенных производных фенилуксусной и пропионовой кислот также фиксируется увеличение вероятности проявления противовоспалительной активности, введение заместителей в остаток пропионовой кислоты (атомы фтора, HO-, H₂N-группы) приводит к понижению значений Pa. Для всех изученных производных установлено отсутствие заметной вероятности проявления гепатотоксичности и нефротоксичности (Pa < 0,5), рассчитанные значения липофильности соединений находятся в пределах -2,65–2,26.

Таким образом, все изученные производные пиридина отвечают «правилу 5» Липинского и могут быть отнесены к малотоксичным «drug-like» соединениям. Несмотря на вхождение в состав пиридинов фармакофоров, наличие которых связывают с противовоспалительной активностью, практически для всех структур вероятность проявления указанного типа активности невелика (Pa ≤ 0,5). По нашему мнению, в качестве объектов дальнейших экспериментальных исследований представляют интерес соединения с фрагментами фенилуксусной и пропионовой кислот как модели для выяснения влияния положения фармакофорной группы в структуре пиридинового цикла на значения кариеспрофилактической эффективности и противовоспалительной активности соответствующих аммониевых гексафторосиликатов с биологически активными катионами.

V. O. Gelmboldt ¹ (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>),

I. V. Lytvynchuk ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),

I. O. Shyshkin ¹ (<https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>),

L. N. Ognichenko ² (<https://orcid.org/0000-0002-3344-6119>),

V. E. Kuz'min ² (<https://orcid.org/0000-0002-2753-0453>)

¹ Odesa National Medical University

² Bogatsky Physical-Chemical Institute of NAS of Ukraine, Odesa

PROGNOSIS OF BIOLOGICAL ACTIVITY AND LIPOPHILICITY OF SOME PYRIDINE DERIVATIVES AS COMPONENTS OF ANTI-CARIES AGENTS

Key words: caries, pyridine derivatives, biological activity, PASS-analysis, lipophilicity

ABSTRACT

In recent years, a high carioprophylactic efficacy of ammonium hexafluorosilicates with biologically active cations has been discovered (AHBC). In the case of using AHBC, there is a potential possibility of enhancing the anticaries effect of the fluorine-containing anion as a result of the contribution of the effects of cations, for example, anti-inflammatory effects. The purpose of the work is a virtual analysis of the biological activity and lipophilicity of pyridine derivatives containing pharmacophores associated with anti-inflammatory activity (AIA), as possible candidates for the synthesis of AHBC as anticaries agents. Objects of research are the commercially available pyridine derivatives (PubChem database) containing pharmacophore groups – residues of acetic, propionic, phenylacetic acids, the presence of which is associated with the manifestation of AIA. Assessment of the potential biological activity of the compounds was carried out using the program. PASS 2017 Professional. The lipophilicity values of logP pyridines were calculated using software packages ALOGPS, KowWin, model QSPR.

It has been established that in the series of acetic acid derivatives the highest probability of the presence of AIA (Pa) is expected for isomeric pyridine acetic acids: there is a relative increase in the values of Pa in the series of 2-, 3-, 4-isomers (Pa = 0,454, 0,506, 0,537 respectively). The introduction of the second substituent into the pyridine ring (fluorine, bromine, chlorine atoms, CF₃ group) is accompanied by a decrease in the values Pa. In the rows of 2-, 3-, 4-substituted derivatives of phenylacetic and propionic acids, an increase in the likelihood of AIA manifestation is also recorded; the introduction of substituents in the propionic acid residue (fluorine atoms, HO-, H₂N-groups) leads to lower values Pa. For all studied derivatives, there was no significant probability of manifestation of hepatotoxicity and nephrotoxicity (Pa < 0,5), the calculated lipophilicity values of the compounds are in the range of -2,65–2,26.

Thus, all the studied pyridine derivatives correspond to Lipinsky's «rule 5» and can be classified as low toxic «drug-like» compounds. Despite the presence of pharmacophores in the pyridines, the presence of which is associated with AIA, for almost all structures the probability of the appearance of this type of activity is small (Pa ≤ 0,5). In our opinion, compounds with phenylacetic and propionic acids fragments are interesting as objects of further experimental research as the models for elucidating the influence of the position of the pharmacophore group in the structure of the pyridine ring on the value of the CPE and AIA of the corresponding AHBC.

Електронна адреса для листування з авторами: 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 бази даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

Видання індексується Google Scholar, DOAJ. Видання відображається в реферативній базі даних «Наукова періодика України».

Журнал включено до переліку наукових фахових видань України (категорія «Б») за спеціальностями 226 «Фармація, промислова фармація» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 18. 12. 2018 р. № 1412), 091 «Біологія» (Наказ Міністерства освіти і науки України від 07. 05. 2019 р. № 612).

Рекомендовано до друку Вченою радою при Національному фармацевтичному університеті 28. 04. 2020 р., протокол № 3.

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях фактів, цитат, статистичних та інших даних несуть автори.

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 2, березень–квітень, Том 75, 2020. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

Головний редактор В. В. Трохимчук

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса. Верстка Ю. І. Литвиненко.

Коректор Л. П. Бабенко.

Здано до набору 09. 04. 2020 р. Підписано до друку 28. 04. 2020 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. № 17317

Друк ПАТ «ПВК «ДЕСНА». Проспект Перемоги, 62. м. Чернігів, 14000. Свідоцтво ДК № 4292 від 02. 04. 2012 року.

Адреса редакції: 03057, Київ-57, вул. Антона Цедіка, 14, кім. 205.

Тел./факс (044) 536-13-37.

E-mail: pharmjournal@dec.gov.ua

Офіційний сайт «Фармацевтичного журналу» <https://pharmj.org.ua>