

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
ЖУРНАЛ Т. 78, № 2  
FARMATSEVTYCHNYI  
ZHURNAL**

Науково-практичний  
рецензований журнал  
Виходить шість разів на рік

ЗАСНОВАНИЙ У 1928 р.

БЕРЕЗЕНЬ–КВІТЕНЬ  
2023•Київ

ДП «Державний експертний центр  
МОЗ України»

**З М І С Т**

**ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ  
ФАРМАЦІЄЮ**

*Власенко І. О.* Вивчення преференцій пацієнтів із цукровим діабетом щодо фармацевтичних послуг .....

**СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ  
СПОЛУК**

*Литвинчук І. В., Фонарь М. С., Кравцов В. Х., Гельмбольдт В. О.* Експериментальне дослідження перетворення 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату на 2-оксіндол у м'яких умовах .....

*Хоменко К. В., Медведєва К. П., Бушуєва І. В., Васюк С. О., Полова Ж. М.* Кількісне визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в м'якій лікарській формі спектрофотометричним методом.....

**ФАРМАЦЕВТИЧНА  
ТЕХНОЛОГІЯ**

*Пучкан Л. О., Салій О. О., Фуклева Л. А., Малецький М. М.* Розроблення та дослідження мазі з ефірною олією чебрецю для лікування шкіри голови та її волоссяної частини.....

**C O N T E N T**

**ORGANIZATION AND  
MANAGEMENT OF PHARMACY**

3 *Vlasenko I. O.* Study of preferences of patients with diabetes regard to pharmaceutical services .....

**SYNTHESIS AND ANALYSIS  
OF BIOLOGICALLY ACTIVE  
COMPOUNDS**

15 *Lytvynchuk I. V., Fonari M. S., Kravtsov V. Ch., Gelmboldt V. O.* Experimental study of the transformation of 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate into 2-oxindol under mild conditions .....

20 *Khomenko K. V., Medvedeva K. P., Bushueva I. V., Vasyuk S. A., Polova Zh. M.* Quantitative determination of 4-((5- (decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl) morpholine in the soft medicinal form by spectrophotometric method.....

**PHARMACEUTICAL  
TECHNOLOGY**

31 *Puchkan L. O., Saliy O. O., Fukleva L. A., Maletsky M. M.* Development and research of ointment with essential oil of thyme for the treatment of the scalp and hair parts of the head.....

Малоштан Л. М., Грубник І. М.,  
Юдіна Ю. В., Великий Д. Л.  
Фармакологічне обґрунтування  
складу діючих речовин у складі гелю  
«Молозол».....

41 Maloshtan L. M., Grubnik I. M.,  
Yudina Yu. V., Veliky D. L.  
Pharmacological justification of the  
composition of active ingredients in the  
composition of «Molozol» gel .....

#### **ФАРМАКОГНОСТИЧНІ, ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Еберле Л. В., Цісак А. О.,  
Радаєва І. М., Казанцева А. С.  
Аналіз фенольних сполук в екстракті  
з плодів горіха чорного (*Juglans  
nigra* L.) методом високоефективної  
рідинної хроматографії.....

49 Eberle L. V., Tsisak A. O.,  
Radaieva I. M., Kazantseva A. S.  
Analysis of phenolic compounds in  
black walnut (*Juglans nigra* L.) fruit  
extract using highperformance liquid  
chromatography .....

Мазулін О. В., Фуклева Л. А.,  
Мазулін Г. В. Вивчення накопичення  
поліфенольних сполук у траві  
чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum*  
L.) під час цвітіння.....

58 Mazulin O. V., Fukleva L. A.,  
Mazulin G. V. Study of the polyphenolic  
compounds accumulation in *Thymus  
serpyllum* L. herb during the flowering  
period .....

#### **КЛІНІЧНА ФАРМАЦІЯ І ФАРМАКОЛОГІЯ**

Качерай Ю. В., Заболотня З. О.,  
Заліська О. М., Мудрак І. Г.,  
Кушта О. М. Проблематика уніфікації  
інформації в інструкціях для  
медичного застосування лікарських  
засобів в Україні під час пандемії  
COVID-19 та воєнного стану .....

67 Kacherai Yu. V., Zabolotnia Z. O.,  
Zaliska O. M., Mudrak I. H.,  
Kushta O. M. The problems  
of unifying information  
in the patient leaflets in Ukraine  
during the COVID-19 pandemic and  
wartime .....

#### **CLINICAL PHARMACY AND PHARMACOLOGY**

#### **ПОДІЇ, ФАКТИ**

Резолюція Фармацевтичного форуму  
«Фарма@Фокус на пацієнта .....

81 Resolution of the Pharmaceutical Forum  
«Pharma@Focus on the Patient» .....

Уточнення .....

86 Rectification .....

#### **EVENTS, FACTS**

## ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ФАРМАЦІЄЮ

УДК 615.15:616.379-008.64-052:658.64

DOI: 10.32352/0367-3057.2.23.01

I. О. ВЛАСЕНКО (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>), канд. фарм. наук, доцент

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

### ВИВЧЕННЯ ПРЕФЕРЕНЦІЙ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЩОДО ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПОСЛУГ

**Ключові слова:** цукровий діабет, фармацевтична послуга, фармацевтична допомога, преференції, спеціалізована аптека, пацієнт із цукровим діабетом

I. O. VLASENKO (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

### STUDY OF PREFERENCES OF PATIENTS WITH DIABETES REGARD TO PHARMACEUTICAL SERVICES

**Key words:** diabetes melitus, pharmaceutical service, pharmaceutical care, preferences, specialized pharmacy, patient with diabetes

Цукровий діабет (ЦД) є одним із найшвидше зростаючих хронічних захворювань у всьому світі, яке пов'язано зі значними витратами на охорону здоров'я [1]. Економічне навантаження зумовлено не тільки вартістю лікування самого захворювання, але й його ускладнень. Хворі на ЦД мають у два–три рази більший ризик серцевого нападу чи інсульту порівняно з людьми без діабету, а мікросудинні ускладнення ЦД призводять до сліпоти, захворювань нирок і ампутацій [2].

Аптечні заклади є складовою медикаментозного забезпечення пацієнтів. Аптеки надають як різноманітні товари (рецептурні і безрецептурні лікарські засоби, глюкометри та тест-смужки, шприци та голки, дієтичні добавки та іншу фармацевтичну продукцію), так фармацевтичні послуги (консультація щодо ліків, утилізація непотрібних ліків, проведення тестів та вакцинація (у деяких країнах) тощо) [3].

Фармацевтів, які представляють третю за чисельністю групу професіоналів у галузі охорони здоров'я, у світі дедалі частіше включають до професійних медичних команд охорони здоров'я [4]. Залучення фармацевтів у діабетологічну команду має значні переваги, що підтверджено чисельними дослідженнями. Фармацевтична допомога та послуги покращують контроль глікемії, холестерину та задоволеність пацієнтів і якість їхнього життя [5]. Залучення фармацевтів зменшують розвиток ускладнень ЦД, витрати на охорону здоров'я та смертність серед пацієнтів із ЦД [6].

Одночасно, якісні дослідження свідчать, що люди з ЦД схвалюють залучення фармацевтів [7, 8]. Наприклад, в Ірландії в результаті впровадження розширених послуг в аптеках для людей із ЦД 2 типу, пацієнти були дуже задоволені фармацевтичною допомогою, яку їм надавали фармацевти [9].

В Україні оцінка загальної кількості пацієнтів із ЦД становить 3,5 млн. осіб, при цьому кількість осіб із встановленим діагнозом – 1,23 млн. осіб (35% від усіх осіб із діабетом) [10].

Більшість аптек в Україні пропонують досить широкий асортимент продуктів, які застосовують пацієнти із ЦД. Згідно з новим законом України «Про лікарські засоби» [12], фармацевтична практика, надання фармацевтичної допомоги (ФД) та фармацевтичних послуг аптечними закладами має здійснюватися з дотриманням вимог належної аптечної практики (НАП). Але в Україні стандарти НАП, які направлено на конкретну нозологію хворих, наприклад ЦД, не реалізуються. Отже,

© I. О. Власенко, 2023

впровадження та реалізація фармацевтичної допомоги та фармацевтичних послуг пацієнтам із ЦД за стандартами НАП є актуальним для вітчизняної фармації.

Для впровадження прогресивних методів лікарського забезпечення та фармацевтичної допомоги певним категоріям хворих необхідно здійснити науково обґрунтоване вивчення потреб отримувачів цих послуг [11]. Тому доцільно визначити переваги хворих на ЦД, оскільки вони мають свої потреби для лікування та контролю, що зумовлено захворюванням.

**Метою** дослідження стало вивчення погляду пацієнтів із ЦД щодо діяльності аптечних закладів, фармацевтичних послуг та визначення їх переваг.

### Матеріали та методи дослідження

Опитування хворих на ЦД щодо фармацевтичних послуг та атрибутів аптеки, яка б спеціалізувалася на обслуговуванні пацієнтів із ЦД, робили методом анкетування з використанням дистанційних форм за допомогою Google форми. Розроблена анкета включила безальтернативні та альтернативні питання закритого типу та соціально-демографічний розділ. Заповнення анкети здійснювали безпосередньо хворі або члени родини з їх слів. Під час розроблення анкети виконували попередню експертизу за участю пацієнтів із ЦД. У дослідження було включено релевантні анкети 510 хворих на ЦД 1 та 2 типу. Розподіл пацієнтів за віком наведено на рис. 1. Учасники дослідження мали значний стаж ЦД: більше 20 років мали 23,5% від усіх учасників, 11–20 років – 13,7%, а 4–10 років – 35,3% учасників.

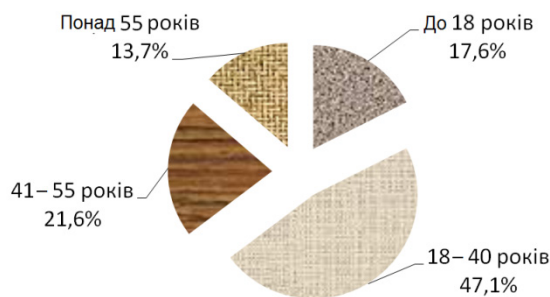


Рис. 1. Розподіл пацієнтів із цукровим діабетом, що прийняли участь в анкетуванні, за віком

### Результати дослідження та обговорення

Результати анкетування свідчать, що переважна більшість пацієнтів із ЦД (75,6%) бажали б обслуговуватися саме в спеціалізованій аптеці, яка спеціалізується на препаратах та медичних виробках для ЦД. Причому 17,6% респондентів не визначилися. Спеціалізовані аптеки – це організаційна форма лікарського забезпечення населення, яка створює найоптимальніші умови для високоякісного обслуговування певних категорій хворих [11].

Пацієнти з ЦД визначили атрибути візуалізації аптеки, що спеціалізується в діабетичному напрямі. Саме в назві аптеки та вивісці це має бути зазначено (діабетична/ендокринологічна тощо). З погляду пацієнтів доцільно виділити окрему вітрину зі спеціальною позначкою. Частина респондентів (27,5%) зазначила доцільність розміщення в залі аптеки інформації про ЦД (плакат, санбюлетень).



**Рис. 2. Відповіді респондентів щодо визначення атрибутів візуалізації напряму спеціалізації аптеки**

Переважає більшість опитаних (82,0%) вважає, що в спеціалізованій діабетичній аптеці має бути доступною консультація фармацевта з прийому ліків, їх взаємодії та сумісності з іншими лікарськими засобами, напоями та харчовими продуктами, враховуючи наявні супутні захворювання пацієнта. Тільки 16% та 2% людей із відповідями «Не обов'язково мають бути» та «Немає бути», відповідно, не намагаються на наявності таких послуг.

Консультації фармацевта дають позитивні результати для пацієнтів. Так, у Канаді розширена фармацевтична практика в діабетологічній допомозі включала консультування та навчання пацієнтів. В учасників групи, що отримували фармацевтичну допомогу, відмічали значне зниження рівня HbA1c, артеріального тиску, холестерину та споживання тютюну [13]. Для надання консультацій хворим на ЦД Міжнародна федерація фармацевтів (FIP) розробила сучасні рекомендації для фармацевтів щодо ЦД [14].

Майже всі респонденти (98%) висловились про обов'язкову наявність широкого асортименту спеціалізованих товарів (лікарські засоби, глюкометри, прилади для вимірювання артеріального тиску, лікарська рослинна сировина, дієтичне харчування, харчові добавки, замінники цукру тощо) у спеціалізованій діабетичній аптеці.

Згідно з результатами дослідження, 66,7% опитаних пацієнтів віддали перевагу аптечному закладу як місцю для придбання глюкометра. Окрім аптек магазини медичних виробів є також популярним місцем для придбання глюкометрів, яке користується довірою у 60,8% опитаних. Для 29,4% респондентів інтернет-аптеки були також згадані, але тільки 11,8% вирішили придбати глюкометри через інтернет-платформи.

Близько половини респондентів (43,1%) на питання щодо цін на спеціалізований товар у діабетичній аптеці відповіли: «Мають бути знижки на спеціалізований товар», а четверта частина (25,5%) – «Мають бути нижчі ціни на цей товар у цих аптеках, ніж у звичайних» (рис. 3). Тобто, для привабливості та залучення клієнтів до спеціалізованої аптеки, при організації діяльності слід врахувати цю думку під час розроблення цінової політики на асортимент товару, що стосується ЦД (особливо на початковому етапі).

ЦД сприяє ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), одночасно пацієнти із ЦД часто мають гіпертонію, аномальний холестерин та ожиріння [15].

Хворі на ЦД мають у два–три рази більший ризик серцевого нападу чи інсульту порівняно з людьми без цього захворювання [2].



Рис. 3. Розподіл відповідей на питання «Які мають бути ціни на спеціалізований товар у діабетичній аптеці?»

Сучасні портативні прилади, зокрема глюкометри, дають можливість визначити в крові глюкозу, холестерин, кетони [16]. Тому було запропоновано питання щодо додаткових фармацевтичних послуг. На питання «Чи має бути можливість перевірки глюкози в крові в діабетичній аптеці» 78,4% учасників відповіли, що така можливість має бути. Висновок співпадає з іншим дослідженням, в якому також встановлено важливість надання населенню послуги вимірювання глюкози в крові безпосередньо в аптеці [17].

Більше половини респондентів (51%) готові скористатися та платити за таку додаткову послугу, як тестування глюкози в крові одноразово (глюкометром) за розумну ціну. 23,5% респондентів ще не визначилися з цього питання, але вони можуть бути потенційними користувачами такої послуги. Четверта частина впевнено відповіли, що не скористалися б такою послугою.

Щодо можливості перевірки холестерину в діабетичній аптеці, то вже менше респондентів (62,7%) зазначили необхідність такої послуги. Це може свідчити про низьку обізнаність хворих на ЦД щодо важливості показника крові холестерину на довгостроковий прогноз захворювання та його наслідків для хворих на ЦД.

Можливість вимірювання безкоштовно артеріального тиску впроваджено в багатьох аптеках України, але не у всіх. Одним із бар'єрів може бути її безоплатність. Враховуючи важливість контролю артеріального тиску для хворих на ЦД, доцільно розглянути це як фармацевтичну послугу на платній основі, за адекватну ціну. Значна частина опитуваних (86,3%) висловилися про необхідність цієї послуги.

Щодо перевірки ваги та інтерпретації результату більше половини респондентів (60,9%) зазначили «Має бути» в діабетичній аптеці. Такий відсоток можна розцінити двояко, що більшість людей мають можливість перевірити вагу вдома, але, за припущенням автора, це можна розцінити як недостатню увагу населення щодо надлишкової ваги і низьку обізнаність хворого, що зниження його ваги (за надлишкової ваги) позитивно впливає на перебіг та управління ЦД. Ця послуга важлива для хворих на ЦД, враховуючи поширеність ожиріння у популяції пацієнтів із ЦД 2 типу та вираже-

ного негативного впливу надмірної ваги на ризик ССЗ. На проблему ожиріння звертає увагу Всесвітня федерація з ожиріння, яка опублікувала Атлас 2023, згідно з яким більшість населення світу (51% або понад 4 мільярди людей) до 2035 року матиме надлишкову вагу або ожиріння [18]. Для надання фармацевтами консультацій щодо управління та контролю ваги у пацієнтів із ЦД Міжнародна федерація фармацевтів (FIP) випустила сучасні рекомендації здорового харчування і дієт за різних хронічних захворюваннях (включно ЦД) [19]. Тому перспективним є впровадження фармацевтичної послуги – перевірка ваги, розрахунок індексу маси тіла та інтерпретація результату – для подальшої зміни поведінки пацієнта або клієнта аптеки.

Сьогодні існують портативні прилади визначення гліколізованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). Більше половини (52,9%) хворих на ЦД зазначили про доцільність цієї послуги в аптеці, що може свідчити про відсутність уваги до проведення контролю за своїм станом, що і підтверджується низькою кількістю компенсованих хворих в Україні [20].

На думку автора, впровадження такої послуги в аптеці підвищило б доступність до проведення тесту і, як наслідок, сприяло б своєчасній зміні тактики лікування при незадовільному його результаті. Треба підкреслити, що саме при незадовільному контролі ЦД розвиваються ускладнення.

На питання «Чи має бути в діабетичній аптеці можливість для перевірки ризику ЦД, наприклад проходження тесту (опитувальник) за допомогою електронного терміналу (2–3 хв)» позитивно відповіли 72,5% респондентів. Це перегукується з іншим дослідженням авторів, в якому хворі на ЦД висловили тривогу за здоров'я своїх дітей та родичів, враховуючи генетичну спадковість захворювання [17]. Тому важливим аспектом спеціалізованої аптеки є можливість оцінки факторів ризику розвитку ЦД, зокрема і для діагностики загальної популяції відвідувачів аптеки, як реалізації НАП в аптеках превентивних заходів розвитку захворювань [21].

Цікава думка пацієнтів як отримувачів основних аптечних послуг – отримання ліків та товарів, щодо часу, який має бути витрачений на покупку («Час йти до аптеки, час на очікування в черзі та покупку товару»). Відповіді практично розділилися на 3 рівних частини: до 15 хв – 37,3%; 20 хв – 31,4%; 30 хв – 27,5% і тільки 3,8% готові витратити до 50 хв. Тому необхідно оптимізувати роботу аптеки, враховуючи переваги відвідувачів.

На питання щодо доцільності встановлення електронного терміналу з можливістю самостійного доступу пацієнтів до інструкцій на лікарські препарати, 70,6% респондентів відповіли про доцільність. Тобто для респондентів важливо отримання інформації щодо лікарських засобів, які їм прописано. Саме така можливість в аптеці створює сприятливі умови додаткових запитань пацієнтів та пояснень фармацевта у разі їх виникнення.

Деякі аптеки вже впроваджують доставку ліків додому на платній або безоплатній основі. Цікавим є сегментування відповідей пацієнтів із ЦД на питання «Чи готові Ви сплачувати за доставку необхідних ліків додому», щоб визначити потенціал впровадження такої послуги для цієї категорії хворих (рис. 4).

Для визначення інших додаткових переваг для хворих на ЦД послуг було сформувано питання з можливістю вибору декількох відповідей. Найбільшу кількість відповідей набрало: «Доставка додому ЛЗ безрецептурного відпуску та товарів аптечного асортименту», «Доставка додому ЛЗ за електронним рецептом для лікування ЦД (інсулін/цукрознижувальні таблетки)», «Резервування по телефону відсутніх ЛЗ», «Використання товарних знижок» (рис. 5). Такі відповіді можуть свідчити про існування проблем з наявністю необхідного асортименту на момент

звернення пацієнта в аптеку та можливістю дістатися до аптеки (значна кількість хворих на ЦД – люди старшого віку). Для забезпечення потреб пацієнтів із ЦД доцільно врахувати їх переваги.

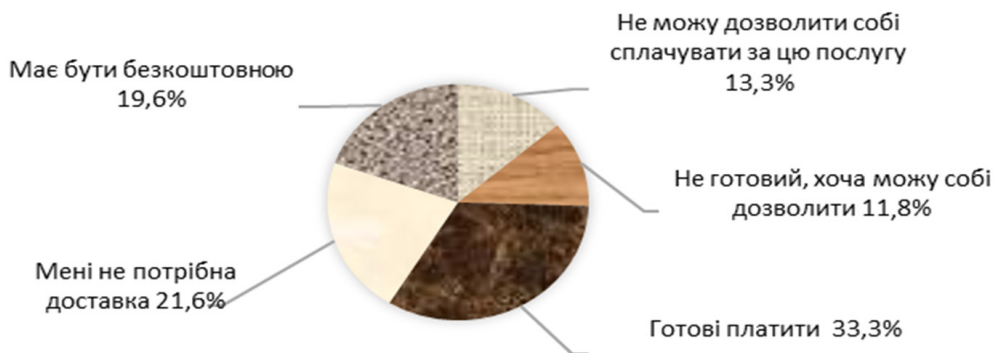


Рис. 4. Сегментація відповідей на питання «Чи готові Ви сплачувати за доставку необхідних ліків додому?»



Рис. 5. Кількість відповідей на питання «Які додаткові послуги необхідно впроваджувати в аптеках для пацієнтів із цукровим діабетом?»

Світова практика має приклади створення шкіл самоконтролю діабету в аптеках, де фармацевти проводять навчання хворих на ЦД. Впровадження навчання пацієнтів із ЦД фармацевтами на базі аптек довели економічну доцільність не тільки для пацієнтів, але й для аптек [22, 23].

На питання про бажання пройти навчання з питань самоконтролю та управління діабету в «Школі самоконтролю» в приміщенні аптеки в зручний час, 64,7% респондентів відповіли позитивно, але й 21,6% – негативно. Тобто при запровадженні такого виду послуг необхідно провести вивчення такого попиту безпосередньо



в районі аптечного закладу та обговорити це питання з лікувальним закладом, якщо такий розміщено в районі аптеки. Окрім того, це потребує додаткового тренінгу для фармацевта, який буде навчати пацієнтів. Іншим варіантом може бути залучення лектора (на платній чи безоплатній основі), який уже навчений за рахунок співпраці з пацієнтськими або лікарськими товариствами.

Існує міжнародний та вітчизняний досвід проведення спеціальних заходів до Всесвітнього дня діабету в аптеках, що є інформаційним приводом для підвищення обізнаності щодо проблем ЦД [24, 25]. Майже всі опитувані (96,1%) підтвердили доцільність проведення таких спеціальних заходів. Для цього впровадження в аптеках України розроблено Алгоритм методико-організаційних заходів в аптеках до Всесвітнього дня діабету [25].

Для організації заходу важливо врахувати, що саме цікавить пацієнтів із ЦД, тому що в основному цей захід направлено на загальну популяцію. На питання «Що є цікавим для вас під час спеціальної акції в аптеці на День Діабету» було запропоновано мультивідповідь. Кількісний відсоток відповідей, які було зазначено респондентами, наведено на рис. 6.



**Рис. 6. Кількість відповідей на питання «Що є цікавим для вас під час спеціальної акції в аптеці на День Діабету?»**

Найбільшу кількість відповідей набрало «Отримати консультацію ендокринолога», що свідчить про недостатню доступність спеціалізованої допомоги, коли необхідно з початку звернутися до сімейного лікаря, а потім необхідно чекати можливо місяць до візиту ендокринолога. Це стосується пацієнтів із ЦД 2 типу, яких передано на обслуговування сімейним лікарям. Більше 50% респондентів обрали відповіді: «Зробити тест глюкози в крові», «Можливість перевірити ризик розвитку ЦД», «Отримати консультацію дієтолога», «Роздача матеріалу щодо ЦД», тобто проблема інформаційного забезпечення хворих на ЦД досить актуальна.

Таким чином, результати анкетування доцільно використати для вдосконалення обслуговування пацієнтів із ЦД та забезпечення їх потреб.

## Висновки

1. На підставі дослідження методом анкетування пацієнтів із ЦД визначено їх переваги щодо діяльності аптечних закладів: наявність широкого асортименту, програма лояльності на спеціальні товари, що стосуються ЦД, додаткові послуги та фармацевтичні консультації.

2. Переважна більшість опитаних зазначила необхідність консультації фармацевта з прийому ліків, їх взаємодії та сумісності з іншими лікарськими засобами, напоями та харчовими продуктами, враховуючи наявні супутні захворювання пацієнта. Цей вид послуг потребує навчання фармацевтів щодо ЦД для надання фармацевтичної допомоги на належному рівні.

3. Встановлено фармацевтичні послуги, в яких є потреба у пацієнтів із ЦД: тестування рівня глюкози в крові, холестерину, артеріального тиску, перевірка ваги, розрахунок індексу маси тіла та інтерпретація результатів.

4. Створення «Школи самоконтролю діабету» на базі аптек поліпшить доступність навчання пацієнтів із ЦД, але у разі запровадження такого виду послуг необхідно вивчити попит безпосередньо в районі аптечного закладу. Крім того, необхідно забезпечити проходження додаткового тренінгу для фармацевта щодо ЦД.

5. Актуальним є впровадження в аптеках систематичних спеціальних заходів до Всесвітнього дня діабету, які доцільні не тільки для загальної популяції, але й для хворих на ЦД. Із погляду хворих на ЦД, їх цікавить консультація ендокринолога та дієтолога, тест глюкози в крові, тест на ризик розвитку ЦД, інформаційні матеріали про ЦД.

## Список використаної літератури

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. – Brussels, Belgium. – 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. World Health Organization Diabetes. Fact sheet 2016. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
3. OECD, Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. – 2017. – URL: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2017-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en)
4. FIP. Global pharmacy workforce and migration report: a call for action. – 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/fip/publications/PharmacyWorkforceMigration.pdf>
5. Steed L., Sohanpal R., Todd A. et al. Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes // Cochrane Database Syst. Rev. – 2019. – V. 12 (12). – CD011207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011207.pub2>
6. Shawahna R., Thawabi F., Salah R., Ramadan S. Pharmaceutical Care Services for Patients With Diabetes: A Systematic Scoping Review // Am. J. Manag. Care. – 2022. – V. 28 (9). – P. e339–e346. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89227>
7. Donald M., King-Shier K., Tsuyuki R. et al. Patient, family physician and community pharmacist perspectives on expanded pharmacy scope of practice: a qualitative study // CMAJ Open. – 2017. – V. 5 (1). – P. e205–e212. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160135>
8. Al Hamarneh Y. N., Lamb S., Donald M. et al. Pharmacist prescribing and care improves cardiovascular risk, but what do patients think? A substudy of the R\_EACH study // Can. Pharm. J. – 2018. – V. 151 (4). – P. 223–227. <https://doi.org/10.1177/1715163518779092>
9. Cooney P., Hanley J., Ryan-O'Brien N. et al. The views and experiences of people with type 2 diabetes being cared for by their community pharmacist: a cross-sectional patient survey // J. Diabetes Metab. Disord. – 2022. – V. 21. – P. 1619–1624. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01111-2>
10. Аналіз системи лікування та розрахунок економічних втрат від цукрового діабету в Україні. – Київ, 2020. – 30 с. – URL: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
11. Немченко А. С., Назаркіна В. М., Панфілова Г. Л. та ін. Організація та економіка фармації. Ч. 1. Організація фармацевтичного забезпечення населення: нац. підруч. для студ. вищ. навч. закл. – Харків: НФаУ, Золоті сторінки, 2015. – 360 с.
12. Закон України «Про лікарські засоби». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>

13. *Al Hamarneh Y. N., Hemmelgarn B. R., Hassan I. et al.* The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk in adult patients with type 2 diabetes: the multicentre randomized controlled Rx EACH trial // *Can. J. Diabetes.* – 2017. – V. 41 (6). – P. 580–586. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.08.244>
14. International Pharmaceutical Federation (FIP). *Diabetes prevention, screening, and management: A handbook for pharmacists.* The Hague: FIP, 2021. – 67 p.
15. *Sharma A., Mittal S., Aggarwal R. et al.* Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment // *Futur. J. Pharm. Sci.* – 2020. – V. 6. – P. 130. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00151-w>
16. *Vlasenko I. O., Davtyan L. L.* Comparative analysis of glucometers assortment on the Ukrainian pharmaceutical market for the decade (2011–2021) // *Фармац. часопис.* – 2021. – № 3. – С. 29–36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12388>
17. *Власенко І. О., Давтян Л. Л.* Атрибути просвітницької діяльності аптек за стандартами належної аптечної практики з погляду пацієнтів із цукровим діабетом // *Фармац. журн.* – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 33–45. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.04>
18. World Obesity Federation, *World Obesity Atlas 2023.* – URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
19. International Pharmaceutical Federation (FIP). *Nutrition and weight management services: A toolkit for pharmacists.* The Hague: International Pharmaceutical Federation, 2021. – 82 p.
20. *Чумак І.* Інтенсифікація терапії цукрового діабету 2 типу в розрізі сучасних рекомендацій // *Діабетологія. Тиреоїдологія. Метаболічні розлади.* – 2021. – № 1. – С. 53. – URL: <https://health-ua.com/article/65179-ntensifikatsiya-terap--t cukrovogo-dabetu-2tipu-vrozzr-suchasnih-rekomendatcj>
21. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. – 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en>
22. *Eikenhorst L., Taxis K., Dijk L., Gier H.* Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis // *Frontiers. Pharmacology.* – 2017. – N 8. – P. 891. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00891>
23. *Machen M., Borden H., Hohmeier K.* The Impact of a Community Pharmacy Diabetes Self-Management Education Program on Diabetes Distress // *J. Pharmacy Technol.* – 2019. – V. 35 (1). – P. 3–10. <https://doi.org/10.1177/8755122518805429>
24. *Gandhi S.* Learn how your pharmacist can help with diabetes education during National Diabetes Month // *Single Care.* – 2020. – URL: <https://www.singlecare.com/blog/diabetes-awareness-month/>
25. *Власенко І. О., Давтян Л. Л., Руденко В. В.* Алгоритм методико-організаційних заходів в аптеках до всесвітнього дня діабету на етапі профілактики цукрового діабету // *Фітотерапія. Часопис.* – 2022. – № 2. – С. 60–66. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-2-60>

## References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* – Brussels, Belgium. – 2021. – URL: <https://www.diabetesatlas.org>
2. World Health Organization *Diabetes. Fact sheet 2016.* – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
3. OECD, *Health at a Glance 2017: OECD Indicators,* OECD Publishing, Paris. – 2017. – URL: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2017-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2017-en)
4. FIP. *Global pharmacy workforce and migration report: a call for action.* – 2016. – URL: <https://www.fip.org/files/fip/publications/PharmacyWorkforceMigration.pdf>
5. *Steed L., Sohanpal R., Todd A. et al.* Community pharmacy interventions for health promotion: effects on professional practice and health outcomes // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – V. 12 (12). – P. CD011207. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011207.pub2>
6. *Shawahna R., Thawabi F., Salah R., Ramadan S.* Pharmaceutical Care Services for Patients With Diabetes: A Systematic Scoping Review // *Am. J. Manag. Care.* – 2022. – V. 28 (9). – P. e339–e346. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2022.89227>
7. *Donald M., King-Shier K., Tsuyuki R. et al.* Patient, family physician and community pharmacist perspectives on expanded pharmacy scope of practice: a qualitative study // *CMAJ Open.* – 2017. – V. 5 (1). – P. e205–e212. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20160135>
8. *Al Hamarneh Y. N., Lamb S., Donald M. et al.* Pharmacist prescribing and care improves cardiovascular risk, but what do patients think? A substudy of the Rx EACH study // *Can. Pharm. J.* – 2018. – V. 151 (4). – P. 223–227. <https://doi.org/10.1177/1715163518779092>

9. Cooney P., Hanley J., Ryan-O'Brien N. et al. The views and experiences of people with type 2 diabetes being cared for by their community pharmacist: a cross-sectional patient survey // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2022. – V. 21. – P. 1619–1624. <https://doi.org/10.1007/s40200-022-01111-2>
10. Analiz systemy likuvannia ta rozrakhunok ekonomichnykh vtrat vid tsukrovoho diabetu v Ukraini. – Kyiv, 2020. – 30 s. – URL: <https://kse.ua/ua/kse-research/analiz-sistemi-likuvannya-ta-rozrahunok-ekonomichnih-vtrat-vid-tsukrovogo-diabetu-v-ukrayini/>
11. Nemchenko A. S., Nazarkina V. M., Panfilova H. L. ta in. Orhanizatsiia ta ekonomika farmatsii. Ch. 1. Orhanizatsiia farmatsevtichnoho zabezpechennia naselennia: nats. pidruch. dlia stud. vyshch. navch. zakl. – Kharkiv: NFAU, Zoloti storinky, 2015. – 360 s.
12. Zakon Ukrainy «Pro likarski zasoby». – URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-20#Text>
13. Al Hamarneh Y. N., Hemmelgarn B. R., Hassan I. et al. The effectiveness of pharmacist interventions on cardiovascular risk in adult patients with type 2 diabetes: the multicentre randomized controlled RxEACH trial // *Can. J. Diabetes.* – 2017. – V. 41 (6). – P. 580–586. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.08.244>
14. International Pharmaceutical Federation (FIP). Diabetes prevention, screening, and management: A handbook for pharmacists. The Hague: FIP, 2021. – 67 p.
15. Sharma A., Mittal S., Aggarwal R. et al. Diabetes and cardiovascular disease: inter-relation of risk factors and treatment // *Futur. J. Pharm. Sci.* – 2020. – V. 6. – P. 130. <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00151-w>
16. Vlasenko I. O., Davtyan L. L. Comparative analysis of glucometers assortment on the Ukrainian pharmaceutical market for the decade (2011–2021) // *Farmats. chasopys.* – 2021. – № 3. – С. 29–36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12388>
17. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Attributes of pharmacy's educational activities according to good pharmacy practice standards from the perspective of patients with diabetes // *Farmats. zhur.* – 2023. – Т. 78, № 1. – С. 33–45. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.04>
18. World Obesity Federation, World Obesity Atlas 2023. – URL: <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19>
19. International Pharmaceutical Federation (FIP). Nutrition and weight management services: A toolkit for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation, 2021. – 82 p.
20. Chumak I. Intensyfikatsiia terapii tsukrovoho diabetu 2 typu v rozrizi suchasnykh rekomendatsii // *Diabetologhiia. Tyreoidologhiia. Metabolichni rozlady.* – 2021. – № 1. – С. 53. – URL: <https://health-ua.com/article/65179-ntensifikatsiya-terap--tcukrovogo-dabetu-2tipu-vrozrz-suchasnih-rekomendatej>
21. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. – 2011. – URL: <http://apps.who.int/medicinedocs/en>
22. Eikenhorst L., Taxis K., Dijk L., Gier H. Pharmacist-Led Self-management Interventions to Improve Diabetes Outcomes. A Systematic Literature Review and Meta-Analysis // *Frontiers. Pharmacology.* – 2017. – N 8. – P. 891. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00891>
23. Machen M., Borden H., Hohmeier K. The Impact of a Community Pharmacy Diabetes Self-Management Education Program on Diabetes Distress // *J. Pharmacy Technol.* – 2019. – V. 35 (1). – P. 3–10. <https://doi.org/10.1177/8755122518805429>
24. Gandhi S. Learn how your pharmacist can help with diabetes education during National Diabetes Month // *Single Care.* – 2020. – URL: <https://www.singlecare.com/blog/diabetes-awareness-month/>
25. Vlasenko I., Davtian L., Rudenko V. Algorithm of Methodological and Organizational Campaigns in Pharmacies Dedicaded to the World Diabetes Day at the Stage of Prevention of Diabetes // *Fitoterapiia. Chasopys.* – 2022. – № 2. – С. 60–66. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2022-2-60>

Надійшла до редакції 16 березня 2023 р.  
Прийнято до друку 28 березня 2023 р.

I. O. Vlasenko (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ*  
ВИВЧЕННЯ ПРЕФЕРЕНЦІЙ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЩОДО  
ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПОСЛУГ

**Ключові слова:** цукровий діабет, фармацевтична послуга, фармацевтична допомога, переваги, спеціалізована аптека, пацієнт із цукровим діабетом

**АНОТАЦІЯ**

Аптечні заклади є складовою медикаментозного забезпечення пацієнтів. Фармацевтична допомога та фармацевтичні послуги поліпшують контроль захворювання, якість життя пацієнтів та зменшують навантаження на охорону здоров'я. Впровадження фармацевтичної допомоги та фармацевтичних послуг пацієнтам із ЦД за стандартами НАП є актуальним для вітчизняної фармації. Тому доцільно визначити переваги хворих на ЦД, оскільки вони мають свої потреби для лікування та контролю, що зумовлено захворюванням.

Метою дослідження стало вивчення погляду пацієнтів із ЦД щодо діяльності аптечних закладів, фармацевтичних послуг та визначення їх переваг.

Опитування хворих на ЦД здійснювали методом анкетування. В дослідження було включено релевантні анкети 510 хворих на ЦД 1 та 2 типу.

Результати анкетування свідчать, що переважна більшість пацієнтів із ЦД бажали б обслуговуватися саме у спеціалізованій аптеці, яка спеціалізується на препаратах та виробках медичного призначення для хворих на ЦД. На підставі дослідження визначено переваги пацієнтів із ЦД щодо діяльності аптечних закладів: наявність широкого асортименту, програма лояльності на спеціальні товари, що стосуються ЦД, додаткові послуги та фармацевтичні консультації. Переважна більшість опитаних зазначила необхідність консультації фармацевта з прийому ліків, їх взаємодії та сумісності з іншими лікарськими засобами тощо. Цей вид послуг потребує навчання фармацевтів щодо ЦД для надання фармацевтичної допомоги на належному рівні. Встановлено фармацевтичні послуги, в яких є потреба у пацієнтів із ЦД: тестування рівня глюкози в крові, холестерину, артеріального тиску, перевірка ваги, розрахунок індексу маси тіла та інтерпретація результатів. Створення «Школи самоконтролю діабету» на базі аптек поліпшить доступність навчання пацієнтів із ЦД, але у разі запровадження такого виду послуг необхідно вивчити попит безпосередньо в районі аптечного закладу. Актуальним є впровадження в аптеках систематичних спеціальних заходів до Всесвітнього дня діабету, які доцільні не тільки для загальної популяції, але й для хворих на ЦД. Із погляду хворих на ЦД, їх цікавить консультація ендокринолога та дієтолога, тест глюкози в крові, тест на ризик розвитку ЦД, інформаційні матеріали про ЦД.

Результати анкетування перспективно використати для вдосконалення обслуговування пацієнтів із ЦД та забезпечення їх потреб.

I. O. Vlasenko (<https://orcid.org/0000-0002-5530-4189>)

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv*

STUDY OF PREFERENCES OF PATIENTS WITH DIABETES REGARDING  
TO PHARMACEUTICAL SERVICES

**Key words:** diabetes mellitus, pharmaceutical service, pharmaceutical care, preferences, specialized pharmacy, patient with diabetes

**А B S T R A C T**

Pharmacies are a component of the healthcare. Pharmaceutical care and pharmaceutical services improve disease control, quality of patients life and reduce of the burden on healthcare. The implementation of pharmaceutical care and pharmaceutical services for patients with diabetes according to the standards of the GPP is relevant for the domestic pharmacy. Therefore, it is advisable to determine the preferences of patients with diabetes because they have their own needs for treatment and control.

The purpose of the study was to study the views of patients with diabetes regarding to function of pharmacies, pharmaceutical services and determine their preferences.

The survey of patients with diabetes by the questionnaire method was carried out. Relevant questionnaires of 510 patients with type 1 and type 2 diabetes were included in the study.

The results of the survey showed that the majority of patients with diabetes would like to be served in a specialized pharmacy that specializes in drugs and medical products for diabetes. On the basis of the study, the preferences of patients with diabetes regarding to the activities of pharmacies were determined: availability of a wide rang of product; loyalty program for special products related to diabetes, additional services and pharmaceutical consultations. The majority of those interviewed noted that they need a pharmacist's

consultation on taking medications. This type of service requires training of pharmacists in diabetes in order to provide pharmaceutical care at an appropriate level. Pharmaceutical services which patients with diabetes need were identified. There are: testing of blood glucose, cholesterol, blood pressure, weight check, calculation of body mass index and interpretation of results. The creation of a «diabetes self-management school» based on pharmacies will improve the availability of education for patients with diabetes. It is necessary to study the demand directly in the area of the pharmacy before introduction this type of service. It is important to implement systematic special events in pharmacies for the World Diabetes Day. This is appropriated for the general population, but also for patients with diabetes. From the point of view of patients with diabetes during this event, they are interested in: consultation of an endocrinologist and nutritionist; blood glucose test; test of diabetes risk; information materials about diabetes.

The results of the survey can be prospectively used to improve the service of patients with diabetes and provide for their needs.

*Електронна адреса для листування з автором: [vlasenkoiryna5@gmail.com](mailto:vlasenkoiryna5@gmail.com)  
(І. О. Власенко)*

## СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI: 10.32352/0367-3057.2.23.02

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

М. С. ФОНАРЬ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>), канд. хім. наук,

В. Х. КРАВЦОВ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>), канд. фіз.-мат. наук,

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

<sup>1</sup> *Одеський національний медичний університет, Одеса*

<sup>2</sup> *Інститут прикладної фізики, Державний університет Молдови, Кишинів*

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-АМІНОФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ НА 2-ОКСІНДОЛ У М'ЯКИХ УМОВАХ

**Ключові слова:** антикарієсні агенти, 2-амінофенілоцтової кислоти  
гексафторосилкат, внутрішньомолекулярна дегідратація, 2-оксіндол

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

M. S. FONARI <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),

V. Ch. KRAVTSOV <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),

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

<sup>1</sup> *Odesa National Medical University, Odesa*

<sup>2</sup> *Institute of Applied Physics, Moldova State University, Chisinau*

### EXPERIMENTAL STUDY OF THE TRANSFORMATION OF 2-AMINOPHENYLACETIC ACID HEXAFLUOROSILICATE INTO 2-OXINDOL UNDER MILD CONDITIONS

**Key words:** anti-caries agents, 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate, intramolecular  
dehydration, 2-oxindole

Проблема карієсу зубів залишається серйозним викликом для систем охорони здоров'я багатьох країн [1], що стимулює пошук нових, більш ефективних та безпечних препаратів для лікування та профілактики цієї патології. На сьогодні як нові антикарієсні агенти активно досліджують амонієві гексафторосилкати (АГФС) [2, 3], які завдяки специфічному механізму антикарієсної дії демонструють певні переваги порівняно з традиційними фторидними препаратами [4]. За результатами досліджень на щурах в умовах моделі експериментального карієсу АГФС виявляють більш значну карієспрофілактичну ефективність відносно референт-препарату – натрію фториду з одночасним суттєвим поліпшенням біохімічних показників пульпи зубів та відсутністю гепатотоксичної дії [2].

Раніше нами було синтезовано 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилкати (2-, 3-, 4-АФГФС) [5], для яких поряд з антикарієсною дією, за даними методу PASS-online, очікується висока ймовірність прояву протиінфекційної, антисептичної та противірусної (грип) активності. При спробі перекристалізації цих сполук з етанолу у разі солі 2-АФГФС було одержано кристалічний продукт червоного кольору.

**Мета** дослідження – враховуючи потенціальну фармакологічну перспективність 2-, 3-, 4-АФГФС, ми вважали за доцільне встановлення складу і будови продукту перекристалізації 2-АФГФС.

## Матеріали та методи дослідження

Синтез 2-АФГФС здійснювали згідно з [5], процедуру перекристалізації соли з етанолу виконували за кімнатної температури при мимовільному випаровуванні розчинника з одержанням монокристалів червоного кольору. Мас-спектри ЕІ реєстрували на спектрометрі МХ-1321 (РФ) (пряме введення зразка в джерело, енергія іонізуючих електронів 70eV), мас-спектри FAB – на спектрометрі VG 7070 (VG Analytical, Великобританія) (десорбцію іонів з поверхні рідкої фази здійснювали пучком атомів аргону з енергією 8 кеВ, як матрицю використовували гліцерин). Рентгеноструктурний аналіз (РСА) здійснювали на дифрактометрі Xcalibur E (США) (кімнатна температура, двохкоординатний CCD-детектор, графітовий монохроматор, МоК $\alpha$ -випромінювання). Всі розрахунки для вирішення структури і уточнення моделі було виконано з використанням пакета програми SHELX97 [6].

## Результати дослідження та обговорення

Як випливає з порівняння зовнішнього огляду зразків вихідного 2-АФГФС та продукту його перекристалізації (ПП), вони суттєво відрізняються – світло-коричневий аморфний 2-АФГФС і червоний кристалічний ПП. Також відрізняються характеристики мас-спектрів 2-АФГФС і ПП.

Мас-спектр ЕІ зразка 2-АФГФС [5]:  $[\text{ML}^1]^+$  ( $m/z = 151, I = 49\%$ ),  $[\text{ML}^1-\text{H}_2\text{O}]^+$  ( $m/z = 133, I = 54\%$ ),  $[\text{ML}^1-\text{CO}_2-\text{H}]^+$  ( $m/z = 106, I = 100\%$ ),  $[\text{SiF}_3]^+$  ( $m/z = 85, I = 40\%$ ).

Мас-спектр ЕІ зразка ПП:  $m/z = 133, I = 100\%$ ,  $m/z = 105, I = 40\%$ ,  $m/z = 104, I = 63\%$ ,  $m/z = 78, I = 34\%$ .

Мас-спектр FAB зразка ПП:  $m/z = 134, I = 100\%$ ,  $m/z = 133, I = 58\%$ .

Слід підкреслити, що мас-спектр ЕІ ПП не містить піки молекулярного іона 2-амінофенілоцтової кислоти  $[\text{ML}^1]^+$  ( $m/z = 151$ ) й іона  $[\text{SiF}_3]^+$  ( $m/z = 85$ ) – характерного продукту фрагментації аніона  $\text{SiF}_6^{2-}$ . При цьому характеристики мас-спектра ЕІ ПП практично збігаються з показниками табульованого мас-спектра 2-оксіндолу (2-ОКСИН) [7]. Так, у спектрі ЕІ ПП фіксується пік молекулярного іона 2-ОКСИН  $[\text{ML}^2]^+$  ( $m/z = 133$ ) із максимальною інтенсивністю.

Пряме структурне підтвердження факту утворення 2-ОКСИН при перекристалізації 2-АФГФС було отримано методом РСА. Кристали ПП моноклінні:  $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}$ ,  $M = 133,15$ ,  $a = 14,4160(8)$ ,  $b = 13,1563(6)$ ,  $c = 7,0788(5)$  Å,  $\beta = 101,941(6)^\circ$ ,  $V = 1313,52(14)$  Å<sup>3</sup>, пр. гр.  $P2_1/c$ ,  $Z = 8$ ,  $D_{\text{розрах}} = 1,347$  мг/м<sup>3</sup>,  $\mu = 0,090$  мм<sup>-1</sup>,  $F(000) = 560$ .

Судячи з одержаних даних, ПП – це моноклінний поліморф із двома незалежними молекулами 2-ОКСИН в асиметричній частині елементарної комірки. Відомо декілька моноклінних (пр. гр.  $P2_1/c$ ) і триклінних (пр. гр.  $P-1$ ) поліморфних модифікацій 2-ОКСИН [8, 9], причому для охарактеризованих моноклінних модифікацій параметри елементарних комірок незначно відрізняються. Можливо, це пов'язано з деякими відмінностями у температурах зйомок монокристалів.

Схема утворення 2-ОКСИН у процесі перекристалізації 2-АФГФС досить очевидна – як і у разі відомого синтезу за Байером [10] (рисунок), 2-ОКСИН є продуктом внутрішньомолекулярної дегідратації 2-амінофенілоцтової кислоти.

Однак, на відміну від процедури синтезу Байєра [10], процес перекристалізації 2-АФГФС з одержанням 2-ОКСИН не потребує нагрівання реакційної суміші, тобто реалізується в більш м'яких умовах. Не виключено, що це може бути пов'язано з участю протонованої форми 2-амінофенілоцтової кислоти у складі 2-АФГФС у хімічних перетвореннях. Таким чином, слід з обережністю ставитися до експе-



риментів як із розчинами, так і, очевидно, з твердими зразками 2-АФГФС під час процедур очищення солі або інших маніпуляцій.

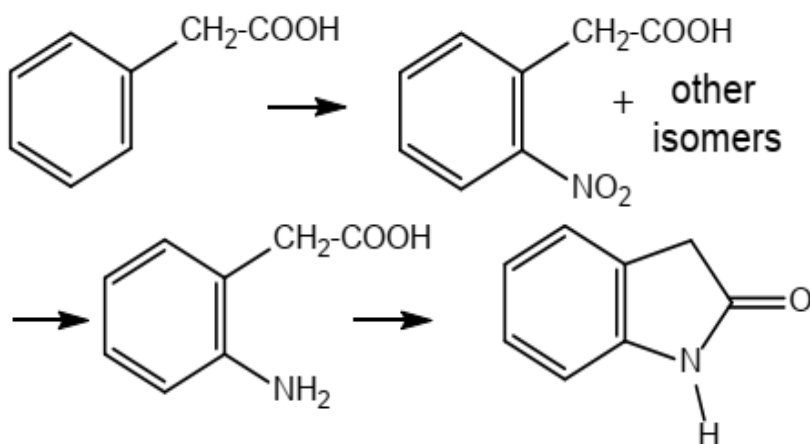


Рис. Схема синтезу 2-оксіндолу за Байером

## Висновки

1. Із використанням методів мас-спектрометрії та РСА показано, що перекристалізація 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату з етанолу призводить до утворення 2-оксіндолу.

2. Виявлено високу лабільність 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату, що обмежує можливості використання стандартних методів очищення (сублімації, перекристалізації) для цієї сполуки.

## Список використаної літератури

1. Pitts N. B., Twetman S., Fisher J., Marsh P. D. Understanding dental caries as a non-communicable disease // *Brit. Dent. J.* – 2021. – V. 231, N 12. – P. 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
2. 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>
3. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride / Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
4. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials / A review on dental materials. *Advanced Structured Materials.* – Cham: Springer, 2020. – V. 123. – P. 47–172. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3)
5. Литвинчук І. В., Грицюк А. Г., Гельмбольдт В. О. Синтез, будова та деякі властивості 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікатів // *Питання хімії та хім. технології.* – 2022. – № 5. – С. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
6. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
7. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C59483&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>
8. Hachula B., Zubko M., Zajdel P., Książek M., Kusz J., Starczewska O., Janeka J., Pisanski W. Polymorphism of oxindole as the core structure in bioactive compounds // *CrystEngComm.* – 2018. – N 20. – P. 1739–1745. <https://doi.org/10.1039/C7CE01237C>
9. Flakus H. T., Hachuza B. Polarized IR spectra of the hydrogen bond in two different oxindole polymorphs with cyclic dimers in their lattices // *J. Phys. Chem. (A).* – 2011. – V. 115. – P. 12150–12160. <https://doi.org/10.1021/jp206073v>
10. Sánchez-Viesca F., Reina Gómez R. On the Baeyer-Emmerling synthesis of indigo // *World J. Org. Chem.* – 2018. – V. 6. – P. 6–12. <https://doi.org/10.12691/wjoc-6-1-2>

## References

1. Pitts N. B., Twetman S., Fisher J., Marsh P. D. Understanding dental caries as a non-communicable disease // *Brit. Dent. J.* – 2021. – V. 231, N 12. – P. 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>
2. Helmboldt V. O., Anisimov V. Yu. Amoniiєvi heksaftorosylikaty: novyi typ antykariєsnykh ahentiv // *Farmats. zhurn.* – 2018. – № 5–6. – S. 48–69. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5-6.18.04>
3. Politz A. R., Scott L., Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride / Undergraduate Research Scholars Program. – 2020. – URL: <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
4. Reza Rezaie H., Beigi Rizi H., Rezaei Khamseh M., Öchsner A. Dental restorative materials. / A review on dental materials. *Advanced Structured Materials.* – Cham: Springer, 2020. – V. 123. – P. 47–172. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-48931-1_3)
5. Lytvynchuk I. V., Hrytsiuk A. H., Helmboldt V. O. Syntez, budova ta deiaki vlastyvoli 2-, 3-, 4-aminofenilotstovykh kyslot heksaftorosylikativ // *Pytannia khimii ta khim. tekhnolohii.* – 2022. – № 5. – S. 63–68. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2022-144-5-63-68>
6. Sheldrick G. M. A short history of SHELX // *Acta Crystallogr.* – 2008. – V. A64. – P. 112–122. <https://doi.org/10.1107/S0108767307043930>
7. <https://webbook.nist.gov/cgi/cbook.cgi?ID=C59483&Units=SI&Mask=200#Mass-Spec>
8. Hachula B., Zubko M., Zajdel P., Książek M., Kusz J., Starczewska O., Janeka J., Pisarski W. Polymorphism of oxindole as the core structure in bioactive compounds // *CrystEngComm.* – 2018. – N 20. – P. 1739–1745. <https://doi.org/10.1039/C7CE01237C>
9. Flakus H. T., Hachuza B. Polarized IR spectra of the hydrogen bond in two different oxindole polymorphs with cyclic dimers in their lattices // *J. Phys. Chem. (A).* – 2011. – V. 115. – P. 12150–12160. <https://doi.org/10.1021/jp206073v>
10. Sánchez-Viesca F., Reina Gómez R. On the Baeyer-Emmerling synthesis of indigo // *World J. Org. Chem.* – 2018. – V. 6. – P. 6–12. <https://doi.org/10.12691/wjoc-6-1-2>

Надійшла до редакції 12 квітня 2023 р.

Прийнято до друку 21 квітня 2023 р.

I. В. Литвинчук<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>),  
М. С. Фонарь<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),  
В. Х. Кравцов<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),  
В. О. Гельмбольдт<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>)

<sup>1</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса

<sup>2</sup> Інститут прикладної фізики, Державний університет Молдови, Кишинів

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕТВОРЕННЯ  
2-АМІНОФЕНІЛОЦТОВОЇ КИСЛОТИ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТУ  
НА 2-ОКСІНДОЛ У М'ЯКИХ УМОВАХ

**Ключові слова:** антикарієсні агенти, 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікат, внутрішньомолекулярна дегідратація, 2-оксіндол

А Н О Т А Ц І Я

На сьогодні як нові антикарієсні агенти активно досліджують амонієві гексафторосилікати, які за результатами досліджень на щурах виявляють більш значну карієспрофілактичну ефективність відносно натрію фториду з одночасним суттєвим поліпшенням біохімічних показників пульпи зубів та відсутністю гепатотоксичної дії. Раніше нами було синтезовано 2-, 3-, 4-амінофенілоцтових кислот гексафторосилікати (2-, 3-, 4-АФГФС); при спробі перекристалізації солі 2-АФГФС з етанолу було одержано кристалічний продукт червоного кольору.

Мета дослідження – враховуючи потенціальну перспективність 2-, 3-, 4-АФГФС, доцільним є встановлення складу і будови продукту перекристалізації 2-АФГФС. Мас-спектри реєстрували на спектрометрах МХ-1321 та VG 7070 (VG Analytical), рентгеноструктурний аналіз здійснювали на дифрактометрі Xcalibur E.

Як випливає з порівняння зовнішнього огляду зразків вихідного 2-АФГФС та продукту його перекристалізації (ПП), вони суттєво відрізняються – світло-коричневий аморфний 2-АФГФС і червоний кристалічний продукт його перекристалізації. Також відрізняються характеристики мас-спектрів 2-АФГФС і продукту його перекристалізації. Будову продукту перекристалізації як 2-оксіндолу було об'єктивно встановлено за даними РСА.

Процес перекристалізації 2-АФГФС з одержанням 2-оксіндолу не потребує нагрівання реакційної суміші, тобто реалізується у виключно м'яких умовах. Не виключено, що це може бути пов'язано з участю протонованої форми 2-амінофенілоцтової кислоти у складі 2-АФГФС у хімічних перетвореннях.

Таким чином, слід з обережністю ставитися до експериментів як з розчинами, так і, очевидно, з твердими зразками 2-АФГФС під час процедур очищення солі або інших маніпуляцій. Висока лабільність 2-амінофенілоцтової кислоти гексафторосилікату обмежує можливості використання стандартних методів очищення (сублімації, перекристалізації) для цієї сполуки.

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

M. S. Fonari <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2508-5368>),

V. Ch. Kravtsov <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1955-8480>),

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

<sup>1</sup> *Odesa National Medical University, Odesa*

<sup>2</sup> *Institute of Applied Physics, Moldova State University, Chisinau*

#### EXPERIMENTAL STUDY OF THE TRANSFORMATION OF 2-AMINOPHENYLACETIC ACID HEXAFLUOROSILICATE INTO 2-OXINDOL UNDER MILD CONDITIONS

**Key words:** anti-caries agents, 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate, intramolecular dehydration, 2-oxindole

#### ABSTRACT

Currently, ammonium hexafluorosilicates are being actively studied as new anti-caries agents, which, according to the results of researches on rats, show a more significant caries-preventive effectiveness compared to sodium fluoride with a simultaneous significant improvement of the biochemical indicators of the dental pulp and the absence of hepatotoxic effects. Previously, we've synthesized 2-, 3-, 4-aminophenylacetic acid hexafluorosilicates (2-, 3-, 4-ApHFS); in an attempt to recrystallize the 2-ApHFS salt from ethanol, a red crystalline product was obtained.

The purpose of the research – considering the potential prospects of 2-, 3-, 4-ApHFS, it is expedient to establish the composition and structure of the recrystallization product of 2-ApHFS. Mass spectra were recorded on MX-1321 and VG 7070 spectrometers (VG Analytical), X-ray structural analysis was carried out on an Xcalibur E diffractometer.

As follows from the comparison of the external inspection of the original 2-ApHFS and its recrystallization product (RP) samples, they differ significantly: light brown amorphous 2-ApHFS and red crystalline RP. The characteristics of the mass spectra of 2-ApHFS and RP are also different. The structure of RP as 2-oxindole was objectively established by X-ray diffraction data.

The recrystallization process of 2-ApHFS to obtain 2-oxindole does not require heating of the reaction mixture, i.e., it is carried out under extremely mild conditions. It is possible that it's connected with the participation of the protonated form of 2-aminophenylacetic acid in the composition of 2-ApHFS in chemical transformations.

Thus, caution should be exercised in experiments with both solutions and, apparently, solid samples of 2-ApHFS during salt purification procedures or other manipulations. The high lability of 2-aminophenylacetic acid hexafluorosilicate limits the possibilities of using standard purification methods (sublimation, recrystallization) for this compound.

*Електронна адреса для листування з авторами: [vgelmboldt@te.net.ua](mailto:vgelmboldt@te.net.ua)  
(Гельмбольдт В. О.)*

К. В. ХОМЕНКО <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>),

К. П. МЄДВЕДСЬКА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>), канд. фарм. наук, доцент,

І. В. БУШУЄВА <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>), д-р фарм. наук, проф.,

С. О. ВАСЮК <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>), д-р фарм. наук, проф.,

Ж. М. ПОЛОВА <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>), д-р фарм. наук, проф.

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

## КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ 4-((5-(ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)МОРФОЛІНУ В М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

**Ключові слова:** спектрофотометрія, валідаційні характеристики, лікарська форма, мазь, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін

---

K. V. KHOMENKO <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>),

K. P. MEDVEDEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>),

I. V. BUSHUEVA <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

S. A. VASYUK <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>),

Zh. M. POLOVA <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>)

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup> Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF 4-((5-(DECYLTHIO)-4-METHYL-4-H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)METHYL)MORPHOLINE IN THE SOFT MEDICINAL FORM BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

**Key words:** spectrophotometry, validation characteristics, dosage form, ointment, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine

---

Синтетичні біологічно активні сполуки є активними фармацевтичними інгредієнтами різних лікарських препаратів, які широко використовують як у гуманній, так і у ветеринарній медицині. Особливої уваги заслуговують 1,2,4-триазол-5-тіоли [1–4].

Актуальним на сьогодні залишаються питання створення нових ефективних протимікробних та протигрибкових ліків. Цей факт має аргументоване пояснення у зв'язку зі збільшенням інфекційних захворювань мікробної та грибкової етіології та постійно зростаючою резистентністю мікроорганізмів та грибів до різних лікарських препаратів. Авторами роботи науково доведено протигрибкову ефективність нової сполуки ряду похідних 1,2,4-триазолу – 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну у вигляді лініменту щодо *A. niger*, *C. albicans*, *Microsporum*, *Trichophyton*. Окрім цього, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін має протимікробні (*St. aureus*), ранозагоювальні та протисвербіжні властивості.

Також актуальним, на нашу думку, залишається спроба розширення «спектра» лікарських форм із відомими субстанціями ряду 1,2,4-триазолів, які виявилися біологічно активними та малотоксичними [5, 6].

Формат подальшого дослідження складався зі створення та спектрофотометричного дослідження лікарської форми – мазі. Мазі – вільні, всебічно дисперсні, безформні (безструктурні) або структуровані системи з пластично-пружно-в'язким дисперсійним середовищем. Лікарські речовини, що містяться в них, всмоктуються в глибокі шари шкіри, підшкірної клітковини, а також в кров'яне і лімфатичне русло з місця її нанесення. На відміну від лініменту, мазь глибше проникає в товщу

шкіри, має більш в'язку концентрацію, повільніше всмоктується і має більшу тривалість лікувального ефекту [7].

Безумовно, належна якість лікарських препаратів є одним із найпріоритетніших факторів їх безпечного та ефективного використання. Сучасні фізико-хімічні методи аналізу дають змогу забезпечити відповідний рівень контролю якості препаратів на всіх етапах виробництва – від субстанції до готового продукту. Тому, наразі, актуальною метою є розроблення високоточних, але при цьому валідних, експресних методик кількісного визначення.

Доцільним було звернутися до спектрофотометричного визначення як сучасного методу аналізу, що базується на визначенні спектра поглинання або вимірюванні світлопоглинання за певної довжини хвилі, яка відповідає максимуму кривої поглинання досліджуваної речовини [7, 8, 16–18, 20].

**Метою** роботи стало розроблення та валідація нової спектрофотометричної методики кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну у 7%-й мазі за власним поглинанням, згідно з ДФУ, за такими валідаційними характеристиками як специфічність, лінійність, прецизійність, правильність, діапазон застосування та робасність [22–24].

## **Матеріали та методи дослідження**

*Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання*

Об'єкт дослідження – лікарська форма 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін (мазь 7%-ва). Як розчинник використовували етанол, як стандарт – РСЗ 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина), ультразвукова баня ElmasonicE 60H (Німеччина), ваги електронні АВТ-120-5DM (Kern, Німеччина), мірний посуд класу А.

*Загальна методика кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну*

Аліквоту 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну (0,02100 г) вміщують у мірну колбу на 50,00 мл, розчиняють та доводять етанолом до позначки, перемішують. 1,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу ємністю 10,00 мл, доводять розчинником до позначки. Оптичну густину вимірюють на фоні компенсаційного розчину (етанолу) при аналітичній довжині хвилі 251 нм.

*Методика кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в мазі*

Точну наважку (0,3000 г) мазі вміщують у хімічний стакан ємністю 25 мл, додають 10 мл спирту етилового, розчиняють мазь за допомогою ультразвукової бані протягом 5 хв. Потім вміст стакану декантують у мірну колбу ємністю 50,00 мл, стакан ополіскують двома порціями розчинника по 5 мл, доводять до позначки спиртом етиловим, перемішують.

Одержаний розчин фільтрують за допомогою паперового фільтра, попередньо відкидаючи перші порції фільтрату. 1,00 мл одержаного розчину переносять у мірну колбу ємністю 10,00 мл та доводять до позначки тим самим розчинником. Оптичну густину вимірюють на фоні розчинника при довжині хвилі 251 нм. Паралельно проводять визначення з 1,00 мл 0,0420%-го розчину порівняння 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну, який готують шляхом розчинення в етиловому спирті точної наважки субстанції 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну.

Розрахунок вмісту діючої речовини здійснюють за формулою 1:

$$C = \frac{A \cdot C_0 \cdot 50,00 \cdot 10,00}{A_0 \cdot p \cdot 1,00 \cdot l}, \quad (1)$$

де  $A$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$A_0$  – оптична густина розчину порівняння;

$C_0$  – концентрація спектрофотометрованого розчину порівняння 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну (0,0042 г у 100 мл);

$p$  – наважка субстанції, г;

$l$  – товщина шару, см.

### Результати дослідження та обговорення

На етапі розроблення методики кількісного визначення розчинник підбирали, керуючись даними щодо розчинності діючої речовини. Відповідно до наданих даних [1], 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін є нерозчинним у воді, але розчиняється в етанолі, метанолі, ізопропанолі, діоксані, диметилсульфоксиді. Етанол було обрано як найбільш доступний та менш токсичний розчинник для розроблення цієї методики. 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, розчинений в етанолі, вводять у мазеву основу у вигляді розчину.

Дві смуги поглинання характеризують УФ-спектр 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в етанолі. Перша смуга спостерігається при 205–235 нм і має максимум поглинання за довжини хвилі 223 нм, друга смуга поглинання знаходиться між 240–260 нм із максимумом поглинання при 251 нм (рис. 1). Другу смугу поглинання було обрано для розроблення методики кількісного аналізу 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну, оскільки вона знаходиться у більш селективній області спектра [8, 19–21].

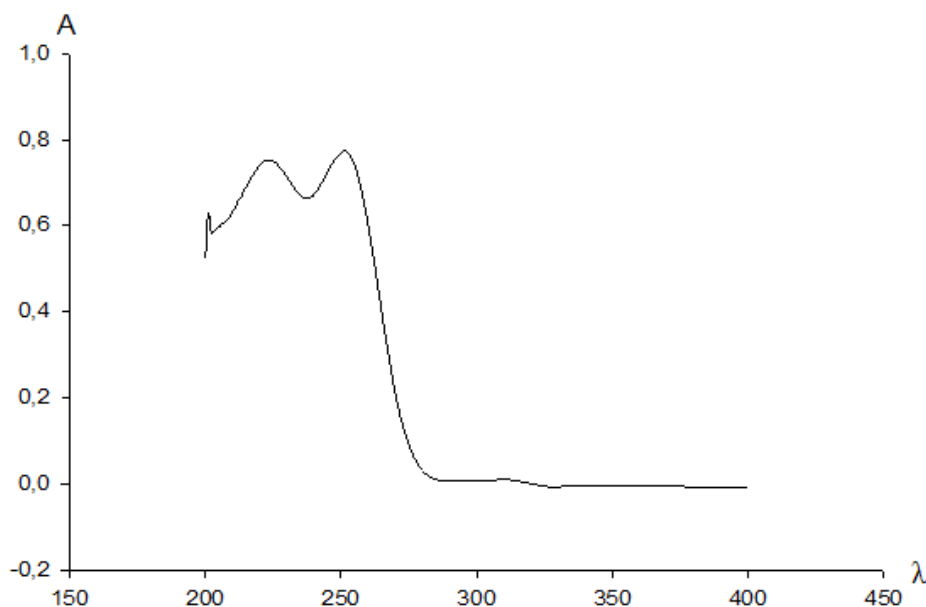


Рис. 1. УФ спектр поглинання 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в етанолі

### Валідація аналітичної методики

Відповідно до вимог ДФУ, розроблену методику кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну було валідовано методом стандарту [9–11].

Кількісний вміст визначуваних речовин, які підлягають хімічному контролю, в м'яких лікарських засобах має бути від 90% до 110% від номінального вмісту. Виходячи з цього, можна визначити максимально припустиму невизначеність аналізу, що становить 3,20 [12].

У ході процедури було визначено основні валідаційні характеристики – лінійність, прецизійність, правильність, робастність.

### Лінійність

Лінійність було визначено у межах концентрацій, в яких спостерігається підпорядкування закону Бугера–Ламберта–Бера, а саме 0,28–0,56 мг/100 мл. Шляхом розведення стандартного 0,0420%-го розчину 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в етанолі одержували розчини з відомою концентрацією – 0,70; 0,80; 0,85; 0,90; 0,95; 1,00; 1,10; 1,20, 1,30 мл стандартного розчину вміщували в колби ємністю 10,00 мл, доводили до позначки тим самим розчинником і виконували визначення за вищенаведеною загальною методикою. На основі одержаних даних будували графік залежності оптичної густини від концентрації досліджуваної речовини у нормалізованих координатах. (рис. 2).

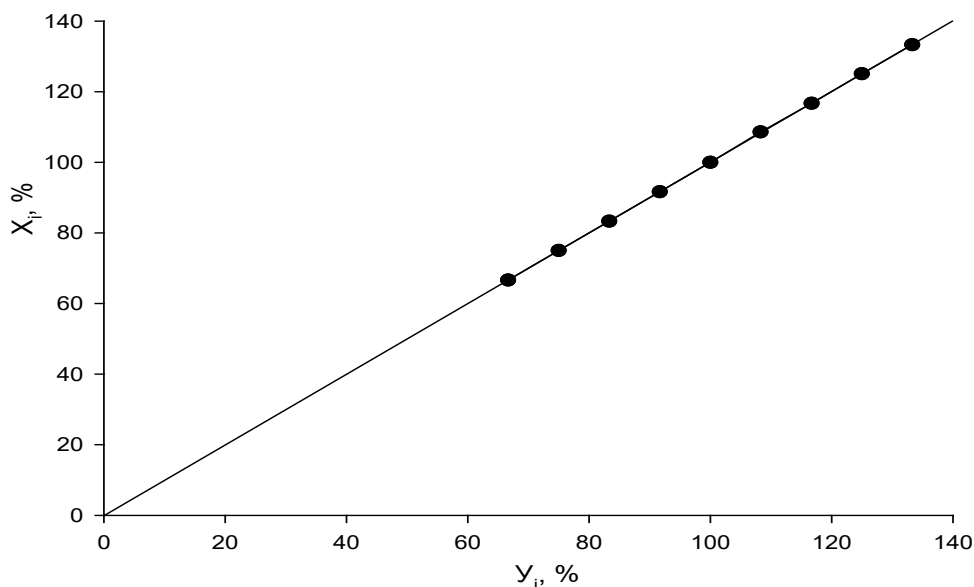


Рис. 2. Графік залежності абсорбції від концентрації 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну

Числові показники лінійної залежності – коефіцієнти  $b$ ,  $a$ , стандартні відхилення для  $b$  і  $a$  –  $S_b$ ,  $S_a$ , залишкове стандартне відхилення  $S_{x,0}$  (%) і коефіцієнт кореляції  $r$  наведено у табл. 1.

## Параметри лінійної залежності

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (Sb)$	0,9986 $\pm$ (0,0016)	–	–
$a \pm (Sa)$	0,0953 $\pm$ (0,1655)	$a \leq t(95\%;7) \cdot Sa = 0,3135$	Відповідає
$Sx, \theta$ (%)	0,1046	$\leq \Delta As(\%) / t(95\%;7) = 1,689$	Відповідає
$r$	1,000	$\geq 0,9623$	Відповідає

Виконання нерівності  $a \leq t(95\%;7) \cdot Sa$  ( $0,0953 < 0,3135$ ) доводить відсутність систематичної похибки методу. Коефіцієнт кореляції є показником жорсткості лінійного зв'язку між величинами  $x$  та  $y$ , тобто чим ближче абсолютна величина  $|r|$  до одиниці, тим менш випадкова спостережувана лінійна залежність [9, 10].

Отже, розраховані числові показники свідчать про те, що виконуються усі вимоги ДФУ щодо параметрів лінійної залежності і лінійність методики підтверджується у всьому обраному діапазоні концентрацій.

*Прецизійність*

Із трьох наважок досліджуваної речовини готували три розчини, з кожним з яких виконували по три паралельні виміри за аналітичної довжини хвилі (всього 9). Оптичну густину розчину порівнювали вимірювали паралельно. Вміст 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну розраховували за формулою (1).

На основі одержаних результатів розраховували середнє значення ( $\bar{Z}$ , %), відносне стандартне відхилення ( $S_z$ , %) та відносний довірчий інтервал ( $\Delta\%$ ) (табл. 2). Виходячи з наведених у табл. 2 даних, у всіх випадках однобічний довірчий інтервал не перевищує максимально припустиму невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності [12–15].

Таблиця 2

## Визначення прецизійності та правильності методики кількісного визначення

Величини	Критерії (для допусків 90–110%)	Значення та висновок
<i>Прецизійність на рівні збіжності</i>		
Середнє $\bar{Z}$ , %	–	100,9
Відносне стандартне відхилення $S_z$ , %	$\leq 1,69$	0,158 Відповідає
Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%, 8) \cdot S_z$ , %	$\leq 3,20$	0,294 Відповідає
<i>Правильність методом добавок</i>		
Середнє $\bar{Z}$ , %	–	100,1
Відносне стандартне відхилення $S_z$ , %	$\leq 1,69$	0,436 Відповідає
Відносний довірчий інтервал $\Delta\% = t(95\%, 8) \cdot S_z$ , %	$\leq 3,20$	0,811 Відповідає
Систематична похибка $\delta_{\text{tot}} =  \bar{Z} - 100 $	–	0,100
Критерій незначущості систематичної похибки $\delta_{\text{tot}} \leq \Delta\%/3$	$\leq 0,270$	Відповідає

*Правильність.* Для встановлення правильності методики було використано метод добавок, у ході якого до трьох рівних проб лікарської форми додавали різні кількості стандартного розчину 4-((5-децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну та аналізували тричі.



Згідно з ДФУ, результати визначень є правильними, якщо вони не обтяжені значущою систематичною похибкою, тобто, справжнє значення величини, що визначається, попадає у встановлений довірчий інтервал. Отже, запропонована методика є правильною, оскільки, як видно з табл. 2, систематична похибка  $\delta_{\text{tot}}$  не перевищує критерій незначущості  $\delta_{\text{tot}} \leq \Delta\%/3$ , тому методика є правильною [6, 8].

#### Робасність

Для перевірки робасності методики кількісного визначення вивчали стабільність розчинів у часі. Встановлено, що оптична густина випробовуваних розчинів та розчину порівняння є стійкими упродовж щонайменше 30 хв.

#### Повна невизначеність аналітичної методики кількісного визначення

Для підтвердження коректності методики у разі відтворювання в іншій лабораторії необхідно дати прогноз повної невизначеності методики. Повна невизначеність результатів аналізу не має перевищувати максимально припустиму невизначеність результатів аналізу ( $\Delta_{As}$ ). Повну невизначеність, що прогнозують, розраховують за формулою [12].

Формула для розрахунку прогнозу повної невизначеності:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2}, \quad (2)$$

де  $\Delta_{SP}$  – невизначеність пробопідготовки;

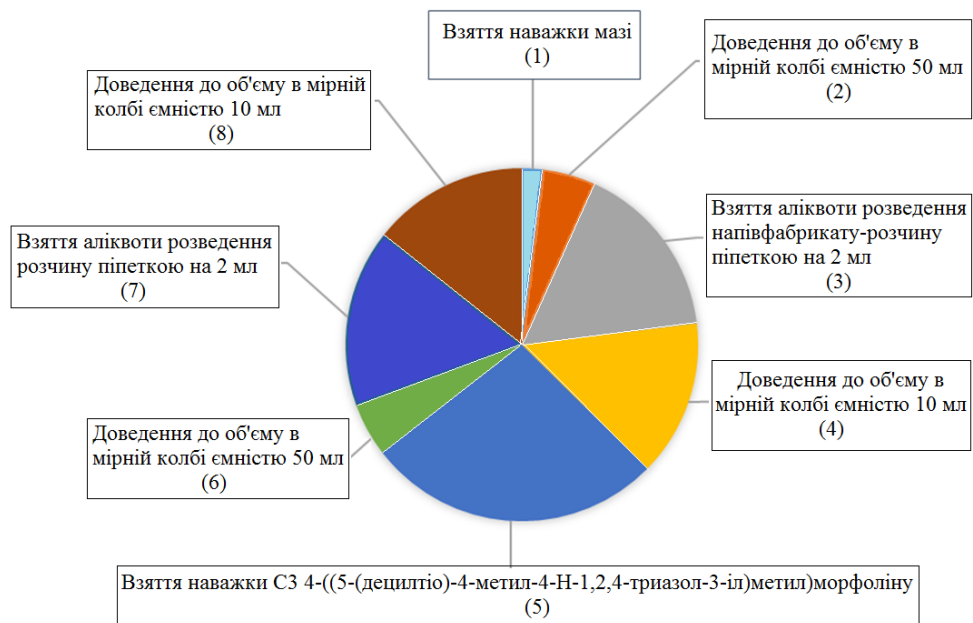
$\Delta_{FAO}$  – прогнозована невизначеність кінцевої аналітичної операції – спектрофотометрії (0,70%).

Прогноз невизначеності пробопідготовки наведено в табл. 3.

Таблиця 3

### Прогноз невизначеності пробопідготовки методики визначення вмісту 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну у 7%-й мазі

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
<i>Досліджуваний розчин</i>		
1) Взяття наважки мазі	$m_0$	$0,2 \text{ мг}/300 \text{ мг} \cdot 100\% = 0,067$
2) Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50 мл	50	0,17
3) Взяття аліквоти розведення напівфабрикату-розчину піпеткою на 2 мл	2	0,57
Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 10 мл	10	0,50
<i>Розчин порівняння</i>		
1) Взяття наважки СЗ 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну	$m_0$	$0,2 \text{ мг}/21 \text{ мг} \cdot 100\% = 0,95$
2) Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50 мл	50	0,17
3) Взяття аліквоти розведення розчину піпеткою на 2 мл	2	0,57
4) Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 10 мл	10	0,50
$\Delta_{SP} = \sqrt{0,067^2 + 0,17^2 + 0,57^2 + 0,50^2 + 0,95^2 + 0,17^2 + 0,57^2 + 0,50^2} = 1,45 \%$		



**Рис. 3. Розподілення невизначеності пробопідготовки за операціями для кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну у 7%-й мазі**

Із діаграми (рис. 3) видно, що найбільш вагому невизначеність в пробопідготовку вносять операції 5 – взяття наважки стандартного зразка 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну, а також 3 (7) та 4 (8) – взяття аліквоти піпетками на 2,00 мл та доведення до об'єму в мірних колбах ємністю 10,00 мл. Таке розподілення невизначеності пробопідготовки є цілком характерним для кількісного визначення лікарських засобів.

Отже, відтворення розробленої методики в інших лабораторіях є можливим, тому що прогнозована повна невизначеність аналізу (1,61%) не перевищує максимально допустиму невизначеність методики (3,20%) [9, 12].

### **Висновок**

Розроблено нову чутливу, економічну та просту у виконанні спектрофотометричну методику кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в м'якому лікарському засобі для зовнішнього застосування (7%-й мазі) за власним поглинанням. За основними валідаційними характеристиками (лінійність, прецизійність, правильність та робастність) запропонована методика валідна та відповідає вимогам Державної фармакопеї України. Також, згідно з прогнозованою повною невизначеністю аналізу, методика буде відтворюваною та коректною й в інших лабораторіях також.

Автори статті щиро дякують Збройним силам України та редакції наукового журналу за можливість здійснювати і публікувати свої дослідження.

## Список використаної літератури

1. *Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г. та ін.* Протівірусна активність солей 2-[5-(фуран-2-іл)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-ілтіо]ацетатних кислот // *Фармац. журн.* – 2008. – № 6. – С. 79–85.
2. *Данільченко Д. М., Парченко В. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.* Противомлювальна дія алкіл похідних 5-(фуран-2-іл, 2-метилфуран-3-іл)-4-аміно-1,2,4-триазол-3-тіонів // *Фармац. журн.* – 2016. – № 2. – С. 92–97.
3. *Бігдан О. А.* Актопротекторна активність деяких похідних 5-(тіофен-3-ілметил)-*R*<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіолу // *Фармац. журн.* – 2020. – Т. 75, № 3. – С. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>
4. *Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В.* Сучасні підходи щодо вивчення протимікробної та протигрибкової активності нових похідних 1,2,4-триазолу // *Фармац. журн.* – 2022. – Т. 77, № 3. – С. 94–102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22>
5. *Парченко В. В.* Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять ядро фурану. Дис. ... канд. фарм. наук. – К., 2006. – 207 с.
6. *Парченко В. В.* Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряду 5-фурилзамішених 1,2,4-триазол-3-тіонів. Дис. ... д-ра фарм. наук. – Запоріжжя, 2014. – 361 с.
7. *Фармацевтична енциклопедія.* – Режим доступу: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/1300/mazi>
8. *Булатов М. И., Калинин И. П.* Практическое руководство по фотометрическим методам анализа. 5-е изд. – Л.: Химия. – 1986. – 432 с.
9. *Державна фармакопея України: в 3 т. 2-е вид.* / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
10. *Державна фармакопея України: в 3 т. 2-е вид.* / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 3. – 732 с.
11. *Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 2001. – 556 с.
12. *Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 2008. – 620 с.
13. *Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 2009. – 280 с.
14. *Державна фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 2011. – 540 с.
15. *Гризодуб А. И.* Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Харьков: ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», 2016. – 396 с.
16. *Гризодуб А. И., Зволинская Н. Н., Архипова Н. Н. и др.* Воспроизводимость фармакопейных спектрофотометрических методик количественного определения лекарственных средств в разных лабораториях // *Фармаком.* – 2004. – № 2. – С. 20–34.
17. *Гризодуб А. И.* Валидация спектрофотометрических методик количественного анализа лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФУ // *Фармаком.* – 2002. – № 3. – С. 42–50.
18. *Гризодуб А. И., Леонтьев Д. А., Денисенко Н. Н., Подружников Ю. В.* Стандартизованная процедура валидации методик количественного анализа лекарственных средств методом стандарта // *Фармаком.* – 2004. – № 3. – С. 3–17.
19. *Borisenko N. M., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al.* Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // *Res. J. Pharm. Tech.* – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5455–5459. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>
20. *Klosova K. G., Bushueva I. V., Parchenko V. V. et al.* Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows // *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* – 2019. – V. 10, N 1. – P. 1215–1223.
21. *Klosova K. G., Miedvedieva K. P., Vasiuk S. O., Bushuieva I. V.* Spectrophotometric determination of a substance trifuzol suppository // *Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice.* – 2020. – V. 1, N 32. – P. 46–50. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198123>
22. *Bushuieva I. V., Klysova K. G., Parchenko V. V. et al.* Influence of the Carrier type and Surfactants on the Trifuzole Emission from Veterinary Intrauterine Suppositories // *Res. J. Pharm. Tech.* – 2020. – V. 13, N 11. – P. 5407–5410. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00945>

23. Agrawal O. D., Telang N. B. Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Estimation of Benfotiamine in Bulk and Dosage Form // Asian J. Pharm. Analysis. – 2016. – V. 6, N 3. – P. 133–137. <https://doi.org/10.5958/2231-5675.2016.00020.X>

24. Thorat D. B. Methods Development and Validation of Cefprozil by UV-Vis Spectrophotometry // Asian J. Pharm. Analysis. – 2021. – V. 11, N 2. – P. 70–72. <https://doi.org/10.52711/2231-5675.2021.00013>

## References

1. Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. *ta in*. Protyvirusna aktyvnist soi 2-[5-(furan-2-il)-4-R-1,2,4-triazol-3-iltio]atsetatnykh kyslot // Farmats. zhurn. – 2008. – № 6. – S. 79–85.

2. Danilchenko D. M., Parchenko V. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. Protyvtomliuvalna diia alkil pokhidnykh 5-(furan-2-il, 2-metylfuran-3-il)-4-amino-1,2,4-triazol-3-tioniv // Farmats. zhurn. – 2016. – № 2. – S. 92–97.

3. Bihdan O. A. Aktoprotektorna aktyvnist deiakykh pokhidnykh 5-(tiofen-3-ilmetyl)-R1-1,2,4-triazol-3-tiolu // Farmats. zhurn. – 2020. – T. 75, № 3. – S. 80–85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.08>

4. Ohloblina M. V., Bushuieva I. V., Parchenko V. V. Suchasni pidkhody shchodo vyvchennia protymikrobnoi ta protyhrybkovoi aktyvnosti novykh pokhidnykh 1,2,4-triazolu // Farmats. zhurn. – 2022. – T. 77, № 3. – S. 94–102. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.22>

5. Parchenko V. V. Syntez, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli pokhidnykh 1,2,4-triazol-3-tionu, yaki mistiat yadro furanu. Dys. ... kand. farm. nauk. – K., 2006. – 207 s.

6. Parchenko V. V. Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvoli v riadu 5-furylzamishchenykh 1,2,4-triazol-3-tioniv. Dys. ... d-ra farm. nauk. – Zaporizhzhia, 2014. – 361 s.

7. Farmatsevychna entsyklopediia. – Rezhym dostupu: <https://www.pharmacencyclopedia.com.ua/article/1300/mazi>

8. Bulatov M. Y., Kalynkyn Y. P. Praktycheskoe rukovodstvo po fotometrycheskym metodam analiza. 5-e yzd. – L.: Khymia. – 1986. – 432 s.

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

10. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. 2-e vyd. / DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2014. – T. 3. – 732 s.

11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – 2001. – 556 s.

12. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – 2008. – 620 s.

13. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – 2009. – 280 s.

14. Derzhavna farmakopeia Ukrainy / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – 2011. – 540 s.

15. Grizodub A. I. Standartizovannye procedury validacii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. – Harkov: GP «Ukrainskij nauchnyj farmakopeinyj centr kachestva lekarstvennykh sredstv», 2016. – 396 s.

16. Grizodub A. I., Zvolinskaya N. N., Arhipova N. N. *i dr.* Vosproizvodimost farmakopeinykh spektrofotometrycheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v raznykh laboratoriyah // Farmakom. – 2004. – № 2. – S. 20–34.

17. Grizodub A. I. Validaciya spektrofotometrycheskikh metodik kolichestvennogo analiza lekarstvennykh sredstv v sootvetstvii s trebovaniyami GFU // Farmakom. – 2002. – № 3. – S. 42–50.

18. Grizodub A. I., Leontev D. A., Denisenko N. N., Podpruzhnikov Yu. V. Standartizovannaya procedura validacii metodik kolichestvennogo analiza lekarstvennykh sredstv metodom standarta // Farmakom. – 2004. – № 3. – S. 3–17.

19. Borisenko N. M., Bushuieva I. V., Parchenko V. V. *et al.* Anti-Inflammatory, Antiviral Veterinary Medicine with Immuno-Modulating Activity // Res. J. Pharm. Tech. – 2019. – V. 12, N 11. – P. 5455–5459. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2019.00909.0>

20. Klosova K. G., Bushuieva I. V., Parchenko V. V. *et al.* Trifuzol Suppositories Usage Results On The Course Of Endometrial Inflammatory Processes In Cows // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. – 2019. – V. 10, N 1. – P. 1215–1223.

21. Klosova K. G., Miedvedieva K. P., Vasiuk S. O., Bushuieva I. V. Spectrophotometric determination of a substance trifuzol suppository // Current Issues of Pharmaceutical and Medical Science and Practice. – 2020. – V. 1, N 32. – P. 46–50. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.1.198123>

22. *Bushuieva I. V., Klyosova K. G., Parchenko V. V. et al.* Influence of the Carrier type and Surfactants on the Trifuzole Emission from Veterinary Intrauterine Suppositories // *Res. J. Pharm. Tech.* – 2020. – V. 13, N 11. – P. 5407–5410. <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2020.00945>

23. *Agrawal O. D., Telang N. B.* Development and Validation of UV Spectrophotometric Method for Estimation of Benfotiamine in Bulk and Dosage Form // *Asian J. Pharm. Analysis.* – 2016. – V. 6, N 3. – P. 133–137. <https://doi.org/10.5958/2231-5675.2016.00020.X>

24. *Thorat D. B.* Methods Development and Validation of Cefprozil by UV-Vis Spectrophotometry // *Asian J. Pharm. Analysis.* – 2021. – V. 11, N 2. – P. 70–72. <https://doi.org/10.52711/2231-5675.2021.00013>

Надійшла до редакції 10 квітня 2023 р.

Прийнято до друку 21 квітня 2023 р.

К. В. Хоменко <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>),

К. П. Медведєва <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>),

І. В. Бушуєва <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),

С. О. Васюк <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>),

Ж. М. Полова <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>)

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup> Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ 4-((5-(ДЕЦИЛТІО)-4-МЕТИЛ-4-Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)МЕТИЛ)

МОРФОЛІНУ В М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

**Ключові слова:** спектрофотометрія, валідаційні характеристики, лікарська форма, мазь, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін

А Н О Т А Ц І Я

Синтетичні біологічно активні сполуки є активними фармацевтичними інгредієнтами різних лікарських препаратів, які широко використовують як у гуманній, так і у ветеринарній медицині. Актуальним на сьогодні залишаються питання створення нових ефективних протимікробних та протигрибкових ліків. Цей факт має аргументоване пояснення у зв'язку зі збільшенням інфекційних захворювань мікробної та грибової етіології та постійно зростаючою резистентністю мікроорганізмів та грибів до різних лікарських препаратів.

Формат подальшого дослідження складався зі створення та спектрофотометричного дослідження лікарської форми – мазі.

Метою роботи стало розроблення та валідація нової спектрофотометричної методики кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну у 7%-й мазі за власним поглинанням.

На етапі розроблення методики кількісного визначення розчинник підбирали, керуючись даними щодо розчинності діючої речовини. Відповідно до наданих даних, 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін є нерозчинним у воді, але розчиняється в етанолі, метанолі, ізопропанолі, діоксані, диметилсульфоксиді. Етанол було обрано як найбільш доступний та менш токсичний розчинник для розроблення цієї методики. 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфолін, розчинений в етанолі, вводять у мазеву основу у вигляді розчину.

Кількісний вміст визначуваних речовин, які підлягають хімічному контролю, в м'яких лікарських засобах має бути від 90% до 110% від номінального вмісту. Виходячи з цього, можна визначити максимально припустиму невизначеність аналізу, що становить 3,20.

У ході процедури було визначено основні валідаційні характеристики – лінійність, прецизійність, правильність, робасність.

Таким чином, розроблено нову чутливу, економічну та просту у виконанні спектрофотометричну методику кількісного визначення 4-((5-(децилтіо)-4-метил-4-Н-1,2,4-триазол-3-іл)метил)морфоліну в м'якому лікарському засобі для зовнішнього застосування (7%-й мазі) за власним поглинанням. За основними валідаційними характеристиками (лінійність, прецизійність, правильність та робасність) запропонована методика валідна та відповідає вимогам Державної фармакопеї України.

K. V. Khomenko <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-8612-2268>),  
K. P. Medvedeva <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>),  
I. V. Bushueva <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-5336-3900>),  
S. A. Vasyuk <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>),  
Zh. M. Polova <sup>1</sup> (<http://orcid.org/0000-0001-8997-4634>)

<sup>1</sup> *Bogomolets National Medical University, Kyiv*

<sup>2</sup> *Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University*

## QUANTITATIVE DETERMINATION OF 4-((5-(DECYLTHIO)-4-METHYL-4-H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)METHYL)MORPHOLINE IN THE SOFT MEDICINAL FORM BY SPECTROPHOTOMETRIC METHOD

**Key words:** spectrophotometry, validation characteristics, dosage form, ointment, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine

### ABSTRACT

Synthetic biologically active compounds are the active pharmaceutical ingredients of various dosage forms that are widely used in both human and veterinary medicine. Nowadays the development of new effective antimicrobial and antifungal drugs remains a actual problem. This fact has a reasoned explanation in connection with the increase in infectious diseases of microbial and fungal etiology and the ever-growing resistance of microorganisms and fungi to various drugs.

The aim of this research was to develop and validate a new spectrophotometric method for the quantitative determination of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in 7% ointment by intrinsic absorption.

At the stage of development of the quantitative determination method, the solvent was selected based on the solubility of the active substance. According to the data provided, 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine is insoluble in water, but soluble in ethanol, methanol, isopropanol, dioxane, and dimethyl sulfoxide. Ethanol was chosen as the most accessible and less toxic solvent for the development of this method. Studied 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine dissolved in ethanol is introduced into the ointment base as a solution.

The quantitative content of substances subject to chemical control in soft dosage forms should be between 90% and 110% of the nominal content. On this basis, the maximum permitted analytical uncertainty can be determined, which is 3.20.

During the procedure the main validation characteristics were determined, such as: linearity, precision, accuracy and robustness.

Thus, a new sensitive, economical and easy-to-use spectrophotometric method for the quantitative determination of 4-((5-(decylthio)-4-methyl-4-H-1,2,4-triazol-3-yl)methyl)morpholine in a soft dosage form for external use (7% ointment) by the intrinsic absorption method was developed. According to the main validation characteristics (linearity, precision, accuracy and robustness), the proposed method is valid and meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

*Електронна адреса для листування з авторами: [valery999@ukr.net](mailto:valery999@ukr.net)*

*(Бушуєва І. В.)*

Л. О. ПУЧКАН <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4338-6268>), канд. фарм наук, доцент,  
О. О. САЛІЙ <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>), канд. фарм. наук, доцент,  
Л. А. ФУКЛЕВА <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>), канд. фарм. наук,  
М. М. МАЛЕЦЬКИЙ <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9404-9467>), канд. фарм. наук

<sup>1</sup> *Запорізький державний медичний університет*

<sup>2</sup> *Київський національний університет технологій та дизайну*

## **РОЗРОБЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШКІРИ ГОЛОВИ ТА ЇЇ ВОЛОСЯНОЇ ЧАСТИНИ**

**Ключові слова:** фітозасіб, ефірна олія чебрецю, мазеві основи, фармацевтична доступність, технологічні властивості

L. O. PUCHKAN <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4338-6268>),  
O. O. SALIY <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
L. A. FUKLEVA <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),  
M. M. MALETSKY <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9404-9467>)

<sup>1</sup> *Zaporizhzhia State Medical University*

<sup>2</sup> *Kyiv National University of Technology and Design*

## **DEVELOPMENT AND RESEARCH OF OINTMENT WITH ESSENTIAL OIL OF THYME FOR THE TREATMENT OF THE SCALP AND HAIR PARTS OF THE HEAD**

**Key words:** herbal remedy, thyme essential oil, ointment bases, pharmaceutical availability, technological properties

Пошук та розширення номенклатури нових лікарських засобів є першочерговим завданням фармацевтичної галузі України з метою якісного забезпечення населення медичними препаратами [1]. Сьогодні приблизно третина населення України віком від 20 до 60 років страждає на дерматологічні захворювання [2]. Особливої уваги потребує розширення номенклатури вітчизняних препаратів для лікування захворювань шкіри голови та її волосяної частини [1, 2]. Це пов'язано з екологією навколишнього середовища, захворюваннями внутрішніх органів, порушеннями жирового обміну, недостатністю вітамінів А і В, впливом різноманітних збудників (бактерії, віруси, гриби). Найбільш впливовими факторами для шкіри голови є мікрофлора. Руйнівними для шкіри є стафілококи, стрептококи та гриби [2, 3]. Поширеними причинами гнійничкових захворювань голови є травми, пошкодження шкіри, потертості, фізичні та хімічні опіки. Забруднена шкіра сприяє виникненню гнійничкових захворювань, при потрапленні стафілококів уражуються волосяні фолікули, а у разі потраплення стрептококів – епідерміс шкіри.

Загальна терапія лікування цих захворювань передбачає застосування ліків *per os* етіотропно (антибіотики, протигрибкові препарати) або патогенетично (кортикостероїди, антигістамінні) [4, 5]. Але найбільш розповсюдженою терапією є місцева: мазі, креми, емульсії, пасти, аерозолі, розчини, присипки тощо [5].

Дослідження номенклатури засобів для лікування цих захворювань свідчать, що 65% цих препаратів поставляють іноземні виробники і 35% – вітчизняні. Активним діючим компонентом 95% всіх цих препаратів є синтетичні сполуки – антибіотики (гризеофульвін, ністатин та ін.) та похідні імідазолу (міконазол, кетокеназол та ін.)

© Колектив авторів, 2023

[6]. Лікування препаратами синтетичного походження має негативні наслідки для організму хворого – алергічний вплив, вплив на печінку та підшлункову залозу, руйнування мікрофлори кишечника та ін. [7]. Найменше представленою у лікуванні цих захворювань є група препаратів рослинного походження, які мають у своєму складі комплекс біологічно активних речовин антисептичної, протимікробної, протигрибкової і протизапальної дії [8]. В екстемпоральній рецептурі використовують настоянки, екстракти, різноманітні олії [9], які мають короткий термін придатності.

Використання лікарських рослин ведеться з давніх часів і може вважатися початком сучасної медицини. Сировина рослинного походження була і залишається важливим джерелом сполук для лікарських засобів [10]. Вітчизняна фармацевтична галузь веде пошук нових фітозасобів для лікування дерматологічних захворювань, зокрема й захворювань шкіри голови, але асортимент цих засобів на сьогодні дуже обмежений [11]. Для розширення номенклатури засобів зовнішнього застосування, враховуючи фармакологічні властивості, як об'єкт досліджень було обрано ефірну олію чебрецю звичайного.

Чебрець звичайний – *Thymus vulgaris* L. родини *Lamiaceae* (Ясноткові), який виявляє сильну протигрибкову та антимікробну активність за рахунок вмісту високих концентрацій активних речовин фенольної та флаваноїдної природи (тимол, сесквітерпени, вільні спирти, фітонциди, карвакрол, лютеолін та ін.), має досить низьку токсичність [12]. Ефірна олія чебрецю звичайного характеризується відсутністю резистентності до тривалого використання, нешкідливістю, доброю переносимістю. Основним компонентом в ефірній олії чебрецю звичайного є тимол, який сприяє зменшенню міцності мембран, порушуючи ліпідну оболонку, і спричиняє зміни у властивостях і функціях мембран, збільшуючи їх проникність [13]. Терпени, яких в ефірній олії теж достатньо, пригнічують дихання грибів роду *Candida*, несприятливо діють на їх мітохондрії, сприяють регенерації пошкоджених ділянок шкіри [14].

**Мета роботи** – розроблення складу м'якого засобу з ефірною олією чебрецю звичайного для застосування в дерматологічній практиці та експериментальне дослідження біофармацевтичних показників якості розробленої мазі.

## **Матеріали та методи дослідження**

Активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) було обрано ефірну олію чебрецю звичайного, яка була виділена з повітряно-сухої рослинної сировини – трави чебрецю звичайного (*Thymus vulgaris* L.). Заготівлю лікарської сировини здійснювали у південних регіонах України під час масового цвітіння (червень–серпень 2020 р.) відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2.0.

Сушіння трави робили в сушильній шафі Termolab СНОЛ 24/350 (Україна) за температури 30–35 °С упродовж трьох годин, сировину розташовували тонким шаром до трьох сантиметрів. Ефірну олію чебрецю звичайного одержували методом гідродистиляції згідно з методикою ДФУ. Стандартизацію здійснювали методом газорідинної хроматографії [15].

Вибір оптимального складу маzewої композиції виконували з використанням математичного планування експерименту – однофакторного з повторними спостереженнями [16]. Як фактор дослідження обрано тип маzewої основи (фактор А). Для розроблення оптимального складу мазі було використано допоміжні речовини як маzewі основи: пропіленгліколь, вазелін, олія персикова, віск бджолиний, ізопропілміристан, поліетиленоксид-400, парафін, ланолін, вода очищена, полісорбат-80, спирт стеариловий, гліцерин, емульгатор Т-2, що широко застосовують у виробни-



цтві, описано в літературі і не зумовлюють алергічних та сенсibiliзуючих проявів після нанесення на шкіру [4, 17].

*Приготування зразків мазі.* Експериментальні зразки мазі готували прямим методом і методом інверсії фаз. Прямим методом емульгатори (спирт стеариновий, ізопропілміристат) розплавляли з персиковою олією за температури  $70 \pm 5$  °С з урахуванням температур їх плавлення. Окремо водну фазу (вода, ПЕО<sub>400</sub>, гліцерин, пропіленгліколь) нагрівали до тієї самої температури –  $70 \pm 5$  °С. Масляну фазу додавали до водної фази. Суміш емульгували за допомогою гомогенізатора РТ-2 (Україна) впродовж 10 хв зі швидкістю 5 000 об/хв. Додавали ефірну олію чебрецю звичайного, перемішування продовжували, поки емульсія В/М не охолоджувалась до кімнатної температури.

Для одержання мажевої основи типу В/М другим методом водну фазу (вода, ПЕО<sub>400</sub>, гліцерин, пропіленгліколь) нагрівали до температури  $70 \pm 5$  °С і додавали до масляної фази (ефірна олія чебрецю, вазелін, ланолін, олія персикова). Суміш емульгували за допомогою гомогенізатора РТ-2 (Україна) упродовж 5 хв зі швидкістю 2 000, 3 000, і 5 000 об/хв до одержання стійкої емульсії. За температури  $70 \pm 5$  °С додавали решту водної фази за тієї самої температури, потім емульгували протягом 5 хв зі швидкістю 5 000 об/хв. Відбувалася інверсія фази, перемішування продовжували, поки емульсія не охолоджувалась до кімнатної температури.

Критерієм вибору оптимального складу було обрано ступінь вивільнення діючої речовини – тимолу в дослідженні *in vitro*. Вивільнення тимолу з мазей вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським за температури  $32 \pm 0,5$  °С крізь напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» у станції з дифузними осередками Франса (виробник Permo Gear, Inc., США) [18]. Як діалізне середовище з урахуванням розчинності тимолу використовували 0,1 М розчин натрію гідроксиду. Кількість тимолу, вивільненого у діалізне середовище, визначали титриметричним (броматометричним) методом відповідно до вимог ДФУ [15].

Під час виконання роботи було досліджено технологічні, фізико-хімічні показники якості, які дають змогу об'єктивно оцінювати зразки розробленої мазі під час зберігання, за наступними методиками.

*Органолептичні показники мазей* визначали відповідно до ДФУ 1.2, С. 312 та перевіряли зовнішній вигляд лікарської форми, її колір, запах, однорідність змішування, відсутності механічних домішок.

*Визначення однорідності мазей* робили відповідно до ДФУ 2.0, Т1, С. 1098. Зразок вважали однорідним, якщо у всіх чотирьох пробах не виявляли видимих частинок, сторонніх включень та ознак фізичної нестабільності (розшарування). Якщо одна з проб не витримувала випробування, визначення здійснювали додатково ще на восьми пробах, при цьому всі вісім проб мали витримувати тест.

*Визначення колоїдної стабільності* (ГОСТ 29188.3-9) виконували за допомогою лабораторної центрифуги ОПН-8 (ВАТ «Дастан», Киргизія). Досліджуваний зразок вважали стабільним, якщо після центрифугування спостерігали виділення не більше однієї краплі водної фази або шару масляної фази не більше 0,5 см.

*Визначення термостабільності* (ГОСТ 29188.3-91). Препарат вважали стабільним, якщо не спостерігали розшарування системи в жодній скляній трубці.

*Мікробіологічна чистота.* Відповідно до вимог ДФУ 2.0, Т 1.

*Дослідження стабільності.* Оскільки діючою речовиною є ефірна олія, яка під впливом світла і температури здатна окиснюватися і змінювати колір, то вивчення стабільності мазі з ефірною олією чебрецю 5%-ю робили шляхом зберігання в прохолодному ( $2-8$  °С), захищеному від світла місці 3-х експериментальних серій лікарського засобу, упакованого по 10 г в пакети алюмінієві за ТУ У 25.2-02010741-

057 (2006 р. виробництва ТОВ «Бара», м. Запоріжжя). Пакети являють собою тару з термозварювальних матеріалів (ламінований алюміній харчовий) із корпусом у формі рукава, дном, відкритою горловиною і дозуючим пристроєм. Після заповнення продуктом і термозварювання горловини тара забезпечує герметичність упаковки продукту. Пакети алюмінієві забезпечують паро-газонепроникність упакованої продукції, що надзвичайно актуально для продуктів, що містять термолабільні і летючі інгредієнти, особливо ефірні олії. У процесі зберігання встановлювали параметри якості мазі, регламентовані нормативною документацією на неї (ТУ У 24.5-02010741-071:2011): зовнішній вигляд, рН, масову частку води і летких речовин, масову частку загальних лугів, карбонільне число, термостабільність, колоїдну стабільність, кількісний вміст тимола, мікробіологічну чистоту препарату.

Статистичне оброблення результатів усіх методів робили за допомогою інтегрованого пакета обробки статистичних даних Statistica (StatSoft, Inc, ) як найбільш популярного серед статистичних програм [19].

### Результати дослідження та обговорення

На першому етапі досліджень було приготовлено 10 мазевих композицій по загальним класичним методам приготування мазей. Концентрація ефірної олії в мазевих основах, з урахуванням попередніх мікробіологічних досліджень, становила 5% [20]. Компонентний склад композицій з ефірною олією чебрецю подано в табл. 1.

Таблиця 1

#### Матриця планування складів для композицій з ефірною олією чебрецю

Компоненти	Кількість АФІ, %									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ефірна олія чебрецю	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Гліцерин						10,0	7,0	5,0		
Полісорбат-80							10,0	5,0	10,0	2,5
Пропіленгліколь							20,0		30,0	
Поліетиленоксид-400								20,0	10,0	
Вазелін		35,0	30,0	15,0	15,0	20,0	30,0		20,0	
Парафін			5,0	10,0						
Олія персикова	85,0	50,0	40,0	60,0	45,0	30,0		45,0		35,0
Спирт стеариновий							10,0	5,0	5,0	
Бджолиний віск	10,0	10,0	20,0	10,0	15,0	5,0				10,0
Ізопропілміристат								2,0	3,0	
Емульгатор Т-2						20,0				7,5
Ланолін					20,0					15,0
Вода очищена, до						100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Експериментальні зразки мазі, одержані методами прямої та фазової інверсії, мали щільну сметаноподібну консистенцію, стабільну, з наявністю незначної кількості бульбашок повітря всередині. Але технологія одержання не впливає на параметри колоїдної та термічної стабільності досліджуваних зразків. Для всіх приготованих композицій встановлювали вивільнення тимола як перший етап біологічної доступності. Результати досліджень наведено в табл. 2.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу встановлено відмінності середніх значень (% вивільнення тимола) у групі фактора А (вид мазевої основи). Одержані результати дисперсійного аналізу подано в табл. 3.

**Результати визначення вивільнення тимолу з мазевих носіїв, %  
(інтервал 30 хв)**

№ з/п	Вид основ відповідно до табл. 1 (фактор А)									
	a <sub>1</sub>	a <sub>2</sub>	a <sub>3</sub>	a <sub>4</sub>	a <sub>5</sub>	a <sub>6</sub>	a <sub>7</sub>	a <sub>8</sub>	a <sub>9</sub>	a <sub>10</sub>
1	3,0	10,1	8,5	2,1	6,8	14,2	30,1	22,6	20,0	15,1
2	3,1	10,0	8,8	2,4	6,5	14,3	30,3	22,5	20,1	15,1
3	3,2	10,0	8,6	2,4	6,7	14,3	30,2	22,6	20,2	15,3
Середнє значення	3,1	10,03	8,63	2,3	6,66	14,27	30,2	22,4	20,1	15,16

**Дисперсійний аналіз експериментальних даних по визначенню вивільнення тимолу з мазевих основ (інтервал 30 хв)**

Джерело дисперсності	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F – порівняння	
				F <sub>екс</sub>	F <sub>табл</sub>
Фактор А	2 184,15	9	242,68	69,13	2,3
Залишок	70,23	20	3,51	–	–
Загальна сума	2 254,38	30	–	–	–

Проведено перевірку відмінності середніх значень результатів вивільнення тимолу за допомогою множинного рангового критерію Дункана.

Встановлено, що за впливом мазевих основ на інтенсивність вивільнення тимолу їх можливо розташувати в такий ряд (номери відповідають складу композицій, наведених в табл. 1): a<sub>7</sub> > a<sub>8</sub> > a<sub>9</sub> > a<sub>10</sub> > a<sub>6</sub> > a<sub>2</sub> > a<sub>5</sub> > a<sub>3</sub> > a<sub>1</sub> > a<sub>4</sub>. Виходячи з одержаних даних встановлено, що емульсійні основи впливають ліпше на вивільнення тимолу з мазей, ніж гідрофобні основи. Для подальших досліджень відібрано склад за прописом 7, у %: ефірна олія чебрецю – 5,0; гліцерин – 7,0; полісорбат-80 – 10,0; пропіленгліколь – 20,0; вазелін – 30; спирт стеариновий – 10,0; вода очищена – до 100,0.

Для дослідження стабільності зразки мазі, що розфасовані по 10 ± 0,3 г в пакети алюмінієві, герметично закупорювали та вміщували на зберігання у холодильник за температури +2–+8 °С. Визначення виконували на 3 серіях після приготування та кожні три місяці зберігання на першому році дослідження та через 6 місяців на другому році дослідження. Оскільки мазі на емульсійних основах містять у своєму складі водну та олійну фракції, тому спостереження стабільності націлено на дослідження показників, які характеризують основні ознаки їх нестабільності, такі як розшарування емульсії, зміна кольору, запаху, консистенції. Результати досліджень стабільності подано в табл. 4.

Доведено, що результати дослідження колоїдної та термостабільності підтверджують стійкість складу мазі до коливання температур та механічних впливів, таких як струс, всі зразки протягом терміну спостереження залишалися незмінними та витримували відповідні випробування. Одержані результати свідчать, що якісні та кількісні показники якості залишаються практично незмінними упродовж двох років зберігання в холодильнику за температури +2–+8 °С. Перспективою досліджень є продовження вивчення стабільності розробленого лікарського засобу в часі та подальші дослідження *in vivo* для визначення терапевтичного потенціалу ефірної олії чебрецю та мазі з ефірною олією чебрецю за дерматологічних захворювань.

**Результати дослідження стабільності зразків мазі з ефірною олією чебрецю в процесі зберігання**

Досліджувані показники	Критерії якості	Первинний аналіз	Зберігання у холодильнику за +2–+8 °С (n = 3, p ≤ 0,05)					
			3 міс	6 міс	9 міс	12 міс	18 міс	24 міс
Опис	Однорідна мазеподібна маса світло-жовтого кольору зі специфічним запахом. За тривалого зберігання допускається розшарування, що зникає при взбовтуванні	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	
pH	Від 4,5 до 7,5	6,38 ± 0,01	6,49 ± 0,01	6,35 ± 0,02	6,33 ± 0,02	6,40 ± 0,01	6,41 ± 0,03	
Масова частка води та летючих речовин, %	Не більше 91%	7,5 ± 0,02	7,5 ± 0,02	7,6 ± 0,01	7,6 ± 0,02	7,5 ± 0,02	7,6 ± 0,01	
Масова частка загального луку в підрахунку на КОН, %	Не більше 1,0	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01	0,14 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01	
Карбонільне число, мг КОН/г	Не більше 5,0	0,5 ± 0,01	0,4 ± 0,03	0,4 ± 0,01	0,4 ± 0,02	0,5 ± 0,02	0,4 ± 0,02	
Термостабільність	Має бути стабільною	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	
Колоїдна стабільність	Має бути стабільною	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	Стабільна	
Кількісний склад тимоли, %	Не менше 1,0	1,0 ± 0,03	1,0 ± 0,03	1,15 ± 0,03	1,2 ± 0,05	1,2 ± 0,03	1,2 ± 0,03	
Мікробіологічна чистота	Загальне число аеробних мікроорганізмів (ТАМС): не більше 10 <sup>3</sup> КУО/г. Загальне число дріжджо-вих та плісневих грибів (ТУМС): не більше 10 <sup>2</sup> КУО/г	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	Відповідає	

## Висновки

1. На підставі математичного планування розроблено оптимальний склад мазі з ефірною олією чебрецю за допомогою однофакторного експерименту з повторним числом випробувань.

2. Досліджено значний вплив носія – виду маzewої основи на вивільнення тимолу та перевірено відмінність середніх значень результатів вивільнення за допомогою множинного рангового критерію Дункана.

3. Встановлено, що емульсійні основи впливають краще на вивільнення тимолу з мазей, ніж гідрофобні основи, та обрано допоміжні речовини мазі, які забезпечують високий ступінь вивільнення в дослідженнях *in vitro*.

4. Дослідження органолептичних та технологічних властивостей мазі з ефірною олією чебрецю – однорідності, колоїдної стабільності, термостабільності, мікробіологічної чистоти тощо, встановило відповідність показників якості мазі визначеним критеріям.

5. За результатами дослідження стабільності встановлено строк зберігання мазі за температури +2–+8 °С упродовж двох років (дослідження тривають).

## Список використаної літератури

1. Зайка С. В., Безпала Ю. О., Шмелькова С. С. та ін. Дослідження асортименту дерматологічних засобів для місцевого лікування себорейного дерматиту // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 69–79. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.124>
2. Лаврушко С. І. Комплексне лікування мікроспорії волоссяної частини голови у дітей // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2019. – № 1 (72). – С. 65–72. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2019-1-65>
3. Рухмакова О. Я., Ярних Т. Г. Вивчення стабільності мазі для лікування алергічних дерматитів, ускладнених грибковою інфекцією // Укр. біофармацевтичний журн. – 2015. – № 3 (38). – С. 28–31.
4. Garg A., Sharma G. S., Goyal A. K. et al. Recent advances in topical carriers of anti-fungal agents // Heliyon. – 2020. V. 6, N 8. – P. e04663. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04663>
5. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drz.kiev.ua>
6. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
7. Демецька О. У зоні особливої уваги: небезпечні мікози // Фармацевт практик. – 2020. – № 7/9. – С. 34–36. – URL: <https://fp.com.ua/articles/mikozy/>
8. Ярних Т. Г., Гаркавцева О. А., Малоштан Л. М. Засіб у формі мазі для лікування atopічного дерматиту. Пат. на винахід № 93011, Україна, А61К 9/06 (2006.01), А61К 36/00, А61Р 17/00. Заявл. і патентовл. НФаУ. № а200902476. Заявл. 19. 03. 2009; Опубл. 27. 12. 2010; Бюл. № 24. – 5 с.
9. Гладух С. В., Сегі А. М., Ніколайчук Н. О., Шматенко В. В. Розробка та дослідження гелю з екстрактом лопуха для застосування в дерматології // ScienceRise. Pharmaceutical Science. – 2016. – V. 2, N 4. – P. 23–27. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.61442>
10. Salmerón-Manzano E., Garrido-Cardenas J. A., Manzano-Agugliaro F. World wide Research Trends on Medicinal Plants // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2020. – V. 17, N 10. – P. 3376. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103376>
11. Умінська К. А. Розробка методик для контролю якості та визначення стабільності комбінованих екстемпоральних мазей з компонентами рослинного походження. Дис. ... канд. фарм. наук:15.00.02. – Львів, 2018. – 200 с.
12. Фуклева Л. А., Пучкан Л. О. Розробка лікарської форми з ефірною олією чебрецю звичайного для профілактики гінекологічних захворювань // Вісн. фармації. – 2019. – № 2. – С. 15–19. <https://doi.org/10.24959/nphj.19.8>
13. Kowalczyk A., Przychodna M., Sopata S. et al. Thymol and Thyme Essential Oil-New Insights into Selected Therapeutic Applications // Molecules (Basel, Switzerland). – 2020. – V. 25, N 18. – P. 4125. <https://doi.org/10.3390/molecules25184125>
14. Рухмакова О. А., Ярних Т. Г., Малоштан Л. М та ін. Обґрунтування раціональної концентрації діючих речовин мазі для лікування алергічних дерматитів, що ускладнені грибко-

вою інфекцією // Акт. питання фармац. мед. науки та практики. – 2015. – № 2 (18). – С. 75–78. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45113>

15. Державна фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. – Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с.

16. *Грошовий Т. А., Марценюк В. М., Кучеренко Л. І. та ін.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – 368 с.

17. *Зуйкіна Є. В.* Експериментальне обґрунтування використання емульсійних основ в екстемпоральних м'яких лікарських засобах. Дис. ... д-ра філософії: 15.00.01. – Харків, 2021. – 151 с.

18. *Krowczynski L., Krasowaka H.* Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych // *Biul. Inform. Inst. Przem. pharm.* – 1975. – Т. 23, № 3. – С. 284–293.

19. *Роїк М. В., Присяжнюк О. І, Денисюк В. О.* Огляд програмних засобів статистичного аналізу даних // *Ефективна економіка.* – 2017. – № 7. – С. 1–10. – Режим доступу: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>

20. *Пучкан Л. О., Фуклева Л. А., Романіна Д. М.* Визначення оптимальної концентрації ефірної олії чебрецю в косметичному кремі для лікування захворювань шкіри // *Вісн. фармації.* – 2022. – Т. 103, № 1. – С. 55–59. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.80>

## References

1. *Zaika S. V., Bezpala Yu. O., Shmelkova S. S. ta in.* Doslidzhennia asortymentu dermatologichnykh zasobiv dlia mistsevoho likuvannia seboreinoho dermatytu // *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia.* – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 69–79. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.124>

2. *Lavrushko S. I.* Kompleksne likuvannia mikrosporii volosianoї chastyny holovy u ditei // *Ukr. zhurn. dermatologii, venerologii, kosmetologii.* – 2019. – № 1 (72). – С. 65–72. <http://doi.org/10.30978/UJDVK2019-1-65>

3. *Rukhmakova O. Ya., Yarnykh T. H.* Vyvchennia stabilnosti mazi dlia likuvannia alerhichnykh dermatytiv, uskladnennykh hrybkovoiu infektsiieiu // *Ukr. biofarmatsevytchnyi zhurn.* – 2015. – № 3 (38). – С. 28–31.

4. *Garg A., Sharma G. S., Goyal A. K. et al.* Recent advances in topical carriers of anti-fungal agents // *Heliyon.* – 2020. V. 6, N 8. – P. e04663. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04663>

5. Державний реєстр лікарських засобів України. – URL: <http://www.drlz.kiev.ua>

6. *Vlasenko I. O., Davtian L. L.* Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // *Farmats. zhurn.* – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

7. *Demetska O.* U zoni osoblyvoi uvahy: nebezpechni mikozy // *Farmatsevt praktyk.* – 2020. – № 7/9. – С. 34–36. – URL: <https://fp.com.ua/articles/mikozy/>

8. *Yarnykh T. H., Harkavtseva O. A., Maloshtan L. M.* Zasib u formi mazi dlia likuvannia atopichnoho dermatytu. Pat. na vynakhid № 93011, Ukraina, A61K 9/06 (2006.01), A61K 36/00, A61P 17/00. Zaiavn. i patentovl. NFAU. № a200902476. Zaiavl. 19. 03. 2009; Opubl. 27. 12. 2010; Biul. № 24. – 5 s.

9. *Hladukh Ye. V., Sehi A. M., Nikolaichuk N. O., Shmatenko V. V.* Rozrobka ta doslidzhennia heliu z ekstraktom lopukha dlia zastosuvannia v dermatologii // *ScienceRise. Pharmaceutical Science.* – 2016. – V. 2, N 4. – P. 23–27. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.61442>

10. *Salmerón-Manzano E., Garrido-Cardenas J. A., Manzano-Agugliaro F.* World wide Research Trends on Medicinal Plants // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – V. 17, N 10. – P. 3376. <https://doi.org/10.3390/ijerph17103376>

11. *Uminska K. A.* Rozrobka metodyk dlia kontroliu yakosti ta vyznachennia stabilnosti kombinovanykh ekstemporalnykh mazi z komponentamy roslynnoho pokhodzhennia. Dys. ... kand. farm. nauk:15.00.02. – Lviv, 2018. – 200 s.

12. *Fukleva L. A., Puchkan L. O.* Rozrobka likarskoi formy z efirnoiu oliieiu chebretsiiu zvychainoho dlia profilaktyky hinekologichnykh zakhvoriuvan // *Visn. farmatsii.* – 2019. – № 2. – С. 15–19. <https://doi.org/10.24959/nphj.19.8>

13. *Kowalczyk A., Przychodna M., Sopata S. et al.* Thymol and Thyme Essential Oil-New Insights into Selected Therapeutic Applications // *Molecules (Basel, Switzerland).* – 2020. – V. 25, N 18. – P. 4125. <https://doi.org/10.3390/molecules25184125>

14. *Rukhmakova O. A., Yarnykh T. H., Maloshtan L. M. ta in.* Obgruntuvannia ratsionalnoi konsentratsii diiuchykh rechovyn mazi dlia likuvannia alerhichnykh dermatytiv, shcho uskladneni hrybkovoiu

infektsiieiu // Akt. pytannia farmats. med. nauky ta praktyky. – 2015. – № 2 (18). – S. 75–78. <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.45113>

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

16. Hroshoyi T. A., Martseniuk V. M., Kucherenko L. I. ta in. Matematychnе planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. – Ternopil: Ukrmedknyha, 2008. – 368 s.

17. Zuikina Ye. V. Eksperymentalne obgruntuvannia vykorystannia emulsiinykh osnov v ekstemporalnykh m'iakykh likarskykh zasobakh. Dys. ... d-ra filosofii: 15.00.01. – Kharkiv, 2021. – 151 s.

18. Krowczynski L., Krasowaka H. Metody analityczne stosowane w badaniach biofarmaceutycznych // Biul. Inform. Inst. Przem. pharm. – 1975. – T. 23, № 3. – S. 284–293.

19. Roik M. V., Prysiazhniuk O. I., Denysiuk V. O. Ohliad prohramnykh zasobiv statystychnoho analizu danykh // Efektyvna ekonomika. – 2017. – № 7. – S. 1–10. – Rezhym dostupu: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=5676>

20. Puchkan L. O., Fukleva L. A., Romanina D. M. Vyznachennia optymalnoi kontsentratsii efirnoi olii chebretsiu v kosmetychnomu kremi dlia likuvannia zakhvoriuvan shkiry // Visn. farmatsii. – 2022. – T. 103, № 1. – S. 55–59. <https://doi.org/10.24959/nphj.22.80>

Надійшла до редакції 27 лютого 2023 р.

Прийнято до друку 23 березня 2023 р.

Л. О. Пучкан<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4338-6268>),

О. О. Салій<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),

Л. А. Фуклева<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),

М. М. Малецький<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9404-9467>)

<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет

<sup>2</sup> Київський національний університет технологій та дизайну

## РОЗРОБЛЕННЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ МАЗІ З ЕФІРНОЮ ОЛІЄЮ ЧЕБРЕЦЮ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШКІРИ ГОЛОВИ ТА ЇЇ ВОЛОСЯНОЇ ЧАСТИНИ

**Ключові слова:** фітозасіб, ефірна олія чебрецю, мазеві основи, фармацевтична доступність, технологічні властивості

### АНОТАЦІЯ

Дерматологічні захворювання є найрозповсюдженішими у всьому світі. За даними ВООЗ, на грибкові захворювання шкіри хворіє від 20–30% населення світу і на гнійничкові хвороби – 25–35%. Гнійничкові хвороби (піодермії) є результатом попадання патогенних стафілококів і стрептококів, а грибкові захворювання (дерматомікози) – різних видів грибів. На сьогодні ці захворювання лікують різними видами лікарських засобів, але майже у всіх активним інгредієнтом є синтетичні сполуки (антибіотики, сульфаніламід, похідні імідазолу та ін.). Лікарських засобів природного походження – обмаль. З метою збільшення кількості фітозасобів зовнішнього застосування (мазей), які мають лікарські рослинні активні компоненти, здійснено дослідження з використанням стандартизованої ефірної олії чебрецю звичайного.

Метою дослідження було вивчення методом математичного планування експерименту впливу допоміжних речовин мазевої основи для розроблення оптимального складу дерматологічної мазі з ефірною олією чебрецю звичайного.

Для розроблення оптимального складу мазі було використано допоміжні речовини для мазевих основ гідрофобного та емульсійного складу. Концентрація ефірної олії чебрецю становила 5% у всіх зразках. Критерієм вибору оптимального складу обрано ступінь вивільнення тимоли в дослідженні *in vitro* методом рівноважного діалізу. Як допоміжні речовини використовували речовини, дозволені у фармації, з відомими характеристиками, профілем безпеки, досвідом застосування. За допомогою множинного критерію Дункана створено ряд переваг:  $a_7 > a_8 > a_9 > a_{10} > a_6 > a_2 > a_5 > a_3 > a_1 > a_4$ .

На підставі проведених досліджень обрано оптимальний склад мазі для лікування уражень шкіри голови та її волосяної частини. Досліджені органолептичні і технологічні властивості та показники якості (однорідність, колоїдна стабільність, термостабільність, мікробіологічна чистота) мазі з ефірною олією чебрецю під час тривалого зберігання за температури +2–+8 °C свідчать про стабільність розробленого складу мазі упродовж двох років спостереження. Створення нового місцевого засобу

для лікування уражень шкіри голови та її волосяної частини дасть змогу розширити арсенал безпечних та ефективних засобів.

L. O. Puchkan <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4338-6268>),  
O. O. Saliy <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>),  
L. A. Fukleva <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),  
M. M. Maletsky <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9404-9476>)

<sup>1</sup> Zaporizhzhia State Medical University

<sup>2</sup> Kyiv National University of Technology and Design

## DEVELOPMENT AND RESEARCH OF OINTMENT WITH ESSENTIAL OIL OF THYME FOR THE TREATMENT OF THE SCALP AND HAIR PARTS OF THE HEAD

**Key words:** herbal remedy, thyme essential oil, ointment bases, pharmaceutical availability, technological properties

### ABSTRACT

Dermatological diseases are the most widespread in the whole world. According to WHO, 20–30% of the world's population suffers from fungal skin diseases and 25–35% from pustular diseases. Pustular diseases (pyoderma) are the result of pathogenic staphylococci and streptococci, and fungal diseases (dermatomycoses) are caused by various types of fungi. Today, these diseases are treated with various types of drugs, but the active ingredient in almost all of them is synthetic compounds (antibiotics, sulfonamides, imidazole derivatives, etc.). Medicines of natural origin are scarce. In order to increase the number of phytoremedies for external use (ointments), which have medicinal plant active components, a study was conducted using standardized essential oil of common thyme.

The aim of the work was to study the effect of excipients on the ointment base by the method of mathematical planning of the experiment for the development of the optimal composition of the dermatological ointment with the essential oil of common thyme.

Excipients for ointment bases of hydrophobic and emulsion composition were used to develop the optimal composition of the ointment. The concentration of thyme essential oil was 5% in all samples. The degree of thymol release in an *in vitro* study using the equilibrium dialysis method was chosen as the criterion for choosing the optimal composition. Excipients allowed in pharmacy, with known characteristics, safety profile, and application experience were used as auxiliary substances. Using Duncan's multiple criterion, a number of advantages were created:  $a_7 > a_8 > a_9 > a_{10} > a_6 > a_2 > a_5 > a_3 > a_1 > a_4$ .

On the basis of the conducted studies, the optimal composition of the ointment was chosen for the treatment of lesions of the scalp and hair. The studied organoleptic and technological properties and quality indicators (homogeneity, colloidal stability, thermal stability, microbiological purity) of ointment with thyme essential oil during long-term storage at a temperature of +2–+8 °C established the stability of the developed composition of the ointment during two years of observation. The creation of a new local remedy for the treatment of lesions of the scalp and its hair part will allow to expand the arsenal of safe and effective remedies.

*Електронна адреса для листування з авторами: [Dom\\_doctor@bigmir.net](mailto:Dom_doctor@bigmir.net)*

(Пучкан Л. О.)



Л. М. МАЛОШТАН (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>), д-р біол. наук, проф.,  
І. М. ГРУБНИК (<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885>), канд. фарм. наук,  
Ю. В. ЮДИНА (<https://orcid.org/0000-0002-5322-5786>), канд. фарм. наук,  
Д. Л. ВЕЛИКИЙ (<https://orcid.org/0000-0002-8852-7434>), канд. фарм. наук  
*Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут»*,  
м. Харків

## **ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ГЕЛЮ «МОЛОЗОЛЬ»**

**Ключові слова:** дерматомікоз, гель, молочна кислота, салицилова кислота

---

L. M. MALOSHTAN (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),

I. M. GRUBNIK (<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885>),

Yu. V. YUDINA (<https://orcid.org/0000-0002-5322-5786>),

D. L. VELIKY (<https://orcid.org/0000-0002-8852-7434>)

*National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv*

## **PHARMACOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION**

## **OF ACTIVE INGREDIENTS IN THE COMPOSITION OF «MOLOZOL» GEL**

**Key words:** dermatomycosis, gel, lactic acid, salicylic acid

---

На сьогодні, у зв'язку зі стрімким зростанням кількості дерматитів шкіри різної етіології, особливої актуальності набуває створення нових лікарських засобів із комплексною протигрибковою та протимікробною дією для місцевого застосування. У сучасній дерматологічній практиці переважно використовують м'які лікарські засоби – мазі, гелі, креми для фармакотерапії цієї патології шкіри [1, 2]. Широке застосування цих лікарських засобів зумовлено наявністю деяких переваг, а саме: можливість введення до складу гелю діючих речовин у різних формах (рідкій, м'якій, твердій), досягнення високої концентрації за рахунок місцевого застосування у шкірі, відносна простота і безпечність застосування у людей і тварин порівняно з іншими лікарськими формами, відносна економічність та технологічність м'яких лікарських засобів (ЛЗ) [3].

Однак на сучасному вітчизняному (українському) фармацевтичному ринку асортимент препаратів із комплексною дерматомікозною дією обмежений [15]. Це зумовлює необхідність пошуку нових засобів для місцевого застосування за дерматитів з ускладненою грибковою патологією.

Одним із проявів дерматомікозів є гіперкератози долонно-підшовної локалізації, які мають різні етіологічні чинники та механізм розвитку, але однакові клінічні прояви. Порушення процесів кератинізації супроводжується змінами проліферації кератиноцидів, що виявляється інтенсивним лушенням або дифузним гіперкератозом [3]. Тому для вибору топічного засобу при дерматозах подібної локалізації потрібно враховувати деякі критерії. Діючі речовини мають швидко проникати через товстий і патологічно змінений роговий шар, створюючи високу концентрацію препарату у вогнищі запалення, накопичуватися та забезпечувати пригнічення всіх симптомів запалення, спричиненого бактеріями та грибами.

**Мета** – експериментальне обґрунтування раціонального складу діючих речовин у гелі під умовною назвою «Молозол» для лікування дерматомікозів.

## Матеріали та методи дослідження

Відомо, що як агентів із кератолітичними властивостями можна використовувати речовини для кератину – основного компонента шкіри, що поліпшує вологозв'язувальні здібності шкіри. Це особливо корисно для терапії сухої шкіри. До таких агентів належать органічні кислоти – саліцилова та молочна [3, 4, 16].

Вивчивши асортимент і фармакологічні властивості лікарських речовин, які можуть бути використані в терапії гіперкератозів шкіри з ускладненнями мікозного та інфекційного характеру, в дослідженні як діючі речовини було обрано молочну та саліцилову кислоти.

Молочна кислота належить до органічних кислот, виявляє широкий спектр дії на організм людини і тварин. Одним із механізмів дії молочної кислоти є зміна рН внутрішньоклітинного середовища бактерій, зниження енергетичного потенціалу та руйнування мембран бактеріальних клітин [5].

Саліцилова кислота – органічна кислота, яка входить до складу багатьох рослин та відома як стреспротектор. Багаторазове збільшення вмісту саліцилової кислоти за інфікування патогенами давно задокументовано на різних об'єктах щодо її антиоксидантної та стреспротекторної дії [6]. Саліцилова кислота входить до складу багатьох лікарських засобів (ЛЗ), які використовують традиційно як протизапальні та жарознижуючі засоби [7].

Як консервант та стабілізатор м'яких лікарських форм широко використовують сорбінову кислоту. Сорбінова кислота – природний метаболіт плодів, що знищує або гальмує ріст фітогрибів, входить до складу фенолкарбонових кислот, виконує мікробіологічну та фунгіцидну дію. У наших дослідженнях ми оцінювали вплив цього компонента гелю на комплексну антимікробну та фунгіцидну дію.

Залежно від дози різні органічні кислоти мають індивідуальні протимікробні властивості [8]. Концентрацію діючих речовин та консерванта обирали з урахуванням даних літератури, було обрано для саліцилової та молочної кислот 2%, 5%, 8%, 10%, для сорбінової кислоти – концентрацію 0,25%, 0,5%, 0,75%.

З метою обґрунтування раціональної концентрації молочної, саліцилової та сорбінової кислоти у комбінованому гелі «Молозоль», а також вивчення його біологічної активності було виконано мікробіологічні та токсикологічні дослідження.

Вивчення антимікробної та протигрибкової активності здійснили на базі Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова під керівництвом проф. Мартинова А.

Визначення антибактеріальних властивостей гелю здійснили методом дифузії в агар із використанням еталонних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653 [11]. Фармакологічні токсикологічні дослідження виконано на базі центральної науково-дослідної лабораторії ЦНДЛ НФаУ.

Вивчення індексу гострої токсичності виконували на щурах при нанесенні на шкіру відповідно до методичних рекомендацій [12, 14].

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою пакета програм Statistica for Windows 6.0.

## Результати дослідження та обговорення

Гель готували за загальними правилами приготування м'яких лікарських форм. Враховуючи фізико-хімічні властивості діючих речовин, зокрема їх розчинність, молочну, саліцилову та сорбінову кислоту вводили у вигляді розчину у пропіленгліколі у завчасно заготовлену основу для гелю.

Для визначення антибактеріальної та антифунгальної активності саліцилової кислоти використовували 2%-й, 5%-й, 8%-й і 10%-й розчин у пропіленгліколі, що апробовані на штамах культур (табл. 1).

Таблиця 1

### Антимікробна активність розчинів саліцилової кислоти

Концентрація розчину у пропіленгліколі, %	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 85/653
	Діаметр зони затримки росту, мм			
2	12,3 ± 0,5	15,8 ± 1,7	ріст	21,01 ± 1,8
5	24,8 ± 2,4	20,8 ± 2,3	19,0 ± 0,51	23,8 ± 1,2
<b>8</b>	<b>27,4 ± 0,15</b>	<b>23,8 ± 0,32</b>	<b>19,43 ± 0,07</b>	<b>25,3 ± 0,19</b>
10	27,8 ± 0,17	22,9 ± 0,22	19,5 ± 0,16	23,4 ± 0,42

Примітка:  $n = 5, P = 95\%$ .

Як випливає з табл. 1, максимальні діаметри зон затримки росту мікроорганізмів спостерігали для розчину саліцилової кислоти у концентрації 8–10%. Збільшення надалі її концентрації є недоречним, оскільки не призводить до посилення антимікробної активності. Найбільшу активність стосовно *St. aureus* (27,8 ± 0,17 та 27,4 ± 0,15) мали 8–10%-ві розчини саліцилової кислоти та стосовно *C. albicans* (25,3 ± 0,19) – 8%-й розчин відповідно. Таким чином, саліцилова кислота виявляє виражену фунгіцидну та антимікробну дію, що співпадає з даними літератури [9, 10].

Таблиця 2

### Антимікробна активність розчинів молочної кислоти

Концентрація розчину у пропіленгліколі, %	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 85/653
	Діаметр зони затримки росту, мм			
2	12,5 ± 0,6	6,0 ± 0,79	16,3 ± 2,0	30,0 ± 1,6
5	17,5 ± 1,9	8,5 ± 0,35	17,3 ± 2,3	40,5 ± 2,1
8	18,1 ± 0,9	9,8 ± 0,3	18 ± 1,3	42 ± 1,6
<b>10</b>	<b>19,3 ± 1,8</b>	<b>10,5 ± 0,51</b>	<b>20,3 ± 3,1</b>	<b>45,0 ± 2,2</b>

Примітка:  $n = 5, P = 95\%$ .

Згідно з даними табл. 2, молочна кислота у концентрації 10% чинить найбільш виражену протигрибкову дію щодо еталонного штаму *C. albicans* ATCC 885/653, діаметр зон затримки росту становить 45,0 ± 2,2 мм. Також молочна кислота виявила помірну антимікробну дію стосовно *P. aeruginosa* у концентрації 10%, діаметр зон затримки росту становить 20,3 ± 3,1 мм.

Дані, що наведено в табл. 3, засвідчили, що сорбінова кислота також має достатньо виражену антимікробну дію щодо еталонних штамів мікроорганізмів, які досліджували. Оптимальною визначено концентрацію 0,5%.

Отже, під час експериментального вивчення антимікробних та фунгіцидних властивостей складових гелю «Молозоль» визначено такі концентрації діючих речовин: молочна кислота – 10%, саліцилова кислота – 8%, сорбінова кислота – 0,5%. Дослідження антимікробної та фунгіцидної дії гелю «Молозоль» подано в табл. 4.

## Антимікробна активність розчинів сорбінової кислоти

Концентрація розчину у пропіленгліколі, %	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 85/653
	Діаметр зони затримки росту, мм			
0,25	13,3 ± 2,5	11,3 ± 1,6	12,3 ± 0,9	ріст
<b>0,5</b>	<b>16,3 ± 2,1</b>	<b>14,5 ± 1,9</b>	<b>14,3 ± 1,7</b>	<b>10,5 ± 2,2</b>
0,75	16,5 ± 1,9	14,8 ± 2,3	15,5 ± 1,9	10,9 ± 2,1

Примітка:  $n = 5, P = 95\%$ .

## Антимікробна активність гелю «Молозоль»

Назва	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 85/653
	Діаметр зони затримки росту, мм			
Гель «Молозоль»	28,2 ± 0,26	24,4 ± 0,62	21,6 ± 3,1	45,4 ± 1,2

Примітка:  $n = 5, P = 95\%$ .

Таким чином, за такої комбінації діючих речовин гель «Молозоль» виявляє найбільш виражену антимікробну та фунгіцидну активність щодо тестуємих штамів мікроорганізмів.

Одним із поставлених завдань у разі вивчення фармацевтичних об'єктів є дослідження токсичних властивостей. Раніше виконаними дослідженнями було визначено деякі показники безпеки гелю «Молозоль», а саме місцевоподразнювальну та резорбтивну дію на кролях у гострому експерименті. Зазначено, що у гострому експерименті гель «Молозоль» є відносно нетоксичною речовиною [13].

Нами було додатково визначено індекс гострої токсичності за нанесення на шкіру, який є обов'язковим показником вивчення токсичних властивостей ЛЗ. Гостру токсичність гелю «Молозоль» було вивчено на щурах при одноразовому епікутантному введенні. Щурам одноразово на вистрижені ділянки шкіри наносили гель «Молозоль» у максимальній дозі, що становила 2 650 мг/кг відповідно.

Під час спостереження за тваринами протягом 14 діб не зафіксовано загибелі жодної з тварин, не виявлено прояви системної інтоксикації. Шкірні покрови у тварин у перші 2–3 год були гіперізовані. У тварин обох статей спостерігали свербіж шкіри на першу добу. Протягом 14 діб у тварин шкірні покрови та рефлекторна збудливість були без змін.

## Вивчення гострої токсичності гелю «Молозоль» на щурах за нашкірного нанесення

Назва	Стать	Доза, мг/кг	Кількість тварин у групі ( $n = 6$ )	
			загиблих	живих
Гель «Молозоль»	Самці	2 650	0	6
	Самки	2 650	0	6

Результати досліджень, що наведено в табл. 5, свідчать, що  $LD_{50}$  щурів становить 2 650 мг/кг. Відповідно до загальноприйнятої класифікації К. К.Сидорова гель «Молозоль» належить до IV класу малотоксичних речовин.

## Висновки

1. Експериментально обґрунтовано раціональний склад діючих речовин гелю під умовною назвою «Молозоль» для лікування дерматомікозів. На підставі даних мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію діючих речовин – молочної, саліцилової та сорбінової кислоти у складі гелю «Молозоль». У разі комбінації діючих речовин – саліцилова кислота 8%, молочна кислота 10%, сорбінова кислота 0,5%, гель «Молозоль» виявляє найбільш виражену антимікробну та фунгіцидну активність щодо тестуємих штамів мікроорганізмів.

2. Визначено індекс гострої токсичності за нанесення на шкіру тварин, який засвідчив, що розроблений м'який лікарський засіб «Молозоль» у вигляді гелю належить до IV класу малотоксичних речовин.

3. Комбінований гель «Молозоль» є перспективним для подальшого дослідження як антимікробний та антифунгальний засіб із кератолітичними властивостями.

## Список використаної літератури

1. Оксенюк О. С., Гудзенко О. П., Штичак О. С. Аналіз фармацевтичного ринку України лікарських засобів протигрибової дії // Соціальна фармація в охороні здоров'я. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 69–80. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7118>
2. Супрун К. Г., Олійник І. О. Лікування грибової інфекції на сучасному етапі // Дерматологія та венерологія. – 2020. – Т. 88, № 2. – С. 24–28. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-2-24-28>
3. Алдошина А. О. Сучасні підходи в лікуванні оніхомікозу / Сучасні питання молекулярно-біохімічних досліджень та лабораторного скринінгу у клінічній та експериментальній медицині. Мат. наук.-практ. конф., 11–12 квітня 2019 р., м. Запоріжжя. – Запоріжжя, 2019. – С. 8.
4. Степаненко В. І., Іванов С. В., Федорич П. В. Псоріатична оніходистрофія – сучасні тенденції лікування // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2021. – № 2. – С. 43–56. – Режим доступу: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1296522.pdf>
5. Hutchings M., Truman A., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // Current Opinion in Microbiol. – 2019. – V. 51. – P. 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
6. Колупаєв Ю. С., Яструб Т. О. Саліцилова кислота: синтез і стреспротекторні ефекти // Вісн. харківського нац. аграрного ун-ту. – 2021. – Т. 53, № 2. – С. 6–22.
7. Паліброда Н. М., Бутнару М. Ю., Лаврова О. І. Аспірин: сучасний погляд на добре відомий препарат (огляд літератури) // Буковинський мед. вісн. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 149–153. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2018\\_22\\_2\\_26](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2018_22_2_26)
8. Миргород В. С., Башура О. Г., Стрілець О. П. та ін. Вивчення ефективності антимікробних консервантів під час обґрунтування складу дерматологічного гелю з фіто комплексом // Акт. питання фарм. мед. науки та практики. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 306–313. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.239291>
9. Song X., Li R., Zhang Q. et al. Antibacterial Effect and Possible Mechanism of Salicylic Acid Microcapsules against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – № 19. – P. 12761. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912761>
10. Hohlfeld T., Schrör K. Anti-inflammatory effects of aspirin in ACS relevant to its cardio coronary actions // Thromb Haemost. – 2015. – V. 114, N 3. – P. 469–477.
11. Державна фармакопея України. I вид. – Харків: PIPER, 2001. – С. 166–712
12. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Метод. рекомендації. – К.: Авіцена, 2001. – 527 с. – Режим доступу: <http://cryo.net.ua/xmlui/handle/123456789/77>
13. Лар'яновська Ю. Б., Філіпенко Ю. В., Грубник І. М. Експериментальне дослідження фармакологічної активності гелю-крему «Молозоль» // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – 2012. – Вип. 4. – С. 308–314. – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pemgki\\_2012\\_4\\_34](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pemgki_2012_4_34)
14. Державні санітарні правила і норми безпеки продукції парфумерно-косметичної промисловості від 01. 07. 1999 р. № 27. Державні санітарні правила і норми. – Режим доступу: <http://rada.gov.ua>
15. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>

16. Кўценко С. А., Грубник І. М., Рожкевич О. Г. Крем «Молозол». Пат. № 45521; Опубл. 10. 11. 2009 р. – Режим доступу: <https://uapatents.com/3-45521-krem-molozol.html>

## References

1. Okseniuk O. Ye., Hudzenko O. P., Shpychak O. S. Analiz farmatsevychnoho rynku Ukrainy likarskykh zasobiv protyhrybkovoi dii // Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia. – 2020. – Т. 6, № 1. – С. 69–80. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.7118>
2. Suprun K. H., Oliinyk I. O. Likuvannia hrybkovoi infektsii na suchasnomu etapi // Dermatolohiia ta venerolohiia. – 2020. – Т. 88, № 2. – С. 24–28. <https://doi.org/10.33743/2308-1066-2020-2-24-28>
3. Aldoshyna A. O. Cuchasni pidkhody v likuvanni onikhomikozu / Suchasni pytannia molekuliarno-biokhimichnykh doslidzhen ta laboratornoho skryninhu u klinichnii ta eksperymentalni medytsyni. Mat. nauk.-prakt. konf., 11–12 kvitnia 2019 r., m. Zaporizhzhia. – Zaporizhzhia, 2019. – С. 8.
4. Stepanenko V. I., Ivanov S. V., Fedorych P. V. Psoriatychna onikhodystrofiia – suchasni tendentsii likuvannia // Ukr. zhurn. dermatolohii, venerolohii, kosmetolohii. – 2021. – № 2. – С. 43–56. – Rezhym dostupu: <https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1296522.pdf>
5. Hutchings M., Truman A., Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future // Current Opinion in Microbiol. – 2019. – V. 51. – P. 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
6. Kolupaiev Yu. Ye., Yastrub T. O. Salitsylova kyslota: syntezy i stresprotektorni efekty // Visn. kharkivskoho nats. ahrarnoho un-tu. – 2021. – Т. 53, № 2. – С. 6–22.
7. Palibroda N. M., Butnaru M. Yu., Lavrova O. I. Aspiryn: suchasnyi pohliad na dobre vidomyi preparat (ohliad literatury) // Bukovynskyi med. visn. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 149–153. – Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv\\_2018\\_22\\_2\\_26](http://nbuv.gov.ua/UJRN/bumv_2018_22_2_26)
8. Myrhorod V. S., Bashura O. H., Strilets O. P. ta in. Vyvchennia efektyvnosti antymikrobnikh konservativ pid chas obgruntuvannia skladu dermatolohichnoho heliu z fito kompleksom // Akt. pytannia farm. med. nauky ta praktyky. – 2021. – Т. 14, № 3. – С. 306–313. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.239291>
9. Song X., Li R., Zhang Q. et al. Antibacterial Effect and Possible Mechanism of Salicylic Acid Microcapsules against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2022. – № 19. – P. 12761. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912761>
10. Hohlfeld T., Schrör K. Anti-inflammatory effects of aspirin in ACS relevant to its cardio coronary actions // Thromb Haemost. – 2015. – V. 114, N 3. – P. 469–477.
11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. I vyd. – Kharkiv: PIPER, 2001. – С. 166–712.
12. Stefanov O. V. Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Metod. rekomendatsii. – K.: Avitsena, 2001. – 527 s. – Rezhym dostupu: <http://cryo.net.ua/xmlui/handle/123456789/77>
13. Larianovska Yu. B., Filipenko Yu. V., Hrubnyk I. M. Eksperymentalne doslidzhennia farmakolohichnoi aktyvnosti hel-kreму «Molozol» // Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii. – 2012. – Vyp. 4. – С. 308–314. – Rezhym dostupu: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/pemgki\\_2012\\_4\\_34](http://nbuv.gov.ua/UJRN/pemgki_2012_4_34)
14. Derzhavni sanitarni pravyla i normy bezpeky produktsii parfumerno-kosmetychnoi promyslovosti vid 01. 07. 1999 r. № 27. Derzhavni sanitarni pravyla i normy. – Rezhym dostupu: <http://rada.gov.ua>
15. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Active pharmaceutical ingredients in dermatological medicines of Ukrainian pharmaceutical market // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
16. Kutsenko S. A., Hrubnyk I. M., Rozhkevych O. H. Крем «Молозол». Пат. № 45521; Опубл. 10. 11. 2009 р. – Режим доступу: <https://uapatents.com/3-45521-krem-molozol.html>

Надійшла до редакції 21 лютого 2023 р.

Прийнято до друку 21 квітня 2023 р.

Л. М. Малоштан (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),  
І. М. Грубник (<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885>),  
Ю. В. Юдіна (<https://orcid.org/0000-0002-5322-5786>),  
Д. Л. Великий (<https://orcid.org/0000-0002-8852-7434>)

*Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків*  
ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН У СКЛАДІ ГЕЛЮ  
«МОЛОЗОЛЬ»

**Ключові слова:** дерматомікоз, гель, молочна кислота, саліцилова кислота

#### АНОТАЦІЯ

Сьогодні у зв'язку зі стрімким ростом кількості захворювань шкіри, що ускладнені вторинною мікробною та грибковою інфекцією, особливої актуальності набуває створення нових лікарських засобів із комплексною дерматомікозною дією для їх місцевого застосування. У сучасній дерматологічній практиці переважно використовують м'які лікарські форми. Широке застосування м'яких лікарських форм зумовлено наявністю деяких переваг – високою місцевою концентрацією в шкірі, відносною економічністю та технологічністю цих засобів. Однак на сучасному українському фармацевтичному ринку асортимент препаратів із комплексною дерматомікозною дією обмежений. Це зумовлює необхідність пошуку нових засобів для місцевого застосування за дерматитів з ускладненою грибковою патологією.

Метою нашого дослідження є експериментальне обґрунтування раціонального складу діючих речовин у гелі під умовною назвою «Молозол» для лікування дерматомікозів. Гель готували за загальними правилами приготування м'яких лікарських форм. Враховуючи фізико-хімічні властивості діючих речовин, зокрема їх розчинність, молочну, саліцилову та сорбінову кислоту вводили у вигляді розчину у пропіленгліколі у завчасно заготовлену основу для гелю. З метою обґрунтування раціональної концентрації молочної, саліцилової та сорбінової кислоти у комбінованому гелі «Молозол», а також вивчення його біологічної активності було виконано мікробіологічні та токсикологічні дослідження.

Визначення антибактеріальних властивостей гелю здійснили методом дифузії в агар із використанням еталонних штамів мікроорганізмів *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

Експериментально обґрунтовано раціональний склад діючих речовин гелю під умовною назвою «Молозол» для лікування дерматомікозів. На підставі даних мікробіологічних досліджень обґрунтовано концентрацію діючих речовин – молочної, саліцилової та сорбінової кислоти у складі гелю «Молозол». У разі комбінації діючих речовин – саліцилова кислота 8%, молочна кислота 10%, сорбінова кислота 0,5%, гель «Молозол» виявляє найбільш виражену антимікробну та фунгіцидну активність щодо тестуємих штамів мікроорганізмів.

Визначено індекс гострої токсичності за нанесення на шкіру тварин, який засвідчив, що розроблений м'який лікарський засіб «Молозол» у вигляді гелю належить до IV класу малотоксичних речовин.

Комбінований гель «Молозол» є перспективним для подальшого дослідження як антимікробний та антифунгальний засіб із кератолітичними властивостями.

L. M. Maloshtan (<http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>),  
I. M. Hrubnyk (<https://orcid.org/0000-0003-2665-9885>),  
Yu. V. Yudina (<https://orcid.org/0000-0002-5322-5786>),  
D. L. Velikiy (<https://orcid.org/0000-0002-8852-7434>)

*National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute», Kharkiv*

PHARMACOLOGICAL JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION OF ACTIVE INGREDIENTS  
IN THE COMPOSITION OF «MOLOZOL» GEL

**Key words:** dermatomycosis, gel, lactic acid, salicylic acid

#### А B S T R A C T

Today, in connection with the rapid increase in the number of skin diseases complicated by secondary microbial and fungal infection, the creation of new drugs with a complex dermatomycosis effect for their local use is gaining particular relevance. In modern dermatological practice, mostly soft dosage forms are used. The wide use of soft medicinal forms is due to the presence of some advantages: high local concentration in the skin, relative economy and manufacturability of these means. However, on the modern Ukrainian

pharmaceutical market, the range of drugs with a complex dermatomycosis effect is limited. This makes it necessary to find new means for local application in dermatitis with complicated fungal pathology.

The aim of our research is an experimental ground of rational composition of operating substances in a gael under the conditional name «Molozol» for treatment of dermatomycoses. Gel was prepared on general rules by preparations of soft medical forms. Taking into account physical and chemical properties of operating substances, in particular their solubility, sucking, salicylic and sorbic acid was entered as a solution in propylene glycol and entered in the basis procured in advance for gel. With the aim of ground of rational concentration milk, salicylic and sorbic acid in the combined gel of «Molozol», and also study of his biological activity were conducted microbiological and toxicological.

Determination of the antibacterial properties of the gel was carried out by diffusion in agar using reference strains of microorganisms *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 885/653.

The rational composition of the active substances of the gel under the conventional name «Molosol» for the treatment of dermatomycosis was experimentally substantiated. Based on the data of microbiological studies, the concentration of active substances – lactic acid, salicylic acid and sorbic acid in the composition of the gel «Molosol» was justified. With the combination of active substances salicylic acid 8%, lactic acid 10%, for sorbic acid concentration 0.5%, «Molosol» gel shows the most pronounced antimicrobial and fungicidal activity against the tested strains of microorganisms.

The index of acute toxicity when applied to the skin of animals was determined, which proved that the developed soft drug «Molosol» in the form of a gel belongs to the IV class of low-toxic substances.

The combined gel «Molosol» is promising for further research as an antimicrobial and antifungal agent with keratolytic properties.

*Електронні адреси для листування з авторами: igor4761178@gmail.com*  
(Грубник І. М.),

*eco3557@gmail.com*  
(Юдіна Ю. В.)



Л. В. ЕБЕРЛЕ (<https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>), канд. біол. наук,

А. О. ЦІСАК (<https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>), канд. біол. наук,

І. М. РАДАЄВА (<https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>), канд. біол. наук,

А. С. КАЗАНЦЕВА (<https://orcid.org/0000-0002-6069-1590>)

*Одеський національний університет імені І. І. Мечникова*

**АНАЛІЗ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК В ЕКСТРАКТІ З ПЛОДІВ ГОРІХА ЧОРНОГО (*JUGLANS NIGRA* L.) МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ**

**Ключові слова:** фенольні сполуки, вискоєфективна рідинна хроматографія, метод Фоліна–Чокальтеу, екстракт, чорний горіх

L. V. EBERLE (<https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>),

A. O. TSISAK (<https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>),

I. M. RADAIEVA (<https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>),

A. S. KAZANTSEVA (<https://orcid.org/0000-0002-6069-1590>)

*Odesa I. I. Mechnikov National University*

**ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS IN BLACK WALNUT (*JUGLANS NIGRA* L.) FRUIT EXTRACT USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY**

**Key words:** phenolic compounds, high performance liquid chromatography, Folin–Chocalteau method, extract, black walnut

На фармацевтичному ринку України існує цілий арсенал лікарських засобів рослинного походження, які не втрачають своєї актуальності, ефективності та попиту серед населення різних вікових категорій.

Поряд із високим та виправданим інтересом дослідників до пошуку принципово нових джерел фітопрепаратів, заслуговують на не меншу увагу лікарські рослини, які вже давно застосовують у медицині, але водночас мають не повністю розкритий фармакотерапевтичний потенціал, оскільки вони є мало вивченими та дослідженими. Наукові відомості про них, зокрема про їх хімічний склад, фармакологічні властивості, були отримані десятки років тому в рамках, що мали на той час можливості науки, і з тих пір практично не поповнювалися.

До перспективних джерел біологічно активних речовин можна віднести *Juglans nigra* L. (Горіх чорний), який має унікальний склад біологічно активних речовин та відомий у народній медицині своїми цілющими властивостями.

Горіх чорний (*Juglans nigra* L.) – дерево родини горіхових (*Juglandaceae*) із майже чорною корою, чорнуватим плодом та голою кісточкою. Дерево сягає до 40 м у висоту. Вирізняється серед інших видів горіхів струнким стовбуром. Цвіте у травні, а плоди досягають у вересні–жовтні [1].

Плід *Juglans nigra* L. містить цілий комплекс вітамінів, а саме: А, В, D, К, Е, у великій кількості вітамін С. Вміст аскорбінової кислоти в плодах чорного горіха, згідно з джерелами літератури, перевищує показники в цитрусових плодах. Окрім вітамінів, в екстрактах чорного горіха було ідентифіковано фенольні сполуки, антацини, дубильні речовини, жирні кислоти (арахінова, ланолінова, стеаринова, альфа-ліноленева кислоти). Вважають, що екстракт *Juglans nigra* L. є натуральним антибіотиком від багатьох патогенних організмів, а також його застосовують як засіб проти вірусних та паразитарних заражень [2, 3]. Має протизапальні, репаратив-

ні та антиоксидантні властивості. У народній медицині витяжки з плодів та листя чорного горіха використовували для лікування цукрового діабету, артриту, артрозу, онкології, дерматитів, туберкульозу та ін. [4].

**Метою** роботи було встановлення показників процесу екстракції плодів *Juglans nigra* L. та аналіз фенольних сполук методом високоефективної рідинної хроматографії.

### **Матеріали та методи дослідження**

Як об'єкт дослідження було обрано плоди *Juglans nigra* L. Заготівлю рослинної сировини здійснювали наприкінці вересня місяця 2022 року на території ботанічного саду Одеського національного університету імені І. І. Мечникова відповідно до загальноприйнятих вимог ДФУ 2.0 [5, 6]. Сушіння робили в сушильній шафі за температури 27–32 °C упродовж 18 год.

Першим етапом роботи було встановлення оптимальних умов екстракції рослинної сировини, яка забезпечувала б максимальне вилучення сполук фенольної природи. Плоди горіха було подрібнено до розміру 5–8 мм у діаметрі та проекстраговано водно-етанольною сумішшю різних концентрацій (30%, 50%, 70% та 90%) за різних гідромодулів (1:3, 1:6, 1:9, 1:12) методом мацерації впродовж 10 діб. Основним критерієм оцінювання оптимальних умов екстракції був кількісний вміст фенольних сполук, який визначали спектрофотометрично на спектрофотометрі Perkin-Elmer Lambda 9 (США) за методом Фоліна–Чокальтеу. Для роботи використовували реактив Фоліна–Чокальтеу українського виробника ТОВ «Хімлаборреактив» [7, 8, 9].

Аналіз поліфенольних сполук здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) на системі Shimadzu (Японія) із модулем автоматичної подачі проб Auto sampler SIL-20A/20AC, модулем рухомої фази LC-20 AD, колонним модулем CTO-20A/20AC, дегазатором DGU-20A<sub>3</sub>/DGU-20A<sub>5</sub> та діодним ультрафіолетовим детектором SPD-20A/SPD-20AV. Хроматографічне розділення виконували на зворотно-фазовій колонці Microsorb-MV C18 (150×4,6 мм, зерно сорбенту – 5 мкм). У роботі використовували реактиви, розчинники і чисті речовини фірм Fluka, Merck, Lab-Scan.

Як рухомих фазу використовували систему компонентів «метанол–0,9%-й розчин ортофосфорної кислоти» за їх початкового співвідношення 1:9. Вибір цієї системи здійснювали згідно з методичними рекомендаціями, які дають змогу отримати бездоганні піки стандартних речовин, що відрізняються за часом виходу та є показовими для більш точного розрахунку сумарного вмісту окремих представників ПФС. У ході відпрацювання умов хроматографування було розроблено оптимальний режим градієнтного елюювання. Схема зміни градієнта по метанолу:

- перші 13 хв: підвищення концентрації з 10 до 40%;
- з 13 по 20 хв: підвищення концентрації з 40 до 53%;
- з 20 по 26 хв: підвищення концентрації з 53 до 55%;
- з 26 по 40 хв: постійна концентрація 55%;
- з 40 по 41 хв: зниження концентрації до 10 %;
- з 41 по 56 хв: постійна концентрація 10%.

Усі зміни концентрацій лінійні.

Швидкість подачі елюента – 0,5 мл/хв. Температура колонки +40 °C.

Об'єм проб для аналізу – 5 мкл.

Ідентифікацію речовин у досліджуваних екстрактах здійснювали шляхом порівняння часу утримання та спектральних характеристик досліджуваних речовин з аналогічними характеристиками стандартів відповідно зі способом ідентифікації

поліфенолів. Для точної ідентифікації або визначення приналежності досліджуваних речовин до конкретних груп поліфенолів використовували такі стандарти: хлорогенова і кавова кислоти, катехін, флаванолі, кверцетин, рутин і міріцетин, флаванони нарингенин, нарингін і гесперидин, флавонолігнани лютеолін і апигенин, ізофлавонолігнани дайдзеїн, генистеїн і геністин, антоціанін ціанідин (Sigma-Aldrich, Німеччина).

Екстракти перед аналізом фільтрували з використанням фільтрів Supelco Iso-Disc Filters PTFE 25-4 (25 mm×0,45µm).

Статистичну обробку даних робили з використанням програми STATISTICA 8. При порівняльному аналізі результатів досліджень використовували параметричний критерій Ст'юдента. Для всіх видів аналізу статистично достовірними вважали відмінності  $p < 0,05$  (95%).

### Результати дослідження та обговорення

Сумарний вміст сполук фенольної природи визначали спектрофотометрично зі застосуванням реактиву Фоліна-Чокальтеу, що складається із суміші фосфорно-вольфрамової й фосфорно-молібденової кислот, які відновлюються при окисненні фенолів до суміші оксидів. При цьому спостерігається утворення блакитного кольору, інтенсивність якого пропорційна кількості фенольних речовин у розчині. Вміст фенольних речовин визначали в перерахунку на галову кислоту за довжини хвилі 645 нм.

Згідно з результатами дослідження показано, що підвищення концентрації екстрагента, як і збільшення співвідношення сировини до розчинника, сприяло пришвидшеному виходу біологічно активних речовин у систему розчинника.

Найвищі показники виходу фенольних сполук відзначалися при використанні 70%-ї водно-етанольної суміші за гідромодуля 1:9 на 10 добу мацерації. Сумарний вихід сполук у цьому разі становив  $1,75 \pm 0,08\%$  на 1 г сухої сировини.

Слід зазначити, що подальше збільшення потенційної сили дифузії, а саме концентрації розчинника до 90% та гідромодуля до 1:12, не призводило до збільшення виходу цільового продукту (табл. 1).

Таблиця 1

#### Кількісний вміст фенольних сполук в екстракті *Juglans nigra* L. за різних умов екстрагування (% у 1 г сухої сировини, $n = 3$ )

Концентрація екстрагента, %	Співвідношення між сировиною і екстрагентом			
	1:3	1:6	1:9	1:12
30	$0,36 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,02^*$	$0,56 \pm 0,05^*$	$0,58 \pm 0,06$
50	$0,39 \pm 0,03^*$	$0,61 \pm 0,06^*$	$1,12 \pm 0,09^*$	$0,95 \pm 0,08^*$
70	$0,41 \pm 0,04^*$	$0,94 \pm 0,07^*$	<b><math>1,75 \pm 0,08</math></b>	$1,44 \pm 0,09^*$
90	$0,40 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,08^*$	$1,72 \pm 0,12^*$	$1,37 \pm 0,12^*$

Примітка: \* –  $p < 0,05$ .

Таким чином, доведено, що оптимальними умовами для забезпечення максимального вилучення сполук фенольної природи з рослинного матеріалу *Juglans nigra* L. є 70%-а водно-етанольна суміш при співвідношенні сировини до екстрагента 1:9 за умов екстракції методом мацерації.

Одержаний екстракт *Juglans nigra* L. із максимальним вмістом фенольних сполук у подальшому досліджували методом високоефективної рідинної хроматографії з ідентифікацією компонентного складу.

Результати ВЕРХ-аналізу спиртового екстракту *Juglans nigra* L. дають можливість із певним ступенем вірогідності припускати наявність у досліджуваних екстрактах таких представників фенолів як: фенольні кислоти, флавоноли, флаванони та катехінподібні речовини (рисунок).

Ефективність вилучення фенольних сполук оцінювали по кількості і площі піків в інтервалі з 6 по 27 хв на хроматограмах екстракту, оскільки для обраної методики саме в цьому інтервалі елююються присутні фенольні сполуки повною мірою. Слід зазначити, що перші 5 хв хроматографії вважають технічними, тому що можуть бути спровоковані ін'єкцією проби в гідролітичну систему хроматографа і пов'язані з коливаннями тиску в системі та оптичною щільністю

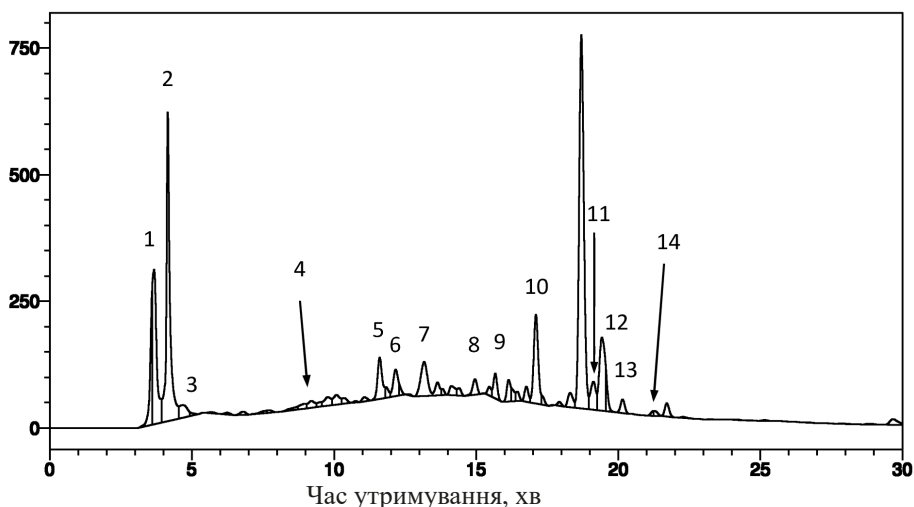


Рис. Хроматограма екстракту *Juglans nigra* L. за довжини хвилі 255 нм

Примітка: 1 – катехіноподібна речовина; 2, 3 – флаваноподібні речовини; 4 – катехін; 5, 6, 9 – флаванони; 7, 8 – катехіни; 10 – глікозид мірицетин; 12 – рутин; 13 – нарингін; 14 – кверцетин.

Результати експериментальних досліджень вмісту фенольних сполук в екстракті з плодів *Juglans nigra* L. методом ВЕРХ подано в табл. 2.

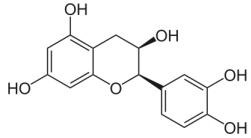
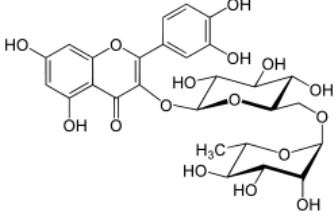
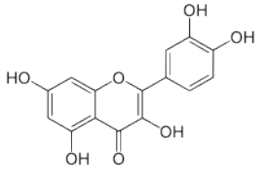
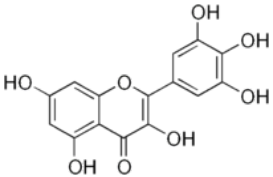
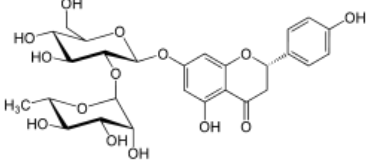
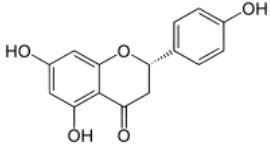
На підставі наявних в нашому розпорядженні стандартів фенольних сполук, нам вдалося ідентифікувати 6 класів сполук та деяких представників цих груп, а саме: катехіни (107,11 мкг/мл), катехіноподібні речовини (54,73 мкг/мл), флавоноли (рутин, (8,36 мкг/мл), кверцетин (4,74 мкг/мл), мірицетин (45,43 мкг/мл)), флаванони (нарингін (12,48 мкг/мл), нарингін (0,67 мкг/мл)), а також флаваноподібні речовини, вміст яких становив 424,9 мкг/мл. У незначній кількості було виявлено фенольні кислоти (0,32 мкг/мл) (табл. 2).

Слід зазначити, що такі речовини як хлорогенова кислота, каваова кислота, кемпферол, гесперидин, глікозиди геністеїну та дайдзеїну, глікозиди лютеоліну та апігеніну, як лютеолін і апігенін в дослідному зразку екстракту не було ідентифіковано (табл. 2).

Результати дослідження екстракту *Juglans nigra* L. методом вискоєфективної рідинної хроматографії свідчать, що сумарний вміст фенольних сполук становить 2 327,09 мкг/мл, де на долю неідентифікованих сполук траплялося 894,02 мкг/мл.

Таким чином, встановлено оптимальні умови екстрагування плодів *Juglans nigra* L., які забезпечують максимальне вилучення цільового продукту, та методом ВЕРХ досліджено якісний склад і кількісний вміст фенольних сполук.

Сумарний вміст фенольних сполук в екстракті з плодів *Juglans nigra* L.

Група фенолів	Вміст, мкг/мл	Окремі речовини	Вміст, мкг/мл	Структурна формула
Фенольні кислоти	0,32	Хлорогенова кислота	–	Не ідентифіковано
		Кавова кислота	–	Не ідентифіковано
Катехіни	107,11	Катехін	22,17	
Катехіноподібні*	54,73	–	–	Не ідентифіковано
Ізофлаволи	–	Глікозиди геністеїну	–	Не ідентифіковано
	–	Глікозиди дайдзеїну	–	Не ідентифіковано
Флавоноли	408	Рутин	8,36	
		Кверцетин	4,74	
		Кемпферол	–	Не ідентифіковано
		Мірицетин	45,43	
Флаванони	438,01	Нарингін	12,48	
		Нарингенін	0,67	
		Гесперидин	–	Не ідентифіковано

Флаволи	0	Глікозиди лютеоліну	–	Не ідентифіковано
		Лютеолін	–	Не ідентифіковано
		Глікозиди апігеніну	–	Не ідентифіковано
		Апігенін	–	Не ідентифіковано
Флаваноподібні*	424,9	–	–	–
Неідентифіковані речовини		894,02 мкг/мл		
<b>Загалом сума поліфенолів</b>		<b>2 327,09 мкг/мл</b>		

Примітка: \* – катехіноподібні, флаваноподібні – феноли, піки яких розташовані поза області піків катехінів і флаванонів на хроматограмі, але зі спектральними характеристиками катехінів і флаванонів.

Одержані дані свідчать про перспективність створення лікарського рослинного засобу на основі екстракту з плодів *Juglans nigra* L. із високою протизапальною, знеболювальною та антиоксидантною активністю.

## Висновки

1. Підібрано оптимальні умови екстрагування плодів *Juglans nigra* L. за умов мацерації. За результатами порівняльного аналізу показано, що для максимального вилучення фенольних сполук доцільно використовувати як екстрагент 70%-у водно-етанольну суміш за співвідношення сировини до розчинника 1:9.

2. Методом високоефективної рідинної хроматографії показано, що сумарний вміст фенольних сполук у плодах *Juglans nigra* L. становить 2 327,09 мкг/мл.

3. Аналіз високоефективної рідинної хроматографії екстракту *Juglans nigra* L. свідчить про присутність у зразках рослинного матеріалу таких фенольних сполук як катехіни, катехіноподібні речовини, флавоноли (рутин, кверцетин, мірицетин), флаванони (нарингін, нарингенін) та фенольні кислоти.

## Список використаної літератури

1. Gavrilovic P., Rajkovic M., Simic K. et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of total polyphenolic compounds from *Juglans nigra* L. leaves // J. Serb. Chem. Soc. – 2018. – V. 83. – P. 1273–1284. <https://doi.org/10.2298/10.2298/JSC180321069G>
2. Vieira V., Prieto M. A., Barros L. et al. Optimization and comparison of maceration and microwave extraction systems for the production of phenolic compounds from *Juglans regia* L. for the valorization of walnut leaves // Ind. Crops Prod. – 2017. – V. 107. – P. 341–352. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.012>
3. Trandafir I., Cosmulescu S., Botu M. et al. Antioxidant activity, and phenolic and mineral contents of the walnut kernel (*Juglans nigra* L.) as a function of the pellicle color. Fruits // Food Chem. – 2016. – V. 71. – P. 177–184. <https://doi.org/10.1051/fruits/2016006>
4. Bernard A., Barreneche T., Lheureux F. Analysis of genetic diversity and structure in a worldwide walnut (*Juglans regia* L.) germplasm using SSR markers // PLoS One. – 2018. – V. 13, N 11. – P. 67–76. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208021>
5. Державна фармакопея України: в 3 т. / ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. – Харків: ДП «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2015. – Т. 1. – 1128 с.

6. Дуюн І. Ф., Мазулін О. В., Мазулін Г. В., Опрошанська Т. В. Хімічний склад поліфенольних сполук у траві деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok.) // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 80–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.09>

7. Kravchenko I. A., Kobernik A. A., Eberle L. V. Optimization of extraction methods for total polyphenolic compounds obtained from rhizomes of *Zingiber officinale* // Trends in Phytochemical Res. – 2018. – N 2 (1). – P. 37–42. <https://doi.org/10.1001.1.25883623.2018.2.1.5.3>

8. Федоришин О. М., Загородня Д. С., Кравич А. С. та ін. Розроблення технологічної схеми екстракції коренів *Carlina acaulis* // Науковий вісник НЛТУ України. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 93–98. <https://doi.org/10.36930/40310116>

9. Кравич А. С., Петріна Р. О., Суберляк С. А. та ін. Одержання та дослідження екстрактів калусної біомаси *Calendula officinalis* // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 63–68. <https://doi.org/10.23939/ctas2018.02.063>

## References

1. Gavrilovic P., Rajkovic M., Simic K. et al. Optimization of ultrasound-assisted extraction of total polyphenolic compounds from *Juglans nigra* L. leaves // J. Serb. Chem. Soc. – 2018. – V. 83. – P. 1273–1284. <https://doi.org/10.2298/JSC180321069G>

2. Vieira V., Prieto M. A., Barros L. et al. Optimization and comparison of maceration and microwave extraction systems for the production of phenolic compounds from *Juglans regia* L. for the valorization of walnut leaves // Ind. Crops Prod. – 2017. – V. 107. – P. 341–352. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.06.012>

3. Trandafir I., Cosmulescu S., Botu M. et al. Antioxidant activity, and phenolic and mineral contents of the walnut kernel (*Juglans nigra* L.) as a function of the pellicle color. Fruits // Food Chem. – 2016. – V. 71. – P. 177–184. <https://doi.org/10.1051/fruits/2016006>

4. Bernard A., Barreneche T., Lheureux F. Analysis of genetic diversity and structure in a worldwide walnut (*Juglans regia* L.) germplasm using SSR markers // PLoS One. – 2018. – V. 13, N 11. – P. 67–76. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208021>

5. Derzhavna farmakopeia Ukrainy: v 3 t. / DP «Ukr. nauk. farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». 2-he vyd. – Kharkiv: DP «Ukr. nauk. farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – 2015. – Т. 1. – 1128 s.

6. Дуюн І. Ф., Мазулін О. В., Мазулін Г. В., Опрошанська Т. В. Хімічний склад поліфенольних сполук у траві деревію подового (*Achillea micranthoides* Klok.) // Фармац. журн. – 2020. – Т. 75, № 1. – С. 80–87. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.20.09>

7. Kravchenko I. A., Kobernik A. A., Eberle L. V. Optimization of extraction methods for total polyphenolic compounds obtained from rhizomes of *Zingiber officinale* // Trends in Phytochemical Res. – 2018. – N 2 (1). – P. 37–42. <https://doi.org/10.1001.1.25883623.2018.2.1.5.3>

8. Федоришин О. М., Загородня Д. С., Кравич А. С. та ін. Розроблення технологічної схеми екстракції коренів *Carlina acaulis* // Науковий вісник НЛТУ України. – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 93–98. <https://doi.org/10.36930/40310116>

9. Кравич А. С., Петріна Р. О., Суберляк С. А. та ін. Одержання та дослідження екстрактів калусної біомаси *Salendula officinalis* // Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2018. – Т. 1, № 2. – С. 63–68. <https://doi.org/10.23939/ctas2018.02.063>

Надійшла до редакції 3 березня 2023 р.

Прийнято до друку 26 березня 2023 р.

Л. В. Еберле (<https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>),  
А. О. Цісак (<https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>),  
І. М. Радасва (<https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>),  
А. С. Казанцева (<https://orcid.org/0000-0002-6069-1590>)

*Одеський національний університет імені І. І. Мечникова*

#### АНАЛІЗ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК В ЕКСТРАКТІ З ПЛОДІВ ГОРІХА ЧОРНОГО (*JUGLANS NIGRA* L.) МЕТОДОМ ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ

**Ключові слова:** фенольні сполуки, високоефективна рідинна хроматографія, метод Фоліна–Чокальтеу, екстракт, чорний горіх

#### А Н О Т А Ц І Я

Горіх чорний (*Juglans nigra* L.), що належить до родини Горіхових (*Juglandaceae*), є цінною сировиною для виготовлення фітопрепаратів. Екстракт із плодів *Juglans nigra* L. має імуномодельючі та антиоксидантні властивості, що, насамперед, пов'язано з присутністю в рослині фенольних сполук у великій кількості. Але фітохімічний склад *Juglans nigra* L. та його фармакологічні властивості недостатньо вивчено.

Метою нашої роботи було дослідження оптимальних умов екстракції плодів *Juglans nigra* L. із подальшою ідентифікацією його кількісного та якісного складу.

Основним критерієм оцінювання оптимальних умов екстракції був кількісний вміст фенольних сполук, який визначали спектрофотометрично за методом Фоліна–Чокальтеу. Аналіз поліфенольних сполук здійснювали методом високоефективної рідинної хроматографії.

На підставі експериментальних досліджень підібрано оптимальні умови екстрагування плодів *Juglans nigra* L. за умов мацерації. За результатами порівняльного аналізу показано, що для максимального вилучення фенольних сполук доцільно використовувати як екстрагент 70%-у водно-етанольну суміш за співвідношення сировини до розчинника 1:9. Методом високоефективної рідинної хроматографії показано, що сумарний вміст фенольних сполук у плодах *Juglans nigra* L. становить 2 327,09 мкг/мл. Аналіз екстракту *Juglans nigra* L. за допомогою високоефективної рідинної хроматографії свідчить про наявність у зразках рослинного матеріалу таких фенольних сполук як катехіни, катехіноподібні речовини, флавоноли (рутин, кверцетин, мірицетин), флаванони (нарингін, нарингенин) та фенольні кислоти. Слід зазначити, що присутність в екстракті *Juglans nigra* L. таких речовин як хлорогенова кислота, кавава кислота, кемпферол, гесперидин, глікозиди геністеїну та дайдзеїну, глікозиди лютеоліну та апігеніну, лютеолін і апігенін не було виявлено.

Враховуючи, що встановлено високий вміст сполук поліфенольної природи в плодах *Juglans nigra* L., ця лікарська рослинна сировина є перспективною для подальших досліджень, зокрема для розроблення лікарських засобів на основі екстракту з потенційною протизапальною, знеболювальною та антиоксидантною активністю.

L. V. Eberle (<https://orcid.org/0000-0002-3466-8653>),  
A. O. Tsisak (<https://orcid.org/0000-0003-3766-5156>),  
I. M. Radaieva (<https://orcid.org/0000-0002-3730-2788>),  
A. S. Kazantseva (<https://orcid.org/0000-0002-6069-1590>)

*Odesa I. I. Mechnikov National University*

#### ANALYSIS OF PHENOLIC COMPOUNDS IN BLACK WALNUT (*JUGLANS NIGRA* L.) FRUIT EXTRACT USING HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY

**Key words:** phenolic compounds, high performance liquid chromatography, method Folin–Chocalteu, extract, black walnut

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

Black walnut (*Juglans nigra* L.), which belongs to the Nut family (*Juglandaceae*), is a valuable raw material for the production of phytopreparations. The extract from the fruits of *Juglans nigra* L. has immunomodulating and antioxidant properties, which is primarily due to the presence of a large amount of phenolic compounds in the plant. But the phytochemical composition and pharmacological properties of *Juglans nigra* L. have not been sufficiently studied.

The aim of our work was to study the optimal conditions for the extraction of *Juglans nigra* L. fruits, followed by the identification of its quantitative and qualitative composition.

The main criterion for evaluating optimal extraction conditions was the quantitative content of phenolic compounds, which was determined spectrophotometrically by the Folin–Chocalteu method. The analysis of polyphenolic compounds was carried out by the method of high performance liquid chromatography.



On the basis of experimental studies, the optimal conditions for extracting the fruits of *Juglans nigra* L. by maceration method conditions were selected. According to the results of the comparative analysis, it is shown that for the maximum extraction of phenolic compounds, it is advisable to use a 70% water-ethanol mixture as an extractant with a raw material to solvent ratio of 1:9. The method of high-performance liquid chromatography showed that the total content of phenolic compounds in the fruits of *Juglans nigra* L. is 2 327.09 µg/ml. Analysis of the extract of *Juglans nigra* L. by high-performance liquid chromatography method showed the presence of such phenolic compounds in plant material samples as catechins, catechin-like substances, flavonols (rutin, quercetin, myricetin), flavanones (naringin, naringenin) and phenolic acids. It should be noted, that the presence of such substances as chlorogenic acid, caffeic acid, kaempferol, hesperidin, genistein and daidzein glycosides, luteolin and apigenin glycosides, luteolin and apigenin in the extract of *Juglans nigra* L. was not detected.

A high content of compounds of polyphenolic nature in the fruits of *Juglans nigra* L. was established. Therefore, this medicinal plant material is promising for further research, in particular, for the development of medicines based on the extract with potential anti-inflammatory, analgesic and antioxidant activity.

*Електронна адреса для листування з авторами: lidaeberle@gmail.com*  
(Еберле Л. В.)

O. V. MAZULIN (<http://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),

L. A. FUKLEVA (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),

G. V. MAZULIN (<http://orcid.org/0000-0002-4227-7388>)

Zaporizhzhia State Medical Pharmaceutical University

## STUDY OF THE POLYPHENOLIC COMPOUNDS ACCUMULATION IN *THYMUS SERPYLLUM* L. HERB DURING THE FLOWERING PERIOD

**Key words:** *Thymus serpyllum* L., herb, polyphenolic compounds, accumulation, TLC and HPLC methods, flowering period

---

О. В. МАЗУЛІН (<http://orcid.org/0000-0003-0628-4457>) д-р фарм. наук, проф.,

Л. А. ФУКЛЕВА (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>) канд. фарм. наук,

Г. В. МАЗУЛІН (<http://orcid.org/0000-0002-4227-7388>) канд. фарм. наук

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

## ВИВЧЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО (*THYMUS SERPYLLUM* L.) ПІД ЧАС ЦВІТІННЯ

**Ключові слова:** чебрець повзучий, трава, поліфенольні сполуки, накопичення, методи ТШХ та ВЕРХ, час цвітіння

---

Herbal raw materials, phytopreparations and biologically active food additives of them are widely used in modern medicine for the treatment and prevention of many common human diseases. At our time, according to the message of World Health Organization, in Europe and the USA up to 35% of drugs are obtained from medicinal plants. In the next twenty years, there will be a tendency for their increase up to 60% [1, 2, 3].

It is important to note, that wild species of the *Thymus* L. genus, growing in natural steppe and forest-steppe biocenoses of Ukraine flora, have a powerful plant raw material base with high cultivation potential for obtaining modern highly effective phytopreparations. At the same time, side toxic effects are not observed during long-term use in modern phytotherapy. They are number up to 200 species, of which only up to 50 have been found in the modern Ukraine flora [4, 5].

The well-known wild species of the *Thymus* L. genus (*Thyme*) are well distributed and constantly found in the natural biocenoses of many world countries with moderate climatic conditions as a source for obtaining highly effective medicinal plant raw materials, phytopreparations and biologically active additives with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity [6, 7, 8]

The most widespread wild species in steppe and forest-steppe biocenoses of European countries and Ukraine is *Thymus serpyllum* L. This is promising for the procurement of herbal raw materials, cultivation in the conditions of specialized farms. Morphologically and phylogenetically closely related to it are the widespread species *Thymus marschallianus* Willd., *Th. pallasianus* H. Braun., *Th. ovatus* Mill., hybrids that have a similar chemical composition and are also widely used in modern folk medicine [1–8].

In European countries, the best-known related species of the genus are: *Thymus vulgaris* L. (Common thyme), two subspecies of *Thymus zygis* L. (*Th. zygis* L. var. *gracilis* Bois. – *Th. spanish white thin*; *Th. zygis* L. var. *floribundus* Bois. – *Thymus spanish white flowering* [9, 10, 11, 12].

© Колектив авторів, 2023

The State Pharmacopoeia of Ukraine includes the *Thymus serpyllum* L. herb and a mixture of the *Thymus vulgaris* L. with *Th. zygis* L. herbs without distinctive diagnostic features of the these species herbal raw material [13].

The study of the chemical composition of *Thymus serpyllum* L. herbs from different countries of the world during the flowering period the presence and accumulation of essential oils, polysaccharides, tannins, fatty oils, vitamins, triterpene saponins, inorganic elements were established [14, 15, 16].

It is generally known that essential oils and liquid alcohol extracts from *Thymus serpyllum* L. herb are part of modern phytopreparations with pronounced antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity [17, 18].

Pharmacological studies have established that the pronounced biological activity of the aqueous infusion (1:10) and extractable phytopreparations obtained from *Thymus serpyllum* L. herb is largely determined by the presence of flavonoids, hydroxycinnamic acids and tannins [19, 20, 21, 22, 23].

But at the same time, almost no studies have been conducted on the presence and content of biologically active polyphenolic compounds from the groups of flavonoids and hydroxycinnamic acids in the *Thymus serpyllum* L. herb during the flowering period.

This is evidenced by the limited scientific information on studies of polyphenolic compounds presence in plant raw materials of *Thymus* L. genus species by Thin Layer Chromatography (TLC) and High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) methods.

The distribution of the wild species *Thymus serpyllum* L. in Ukraine, the possibility of cultivation and obtaining phytopreparations with pronounced anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant activity provides the prospect of standartization of herbal raw materials according to the content of polyphenolic compounds.

**Aim** are determination the qualitative composition and quantitative content of biologically active polyphenolic compounds in *Thymus serpyllum* L. herbal raw material during the flowering period by Thin Layer Chromatography (TLC) and High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) methods.

## **Materials and methods**

The object of research was the *Thymus serpyllum* L. herbal raw material, which obtained from wild plants in v. Baburka, Zaporizhzhia region (June–August 2022). It consisted of flowering upper shoots with inflorescences up to 15 cm long, individual leaves and parts of twigs (no more than 2%) and fully met the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) [24].

The harvesting of the *Thymus serpyllum* L. herbal raw material was carried out according to generally accepted methods. The drying process was carried out for 24 hours in the Termolab SNOL 24/350 device at a temperature of 35 °C, up to the final water content no more than 10%.

The compounds were identified by TLC on plates (Merck KGaA, Germany) in chloroform–methanol–acetic acid–water (6:2:0.1:0.1) and n-butanol–acetic acid–water (4:1:5) systems on the Biostep CD 60 densitometer device (Germany) and HPLC Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDS Software chromatograph device (Japan).

The combination of TLC and HPLC methods allows simultaneous separation of the studied components, their identification and quantitative content determination. At the same time, the essential advantages are the use of small samples, speed of research, good reproducibility of results and small relative error of analyses.

Methodology: about 1,0 g (exact weight) of herbal raw material was crushed to a particle diameter ( $d = 0.3$  mm), placed in a flask with a capacity of 100 ml, 30 ml of 96% ethanol was added, and heated on the VB-4 Micromed device ( $t = 100$  °C) for 30 min with thorough mixing. The process was repeated two more times with new volume portions of the 96% ethanol. Extracts were combined, cooled for 30 min, centrifuged on the SM-3.01. Micromed device, filtered into a flask with a capacity of 100 ml and brought to the mark. Samples were filtered through a teflon membrane filter ( $d = 0.45$   $\mu\text{m}$ ) into an analysis vials. The chromatographic separation and determination of individual polyphenolic compounds were carried out in selected solvent systems.

The glass capillary chromatographic column ZORBAX-SB C-18 ( $d = 2.1$  mm,  $l = 150$  mm) filled with octadecylsilyl sorbent ( $d = 3.5$   $\mu\text{m}$ ) was used for HPLC determination.

The mobile phase was: trifluoroacetic acid 0.2%, mixture of trifluoroacetic acid 0.2% with anhydrous methanol and a mixture of trifluoroacetic acid 0.2% with methanol 70%.

The rate of supply of the mobile phase was 0.25 ml/min; the working pressure of the eluent was from 240 to 300 kPa; the temperature of the column thermostat is 32 °C; sample volume 5  $\mu\text{l}$ . Definition parameters: measurement scale 1.0; scanning time 0.5 sec;  $\lambda = 190$ –600 nm.

The methods of standard additions samples 96 ethanol solutions of flavonoids and hydroxycinnamic acids were used.

The identification and quantitative content of polyphenolic compounds by the HPLC method were determined by the following parameters: retention time, spectral characteristics, peaks areas of compounds in comparison with standard samples.

Statistical processing of the results was carried out using the standard statistical package of the license program «STATISTICA® for Windows 6.1» (Stat Soft Inc., № AXXR712D833214FAN5), as well as «SPSS 16.0» [25].

## Results and discussion

The qualitative component composition and quantitative content of compounds in the 96% ethanol extract (1:100) from *Thymus serpyllum* L. herb were determined by TLC and HPLC methods. The presence of 25 compounds of the polyphenolic structure were established.

Up to 13 components of flavonoids derivatives and 12 hydroxycinnamic acids were identified and quantified. The obtained results are shown in Table and Figure.

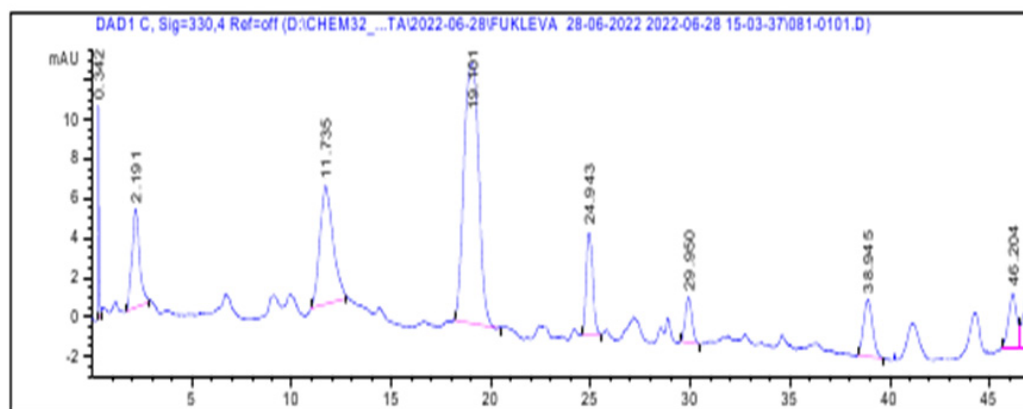


Fig. HPLC of an ethanol extract (1:100) from *Thymus serpyllum* L. herb, v. Baburka, Zaporizhzhia region (June–August 2022), ( $\bar{x} \pm \Delta \bar{x}$ )%,  $\mu = 6$

To the greatest degree of the total amount in the ethanol extract (1:100) from *Thymus serpyllum* L. herb were present: rosmarinic acid ( $12.77 \pm 1.19\%$ ), chlorogenic acid ( $8.55 \pm 0.79\%$ ), rutin ( $8.45 \pm 0.79\%$ ), p-coumaric acid ( $7.41 \pm 0.69\%$ ), luteolin ( $3.87 \pm 0.37\%$ ), luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside ( $3.86 \pm 0.33\%$ ), apigenin-7,4'-diglucoside ( $3.86 \pm 0.32\%$ ), quercetin ( $3.85 \pm 0.34\%$ ), apigenin ( $3.81 \pm 0.36\%$ ).

Table

**The results of determining the content of polyphenolic compounds in the ethanol extract (1:100) from *Thymus serpyllum* L. herb,**

v. Baburka, Zaporizhzhia region (June–August 2022), ( $x \pm \Delta \bar{x}$ )%,  $\mu = 6^*$

N	The name of the compounds	Quantitative content, %	Holding time, min	$\lambda_{\max}$ , nm
1	Protocatechuic acid	$0.91 \pm 0.08$	0.342	208; 218; 260; 294
2	Caftric acid	$1.26 \pm 0.10$	1.391	290
3	p-Coumaric acid	$7.41 \pm 0.69$	2.191	210; 226; 295; 310
4	Tannic acid	$3.85 \pm 0.33$	6.781	220; 275
5	Caffeic acid	$2.50 \pm 0.22$	9.243	218; 240; 324; 298
6	Isochlorogenic acid	$1.98 \pm 0.17$	10.550	219; 235; 245; 300; 329
7	Chlorogenic acid	$8.55 \pm 0.79$	11.735	218; 242; 326; 297
8	Neochlorogenic acid	$4.02 \pm 0.39$	16.704	218; 245; 300; 326
9	Rosmarinic acid	$12.77 \pm 1.19$	19.101	215; 275; 325
10	Diosmin	$3.72 \pm 0.33$	22.520	252; 268; 343
11	Luteolin-6-C-glucoside	$0.97 \pm 0.08$	24.252	256; 265; 346
12	Rutin	$8.45 \pm 0.79$	24.943	259; 362,5
13	Luteolin-7,3'-diglucoside	$3.48 \pm 0.30$	27.223	255; 266; 349
14	Quercetin-3-O-rutinoside	$2.48 \pm 0.23$	28.213	259; 369
15	Luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	$3.86 \pm 0.33$	28.640	255; 267; 348
16	Apigenin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside	$3.35 \pm 0.30$	29.950	268; 339
17	Apigenin-7,4'-diglucoside	$3.86 \pm 0.32$	32.635	267; 339
18	Luteolin-7-O-glucoside	$3.24 \pm 0.30$	32.837	257; 268; 348
19	3,4-O-dicavoil-chinne acid	$2.30 \pm 0.22$	33.538	220; 245; 300; 326
20	3,5-O-dicavoil-chinne acid	$2.88 \pm 0.27$	34.520	222; 247; 302; 327
21	4,5-O-dicavoil-chinne acid	$3.11 \pm 0.31$	36.212	222; 248; 303; 328
22	Dihydroquercetin	$3.42 \pm 0.30$	38.845	289; 331
23	Luteolin	$3.87 \pm 0.37$	44.235	242; 254; 266; 291; 350
24	Apigenin	$3.81 \pm 0.36$	46.110	267; 296; 338
25	Quercetin	$3.85 \pm 0.34$	47.204	255; 374
Total amount of flavonoids		<b><math>48.46 \pm 4.77</math></b>	–	–
Total amount of hydroxycinnamic acids		<b><math>51.54 \pm 5.19</math></b>	–	–

Note: \* –  $p < 0.05$ .

Up to 25 polyphenolic compounds during the flowering period were identified in the *Thymus serpyllum* L. herb by TLC and HPLC methods, of which 13 were assigned to flavonoids and 12 to hydroxycinnamic acids.

The obtained results indicate for perspective of further research of *Thymus serpyllum* L. herbal raw material are able is the pronounced effective anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant activities.

## Conclusions

1. The *Thymus serpyllum* L. herb was studied for the polyphenolic compounds content during flowering period. Up to 25 polyphenolic compounds, classified as 13 flavonoids and 12 hydroxycinnamic acids, were identified in alcoholic extracts (1:100) by TLC and HPLC methods. Most of them are well known for their pronounced anti-inflammatory, antimicrobial and antioxidant activities.

2. The simultaneous use of TLC and HPLC methods is promising for the identifications and determinations of the polyphenolic compounds quantitative content in herbal raw materials of *Thymus* L. species.

3. According to the content of biologically active compounds, the *Thymus serpyllum* L. species is promising for cultivation in Ukraine for the purpose of obtaining herbal raw materials and new complex phytopreparations.

## References

1. Nachychko V. O., Honcharenko V. I. Hibrydy rodu *Thymus* L. (*Lamiaceae*) u flori zakhidnykh rehioniv Ukrainy: taksonomichniy sklad i poshyrennia // Visn. Lvivskoho un-tu. Seriya biolohichna. – 2016. – T. 10, № 1. – S. 163–186. <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1001.442>
2. Nachychko V. O., Honcharenko V. I. Botaniko-heohrafichna kharakterystyka vydiv rodu *Thymus* L. (*Lamiaceae*) u flori zakhidnykh rehioniv Ukrainy // Visn. Lvivskoho un-tu. Seriya biolohichna. – 2017. – Vyp. 75. – S. 35–47. <http://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.04>
3. Pruteanu A., Popesru C., Vladut V. et al. Biochemical analysis of some vegetal extracts obtained from indigenous spontaneous species of *Thymus serpyllum* L. // Romanian Biotechnol. Letters. – 2018. – V. 23, N 5. – P. 14013–114024. <http://dx.doi.org/10.26327RBL2018.179>
4. Jaric S., Mitrovic M., Pavlovic P. Review of Ethnobotanical, Phytochemical and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Article ID 101978. – 10 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/101978>
5. Madouni N., Meddach B., Aicha T. et al. Chemical profile, antioxidant and photoprotective activities of essential oil and crude extracts of Algerian *Thymus serpyllum* // Nova Biotechnologica et Chimica. – 2018. – V. 20, N 2. – 10 p. <https://doi.org/10.36547/nbc.916>
6. Oubihi A., Ouryemchi I., Nounah I. et al. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb. essential oil // Advances in Traditional Medicine. – 2020. – V. 20, N 4. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>
7. Kryvtsova M. V., Salamon I., Koscova J. et al. Antimicrobial, antibiofilm and biochemical properties of *Thymus vulgaris* essential oil against clinical isolates of opportunistic infections // Biosyst. Divers. – 2019. – V. 27, N 3. – P. 270–275. <http://doi.org/10.15421/011936>
8. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of Thyme Extracts // Pakistan J. Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <http://doi.org/10.15421/011936>
9. Svydenko L. V., Hlushchenko L. A. Komponentnyi sklad efirnoi olii u formakh vydiv chebretsiu povzuchoho (*Thymus serpyllum* L.) i bloshynoho (*Thymus pulegioides* L.) v umovakh Khersonskoi oblasti // Ahroekolohichniy zhurn. – 2016. – № 2. – S. 129–134. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2016.249116>
10. Beicu R., Alexa E., Obis D. et al. Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania // Plants. – 2021. – V. 10, N 9. – P. 1833–1854. <https://doi.org/10.3390/plants10091833>
11. Afonso A. F., Pereira O. R., Válega M. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides* and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1533. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
12. Dauqan E. M. A., Abdullah A. Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Herb // J. Appl. Biol. Biotechnol. – 2017. – V. 5, N 2. – P. 017–022. <https://doi.org/10.7324/JABB.2017.50203>
13. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. 1-e vyd. Dop. 3 / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2009. – 279 s.
14. Tohidi B., Rahimmalek M., Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran // Food Chem. – 2017. – V. 220, N 1. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>

15. Zarivna N. O. Rozrobka metodyky identyfikatsii monosakharydiv u rikdomu ekstrakti chebretsii povzuchoho // Medychna ta klinichna khimiia. – 2021. – T. 23, № 1. – S. 80–83. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12112>
16. Zarivna N. O., Lohoida L. S. Rozrobka metodyky identyfikatsii flavonoidiv ta hidroksykorychnykh kyslot v ekstraktakh chebretsii povzuchoho // Medychna ta klinichna khimiia. – 2020. – T. 22, № 1. – S. 107–111. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11061>
17. Vetvicka V., Vetvickova Y. Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model // J. Medicinal Food. – 2016. – V. 19, N 12. – P. 1180–1187. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2016.0029>
18. Nuculae M., Hanganu D., Oniga I. et al. Phytochemical Profile and Antimicrobial Potential of Extracts Obtained from *Thymus marschallianus* Willd. // Molecules. – 2019. – V. 24, N 17. – P. 3101–3113. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24173101>
19. Varga E., Bardocz A., Belak A. et al. Antimicrobial activity and chemical composition of thyme essential oils and the polyphenolic content of different *Thymus* extracts // Farmacia. – 2015. – V. 63, N 3. – P. 357–361.
20. Mazandarani M., Grafourian M. Influence of extraction methods on total phenolic, flavonoids and antioxidant activity of *Thymus kotchyanus* L. extract in Semnan Province, Iran // Trends in Phytochemical Res. – 2017. – V. 1, N 1. – P. 33–38.
21. Nutrizio M., Pataro G., Carullo D. et al. High Voltage Electrical Discharges as an Alternative Extraction Process of Phenolic and Volatile Compounds from Wild Thyme (*Thymus serpyllum* L.): In Silico and Experimental Approaches for Solubility Assessment // Molecules. – 2020. – V. 25, N 18. – P. 4131. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25184131>
22. Jovanovic A. A., Dordevic V. B., Zdunic G. M. et al. Optimization of the extraction process of polyphenols from *Thymus serpyllum* L. herb using maceration heat- and ultrasound-assisted techniques // Sep. Purif. Technol. – 2017. – V. 179. – P. 369–380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2017.01.055>
23. Baczek K., Piorek-Jabruka E., Kosakowska O. et al. Intraspecific variability of wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) occurring in Poland // J. Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. – 2019. – V. 12. – P. 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.11.001>
24. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. 1-e vyd. Dop. 2 / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 2008. – 620 s.
25. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. 2-e vyd. / DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». – Kharkiv: DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2015. – T. 1. – 1128 s.

### Список використаної літератури

1. Начичко В. О., Гончаренко В. І. Гібриди роду *Thymus* L. (*Lamiaceae*) у флорі західних регіонів України: таксономічний склад і поширення // Вісн. Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 163–186. <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1001.442>
2. Начичко В. О., Гончаренко В. І. Ботаніко-географічна характеристика видів роду *Thymus* L. (*Lamiaceae*) у флорі західних регіонів України // Вісн. Львівського ун-ту. Серія біологічна. – 2017. – Вип. 75. – С. 35–47. <http://dx.doi.org/10.30970/vlubs.2017.75.04>
3. Pruteanu A., Popescu C., Vladut V. et al. Biochemical analysis of some vegetal extracts obtained from indigenous spontaneous species of *Thymus serpyllum* L. // Romanian Biotechnol. Letters. – 2018. – V. 23, N 5. – P. 14013–114024. <http://dx.doi.org/10.26327/RBL2018.179>.
4. Jaric S., Mitrovic M., Pavlovic P. Review of Ethnobotanical, Phytochemical and Pharmacological Study of *Thymus serpyllum* L. // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2015. – Article ID 101978. – 10 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/101978>
5. Madouni N., Meddach B., Aicha T. et al. Chemical profile, antioxidant and photoprotective activities of essential oil and crude extracts of Algerian *Thymus serpyllum* // Nova Biotechnologica et Chimica. – 2018. – V. 20, N 2. – 10 p. <https://doi.org/10.36547/nbc.916>
6. Oubih A., Ouryemchi I., Nounah I. et al. Chemical composition, antibacterial and antifungal activities of *Thymus leptobotrys* Murb. essential oil // Advances in Traditional Medicine. – 2020. – V. 20, N 4. – P. 1–7. <http://doi.org/10.1007/s13596-020-00488-w>
7. Kryvtsova M. V., Salamon I., Koscova J. et al. Antimicrobial, antibiofilm and biochemical properties of *Thymus vulgaris* essential oil against clinical isolates of opportunistic infections // Biosyst. Divers. – 2019. – V. 27, N 3. – P. 270–275. <http://doi.org/10.15421/011936>

8. Wisam S. U., Nahla T. K., Tariq N. M. Antioxidant Activities of Thyme Extracts // Pakistan J. Nutrition. – 2018. – V. 17, N 1. – P. 46–50. <http://doi.org/10.15421/011936>
9. Свиденко Л. В., Глуценко Л. А. Компонентний склад ефірної олії у формах видів чебрецю повзучого (*Thymus serpyllum* L.) і блошиного (*Thymus pulegioides* L.) в умовах Херсонської області // Агроекологічний журн. – 2016. – № 2. – С. 129–134. <https://doi.org/10.33730/2077-4893.2.2016.249116>
10. Beicu R., Alexa E., Obis D. et al. Antimicrobial Potential and Phytochemical Profile of Wild and Cultivated Populations of Thyme (*Thymus* sp.) Growing in Western Romania // Plants. – 2021. – V. 10, N 9. – P. 1833–1854. <https://doi.org/10.3390/plants10091833>
11. Afonso A. F., Pereira O. R., Válega M. et al. Metabolites and Biological Activities of *Thymus zygis*, *Thymus pulegioides* and *Thymus fragrantissimus* Grown under Organic Cultivation // Molecules. – 2018. – V. 23, N 7. – P. 1514–1533. <https://doi.org/10.3390/molecules23071514>
12. Dauqan E. M. A., Abdullah A. Medicinal and Functional Values of Thyme (*Thymus vulgaris* L.) Herb // J. Appl. Biol. Biotechnol. – 2017. – V. 5, N 2. – P. 017–022. <https://doi.org/10.7324/JABB.2017.50203>
13. Державна фармакопея України. Доп. 3 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2009. – 279 с.
14. Tohidi B., Rahimmalek M., Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of *Thymus* species collected from different regions of Iran // Food Chem. – 2017. – V. 220, N 1. – P. 153–161. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.09.203>
15. Зарівна Н. О. Розробка методики ідентифікації моносахаридів у рідкому екстракті чебрецю повзучого // Медична та клінічна хімія. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 80–83. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2021.i1.12112>
16. Зарівна Н. О., Логойда Л. С. Розробка методики ідентифікації флавоноїдів та гідроксикоричних кислот в екстрактах чебрецю повзучого // Медична та клінічна хімія. – 2020. – Т. 22, № 1. – С. 107–111. <http://dx.doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.11061>
17. Vetvicka V., Vetvickova Y. Essential Oils from Thyme (*Thymus vulgaris*): Chemical Composition and Biological Effects in Mouse Model // J. Medicinal Food. – 2016. – V. 19, N 12. – P. 1180–1187. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2016.0029>
18. Nuculae M., Hanganu D., Oniga I. et al. Phytochemical Profile and Antimicrobial Potential of Extracts Obtained from *Thymus marschallianus* Willd. // Molecules. – 2019. – V. 24, N 17. – P. 3101–3113. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24173101>
19. Varga E., Bardocz A., Belak A. et al. Antimicrobial activity and chemical composition of thyme essential oils and the polyphenolic content of different *Thymus* extracts // Farmacia. – 2015. – V. 63, N 3. – P. 357–361.
20. Mazandarani M., Grafourian M. Influence of extraction methods on total phenolic, flavonoids and antioxidant activity of *Thymus kotchyanus* L. extract in Semnan Province, Iran // Trends in Phytochemical Res. – 2017. – V. 1, N 1. – P. 33–38.
21. Nutrizio M., Pataro G., Carullo D. et al. High Voltage Electrical Discharges as an Alternative Extraction Process of Phenolic and Volatile Compounds from Wild Thyme (*Thymus serpyllum* L.): *In Silico* and Experimental Approaches for Solubility Assessment // Molecules. – 2020. – V. 25, N 18. – P. 4131. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules25184131>
22. Jovanovic A. A., Dordevic V. B., Zdunic G. M. et al. Optimization of the extraction process of polyphenols from *Thymus serpyllum* L. herb using maceration heat- and ultrasound-assisted techniques // Sep. Purif. Technol. – 2017. – V. 179. – P. 369–380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seppur.2017.01.055>
23. Baczek K., Piorek-Jabrucka E., Kosakowska O. et al. Intraspecific variability of wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) occurring in Poland // J. Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants. – 2019. – V. 12. – P. 30–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.11.001>
24. Державна фармакопея України. 1-е вид. Доп. 2 / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
25. Державна фармакопея України. 2-е вид. / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів». – Харків: ДП «Науково-експертний фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

Надійшла до редакції 12 квітня 2023 р.  
Прийнято до друку 20 квітня 2023 р.



O. V. Mazulin (<http://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),  
L. A. Fukleva (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),  
G. V. Mazulin (<http://orcid.org/0000-0002-4227-7388>)

Zaporizhzhia State Medical Pharmaceutical University

## STUDY OF THE POLYPHENOLIC COMPOUNDS ACCUMULATION IN *THYMUS SERPYLLUM* L. HERB DURING THE FLOWERING PERIOD

**Key words:** *Thymus serpyllum* L., herb, polyphenolic compounds, accumulation, TLC and HPLC methods, flowering period

### ABSTRACT

The *Thymus serpyllum* L. is a widespread in the steppe biocenoses of southern and eastern Ukraine. It is well cultivated in specialized farms. A promising direction of modern phytochemical research of wild and cultivated *Thymus* L. species is the determination of the accumulation of biologically active polyphenolic compounds that exhibit pronounced biological activity.

The purpose of the work is to determine the accumulation of polyphenolic compounds in *Thymus serpyllum* L. herb at the flowering using TLC and HPLC methods.

The *Thymus serpyllum* L. herb was harvested in steppe biocenoses of southern and eastern Ukraine at the flowering, during the period of biologically active polyphenolic compounds maximum accumulation. For experimental studies, alcohol extracts from *Thymus serpyllum* L. herb (1:100) were used. The substances component composition was studied by TLC method Biostep CD 60 densitometer (Germany) and HPLC Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDs Software (Japan).

TLC and HPLC methods revealed up to 25 polyphenolic compounds. Experimentally were determined 13 flavonoids and 12 hydroxycinnamic acids. All these biologically active compounds are well known in modern phytotherapy for their pronounced antimicrobial, anti-inflammatory and antioxidant activity. During the flowering period up to 25 polyphenolic compounds were identified and quantified in the ethanolic extract (1:100) obtained from *Thymus serpyllum* L. herbal raw material. Of these, 13 compounds were attributed to flavonoids with a defined total content (0.3 mg/100 mg) and 12 to hydroxycinnamic acids (0.9 mg/100 mg). The highest accumulation of hydroxycinnamic acids in the *Thymus serpyllum* L. herbal raw material were characterized by rosmarinic acid ( $12.77 \pm 1.19\%$ ), chlorogenic acid ( $8.55 \pm 0.79\%$ ) and p-coumaric acid ( $7.41 \pm 0.69\%$ ). Of flavonoids, the highest content were established for rutin ( $8.45 \pm 0.79\%$ ), luteolin ( $3.87 \pm 0.37\%$ ), luteolin-7-O- $\beta$ -D-glucopyranoside ( $3.86 \pm 0.33\%$ ), apigenin-7,4'-diglucoside ( $3.86 \pm 0.32\%$ ), quercetin ( $3.85 \pm 0.34\%$ ) and apigenin ( $3.81 \pm 0.36\%$ ).

The results obtained by TLC and HPLC methods indicate the perspective of polyphenolic compounds research for the purpose of determining the biological activity of extracts and carrying out the standardization of *Thymus serpyllum* L. herb. The study of the polyphenolic compounds accumulation in the *Thymus serpyllum* L. plant raw materials is important for this standardization and obtaining effective phytopreparations.

O. B. Мазулін (<http://orcid.org/0000-0003-0628-4457>),  
Л. А. Фуклева (<https://orcid.org/0000-0002-2930-0619>),  
Г. В. Мазулін (<http://orcid.org/0000-0002-4227-7388>)

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

## ВИВЧЕННЯ НАКОПИЧЕННЯ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК У ТРАВІ ЧЕБРЕЦЮ ПОВЗУЧОГО (*THYMUS SERPYLLUM* L.) ПІД ЧАС ЦВІТІННЯ

**Ключові слова:** чебрець повзучий, трава, поліфенольні сполуки, накопичення, методи ТШХ та ВЕРХ, час цвітіння

### АНОТАЦІЯ

Чебрець повзучий (*Thymus serpyllum* L.) є розповсюдженим дикорослим видом у степових біоценозах півдня та сходу України. Успішно культивується у спеціалізованих господарствах. Перспективним напрямом сучасних фітохімічних досліджень дикорослих та культивованих видів роду *Thymus* L. є визначення накопичення біологічно активних поліфенольних сполук, які виявляють виражену біологічну активність.

Мета роботи – методами ТШХ та ВЕРХ визначити накопичення поліфенольних сполук у траві чебрецю повзучого під час цвітіння.

Траву чебрецю повзучого заготовляли у степових біоценозах півдня та сходу України в кінці цвітіння під час максимального накопичення біологічно активних речовин. Для визначення присутності поліфенольних сполук та їх кількісного вмісту використовували спиртові витяги з трави виду (1:100).

Компонентний склад досліджували методом ТШХ на денситометрі Biostep CD 60 (Німеччина) та ВЕРХ на хроматографі Agilent 1260 Infinity HPLC System Open LABCDs Software (Японія).

Методом ТШХ та ВЕРХ було ідентифіковано до 25 речовин поліфенольної природи. Встановлено кількісний вміст 13 флавоноїдів та 12 гідроксикоричних кислот, для яких за фітотерапевтичного призначення притаманна виражена протизапальна, антимікробна та антиоксидантна активність. Під час цвітіння в етанольному екстракті (1:100), одержаному з трави *Thymus serpyllum* L., було ідентифіковано та визначено кількісний вміст до 25 сполук поліфенольної природи. Із них було 13 віднесено до флавоноїдів із визначеним загальним вмістом (0,5 мг/100 мг) та 12 – до гідроксикоричних кислот (1,5 мг/100 мг). Найбільше накопичення з гідроксикоричних кислот у траві досліджуваного виду було притаманне для розмаринової кислоти ( $12,77 \pm 1,19\%$ ), хлорогенової ( $8,55 \pm 0,79\%$ ) та п-кумарової ( $7,41 \pm 0,69\%$ ). Із флавоноїдів найбільший вміст встановлено для рутину ( $8,45 \pm 0,79\%$ ), лютеоліну ( $3,87 \pm 0,37\%$ ), лютеолін-7-О- $\beta$ -D-глюкопіранозиду ( $3,86 \pm 0,33\%$ ), апігенін-7,4'-диглюкозиду ( $3,86 \pm 0,32\%$ ), кверцетину ( $3,85 \pm 0,34\%$ ) та апігеніну ( $3,81 \pm 0,36\%$ ).

Результати, одержані методами ТШХ та ВЕРХ, свідчать про перспективність дослідження біологічної активності екстрактів та проведення стандартизації трави *Thymus serpyllum* L. за накопиченням поліфенольних сполук. Дослідження накопичення поліфенольних сполук у траві видів роду *Thymus* L. має важливе значення для заготівлі рослинної сировини та одержання фітопрепаратів на її основі.

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

Ю. В. КАЧЕРАЙ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>), канд. фарм. наук, доцент,  
З. О. ЗАБОЛОТНЯ<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

О. М. ЗАЛІСЬКА<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>), д-р фарм. наук, проф.,

І. Г. МУДРАК<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>), канд. фарм. наук, доцент,

О. М. КУШТА<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0009-0000-5069-0212>)

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

<sup>3</sup> Комунальне некомерційне підприємство «1-а міська поліклініка м. Львова»

## **ПРОБЛЕМАТИКА УНІФІКАЦІЇ ІНФОРМАЦІЇ В ІНСТРУКЦІЯХ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВОЄННОГО СТАНУ**

**Ключові слова:** антибіотики, асиметрія інформації, інструкції, електронний рецепт, суспензія, інфекції шкіри, коронавірус, воєнний стан

Yu. V. KACHERAI<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),

Z. O. ZABOLOTNIA<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),

O. M. ZALISKA<sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),

I. H. MUDRAK<sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>),

O. M. KUSHTA<sup>3</sup> (<https://orcid.org/0009-0000-5069-0212>)

<sup>1</sup> Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv

<sup>2</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

<sup>3</sup> Communal non-commercial enterprise «1st city polyclinic of Lviv»

## **THE PROBLEMS OF UNIFYING INFORMATION IN THE PATIENT LEAFLETS IN UKRAINE DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND WARTIME**

**Key words:** antibiotics, information asymmetry, patient leaflets, electronic prescription, suspension, skin infections, COVID-19, wartime

Для забезпечення якісної фармакотерапії хворих за поширених захворювань в умовах пандемії коронавірусу (COVID-19), військової агресії і воєнного стану в Україні з лютого 2022 р., особливо актуальним є належне інформаційне забезпечення про правильне застосування лікарських засобів (ЛЗ), призначених лікарем, під час відпуску фармацевтом рецептурних ліків та для прийому пацієнтом.

Позитивно, що в Україні з 1 серпня 2022 р. відпуск аптечними закладами антибактеріальних ЛЗ здійснюють на підставі рецепта у паперовій формі, виписаного на рецептурному бланку форми N 1 (ф-1) або електронного рецепта. Реєстрацію відпуску ЛЗ за рецептом здійснюють шляхом внесення до Реєстру медичного запису про погашення рецепту [1]. Із 1 квітня 2023 р. – для всіх закладів охорони здоров'я є обов'язковим внесення до електронної системи охорони здоров'я рецептів на рецептурні ЛЗ [2]. Завдяки цьому підходу унеможливиться самолікування пацієнтів антибіотиками та рецептурними ЛЗ.

В умовах надходження поранених військовослужбовців у госпіталі, а також госпіталізації пацієнтів, особливо похилого віку чи дітей, від ускладнення коронавірусу, для їх лікування призначають групи ЛЗ, зокрема антибіотики, які вимагають корекції дозування з урахуванням особливостей застосування, тому лікарю/фармацевту/пацієнту необхідна повна, достовірна, доступно подана інформація

© Колектив авторів, 2023

медичного змісту про ЛЗ для розуміння механізму дії препарату, правильного його дозування, ймовірних побічних реакцій [3, 4, 5].

Одним з основних джерел інформації про ліки є інструкція для медичного застосування ЛЗ, яка має затверджену структуру подання інформації про медичне застосування ЛЗ, його покази, прийом, дози тощо. В Україні вимоги до інформації в інструкціях регламентуються наказом МОЗ України від 26. 08. 2005 р. № 426 зі змінами та доповненнями [6].

У зв'язку з воєнним станом і військовою російською агресією з 24 лютого 2022 р. в Україну надходить гуманітарна допомога, торгіві назви ЛЗ є різноманітні, тому актуальним було порівняти, чи інструкції на ЛЗ містять аналогічну інформацію відповідно до вимог наказу, і виявити асиметрію інформації [6].

**Метою** нашої роботи було провести порівняльний аналіз інструкцій на ЛЗ антибактеріальної дії та визначити наявність чи відсутність асиметрії інформації.

Отримала розвиток власна методика інформаційного аналізу інструкцій (2010 р.), в якій нами було обґрунтовано необхідність порівняння структури інформації на антибіотики, що мають однакову міжнародну непатентовану назву (МНН), від одного виробника, що зареєстровані на українському ринку та в країнах Європи.

### **Матеріали та методи дослідження**

Об'єктами були інструкції на антибактеріальні засоби з груп, які найчастіше застосовують для лікування гострих інфекційних захворювань, захворювань бронхолегеневої системи у дітей, при інфекціях шкіри. Ми вивчали інформацію на антибактеріальні засоби з таких груп: J01C Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни (амоксиклав, амоксицилін), J01D Інші бета-лактамі антибіотики (цефатоксин, цефазолін, зиннат), J01F Макроліди, лінкозаміди і стрептограміни (азитроміцин). Використано методи інформаційного, порівняльного та контент-аналізу.

Детально методика апробована на прикладі аналізу інструкцій на антибіотик, який часто призначають, із груп макролідів за МНН азитроміцин. Цей антибіотик має однократний прийом на добу, короткий курс лікування, постантибіотичний ефект, що суттєво впливає на його біодоступність й ефективність лікування. Метою нашого дослідження було виявити наявність невідповідності у структурі та поданні інформації в інструкціях (асиметрії інформації) від виробника. Також нашим завданням було провести моніторинг зміни в інформації на ЛЗ ретроспективно щодо наших досліджень 2010 р. щодо даних про застосування у дітей відповідно до віку і маси.

У дисертаційній роботі Майнич Ю. В. (Качерай, 2010 р.) уперше в Україні було науково обґрунтовано методика аналізу інформації в інструкціях на ЛЗ, які призначають у педіатрії, для визначення асиметрії інформації [7]. Було встановлено суттєві відмінності в інструкціях на ЛЗ для дітей та вперше науково обґрунтовано структуру стандарту інформаційного забезпечення про дитячі ЛЗ та необхідність створення формуляра для дітей в Україні. Наукову пропозицію «Стандарт інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей для формулярів» було включено до Реєстру галузевих нововведень МОЗ України № 32-33, видано інформаційний лист, затверджений Укрмедпатентінформ та впроваджений у 25 областях України [7, 8]. За вищевказаною методикою з 2010 р. проводили дослідження асиметрії інформації інші науковці в інструкціях ЛЗ для лікування дисбіозу кишечника, про статиту та інших захворювань [9, 10].

## Результати дослідження та обговорення

Враховуючи актуальність належного інформаційного забезпечення лікарів і пацієнтів, особливо дітей і людей похилого віку, впровадження відпуску антибіотиків за електронними рецептами, нами опрацьовано нову методику порівняльного аналізу інформації в інструкціях на антибіотики різних груп. Об'єктами були інструкції на одну і ту саму МНН, від одного виробника за торговими назвами, які зареєстровано в Україні, країнах Європи (Велика Британія, Іспанія, Польща, Франція), також порівняли з інструкціями, що затверджено в Японії, оскільки у зв'язку з воєнним станом надходить гуманітарна допомога, тому важливим є належне подання інформації.

Результати інформаційного аналізу вітчизняних та європейських інструкцій на антибактеріальні ЛЗ показали, що в інструкціях країн ЄС та Великобританії містяться такі основні розділи інформації, що дають змогу пацієнту акцентувати увагу і розуміти, як правильно приймати і дозувати препарати, що подано у табл. 1.

Таблиця 1

### Структура інформації в інструкціях для медичного застосування антибіотиків в Україні та Іспанії

Структура інформації в інструкції для пацієнта, Україна	Структура інформації в інструкції для пацієнта, Іспанія
1. Лікарська форма	1. Що таке «антибіотик» і для чого він використовується
2. Основні фізико-хімічні властивості	2. Що потрібно знати, перш ніж приймати препарат
3. Фармакологічні властивості	3. Як приймати препарат
4. Клінічні характеристики. Показання	4. Можливі побічні ефекти
5. Протипоказання	5. Як зберігати препарат
6. Взаємодія з іншими ЛЗ та інші види взаємодій	6. Вміст упаковки та інша інформація
7. Особливості застосування	
8. Застосування у період вагітності або годування груддю	
9. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами	
10. Спосіб застосування та дози	
11. Діти	
12. Передозування	
13. Термін придатності	
14. Умови зберігання	
15. Упаковка	
16. Категорія відпуску	
17. Виробник	
18. Місце знаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності	
19. Дата останнього перегляду	

Як свідчать дані табл. 1, в інструкціях на ЛЗ, що затверджені на ринку України, структура інформації складається з 19 розділів, а в інструкціях країн ЄС інформацію для пацієнта структуровано за основними 6 розділами. Слід зазначити, що інструкції на ЛЗ в європейських країнах містять мало медичних термінів, а інформацію подано у доступній і зрозумілій для пацієнта формі, щоб уникнути неправильного прийому чи дозування.

Нами виявлено, що в інструкції для пацієнта для прийому антибіотика азитроцину, що затверджена в Іспанії, дуже важлива інформація є виділена жирним шрифтом, зокрема: «**Антибіотики використовуються для лікування бактері-**

**альних інфекцій і не використовуються для лікування вірусних інфекцій, таких як грип або застуда. Важливо дотримуватися інструкцій щодо дози, інтервалу прийому та тривалості лікування, наданих лікарем.** Не зберігайте та не використовуйте цей препарат повторно. Якщо після завершення лікування у вас залишилися антибіотики, поверніть їх в аптеку для належної утилізації. Ліки не можна викидати в каналізацію або в смітник. У разі сумнівів запитайте у свого фармацевта, як утилізувати ліки, які вам не потрібні. Таким чином ви допоможете захистити навколишнє середовище».

Результати аналізу 12 інструкцій на торгові назви антибіотика, які наявні в Україні, свідчать, що відсутня інформація щодо належної утилізації ЛЗ пацієнтом. Інформація про утилізацію ЛЗ є особливо важливою для антибактеріальних, гормональних, протигрибкових, протівірусних, протизапальних засобів, антидепресантів, оскільки потрапляння цих речовин у навколишнє природне середовище є неприпустимим і призводить до забруднення та екологічних втрат.

Слід зазначити, що Порядок утилізації ЛЗ в Україні регламентує наказ МОЗ від 24. 04. 2015 р. № 242 «Про затвердження Правил утилізації та знищення лікарських засобів», наказ МОЗ України від 06. 09. 2022 р. № 1602 «Про затвердження Змін до Державних санітарно-протиепідемічних правил і норм щодо поводження з медичними відходами». У цих документах наведено інформацію про збір та утилізацію лише імунобіологічних ЛЗ. Проте жоден документ не містить рекомендацій щодо збору неякісних/протермінованих ЛЗ від пацієнтів.

Нами виявлено, що немає розроблених інструкцій для фармацевтів (провізорів), куди скерувати пацієнта, якщо він звернеться з питанням щодо утилізації. Так, у 2021 р. у Львові був пілотний проект про збір протермінованих ЛЗ, коли лише у трьох аптеках міста, у поліклініці та у торговому центрі було розміщено контейнери для збору протермінованих ліків. Належне інформування пацієнтів забезпечило, що за 21 день було зібрано 151 кг протермінованих ЛЗ та весь обсяг передано на утилізацію [11].

Деталізований порівняльний аналіз інформації було проведено на прикладі інструкцій на ЛЗ азитроміцин, торгова назва Азитро Сандоз у формі порошку для оральної суспензії (пор. для ор. сусп.) 200 мг/5 мл від виробника Сандоз, які зареєстровано в Україні та в країнах – Іспанія та Великобританія. У нашій методиці ми ще порівняли подання інформації на азитроміцин вітчизняного виробництва в лікарській формі (ЛФ) суспензії та дозуванні різних виробників, які наявні на вітчизняному ринку.

Нами встановлено наявність асиметрії інформації в структурі інформації на Азитро Сандоз. Так, в інструкції, яка наявна в Іспанії, чітко подано усі назви і коди допоміжних речовин, їх ширший склад (натуральний ароматизатор, мальтодекстрит (E414), триацетин (E1518), мальтол, містить сульфіти), коли у вітчизняній частині інформації не представлена.

Слід зазначити, що в інструкції, яка діє у Великобританії, чітко прописано, скільки мл антибіотика азитроміцину має міститися в 1 мл уже приготованої суспензії.

Нами виявлено, що у розділі «Показання» у Великобританії формулювання включає уточнені діагнози, наприклад адекватно діагностовані (гострий бактеріальний синусит, гострий бактеріальний середній отит, загострення хронічного бронхіту).

Слід підкреслити, що нами при аналізі інструкцій, які затверджено в Україні, Іспанії, Великобританії щодо показань при інфекціях шкіри виявлено повну невідповідність інформації про покази до лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин.

Результати встановленої асиметрії інформації про покази азитроміцину за шкірних інфекціях наведено у табл. 2.

Таблиця 2

**Асиметрія інформації в інструкціях на азитроміцин, які затверджено в Україні, Іспанії та Великобританії, щодо показів при інфекціях шкіри**

Показання		
Україна	Іспанія	Велика Британія
<i>Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин</i>		
У тому числі бешиха, імпетиго, вторинні піодерматози	За винятком ран від інфікованих опіків	Інфекції шкіри та м'яких тканин

Досліджена нами сукупність інструкцій на азитроміцин становила 74 торгові назви від різних виробників, які представлено у 5 ЛФ у різних дозуваннях.

Слід зазначити, що серед 6 виробників азитроміцину у формі порошку для оральної суспензії, які представлені на вітчизняному ринку, лише два вказують інформацію про показання лікування інфекції уретри та шийки матки, які спричинені хламідіями. Ці показання наведено в усіх інструкціях азитроміцину у твердій ЛФ (таблетки, капсули, ліофілізат для розчину для інфузій). Але і ця інформація має значні відмінності. У 55,4% інструкцій наведено показання – інфекції, що передаються статевим шляхом – неускладнені генітальні інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis*, у 18,9% інструкцій – генітальні інфекції – неускладнений та ускладнений уретрит/цервіцит, спричинений *Chlamydia trachomatis*, у 13,5% – відсутній такий показ, у 8,1% інструкцій – інфекції, спричинені *Chlamydia trachomatis* або *Neisseria gonorrhoeae* (за винятком мультирезистентних штамів) та у 4,1% інструкцій містять показання – лікування захворювання органів малого тазу. Один виробник (Індія) додає до показання уточнення – згідно з даними доклінічних досліджень азитроміцин є ефективним щодо багатьох інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Нами встановлено, що лише в інструкції на азитроміцин канадського виробника, який зареєстровано в Україні, подано таке показання – профілактика дисемінації комплексу *Mycobacterium avium* у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією як монотерапія або у комбінації з рифабутином.

Нами детально проведено аналіз інформації в розділі «Протипоказання», результати подано у табл. 3.

Нами вперше виявлено і встановлено, що в українській інструкції на Азитро Сандоз слово «лікар» згадано лише 1 раз, в іспанській – 28 разів, що свідчить про високу відповідальність лікаря щодо назначення антибіотика і акцентує увагу пацієнта. Оскільки лікар призначає, коригує та несе відповідальність за правильність вибору і назначення ЛЗ, виписує рецепт чи електронний рецепт, це підвищує довіру пацієнта до нього.

В європейських інструкціях значну увагу приділяють саме інформації, яка спрямована на підвищення ролі лікаря, («повідомте лікаря про; негайно повідомте лікаря про; проконсультуйтеся з лікарем; ваш лікар буде контролювати ці рівні в крові; вашому лікарю може знадобитися частіше контролювати параметри згортання крові; ваш лікар повинен перевірити вашу кров і рівень ліків у крові; точно дотримуйтеся інструкцій щодо застосування цього препарату, наданих вашим лікарем або фармацевтом; якщо ви сумніваєтеся, зверніться до свого лікаря або фармацевта ще раз...»).

### Асиметрія інформації в інструкціях на препарати азитроміцину у розділі «Протипоказання» різних виробників

Протипоказання	
Україна	Іспанія
Підвищена чутливість до азитроміцину	Не приймайте азитроміцин, якщо у вас алергія (підвищена чутливість) до азитроміцину
Попередження та запобіжні заходи	
–	<p>Порадьтеся зі своїм лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати азитроміцин, якщо у вас є:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– проблеми з печінкою: лікарю може знадобитися контролювати функцію печінки або припинити лікування,</li> <li>– проблеми з нирками: якщо у вас серйозні проблеми з нирками, може знадобитися коригувати дозу,</li> <li>– нервові (неврологічні) або психічні (психічні) проблеми,</li> <li>– серцеві проблеми, такі як: ослаблене серце (серцева недостатність), дуже повільний пульс, нерегулярне серцебиття, або стан, який називається «синдром подовження інтервалу QT» (виявляється на електрокардіограмі), оскільки азитроміцин може підвищити ризик порушення серцевого ритму, низький рівень калію і магнію в крові, міастенія гравіс, тип м'язової слабкості.</li> </ul> <p>Якщо під час або після лікування у вас з'являється діарея або рідкий стілець, негайно повідомте лікаря. Не приймайте ліки для лікування діареї без попередньої консультації з лікарем. Якщо діарея триває, повідомте про це лікаря.</p> <p>Скажіть своєму лікарю, якщо ви помітили, що ваші симптоми погіршуються під час або невдовзі після лікування (можливість суперінфекції/резистентності).</p> <p>Азитроміцин не підходить для лікування серйозних інфекцій, коли високі концентрації антибіотиків у крові мають бути досягнуті швидко</p>

Нами виявлено, що у розділі «Взаємодії» (Іспанія) для кожного ЛЗ, з яким можлива взаємодія азитроміцину, наведена роз'яснювальна інформація для лікування яких саме захворювань вони призначаються. Наприклад, теофілін (застосовується для лікування астми), ерготамін, дигідроерготамін (для лікування мігрені), циталопрам (при депресії), фторхінолони (антибіотики, такі як моксифлоксацин та левофлоксацин, використовуються при бактеріальних інфекціях), зидовудин, нелфінавір (для лікування ВІЛ-інфекцій), циклоспорин (для пригнічення імунної системи для запобігання та лікування відторгнення органу або трансплантації кісткового мозку) та ін. Такі уточнення допомагають пацієнту звернути увагу на можливі взаємодії та уникнути їх. Бо якщо він забуде назву ліків, які приймає, вірніше побачить МНН, яка ймовірно є незнайомою для нього, то ця інформація з розділу про взаємодію буде неефективною. Але якщо пацієнт прочитає при яких захворюваннях ця МНН застосовується, то він розпізнає свої супутні захворювання чи симптоми та повідомить лікаря. Легко читаючи цю інформацію, пацієнт краще орієнтується, чи застосовує він такі ліки і чи потрібно про це сказати лікарю.

Європейські інструкції мають уточнення щодо розділу застосування ліків жінками, які є репродуктивного віку. Цей розділ в інструкції називається «Фертильність, вагітність та лактація». Позитивно, що практично усі з наявних на вітчизняному ринку виробників, окрім одного (Сербія), подають інформацію про вплив азитроміцину на фертильність.



**Асиметрія інформації в інструкціях на препарати азитроміцину,  
які наявні на ринку України та Іспанії**

Україна	Іспанія
<b>Побічні ефекти</b>	
При виникненні побічних ефектів – запаморочення та сонливості – необхідно утриматися від керування авто	Немає доказів того, що азитроміцин може вплинути на здатність пацієнта керувати автомобілем. При виникненні порушення зору чи чіткості зору ці ефекти можуть вплинути на здатність пацієнта керувати
<b>Особливості застосування при нирковій та печінковій недостатності</b>	
Слід з обережністю застосовувати азитроміцин пацієнтам із дисфункцією нирок, препарат не слід застосовувати пацієнтам із тяжкими захворюваннями печінки	Необхідно повідомити лікаря, якщо є проблеми з нирками або печінкою, оскільки, можливо, знадобиться змінити звичайну дозу
<b>Застосування у період вагітності або годування груддю</b>	
Азитроміцин можна застосовувати під час вагітності лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода	Якщо ви вагітні або годуєте груддю, плануєте завагітніти, попросіть про консультацію у свого лікаря або фармацевта перед використанням цього препарату. Ви не повинні використовувати цей препарат під час вагітності та під час годування груддю ... Проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей препарат, якщо ви годуєте груддю
<b>Спосіб приготування суспензії</b>	
Для приготування 20 мл суспензії (100 мг/5 мл або 200 мг/5 мл) потрібно: набрати у шприц (об'ємом 10 мл з розміткою по 0,25 мл) 10 мл питної води	Лікар, медсестра або фармацевт приготують для вас ці ліки, але якщо вам потрібно приготувати самостійно, то потрібно струсити сипучий сухий порошок і додати потрібну кількість холодної води. Ви можете відміряти правильну кількість води за допомогою шприца на 10 мл. Кількість води залежить від розміру банки та як зазначено нижче
<b>Передозування</b>	
Оборотна втрата слуху	Тимчасова глухота
<b>Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботу з іншими механізмами</b>	
Імовірність таких побічних ефектів як запаморочення, сонливість, порушення зору. При виникненні подібних реакцій необхідно утримуватися від керування автотранспортом і занять іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій	Не очікується, що азитроміцин порушує здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Порушення зору та нечіткість зору пацієнта можуть вплинути на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами
<b>Тривалість зберігання готової суспензії</b>	
Готову суспензію зберігати при температурі не вище 25 °С протягом 5 днів	Не використовуйте відновлену суспензію більше ніж через 10 днів

Для підвищення прихильності дітей до прийому ліків, в іспанській інструкції у розділі «Спосіб застосування та дози» подається інформація, як покращити смак дуже гіркої суспензії, а саме, рекомендовано випити фруктовий сік безпосередньо після ковтання ліків, також суспензію можна приймати разом з їжею. Цікаво, що

в японській інструкції рекомендують змішати суспензію з сильно підсолодженим морозивом, і вказано, що сік апельсину може посилити гіркоту суспензії, тому краще не запивати цим соком.

В українській інструкції вказано, що приймати суспензію необхідно за 1 годину до або через 2 години після їди, оскільки одночасний прийом може порушувати всмоктування азитроміцину. Лікарі відмічають, що одночасний прийом з їжею чи прийом після їжі у дітей часто провокує блювоту. Суспензія надзвичайно гірка, і її необхідно запити, бажано прополоскати порожнину рота, але маленьким дітям це зробити складно. Проте запивання соком теж часто провокує блювоту. Відповідно до рекомендацій Британського національного формуляра для дітей, якщо блювота виникає до 30 хв після прийому суспензії, потрібно дати дитині повторну дозу азитроміцину. Якщо блювота виникає через 30 хв після прийому ліків – повторну дозу не потрібно давати [12].

Варто зазначити, що на вітчизняному фармацевтичному ринку доступно 22 препарати азитроміцину у формі порошку для приготування суспензії у різних дозуваннях (за час написання публікації для 4-х із них закінчився термін дії реєстраційного посвідчення 26. 02. 2023 р.). Нами встановлено, що у 19% інструкцій зазначено, як суспензію можна приймати незалежно від прийому їжі, а у 81% інструкцій вказано, що приймати необхідно не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі, що свідчить про розбіжності і негативно впливає на дотримання пацієнтом прийому, що зумовлює зміни у біодоступності та ефективності антибіотика.

В іспанській інструкції наведена чітка інформація для пацієнта про те, що необхідно зробити у разі передозування, які дії, а саме, негайно звернутися до лікаря, фармацевта або зателефонувати до токсикологічної інформаційної служби за телефоном, вказавши ліки та кількість використаного препарату.

Нами показано, що для полегшення обчислення дозування суспензій доцільно, щоб на первинній упаковці була зазначена кількість діючої речовини в 1 мл готової суспензії, а не в 5 мл, як вказано у 77% препаратів азитроміцину.

На нашу думку, для всіх антибіотиків у формі порошків чи гранул для приготування суспензії доцільно на первинній упаковці подавати кількість розчинника (води). Деякі виробники, наприклад Алкалоїд, (Сорцеф, гранули д/ор. сусп.) на первинній упаковці подають схему приготування суспензії з вказанням точного об'єму води, який необхідно додати, що суттєво зменшує помилки під час приготування суспензії. Стривожена мама, беручи інструкцію в руки, бачить великий об'єм інформації, серед якої важко відразу зорієнтуватися, особливо щодо об'єму розчинника. Бо виробники, зазвичай, наводять у кожній інструкції узагальнену інформацію про кількість розчинника для усіх об'ємів препарату. Тобто, флакон з пор. для ор. сусп. 200 мг/5 мл по 15 мл – до вмісту флакона додати 9,5 мл; флакон з пор. для ор. сусп. 200 мг/5 мл по 20 мл – до вмісту флакона додати 16,5 мл, і так для флаконів усіх об'ємів, у кількох дозуваннях. Беручи препарат до рук, мама має зосередити свою увагу на виборі розчинника відповідної якості і правильності відмірювання води.

Нами визначено, що наявність відмаркованої риски на флаконі забезпечила профілактику помилок у приготуванні суспензії, бо відміряти 8,3 мл води чи 10,5 мл без шприца неможливо. Проведене нами опитування фармацевтів, завідувачів аптек під час циклів стажування показало, що під час пандемії і воєнного

стану при відпуску азитроміцину вони рекомендують пацієнту додатково придбати шприц, щоб забезпечити правильність дозування води при розведенні. Також практикують виписувати на упаковці кількість води, яку необхідно додати, щоб допомогти мамі у стані стресу правильно приготувати суспензію. Позитивно, що фармацевтична компанія Пфайзер, США, уже випускає для оригінального азитроміцину Zithromax® 200 мг/5 мл (1 200 мг) сусп. 30 мл флакон разом із дозованим розчинником, що забезпечує належне приготування суспензії для дитини.

Нами виявлено, що в інструкції на азитроміцин є невідповідності щодо кількості розчинника для приготування суспензії в однакових об'ємах, наприклад азитроміцин 200 мг/5 мл – для приготування 15 мл суспензії виробники подають таку кількість води – 8,3 мл, 9,0 мл та 9,5 мл, а для приготування 20 мл суспензії – 10,0 мл та 14,0 мл, для приготування 30 мл – 16,0 мл та 20,0 мл води.

Для полегшення відпуску з аптек суспензії азитроміцину доцільно вказувати, на який курс лікування призначений флакон, на 3 дні чи на 5 днів. В інструкціях зазначено, що пор. для ор. сусп. 100 мг/5 мл застосовувати для дітей до 15 кг, або пор. для ор. сусп. 200 мг/5 мл застосовувати дітям із масою тіла більше 15 кг. Але часто одного флакона недостатньо на 5-денний курс. Наприклад, сусп. 200 мг/5 мл по 15 мл у флаконі, для її приготування необхідно додати 9,5 мл води, отримаємо близько 20 мл суспензії. Вмісту цього флакона буде достатньо для курсу 3 дні лише для дітей із масою тіла 5–14 кг (згідно з таблицею дозувань інструкцій для цієї вагової категорії), 5 мл суспензії × 3 дні = 15 мл сусп./курс. Для дітей з масою тіла 25–34 кг цього флакона буде недостатньо (7,5 мл × 3 = 22,5 мл сусп.). Якщо мама купить цей флакон, дасть 2 дні потрібну дозу, і на третій день виявиться, що бракує 2,5 мл суспензії. Отже, мало ймовірно, що мама готова піти за рецептом до лікаря і потім придбати ще один флакон, щоб додати ці 2,5 мл, як наслідок не буде дотримано належне дозування антибіотика згідно з призначенням лікаря. У випадку блювоти дитини виникає потреба дати повторну дозу, тоді теж дози флакона може не вистачити для повного курсу лікування.

Фармацевт не завжди має можливість обчислити, скільки мл суспензії необхідно на курс лікування. У рецепті не зазначається, якого об'єму відпустити флакон пацієнту, для цього потрібно опитати маму про вік, вагу, захворювання дитини тощо. Нами проведено обчислення об'єму розчинника для приготування суспензії та вибору правильного об'єму флакона (15 мл, 20 мл, 22,5 мл, 30 мл чи 33,7 мл), тому доцільно на первинній упаковці вказувати, скільки діючої речовини в 1 мл суспензії, а також в інструкції вказати для дітей якої маси тіла та на який курс розраховано цей препарат. Наведемо приклад обчислень:

Порошок д/ор. сусп. 20 мг/1 мл (400 мг) фл. по 20 мл, додати 12 мл питної води:

– на курс 3 дні для дітей із масою тіла 5–14 кг;

– на курс 5 днів для дітей із масою тіла 5–13 кг (за схемою 1 день – 10 мг/кг/добу, 2–5 день 5 мг/кг/добу) згідно з інструкцією.

Але практично лікар може призначити курс на 3 дні у дозі 10 мг/кг/добу, і, виходячи зі стану дитини, продовжити лікування до 5 днів у тій самій дозі. В такому разі:

– на курс 5 днів для дітей 5–8 кг (при схемі 10 мг/кг/добу).

Ми узагальнили дані про дозування та приготування суспензії залежно від маси і віку дитини, курсу лікування, результати наших обчислень наведено у табл. 5.

**Приготування суспензії азитроміцину для дітей віком до 18 років залежно від дози і курсу лікування**

Вага, кг	3-денна терапія	5-денна терапія		Вміст флакона, мл	Кількість води, мл
	День 1–3 10 мг/кг/добу, мл	День 1 10 мг/кг/добу, мл	День 2–5 5 мг/кг/добу, мл		
10	2,5	2,5	1,25	15	9,0
12	3	3	1,5	15	9,0
14	3,5	3,5	1,75	15	9,0
16	4	4	2	15	9,0
17–25	5	5	2,5	15	9,0
26–35	7,5	7,5	3,75	22,5	12,5
36–45	10	10	5	30	16,5
> 45	12,5	12,5	6,25	37,5	20,0

Зокрема, доза для лікування фарингіту, спричиненого *Streptococcus pyogenes*, є винятком.

На нашу думку, такі обчислення для антибіотиків у ЛФ пор./гран. для приготування ор. сусп. необхідні для того, щоб забезпечити правильне дозування на курс залежно від віку і маси. Це має і фармакоекономічний ефект методом «мінімізація вартості», щоб не витратити більші кошти за упаковку препарату, яка буде не до кінця використана і надалі не забруднюватиме природне ередовище, викидаючи невикористані антибіотики, та зростання витрат суспільства на їх утилізацію.

Результати нашого інформаційного аналізу показали, що уніфікація інформації в інструкціях на ЛЗ є необхідною, щоб забезпечити належне інформаційне забезпечення відповідно до вимог GPP для пацієнтів, що особливо важливо при відпуску з аптек антибіотиків за електронними рецептами.

Інструкція для медичного застосування призначена для того, щоб допомогти пацієнтам отримати чітку, стислу та зрозумілу до сприйняття інформацію про ліки, що відпускаються за рецептом, для правильного застосування відповідно до призначення лікаря. Інструкція може містити додаткові відомості, які є важливими для безпечного та ефективного використання ЛЗ пацієнтом, призначені для запобігання або зменшення потенційно небезпечних наслідків, які можуть виникнути при неправильному приготуванні, чи дозуванні, чи застосуванні ЛЗ.

## **Висновки**

1. При порівняльному аналізі вітчизняних інструкцій на антибіотик однієї діючої речовини (МНН) від різних виробників виявлено суттєві відмінності у розділах «Показання», «Особливості застосування», кількості розчинника для однакових об'ємів. Встановлено, що у 19% інструкцій зазначено, що суспензію можна приймати незалежно від прийому їжі, у 81% інструкцій вказано, що приймати необхідно не менше ніж за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі, а час прийому дуже важливий для біодоступності, оскільки антибіотик має однократне введення.

2. Порівняльний аналіз інструкцій азитроміцину від одного виробника, який є на ринку України та Європи, показав, що є певні відмінності інформації у всіх розділах – «Склад», «Показання», «Взаємодії», «Особливості застосування», «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами», «Спосіб

застосування та дози», «Побічні ефекти», «Передозування», «Термін зберігання готової суспензії», що вимагає уніфікації, особливо в умовах відпуску антибіотиків за електронними рецептами з 2022 року та впровадження відпуску рецептурних ЛЗ за рецептами з квітня 2023 року.

3. Виявлено суттєві відмінності в інформації про застосування азитроміцину щодо розділу «Показання» при інфекціях шкіри, зокрема, встановлено повну невідповідність щодо показів при лікуванні інфекцій шкіри та м'яких тканин.

4. Нами показано, що для забезпечення правильності дозування антибіотиків у суспензіях є доцільним на первинній упаковці вказувати кількість діючої речовини у 1 мл готової суспензії та вказувати загальну кількість розчинника відповідно до флакона і дози. Обґрунтовано доцільність подання інформації у формі таблиці для 3-денного чи 5-денного курсу залежно від ваги дитини для належного відпуску необхідної кількості флаконів для повного курсу антибіотикотерапії та зменшення невикористаних залишків.

5. Для гармонізації з європейськими інструкціями необхідно ввести у вітчизняні інструкції на ЛЗ окремий розділ щодо утилізації, оскільки така інформація сприятиме належній поінформованості пацієнтів та збору неякісних/протермінованих ЛЗ та їх подальшій утилізації, для зменшення екологічних наслідків.

#### Список використаної літератури

1. Наказ МОЗ України від 21. 07. 2022 р. № 1284 «Про затвердження Змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21072022--1284-pro-zatverdzhennja-zmin-do-dejakih-normativno-pravovih-aktiv-ministerstva-ohoroni-zdorovja-ukraini>

2. Наказ МОЗ України від 15. 03. 2023 р. № 494 «Про внесення змін до деяких нормативно-правових актів Міністерства охорони здоров'я України щодо призначення та відпуску лікарських засобів і медичних виробів за рецептом». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-15032023--494-pro-vnesennja-zmin-do-dejakih--normativno-pravovih-aktiv--ministerstva-ohoroni-zdorov%e2%80%99ja-ukraini-schodo-priznachennja-ta-vidpusku-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-za-receptom>

3. *Mayberry J. F., Mayberry M. K.* Effective instructions for patients // *J. R. Coll. Physicians Lond.* – 1996. – V. 30 (3). – P. 205–208. PMID: 8811592; PMCID: PMC5401454.

4. *Zaliska O., Semenov O., Zabolotnyja Z. et al.* Study of antibiotic Consumption trends in public pharmacies during the COVID-19 pandemic in Ukraine // *Value in Health.* – 2022. – V. 25, Iss. 1. – P. 150.

5. *Semenov O., Zaliska O., Maksymovych N. et al.* Survey of the awareness of pharmacists about quarantine measures during the COVID-19 pandemic // *Value in Health.* – 2021. – V. 24, Iss. 1. – P. 183. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2021/ispor-ipostersessions---an-amuze-interactive-system1-pdf.pdf?sfvrsn=fc9c0d2a\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2021/ispor-ipostersessions---an-amuze-interactive-system1-pdf.pdf?sfvrsn=fc9c0d2a_0)

6. Наказ МОЗ України від 26. 08. 2005 р. № 426 «Про затвердження Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення» – URL: [https://www-dec-gov-ua.translate.google/materials/nakaz-moz-ukrayiny-26-08-2005-%E2%84%96-426-iz-zminamy-pro-zatverdzhennja-poryadku-provedennja-ekspertyzy-reyestracijnyh-materialiv-na-likarski-zasoby-shho-podayutsya-na-derzhavnu-reyestracijnyu-p/?\\_x\\_tr\\_sl=uk&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www-dec-gov-ua.translate.google/materials/nakaz-moz-ukrayiny-26-08-2005-%E2%84%96-426-iz-zminamy-pro-zatverdzhennja-poryadku-provedennja-ekspertyzy-reyestracijnyh-materialiv-na-likarski-zasoby-shho-podayutsya-na-derzhavnu-reyestracijnyu-p/?_x_tr_sl=uk&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc)

7. *Майнич Ю. В.* Оптимізація лікарського забезпечення дітей з інфекційними захворюваннями. Автореф. дис. ... канд. фарм. наук: спец. 15.00.01 – технологія ліків та організації фармацевтичної справи. – Львів, 2010. – 24 с.

8. *Майнич Ю. В., Заліська О. М.* Стандарт інформаційного забезпечення про лікарські засоби для дітей для формулярів // *Реєстр галузевих нововведень МОЗ України (випуск 32-33).* – Київ, 2010. – С. 207–208.

9. *Унгурян Л. М., Беляєва О. І., Смірнова О. В. та ін.* Порівняльний аналіз споживчих властивостей валсартанвмісних препаратів з погляду асиметрії інформації // *Фармац. часопис.* – 2020. – № 3. – С. 53–59. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11426>

10. Чухрай І. Л., Шунькіна С. Є. Аналіз асиметрії інформації інструкцій для медичного застосування на прикладі Ентеролу // Фармац. журн. – 2021. – Т. 76, № 5. – С. 94–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.10>

11. Протерміновані ліки на знешкодження. – URL: <https://zerowastelviv.org.ua/liky>

12. British National Formulary for Children. – British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacist Group. – 2021. – P. 1264.

## References

1. Nakaz MOZ Ukraini vid 21. 07. 2022 r. № 1284 «Pro zatverdzhennja zmin do dejakih normativno pravovih aktiv ministerstva ohoroni zdorovja Ukrainy». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-21072022--1284-pro-zatverdzhennja-zmin-do-dejakih-normativno-pravovih-aktiv-ministerstva-ohoroni-zdorovja-ukraini>

2. Nakaz MOZ Ukraini vid 15. 03. 2023 r. № 494 «Pro vnesennja zmin do dejakih normativno pravovih aktiv Ministerstva Ohoroni Zdorovia Ukrainy schodo priznachennja ta vidpusku likarskih zasobiv i medichnih virobiv za receptom». – URL: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-15032023--494-pro-vnesennja-zmin-do-dejakih-normativno-pravovih-aktiv--ministerstva-ohoroni-zdorov%e2%80%99ja-ukraini-schodo-priznachennja-ta-vidpusku-likarskih-zasobiv-i-medichnih-virobiv-za-receptom>

3. Mayberry J. F., Mayberry M. K. Effective instructions for patients // J. R. Coll. Physicians Lond. – 1996. – V. 30 (3). – P. 205–208. PMID: 8811592; PMCID: PMC5401454.

4. Zaliska O., Semenov O., Zabolotnya Z. et al. Study of antibiotic Consumption trends in public pharmacies during the COVID-19 pandemic in Ukraine // Value in Health. – 2022. – V. 25, Iss. 1. – P. 150.

5. Semenov O., Zaliska O., Maksymovych N. et al. Survey of the awareness of pharmacists about quarantine measures during the COVID-19 pandemic // Value in Health. – 2021. – V. 24, Iss. 1. – P. 183. [https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2021/ispor-ipostersessions---an-amuze-interactive-system1-pdf.pdf?sfvrsn=fc9c0d2a\\_0](https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2021/ispor-ipostersessions---an-amuze-interactive-system1-pdf.pdf?sfvrsn=fc9c0d2a_0)

6. Nakaz MOZ Ukrainy vid 26. 08. 2005 r. № 426 «Pro zatverdzhennja Poryadku provedennja ekspertyzy reestratsiynih materialiv na likarski zasoby, scho podayutsya na derzhavnu retstratsiyu (perereystratsiyu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennja zmin do reestratsiynih materialiv protyagom diyi reestratsiynogo posvidchennja». – URL: [https://www-dec-gov-ua.translate.google.com/materials/nakaz-moz-ukrayiny-26-08-2005-%E2%84%96-426-iz-zminamy-pro-zatverdzhennja-poryadku-provedennja-ekspertyzy-reyestracijnyh-materialiv-na-likarski-zasoby-shho-podayutsya-na-derzhavnu-reyestracijyu-p/?x\\_tr\\_sl=uk&x\\_tr\\_tl=ru&x\\_tr\\_pto=sc](https://www-dec-gov-ua.translate.google.com/materials/nakaz-moz-ukrayiny-26-08-2005-%E2%84%96-426-iz-zminamy-pro-zatverdzhennja-poryadku-provedennja-ekspertyzy-reyestracijnyh-materialiv-na-likarski-zasoby-shho-podayutsya-na-derzhavnu-reyestracijyu-p/?x_tr_sl=uk&x_tr_tl=ru&x_tr_pto=sc)

7. Maynych Yu. V. Optymizaciia likarskogo zabezpechennja ditej z infekciynymy zahvoryuvanniamy. Avtoref. dys. ... kand. farm. nayk: spec. 15.00.01 – tehnolofiiia likiv ta organizacii farmatsevtichnoi spravy. – Lviv, 2010. – 24 S.

8. Maynych Y. V., Zaliska O. M. Standart Informatsiynogo zabezpechennja pro likarski zasoby dlya ditej dlya formulyariv // Reestr galuzevyh novovveden MOZ Ukrayiny (vypusk 32-33). – Kyiv, 2010. – S. 207–208.

9. Unhurian L. M., Bieliaieva O. I., Smirnova O. V. ta in. Porivnialnyi analiz spozhyvchykh vlastyvostei valsartanmisnykh preparativ z pohliadu asymetrii informatsii // Farmats. chasopys. – 2020. – № 3. – S. 53–59. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11426>

10. Chukhrai I. L., Shunkina S. Ye. Analiz asymetrii informatsii instruktzii dlia medychnoho zastosuvannia na prykladi Enterolu // Farmats. zhurn. – 2021. – Т. 76, № 5. – С. 94–101. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.21.10>

11. Proterminovani liky na zneskodgennia. – URL: <https://zerowastelviv.org.ua/liky>

12. British National Formulary for Children. – British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, Royal College of Paediatrics and Child Health, Neonatal and Paediatric Pharmacist Group. – 2021. – P. 1264.

Надійшла до редакції 25 березня 2023 р.

Прийнято до друку 17 квітня 2023 р.

Ю. В. Качерай <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),  
З. О. Заболотня <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),  
О. М. Заліська <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),  
І. Г. Мудрак <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>),  
О. М. Кушта <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0009-0000-5069-0212>)

<sup>1</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup> Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

<sup>3</sup> Комунальне некомерційне підприємство «1-а міська поліклініка м. Львова»

## ПРОБЛЕМАТИКА УНІФІКАЦІЇ ІНФОРМАЦІЇ В ІНСТРУКЦІЯХ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УКРАЇНІ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-19 ТА ВОЄННОГО СТАНУ

**Ключові слова:** антибіотики, асиметрія інформації, інструкції для медичного застосування, азитроміцин, суспензія, інфекції шкіри, гуманітарна допомога, воєнний стан  
А Н О Т А Ц І Я

Інформація в інструкціях на лікарські засоби має бути уніфікованою, мати належну структуру і зрозуміло поданою для споживача для профілактики асиметрії інформації. Нами обґрунтовано і опрацьовано методику порівняльного аналізу антибіотиків на прикладі 74 інструкцій на лікарські засоби однієї міжнародної непатентованої назви, які є зареєстровані на ринках України, країн ЄС та Японії. Обґрунтовано та представлено шляхи уніфікації інформації в інструкціях на ліки для удосконалення поінформованості пацієнта щодо правильного застосування лікарських засобів, особливо антибіотиків.

Мета – провести порівняльний аналіз інструкцій на лікарські засоби антибактеріальної дії та визначити наявність чи відсутність асиметрії інформації на прикладі антибіотиків однієї міжнародної непатентованої назви, які є на українському ринку або надходять у вигляді гуманітарної допомоги з Європи, щоб встановити невідповідності в структурі інформації та даних в інструкціях на ліки.

Об'єктами були інструкції на антибіотики: азитроміцин, амоксилав, амоксицилін, зиннат, цефазолін, цефатоксин. Використано методи інформаційного, порівняльного та контент-аналізу. Методика аналізу асиметрії інформації на прикладі інструкцій на препарати азитроміцину від різних виробників, наявних на ринку України.

У результаті встановлено суттєві відмінності у 3 розділах: «Показання», «Особливості застосування», «Приготування суспензії» тощо. Виявлено суттєві відмінності в інструкціях щодо призначення азитроміцину при інфекціях шкіри, що потребує негайної уніфікації даних для правильного призначення лікарем за електронним рецептом та належного використання пацієнтом на курс лікування. Встановлено, що в інструкціях на азитроміцин від одного виробника, який є на ринку України та країн ЄС, виявлено значні відмінності інформації у 10 розділах інструкції, що вимагає відповідно уніфікації інформації.

Нами обґрунтовано, що інструкція для пацієнта має містити відомості, які є важливими для правильного застосування лікарського засобу, щоб попередити потенційно небезпечні наслідки, які можуть виникнути при неправильному приготуванні чи дозуванні. Нами обґрунтовано, що інструкція має включати розділ щодо утилізації протермінованих чи невикористаних ліків для гармонізації з інструкціями в країнах ЄС.

Yu. V. Kacherai <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-7725-4696>),  
Z. O. Zabolotnia <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0002-9502-2290>),  
O. M. Zaliska <sup>1</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-1845-7909>),  
I. H. Mudrak <sup>2</sup> (<https://orcid.org/0000-0003-4514-9960>),  
O. M. Kushta <sup>3</sup> (<https://orcid.org/0009-0000-5069-0212>)

<sup>1</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University

<sup>2</sup> National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

<sup>3</sup> Communal non-commercial enterprise «1st city polyclinic of Lviv»

## THE PROBLEMS OF UNIFYING INFORMATION IN THE PATIENT LEAFLETS IN UKRAINE DURING THE COVID-19 PANDEMIC AND WARTIME

**Key words:** antibiotics, information asymmetry, patient leaflets, electronic prescription, suspension, skin infections, COVID-19, wartime

### А B S T R A C T

The information in the patient leaflets on the medicines must be unified, have a good structure and be clearly presented to the patient for prevent information asymmetry. We substantiated and worked a methodic

of comparative analysis of antibiotic using for example of 74 instructions on the drug of one INN, which are registered on the markets of Ukraine, EU countries and Japan. Ways to unify information in to improve patient awareness of the correct use of drugs, especially antibiotics, are substantiated and presented.

Aim – to conduct a comparative analysis of the patient leaflets for antibacterial medicines and determine the presence or absence of information asymmetry using the example of antibiotics of one INN that are registered on the Ukrainian market or they received as a humanitarian aid from Europe in wartime, in order to establish inconsistencies in the information structure and data in the information leaflets.

The objects were information leaflets for antibiotics: azithromycin, amoxiclav, amoxicillin, zinnate, cefazolin, cefatoxin. Methods were informational, comparative and content analysis. Methodology of information asymmetry analysis using the example of information leaflets for the medicine azithromycin from various manufacturers available on the market of Ukraine.

As a result, significant differences were established in 3 sections: «Indications», «Peculiarities of use», suspension preparation, etc. Significant differences were found in the information leaflets for prescribing azithromycin for skin infections, which requires immediate unification in the information leaflets of data for correct prescribing by a doctor using an electronic prescription and good use for a treatment course. It was established that in the for azithromycin from one manufacturer, which is on the market of Ukraine and EU countries, significant differences in information were found in 10 sections of the information leaflets, which requires the unification of information accordingly.

We have reasoned that the information leaflets should contain information that is important for the correct use of the medicine, in order to prevent potentially dangerous consequences that may arise from incorrect preparation or dosage. We grounded the information leaflets should include a section on the disposal of expired or unused medicines to harmonize with the information leaflets in the EU countries.

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



### РЕЗОЛЮЦІЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФОРУМУ «ФАРМА@ФОКУС НА ПАЦІЄНТА»

Відбувся Фармацевтичний форум «Фарма@Фокус на пацієнта».

За результатами роботи Форуму було прийнято резолюцію, яку було одностайно схвалено учасниками.

Фармацевтичний форум «Фарма@Фокус на пацієнта», що відбувся 26 квітня 2023 року у м. Києві, організовано Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (ДЕЦ МОЗ України) у співпраці з товариством з обмеженою відповідальністю «УкрКомЕкспо» за підтримки Міністерства охорони здоров'я України та участю партнерів: Асоціації виробників інноваційних ліків, Асоціації «Оператори ринку медичних виробів», Асоціації представників міжнародних фармацевтичних виробників України, юридичної фірми ОМП, з інформаційною підтримкою видань Щотижневик «Аптека» та «The Pharma Media».

Форум ставив за мету висвітлити актуальні питання у сфері реєстрації лікарських засобів; сучасні аспекти фармаконагляду; розвиток оцінки медичних технологій в Україні та визначити проблеми і виклики сьогодення у функціонуванні цих важливих компонентів галузі охорони здоров'я України, зокрема у фармацевтичному секторі.

Відкриваючи Фармацевтичний форум «Фарма@Фокус на пацієнта» до учасників із привітальними словами урочисто звернулися перший заступник Міністра охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Сергій Дубров та директор ДЕЦ МОЗ України, кандидат фармацевтичних наук, доцент Михайло Бабенко.

Відповідно до програми Форум складався з 3 сесій, кожна було присвячено окремій тематиці. Загальна кількість учасників Фармацевтичного форуму «Фарма@Фокус на пацієнта» – близько 200 осіб.

Серед спікерів та гостей – представники Міністерства охорони здоров'я України, виробники лікарських засобів, міжнародні партнери, фахівці медичної та фармацевтичної галузей, наукова спільнота, члени професійних асоціацій, громадських спілок.

Учасники Форуму мали змогу отримати цінну інформацію від провідних фахівців галузі, відповіді на найбільш актуальні запитання, долучитися до обговорення та дискусій, обмінятися думками.

Робота Форуму розпочалася з сесії, присвяченої актуальним питанням державної реєстрації, перереєстрації лікарських засобів. У фокусі уваги – доповіді фахівців ДЕЦ МОЗ України та Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками на такі теми:

- Сучасні вимоги до якості лікарських засобів – основні зміни в нормативно-правових актах, спрямовані на забезпечення якості лікарських засобів, зокрема рекомендації Настанови щодо елементних домішок Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для використання людиною (Guideline for Elemental Impurities Q3D(R2)). Концепція ICH Q3D(R2) полягає в оцінці потенційних ризиків, які становлять елементні домішки у складі лікарських засобів, та вимагає цілісного підходу з урахуванням усіх можливих джерел елементних домішок, належне впровадження яких може бути досягнуто шляхом використання відповід-

ного процесу, заснованого на оцінці ризику у поєднанні з наявними стандартами належної виробничої практики.

- Торгова назва лікарського засобу: критерії, що застосовуються при розгляді прийнятності запропонованих назв лікарських засобів.

- Види вакцин та їх розробка. Імунізація населення як один з економічно ефективних медико-санітарних заходів, спрямованих на збереження життя людей, зменшення інвалідизації, профілактику інфекційних захворювань.

- Біоеквівалентність. Сучасні реалії та перспективи у дослідженнях з біоеквівалентності в Україні та світі. Оцінка ситуації щодо біоеквівалентності, огляд останніх змін, які відбулись та очікуються у цій сфері. В Україні вимоги до проведення досліджень біоеквівалентності є аналогічними до європейських, а саме: основні визначення, підходи до проведення досліджень, їх оцінки, оформлення і представлення матеріалів реєстраційного досьє. Під час проведення експертизи фахівці ДЕЦ МОЗ України та заявники іноді стикаються з низкою проблем, пов'язаних із різними підходами до досліджень у регуляторних агенціях світу. На сьогодні проводиться гармонізація законодавчих актів із питань біоеквівалентності з метою розроблення єдиних настанов. Планується перегляд загальної настанови з біоеквівалентності, на сайті ІСН вже оприлюднено чернетку настанови. Виробникам, які планують дослідження біоеквівалентності, рекомендується звертати увагу на вимоги оновленої настанови, затвердити яку планують у 2024 році.

- Проект настанови стосовно врахування вимог належної виробничої практики власниками реєстраційних посвідчень. Настанова серед іншого визначає обов'язки власників реєстраційних посвідчень, пов'язані з належною виробничою практикою, розподіл відповідальності за функціональні характеристики лікарського засобу впродовж терміну його придатності, його безпеку, якість, ефективність, та покликана допомогти у роботі з виробниками лікарських засобів та іншими зацікавленими сторонами, щоб забезпечити відповідність розміщених на українському ринку ліків вимогам GMP та реєстраційному досьє.

У рамках програми Форуму окремою сесією було висвітлено сучасні аспекти та актуальні питання системи фармаконагляду в Україні – регуляторного механізму нагляду за безпекою лікарських засобів, основними об'єктами спостереження якої є побічні реакції та випадки відсутності ефективності лікарських засобів при їх медичному застосуванні. Фармаконагляд, один із важливих напрямів діяльності ДЕЦ МОЗ України, Всесвітня організація охорони здоров'я визначає як «наукову галузь та практичну діяльність, що пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням та профілактикою несприятливих негативних наслідків або будь-яких інших проблем, пов'язаних із лікарськими засобами» (ВООЗ, 2004).

Під час сесії спікери та присутні обговорили такі теми:

- Національна система звітності про побічні реакції лікарських засобів, система АІСФ із погляду медичної спільноти та заявників ЛЗ;

- Оновлення інформації з безпеки в інструкції для медичного застосування лікарських засобів, міжнародні джерела отримання такої інформації;

- Оновлення узагальнених даних про систему фармаконагляду заявників.

Під час цієї сесії Форуму також було представлено доповіді з відображенням викликів воєнного стану, зокрема на теми:

- Виклики воєнного стану в роботі регіональної служби.

Перед представниками Центру з питань фармаконагляду в адміністративно-територіальних одиницях, особливо зараз в умовах воєнного стану, продовжують стояти завдання щодо формування думки медичної громадськості про важливість

здійснення нагляду за безпекою медичного застосування лікарських засобів в Україні. Пріоритетом залишається безпека пацієнтів. Ліки, які застосовують у медичній практиці, мають бути безпечними та ефективними для споживачів.

- Аудит системи фармаконагляду заявника. Особливості проведення аудиту під час воєнного стану.

Зміна стратегії перевірок із планового аудиту на цільовий. Проведення аудитів системи фармаконагляду заявників у зв'язку зі введенням воєнного стану в Україні – це необхідність контролю щодо належного здійснення заявниками критичних процесів фармаконагляду та виконання всіх зобов'язань для гарантування безпеки пацієнтів.

Фахова панельна дискусія під час другої сесії на тему «Новий професійний стандарт «Професіонал з фармаконагляду»» за участю запрошених спікерів – досвідчених науковців-викладачів профільних дисциплін медичних та фармацевтичних вищих навчальних закладів України, представників керівників компаній – висококваліфікованих спеціалістів із регуляторних питань у сфері реєстрації лікарських засобів та фармаконагляду, та керівних експертів ДЕЦ МОЗ України, зробила обговорення інформативним і цікавим.

Під час дискусії учасники висвітлили питання щодо мети та ролі нового професійного стандарту «Професіонал з фармаконагляду», шляху підготовки нормативно-правового забезпечення, складових, місце та значення нової професії у системі охорони здоров'я.

За результатами кропіткої роботи зі залученням досвідчених спеціалістів, експертів галузі, підтримки МОЗ України, наказом Мінекономіки від 29. 12. 2022 р. № 5573 відповідні зміни внесено до Національного класифікатора професій у групі «Професіонали в галузі медицини». У березні цього року новий стандарт «Професіонал з фармаконагляду» затверджено наказом від 23. 03. 2023 р. № 01-23 ГО «Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України». У квітні відповідні зміни оприлюднено Національним агентством кваліфікацій.

Основна мета професійної діяльності – здійснювати фармаконагляд відповідно до визначених стандартів і законодавства України з метою безпечного застосування лікарських засобів, поліпшення лікування пацієнтів та їх безпеки, пов'язаної зі застосуванням лікарських засобів. Умови допуску до роботи за професією: наявність вищої освіти (магістр за відповідною спеціальністю галузі знань 22 «Охорона здоров'я»); наявність професійної кваліфікації лікар або лікар-стоматолог, або лікар-психолог, або лікар-педіатр, або фармацевт та професійної кваліфікації «Професіонал з фармаконагляду».

Цей Форум став першим відкритим офлайн заходом для ДЕЦ МОЗ України як співорганізатора під час повномасштабної військової агресії російської федерації. В Україні 2022 рік став роком, на початку якого у зв'язку зі запровадженням Указом Президента України від 24. 02. 2022 р. № 64/2022 воєнного стану всі учасники процесів у сфері реєстрації лікарських засобів, фармаконагляду, державної оцінки медичних технологій в Україні стикнулися з невизначеністю та низкою проблем, які було необхідно терміново вирішувати. ДЕЦ МОЗ України успішно забезпечив процес безперервної діяльності, налагодив робочі комунікації та зворотній зв'язок зі зацікавленими сторонами.

Застосування інструменту оцінки медичних технологій в Україні: виклики та нові можливості – третя і одна із важливих сесій, яка була представлена під час Фармацевтичного форуму «Фарма@Фокус на пацієнта».

У рамках сесії виступили досвідчені фахівці ДЕЦ МОЗ України, уповноваженого органу за здійснення державної оцінки медичних технологій, а також запрошені

доповідачі. Під час сесії піднімалися важливі питання застосування інструменту ОМТ в Україні: виклики та нові можливості.

Під час роботи Форуму Центром представлено ключові пацієнторієнтовані результати впровадження інструменту ОМТ на національному рівні відповідно до дорожньої карти; наголошено на основних нормативно-правових вимогах до подачі заявниками заяв і досьє для проведення експертизи з державної ОМТ з урахуванням кращих європейських практик; розкрито дані деяких міжнародних досліджень щодо перспектив застосування штучного інтелекту для ОМТ.

Активно обговорювалися питання застосування інструменту оцінки медичних технологій в Україні на госпітальному рівні. Зазначено, що ОМТ є інструментом раціонального використання ресурсів, тому важливим є поширення знань із цього питання серед медичних працівників. Під час доповідей було наголошено на тому, що ОМТ має розвиватися і поширюватись не лише на лікарські засоби, а й на медичні вироби та інші технології в галузі охорони здоров'я.

Безцінний внесок у розвиток фармацевтичної науки і підготовку кваліфікованих кадрів роблять представники наукової спільноти та закладів вищої освіти. Особливо важливим актуальним питанням на сьогодні є розвиток кадрового потенціалу ОМТ, підготовка експертів з оцінки медичних технологій, можливості освіти, шлях розвитку та перспективи професійного стандарту експертів з ОМТ в Україні.

На запрошення організаторів для більш широкого обговорення теми до сесії також долучилися представники фармацевтичних компаній та громадських організацій, які представили настрої ринку у доповідях «Перспективи досліджень з ОМТ як визначальний критерій інтересу користувачів» та «Держава та виробник – спільна площа для рішень на користь пацієнтів».

Міжнародними учасниками Форуму, представниками проєкту SAFEMed Агентства США з міжнародного розвитку (USAID), у доповіді «Що нам потрібно, щоб вивести ОМТ в Україні на новий рівень?» розкрито бачення щодо подальших рішень; наголошено на розробці та посиленні нормативної бази для розвитку ОМТ, поглибленні співпраці зі стейкхолдерами.

Форум «Фарма@Фокус на пацієнта» зазначив, що існує необхідність у проведенні подібних форумів у майбутньому, зокрема зі залученням міжнародних представників фармацевтичної та медичної спільноти, експертів світових регуляторних органів тощо для обміну досвідом, найкращими практиками, з метою організації спільної платформи для обговорення та вирішення актуальних національних регуляторних питань, пов'язаних із реєстрацією лікарських засобів, фармаконаглядом, оцінкою медичних технологій. У зв'язку з вищезазначеним, Форум пропонує:

1. Розробити план заходів для подальшої імплементації законодавства України в сфері охорони здоров'я відповідно до правової системи Європейського Союзу (acquis EC), виконувати міжнародно-правові зобов'язання України у сфері європейської інтеграції.

2. Сприяти та брати активну участь в оновленні нормативно-правової бази у сфері державної реєстрації, фармаконагляду лікарських засобів та розробки медико-технологічних документів з урахуванням світових вимог, настанов, рекомендацій та оновлених норм Закону України «Про лікарські засоби».

3. Продовжувати сприяти обізнаності медичних, фармацевтичних працівників та пацієнтів із питань важливості повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів.

4. Забезпечити імплементацію гармонізованих керівництв ІСН щодо доказу біоеквівалентності, які дадуть можливість заявникам використовувати єдині підходи до доказу біоеквівалентності в світі.

5. Продовжувати надавати заявникам інформаційну та консультативну підтримку для забезпечення високого рівня підготовки матеріалів реєстраційного досьє, планування досліджень з біоеквівалентності.

6. Розвивати в Україні оцінку медичних технологій, враховуючи світовий досвід. Підтримувати ефективну взаємодію з зацікавленими сторонами в системі ОМТ.

7. Підтримувати впровадження госпітальної оцінки медичних технологій.

8. Розвивати ОМТ для інших медичних технологій.

9. Вдосконалювати процеси оцінки та прийняття рішень, створювати настанови з оцінки медичних технологій.

10. Брати участь у процесах розвитку освітніх технологій та методології підготовки фахівців в системі оцінки медичних технологій.

11. Підтримувати рішення в сфері системи охорони здоров'я, що ґрунтуються на результатах, орієнтованих на пацієнта.

12. Опублікувати резолюцію Форуму у виданнях: «Фармакологія та лікарська токсикологія», «Фармацевтичний журнал», «Український медичний часопис», «The Pharma Media», Щотижневик «Аптека» та інших спеціалізованих виданнях, а також розмістити її на офіційному вебсайті ДЕЦ МОЗ України.

## УТОЧНЕННЯ

---

У № 1 «Фармацевтичного журналу» за 2023 рік,  
на сторінці 64 треба читати  
Прийнято до друку 20 лютого 2023 р.

**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, англійська.

**Електронну версію** наведено на сайті журналу <https://pharmj.org.ua> і сайті НБУ ім. В. І. Вернадського.

Видання Farmatsevychnyi zhurnal включено до реферативних і наукометричних баз даних: worldcat.org (із 1930 р.), elibrary.ru (із 1973 р.), Google Академія (із 2011 р.), DOAJ (із 2015 р.), НБУ ім. В. І. Вернадського (із 2011 р.).

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

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

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

З питання надходження коштів звертатися до редакції.

Фармацевтичний журнал № 2, березень–квітень, Том 78, 2023. Науково-практичний рецензований журнал. Виходить шість разів на рік. Заснований у 1928 р. Видавець ДП «Державний експертний центр МОЗ України». 03057, м. Київ, вул. Антона Цедіка, 14.

---

Головний редактор В. В. Трохимчук.

Редактор (відповідальний секретар) І. О. Власенко.

Технічний редактор Т. А. Тромса.

Верстка О. П. Щербина.

Коректор Л. П. Бабенко.

---

Здано до набору 24.04.2023 р. Підписано до друку 26.04.2023 р.

Формат 70x108 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.

Папір офсетний. Друк офсетний. Ум. друк. арк. 7,06. Обл. вид. арк. 6,32.

Ум. фарбо-відб. 13.0.

Наклад 100. Зам. № 301185

Друк ТОВ «Видавництво Ліра-К». 03142, м. Київ, вул. В. Стуса, 22/1,

тел.: (050) 462-95-48, (067) 820-84-77, сайт: [lira-k.com.ua](http://lira-k.com.ua),

редакція: [zv\\_lira@ukr.net](mailto:zv_lira@ukr.net). Свідоцтво № 3981, серія ДК.

---

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

Тел./факс (044) 202-17-00 (внутрішній 1343).

E-mail: [pharmjournal@dec.gov.ua](mailto:pharmjournal@dec.gov.ua)

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

