

ISSN 2414-9195

# ФАРМАКОМ

науково-практичний журнал

## ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

- наука

- технологія

- якість

- стандартизація

3  
2019

## Редакційна колегія

**Головний редактор** — Леонтєв Д. А., д. фарм. н.

**Заступник  
головного редактора** — Воловик Н. В., к. фарм. н.

**Члени редакційної колегії:** Алмакаєва Л. Г., д. фарм. н. (Харків)  
Андронаті С. А., академік НАН України, д. х. н., професор (Одеса)  
Асмолова Н. М., к. фарм. н., ст. наук. співроб. (Київ)  
Блажеевський М. Є., д. х. н., професор (Харків)  
Борщевська М. І., д. фарм. н., професор (Київ)  
Бунятян Н. Д., д. фарм. н. (Москва, Росія)  
Васюк С. О., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)  
Вовк О. Г., к. б. н., доцент (Харків)  
Георгієвський Г. В., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)  
Годовальников Г. В., д. фарм. н., професор (Мінськ, Білорусь)  
Гризодуб О. І., д. х. н., професор (Харків)  
Гудзенко О. П., д. фарм. н., професор (Рубіжне)  
Джалілов Х. К., д. фарм. н., професор (Ташкент, Узбекистан)  
Дмитрієва М. В., к. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)  
Загорій В. А., д. фарм. н., професор (Київ)  
Зінченко О. А., к. фарм. н., ст. наук. співр. (Харків)  
Казарінов М. О., д. фарм. н., професор (Харків)  
Каленюк Т. Г., д. фарм. н., професор (Львів)  
Керимов Ю. Б., д. фарм. н., професор (Баку, Азербайджан)  
Коваленко С. І., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)  
Котов А. Г., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)  
Кошовий О. М., д. фарм. н., доцент (Харків)  
Кресюн В. Й., д. мед. н., професор (Одеса)  
Леонтєв Д. А., д. фарм. н., ст. наук. співроб. (Харків)  
Литвиненко В. І., д. х. н., професор (Харків)  
Ляпунов М. О., д. фарм. н., професор (Харків)  
Мазур І. А., д. фарм. н., професор (Запоріжжя)  
Маслова Н. Ф., д. б. н., професор (Харків)  
Миронов О. М., д. мед. н., професор (Москва, Росія)  
Немченко А. С., д. фарм. н., професор (Харків)  
Оганесян Е. Т., д. фарм. н., професор (П'ятигорськ, Росія)  
Печасв В. К. (Київ)  
Півень О. П., д. фарм. н. (Харків)  
Тулєгенова А. У., д. фарм. н., професор (Астана, Казахстан)  
Чайка Л. О., к. мед. н., ст. наук. співроб. (Харків)  
Шаповалов В. В., д. фарм. н., професор (Харків)  
Шаповалова В. О., д. фарм. н., професор (Харків)

- Науково-практичний журнал ФАРМАКОМ видається із серпня 1992 року. Свідоцтво про реєстрацію КВ № 21361-11161ПР від 09.06.2015.
  - Засновники: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», м. Харків, Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Запорізький державний медичний університет.
  - Передплата — редакційна (розсилання рекомендованими листами).
  - Матеріали публікуються українською та російською мовами (залежно від мови оригіналу).
  - Журнал включено до переліку видань, в яких можуть публікуватись основні результати дисертаційних робіт. (Постанова президії ВАК України від 10.02.2010 № 221; Наказ МОН України від 11.07.2016 № 820)
- Адреса редакції: ФАРМАКОМ, ДП «Фармакопейний центр», вул. Астрономічна, 33, Харків, 61085, тел./факс (057) 719-06-02. E-mail: [pharmacomeditor@gmail.com](mailto:pharmacomeditor@gmail.com).
  - <http://farmacomua.narod.ru>, <http://sphu.org> (сайт Фармакопейного центру).
  - Повне або часткове передрукування матеріалів журналу можливе тільки за письмовим дозволом редакції.



---

## Зміст

### Міжнародні конгреси, семінари, виставки

*Воловик Н. В.*

Міжнародна конференція  
«EDQM & Європейська Фармакопея: сучасна наука для ліків майбутнього» ..... 3

### Фітохімічні дослідження

*Вовк О. Г., Котов А. Г., Котова Е. Е., Соколова О. О.*

Фармакопейна ідентифікація та діагностика методом  
мікроскопії лікарської рослинної сировини: листя ..... 6

### Фармакологічні дослідження

*Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Літвінова О. В.*

Дослідження фармакологічних властивостей рослинного препарату «Адено-Ritz» ..... 26

### Мікробіологічні дослідження

*Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В.,*

*Рибалко С. А., Старосила Д. Б., Валова К. Г.*

*In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації  
пара-амінобензойної кислоти й  $\epsilon$ -амінокапронової кислоти ..... 35

### Фармако-економічні і маркетингові дослідження

*Костюк І. А., Гала А. О.*

Аналіз стану інформаційного забезпечення відпуску  
лікарських засобів хворим на бронхіальну астму ..... 40

### Організація діяльності фармацевтичних підприємств

*Підпружников Ю. В.*

Огляд й аналіз нових перспективних вимог GMP  
до виробництва стерильних лікарських засобів ..... 48

### Дискусійний форум

*Соловйов О. С.*

Перспективи впливу аптечного саморегулювання на діяльність аптечних мереж ..... 63

### ПОСТРЕЛІЗ

X ювілейної Міжнародної виставки обладнання  
та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATechExpo ..... 69

- 
- Рецензенти: д. фарм. н., проф. Гонтова Т. М.; к. фарм. н. Жемерова К. Г.; д. ю. н., професор Пашков В. М.; д. фарм. н., проф. Посилкіна О. В.; д. фарм. н. Сур С. В.; к. фарм. н. Тимченко О. В.
  - Випуск підготували: Воловик Н. В., Саматов Р. С., Боярська В. О., Лук'янова І. С., Лук'янова О. С.
  - Підписано до друку 23.09.19. Тираж 500 прим.

---

## Содержание

### Международные конгрессы, семинары, выставки

*Воловик Н. В.*

Международная конференция

«EDQM & Европейская Фармакопея: современная наука для лекарств будущего» ..... 3

### Фитохимические исследования

*Вовк А. Г., Котов А. Г., Котова Э. Э., Соколова О. А.*

Фармакопейная идентификация и диагностика методом

микроскопии лекарственного растительного сырья: листья..... 6

### Фармакологические исследования

*Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Литвинова Е. В.*

Исследование фармакологических свойств

растительного препарата «Адено-Ritz» ..... 26

### Микробиологические исследования

*Нефедова Л. В., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В.,*

*Рыбалко С. Л., Старосила Д. Б., Валовая К. Г.*

*In vitro* изучение противогриппозной активности комбинации

пара-аминобензойной кислоты и  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты..... 35

### Фармако-экономические и маркетинговые исследования

*Костюк И. А., Гала Л. А.*

Анализ информационного обеспечения отпуска

лекарственных средств больным бронхиальной астмой..... 40

### Организация деятельности фармацевтических предприятий

*Подпружников Ю. В.*

Обзор и анализ новых перспективных требований GMP

к производству стерильных лекарственных средств ..... 48

### Дискуссионный форум

*Соловьев А. С.*

Перспективы влияния аптечного

саморегулирования на деятельность аптечных сетей..... 63

### ПОСТРЕЛИЗ

X юбилейной Международной выставки оборудования

и технологий для фармацевтической промышленности PHARMAtechExpo ..... 69

---

**Міжнародні конгреси, семінари, виставки**

---

Воловик Н. В.

**Міжнародна конференція «EDQM & Європейська Фармакопея: сучасна наука для ліків майбутнього»**

З 19 по 20 червня 2019 року в Страсбурзі, Франція, з нагоди публікації 10-го видання Європейської Фармакопеї та 25-ї річниці Європейської мережі офіційних лабораторій контролю якості лікарських засобів (OMCL) і Процедури сертифікації відповідності фармацевтичних субстанцій вимогам Європейської Фармакопеї (СЕР) проходила Міжнародна конференція «EDQM & Європейська Фармакопея: сучасна наука для ліків майбутнього». Захід був організований Міжнародною конференцією Європейського директорату з якості лікарських засобів (EDQM) під патронатом французького головування в Раді Європи.

Участь у заході взяли понад 300 учасників із 47 країн світу. Учасники мали змогу взяти участь у пленарних засіданнях, двох із семи запропонованих інтерактивних семінарах (на вибір), стендовій сесії. Семінари були організовані за такими напрямками: «Домішки», «Загальні методи», «Монографії на готові лікарські засоби», «Біотерапевтичні активні фармацевтичні інгредієнти та препарати», «Мережа OMCL», «Скорочення, вдосконалення і заміщення тестів на тваринах та лікарські засоби сучасної терапії», «Сертифікація». На стендовій сесії вчені мали можливість представити й обговорити результати власних досліджень. Дві найкращі стендові доповіді, на думку наукової комісії, отримали нагороди.

Від ДП «Фармакопейний центр» у роботі конференції взяли участь Марина Дмитрієва, учений секретар, завідувачка сектора розробки та впровадження Програми професійного тестування, к. фарм. н., ст. н. с., і Денис Леонт'єв, завідувач сектора інструментальних методів аналізу.

На стендовій сесії були представлені три наукові доповіді за участю співробітників ДП «Фармакопейний центр».

Марина Дмитрієва представила стендову доповідь «Досвід в оцінюванні якості виконання фармакопейних методик у межах Програми професійного тестування» (автори: Дмитрієва М. В., Гризодуб О. І., Леонт'єв Д. А.). У доповіді підкреслено, що для фармацевтичного сектора надзвичайно важливим є не тільки результат аналізу, а й легітимність його отри-

мання, а саме — відповідність фармакопейним вимогам. ДП «Фармакопейний центр» пропонує унікальну програму професійного тестування лабораторій, яка оцінює учасників й одночасно забезпечує зворотний зв'язок із Державною Фармакопеею України (ДФУ). У доповіді показано, що такий підхід ДФУ дозволяє ефективно виявляти як проблеми лабораторій, що виникають під час виконання аналізу, так і проблеми недостатньої стандартизації фармакопейних методик.

Денис Леонт'єв представив стендову доповідь «Використання другої похідної спектрів для ідентифікації барвника "Сонячний Захід" у лікарських засобах» (автори: Леонт'єв Д. Д., Гризодуб О. І., Котов А. Г., Леонт'єв Д. А., Воловик Н. В.). Доповідь стосувалась проблем під час виконання тесту на роздільну здатність для похідних спектрів за загальним текстом 2.2.25 Європейської Фармакопеї. Для проходження тесту автори пропонують внести рекомендації до кваліфікації спектрофотометра в національну частину загального тексту 2.2.25 Державної Фармакопеї України. Актуальність проблеми коректного застосування загального тексту 2.2.25 підтверджує той факт, що Європейська Фармакопея повністю переробляє загальний текст 2.2.25, який планує увести до 10-го видання.

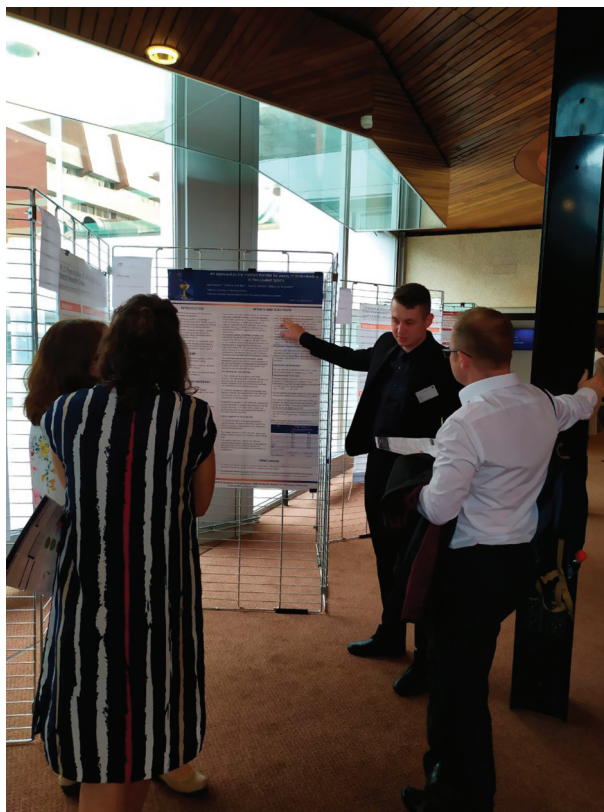
Василь Петрус, інженер дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», аспірант кафедри фармацевтичної хімії Національної фармацевтичної академії (НФаУ) (науковий керівник дисертації — д. фарм. н. Леонт'єв Д. А.), представив на конференції стендову доповідь «Підхід до трансферу аналітичної методики кількісного визначення дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою» (автори: Петрус В. В. і співробітники ДП «Фармакопейний центр» Леонт'єв Д. А., Воловик Н. В., Гризодуб О. І.). Тема доповіді викликала значний інтерес з боку представників регуляторних органів Великої Британії, а також представників фармацевтичних компаній. Зокрема, відбулась жвава дискусія зі старшим директором компанії Pfizer Dr Graham Cook і керівником аналітичної наукової інспекції MHRA Dr Stephen Young, під час якої авторів доповіді запрошено взяти



Учений секретар, завідувачка сектора розробки та впровадження Програми професійного тестування ДП «Фармакопейний центр», к. фарм. н., ст. н. с. Марина Дмитрієва (фото: Д. Д. Леонтєв)



Завідувач сектора інструментальних методів аналізу ДП «Фармакопейний центр» Денис Леонтєв (фото: В. В. Петрус)



Доповідь інженера дослідно-впроваджувальної лабораторії ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», аспіранта кафедри фармацевтичної хімії НФаУ Василя Петруса (фото: Д. Д. Леонтьєв)

участь в оцінюванні проєкту MHRA «Застосування концепцій AqBd до фармакопейних стандартів для лікарських засобів» і висловити позицію ДФУ щодо порушеного питання.

Метою проєкту MHRA з AqBd є розробка нового формату для монографій Британської Фармакопеї на готові лікарські засоби, в якому була би наявна інформація щодо максимально допустимої невизначеності для результатів кількісного визначення та інформація, яка є суттєвою для коректного трансферу (верифікації) методики. У проєкті беруть участь представники Фармакопеї Британії, Licensing Division і GMDP Інспекторат у співпраці з експертами від промисловості. Участь ДФУ в цьому проєкті відкриває можливості для знайомства світової спільноти з метрологічними підходами, які розвиває ДФУ, а у перспективі — для гармонізації підходів ДФУ на міжнародному рівні.

На підсумковому засіданні представники EDQM і Європейської Фармакопеї висловили зацікавленість у співпраці з міжнародною спільнотою та підкреслили важливість зворотного зв'язку, який вони отримали під час конференції, для подальшого формування майбутніх пріоритетів для роботи EDQM і Європейської Фармакопеї. Представники галузі закликали гармонізувати фармакопеї з питань, що становлять спільний інтерес насамперед у галузі монографій на готові лікарські засоби й біотерапевтичні препарати. Відгуки й рекомендації, зібрані на заході, будуть обговорені на майбутній сесії Європейської Фармакопеї, яка відбудеться в листопаді 2019 року, що, на думку організаторів заходу, допоможе визначити пріоритети на наступні три роки.

*(Під час підготовки інформаційного повідомлення використано матеріали з веб-сайтів Європейської Фармакопеї та ДП «Фармакопейний центр» — [www.edqm.eu](http://www.edqm.eu) й [www.sphu.org](http://www.sphu.org) відповідно.)*

## Фітохімічні дослідження

УДК 615.11 : 615.322

Вовк О. Г., Котов А. Г., Котова Е. Е., Соколова О. О.

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна

### Фармакопейна ідентифікація та діагностика методом мікроскопії лікарської рослинної сировини: листя

Показано доцільність загальних підходів до ідентифікації та стандартизації лікарської рослинної сировини (ЛРС). Проаналізовано тексти розділів «Визначення» та «Ідентифікація В» 38 монографій на ЛРС листя, введених у Державну Фармакопею України (ДФУ). Серед них 30 — це адаптований переклад монографій Європейської Фармакопеї (Ph. Eur.), інші 8 монографій є оригінальними національними. У результаті порівняльного аналізу текстів розділу «Ідентифікація В» у монографіях на ЛРС листя встановлено перелік мікроструктур, характерних для кожної ЛРС, та з'ясовано їх діагностичну значимість. За вимогами Ph. Eur. та ДФУ діагностичне значення мають такі мікроскопічні структури та їх ознаки: будова клітин епідерми (форма клітин, ступінь та характер звивистості, потовщення та пористості оболонок), наявність, товщина та характер складчатості кутикули, наявність тканин корка, розташування продихів та тип продихового апарату, будова екзогенних структур (тип та розміри волосків, форма та кількість клітин, характер кутикули, наявність розетки навколо волоска), будова клітин внутрішніх тканин (наявність гіподерми, тип мезофілу та порядок розташування клітин палисадної та губчастої паренхіми, будова провідних та механічних тканин), наявність та будова внутрішніх секреторних структур (залоз, каналів, олієвмісних клітин), тип, розміри, форма та характер розташування кристалічних включень (призматичних кристалів, друз, голкоподібних кристалів, сферокристалів, рафід, стилоїдів, мікросфеноїдальних кристалів кальцію оксалату, гранульованих мас кальцію карбонату). За результатами проведеного аналізу показана необхідність розробки загальних вимог до алгоритму ідентифікації та стандартизації ЛРС мікроскопічними методами.

*Ключові слова:* фармакопейна діагностика, ідентифікація, стандартизація, мікроскопія, лікарська рослинна сировина, листя.

UDC 615.11 : 615.322

*Summary*

Vovk O. G., Kotov A. G., Kotova E. E., Sokolova O. O.

Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, Kharkiv, Ukraine

#### Pharmacopoeial identification and diagnostics of the leaf herbal drugs by the microscopy method

The expediency of general approaches to the identification and standardization of herbal drugs is shown. The texts of the sections «Definition» and «Identification B» of thirty-eight monographs on leaf herbal drugs were analyzed, thirty of which are adapted translations of those of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and eight are national monographs of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). As a result of a comparative analysis of the texts given in the «Identification B» section of the monographs on leaf herbal drugs, a list of microstructures characteristic to each type of herbal drug was established and their diagnostic significance was determined. According to the requirements of Ph. Eur. and SPhU, the following microscopic structures and characteristics are of diagnostic importance: the epidermal cell structure (the cell shape, the degree and type of tortuosity, the thickening and porosity of the membranes); the presence of the cuticle and its thickness and type of striations; the presence of cork tissues; the location and type of stoma; the anatomy of exogenous structures (the type and size of trichomes, the shape and number of cells, the cuticle nature, the presence of a rosette around the hair); the structure of the cells of internal tissues (the presence of the hypodermis, the type of the mesophyll and the arrangement of cells in the palisade and spongy parenchyma, the structure of conductive and mechanical tissues); the presence and anatomy of the internal secretory structures (glands, channels, oil-containing cells); the type, size, shape and character of the arrangement of crystalline inclusions (prismatic crystals, druses, needle-shaped crystals, spherical crystals, raphides, styloids, microsphenoidal crystals of calcium oxalate, granular masses of calcium carbonate). The results of the conducted analysis have shown the necessity to develop general requirements for the algorithm for identification and standardization of herbal drugs by microscopic methods.

*Keywords:* pharmacopoeial diagnostics, identification, standardization, microscopy, herbal drugs, leaves.

УДК 615.11 : 615.322

*Резюме*

Вовк А. Г., Котов А. Г., Котова Э. Э., Соколова О. А.

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств», Харьков, Украина

#### Фармакопейная идентификация и диагностика методом микроскопии лекарственного растительного сырья: листья

Показана целесообразность общих подходов к идентификации и стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС). Проанализированы тексты разделов «Определение» и «Идентификация В» 38 монографий на ЛРС листя, введенных в Государственную Фармакопею Украины (ГФУ), из которых 30 — адаптированный перевод монографий Европейской Фармакопеи (Ph. Eur.) и 8 национальных монографий. В результате сравнительного анализа текстов раздела «Идентификация В» в монографиях на ЛРС листя установлен перечень микроструктур, характерных для этого вида сырья, и выяснена их диагностическая значимость. По требованиям Ph. Eur. и ГФУ диагностическое значение имеют такие микроскопические структуры и их признаки: строение клеток эпидермиса (форма клеток, степень и характер извилистости, утолщения и пористости оболочек), наличие, толщина и характер складчатости кутикулы, наличие тканей проб-



ки, расположение устьиц и тип устьичного аппарата, строение экзогенных структур (тип и размеры волосков, форма и количество клеток, характер кутикулы, наличие розетки вокруг волоска), строение клеток внутренних тканей (наличие гиподермы, тип мезофила и порядок расположения клеток палисадной и губчатой паренхимы, строение проводящих и механических тканей), наличие и строение внутренних секреторных структур (желез, каналов, маслосодержащих клеток), тип, размеры, форма и характер расположения кристаллических включений (призматических кристаллов, друз, иглообразных кристаллов, сферокристаллов, рафид, стилоидов, микросфероидальных кристаллов кальция оксалата, гранулированных масс кальция карбоната). По результатам проведенного анализа показана необходимость разработки общих требований к алгоритму идентификации и стандартизации ЛРС микроскопическими методами.

**Ключевые слова:** фармакопейная диагностика, идентификация, стандартизация, микроскопия, лекарственное растительное сырье, листья.

Лікарська рослинна сировина (ЛРС), що застосовується в медичній практиці, має відповідати всім сучасним вимогам безпеки для людини і бути ефективною для лікування захворювань, тобто відповідати стандартам якості. В Україні проводиться робота з гармонізації вітчизняних стандартів якості, що мають національні відмінності, зі стандартами, прийнятими в міжнародній практиці. ДФУ є документом, в якому зведені вимоги щодо стандартизації ЛРС. Згідно з цими вимогами фармацевтичним підприємствам необхідно здійснювати ідентифікацію та стандартизацію ЛРС, яка надходить на виробництво, за принципами та правилами належної виробничої практики (GMP). Одними з найважливіших методів ідентифікації та стандартизації ЛРС є мікроскопічні методи, які дозволяють виявити анатомічні діагностичні структури та їх ознаки як у цілої сировини, так і в порошок. Тому в ДФУ мають бути введені загальні вимоги до алгоритму ідентифікації та стандартизації ЛРС мікроскопічними методами, які будуть містити перелік діагностичних мікроскопічних структур та їх ознаки.

**Мета дослідження** — порівняльний аналіз текстів розділів «Визначення» та «Ідентифікація В» монографій Ph. Eur. на ЛРС листя, введених до ДФУ, а також національних монографій ДФУ, встановлення переліку мікроструктур, характерних для кожної ЛРС, та з'ясування їх діагностичної значимості.

#### Матеріали та методи

Матеріалом нашого дослідження були тексти розділів «Визначення» та мікроскопічного аналізу сировини з розділів «Ідентифікація В» 30 монографій Ph. Eur. та 8 національних монографій ДФУ на ЛРС, в якій сировиною є листя [1 – 5].

Монографії Ph. Eur.: Алтеї листя, Артишоку листя, Беладонни листя, Берези листя, Бобівника трилистого листя, Болдо листя, Гамамелісу листя, Гінкго листя, Гірчака красильного листя, Дурману листя, Евкالیпта листя, Зелений чай, Калачиків листя, Касії листя, Кропиви листя, Лимонної вербени листя, М'яти перцевої листя, Маслини листя, Мате листя, Меліси листя,

Мучниці листя, Наперстянки листя, Нирковий чай, Плюща звичайного листя, Подорожник ланцетолістий, Розмарину листя, Смородини чорної листя, Шавлії трилопатевої листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Ясена листя.

Національні монографії ДФУ: Евкالیпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Конвалії листя<sup>N</sup>, Ліщини листя<sup>N</sup>, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>, Подорожника великого листя<sup>N</sup>, Чорниці листя<sup>N</sup>, Шавлії лікарської листя<sup>N</sup>.

#### Результати досліджень та їх обговорення

У результаті аналізу текстів розділів «Визначення» та «Ідентифікація В» 38 монографій на ЛРС листя виявлено, що вимоги цих монографій поширюються тільки на висушену ЛРС. У розділі «Визначення» розглянутих монографій зазначено, що ЛРС листя має бути в таких станах:

- *whole leaf* — ціле листя (Розмарину листя);
- *whole or fragmented leaf* — ціле або фрагментоване листя (Бобівника трилистого листя, Берези листя, Болдо листя, Гінкго листя, Гірчака красильного листя, Калачиків листя, Лимонної вербени листя, Мучниці листя, Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>, Подорожника ланцетолістий, Подорожника великого листя<sup>N</sup>);
- *whole or cut leaf* — ціле або різане листя: Алтеї листя, Артишоку листя, Гамамелісу листя, Евкالیпта листя, Евкالیпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Кропиви листя, Ліщини листя<sup>N</sup>, Мате листя, М'яти перцевої листя, Плюща звичайного листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії трилопатевої листя;
- *ціла, ламана або різана сировина*: Конвалії листя<sup>N</sup>;
- *висушена, потім обмолочена сировина*: Шавлії листя<sup>N</sup>.

Серед досліджених є монографії, де не зосереджена увага на стані сировини:

- *dried leaf* — висушене листя (Беладонни листя, Дурману листя, Зелений чай, Касії листя, Маслини листя, Меліси листя, Наперстянки листя, Розмарину листя, Смородини чорної листя, Ясена листя).

У деяких монографіях наведені специфічні особливості заготівлі деякої ЛРС: мате листя швидко стабілізують коротким нагріванням, потім висушують; зелений чай — висушують молоді неферментовані листки.

Монографії «Беладонни листя» та «Дурману листя» передбачають наявність квітучих, зрідка плодоносних верхівок рослин, монографії «Нирковий чай» та «Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя»<sup>N</sup> — цілих або фрагментованих верхівок стебел, «Подорожник ланцетолистий» — квітконосних стрілок.

Фармакопейна ідентифікація ЛРС листя у досліджених монографіях містить опис характерних ознак покривних, паренхімних, провідних і механічних тканин, а також видільних (секреторних) структур і клітинних кристалічних включень — кінцевих продуктів обміну речовин і супроводжує цей текст відповідними аналітичними рисунками. Результати деталь-

ного аналізу текстів і рисунків діагностичних мікроскопічних структур, наведених у розділі «Ідентифікація В» досліджених монографій, представлено в Таблиці.

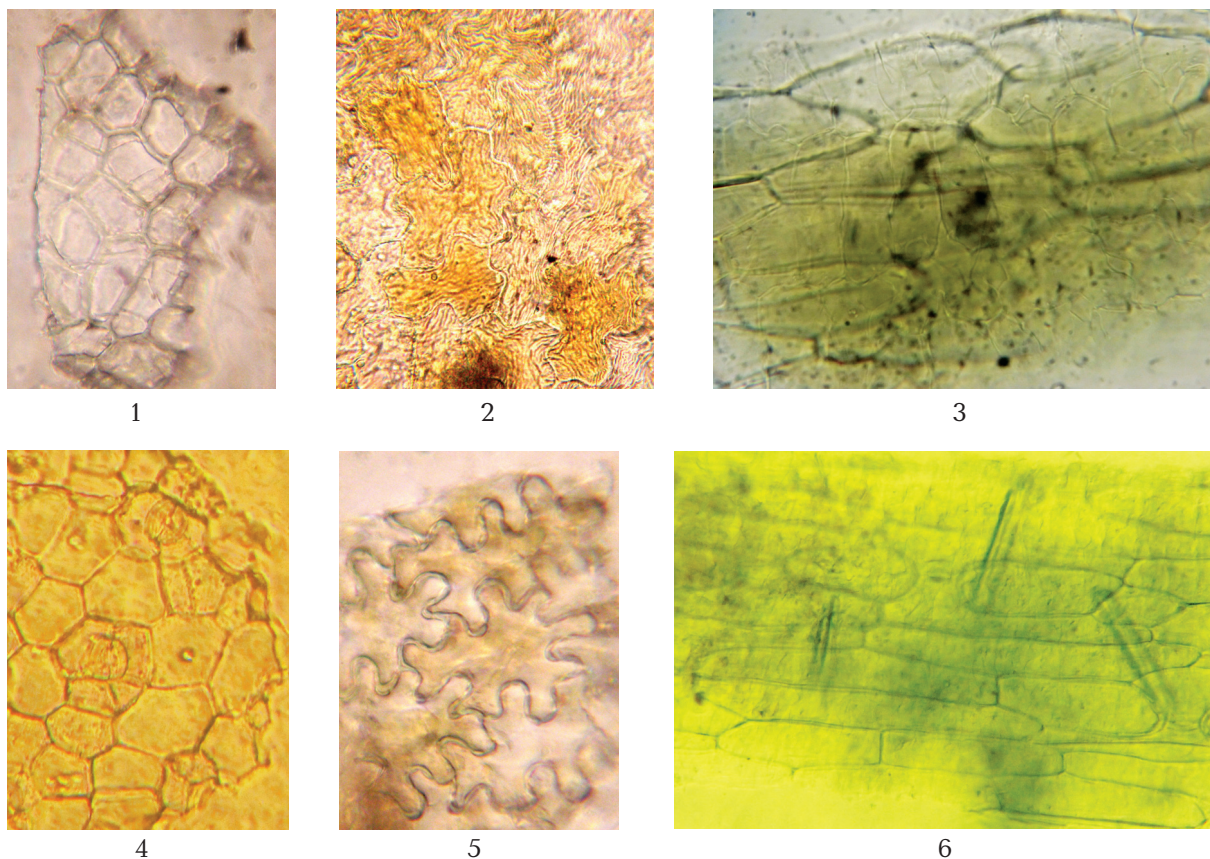
#### Покривні тканини

Ідентифікацію та діагностику ЛРС листя значною мірою визначають характерні особливості будови епідерми — первинної покривної тканини (Рис. 1).

Верхня епідерма часто складається з клітин, вкритих складчастою кутикулою (Гірчака красильного листя, Мате листя, М'яти перцевої листя, Ясена листя), гладенькою кутикулою (Беладонни листя, Дурману листя, Наперстянки листя) або гладенькою товстою кутикулою (Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Розмарину листя).

Верхня епідерма складається з: — багатокутних прямих клітин або з клітин із дещо звивистими оболонками (Алтеї

Рисунок 1



#### Особливості будови епідерми листків

Верхня (адаксіальна) епідерма: 1 — багатокутні клітини з прямими потовщеними оболонками (Мучниці листя), 2 — клітини зі звивистими оболонками та складчастою кутикулою (Белладонни листя), 3 — видовжені товстостінні клітини, розташовані паралельно, скрізь які просвічуються ряди «лежачої» палисадної паренхіми (Конвалії листя);

Нижня (абаксіальна) епідерма: 4 — багатокутні клітини з прямими оболонками (Касії листя), 5 — клітини зі звивистими оболонками (Шавлії листя), 6 — видовжені товстостінні клітини, розташовані паралельно, скрізь які просвічуються стилоїди кальцію оксалату (Конвалії листя).

Таблиця

Фармакопейна мікроскопічна ідентифікація та діагностика лікарської рослинної сировини (листя)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
<i>Покривні тканини</i>			
<i>Верхня (адаксіальна) епідерма</i>			
1	Fragments of the upper (adaxial) epidermis of the lamina (in surface view) is composed of polygonal cells	Фрагменти верхньої (адаксіальної) епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних клітин	Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Лимонної вербени листя, Подорожника великого листя <sup>N</sup> , Шавлії листя <sup>N</sup>
2	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view) is composed of polygonal (polyhedral) cells with thin wavy anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних клітин із тонкими звивистими оболонками	Бобівника трилистого листя
3	—	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних, децю звивистостінних основних клітин	Шавлії листя <sup>N</sup>
4	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view) is composed of polygonal (polyhedral) straight-walled cells with slightly thickened anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних прямих клітин з децю потовщеними оболонками	Алтеї листя, Берези листя, Зелений чай
5	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view), is composed of polygonal (polyhedral) straight-walled cells with slightly thickened anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних клітин із прямими та децю потовщеними оболонками (Рис. 1.1)	Болдо листя, Евкалипта листя, Евкалипта прутовидного листя <sup>N</sup> , Маслини листя, Мучниці листя
6	Fragments of the upper epidermis (in surface view) is composed of cells with thickened, beaded and pitted anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із чоткоподібно потовщеними, пористими оболонками	Наперстянки листя, Розмарину листя, Шавлії трилопатевої листя
7	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view) is composed of cells with straight or slightly (rather, more or less) wavy (sinuous) anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з клітин із прямими або децю (більш-менш) звивистими оболонками	Артишоку листя, Гірчака красильного листя, Калачиків листя, Наперстянки листя
8	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view) is composed of cells with slightly (rather) wavy (sinuous) anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з клітин із децю звивистими оболонками	Дурману листя, Кропиви листя, Плюща звичайного листя, Смородини чорної листя, Чорниці листя <sup>N</sup>
9	Fragments of the upper epidermis of the lamina (in surface view) is composed of cells with wavy (sinuous) anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з клітин зі звивистими оболонками (Рис. 1.2)	Беладонни листя, Гамамелісу листя, М'яти перцевої листя, Меліси листя, Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя <sup>N</sup>
10	Irregularly-shaped fragments, with the upper epidermis (in surface view), consisting of elongated cells with irregularly wavy walls	Неправильної форми фрагменти пластинки з верхньою епідермою (вигляд із поверхні) з виговжених клітин із нерівномірно-звивистими оболонками	Гінкго листя
11	Fragments of the upper epidermis (in surface view), showing cells with thickened, rather sinuous, finely pitted anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із товстими, децю звивистими, тонкопористими оболонками	Плюща звичайного листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
12	Fragments of the upper epidermis of the lamina, in surface view, is composed of cells with pitted (pitting) anticlinal walls	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з клітин із <i>пористими оболонками</i>	Мучниці листя, Шавлія лікарська
13	Fragments of epidermis covered by a striated (or fine striated, or irregularly striated) cuticle (in surface view)	Фрагменти епідерми вкриті <i>складчастою (тонкоскладчастою або нерівномірно-складчастою) кутикулою</i> (вигляд із поверхні)	Гірчака красильного листя, Мате листя, Ясена листя
14	Fragments of the upper epidermis (in surface view) having cells with cuticle striated over the veins	Фрагменти верхньої епідерми (вигляд із поверхні) з <i>клітин зі складчастою кутикулою над жилками</i>	М'яти перцевої листя
15	Fragments of the upper epidermis (in surface view) having cells with radiating striations of cuticle over the subsidiary cells of stomata	Фрагменти верхньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з <i>радіальною смугастістю над побічними клітинами продишних апаратів</i>	Бобівника трилистого листя
16	Fragments of epidermis covered by a thick smooth cuticle (in surface view, transverse section)	Фрагменти епідерми вкриті <i>товстою гладенькою кутикулою</i> (вигляд із поверхні, поперечний зріз)	Беладонни листя, Дурману листя, Евкالیпта листя, Евкالیпта прутовидного листя <sup>N</sup> , Маслини листя, Мучниці листя, Наперстянки листя, Розмарину листя
17	Fragments of the upper epidermis (in surface view), is composed of cells accompanied by underlying palisade parenchyma	Фрагменти верхньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із <i>прилеглою палисадною паренхімою</i>	22 монографії
18	—	Фрагменти пластинки листка, де крізь епідерму просвічуються <i>паралельні ряди «лежачої» палисадної хлоренхіми</i> , видовжені в напрямку, перпендикулярному спрямованості клітин епідерми	Конвалії листя <sup>N</sup>
19	Fragments of the upper epidermis (in surface view) is composed of cells accompanied by underlying hypodermis with cells with straight or slightly sinuous, thickened and beaded walls	Фрагменти верхньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із <i>прилеглою гіподермою з прямими або децю звивистими, потовщеними та чоткоподібними оболонками</i>	Болдо листя, Розмарину листя
20	Epidermal cells from the veins straight walled and papillose	Клітини <i>епідерми вздовж жилок</i> із прямими оболонками та вкриті сосочками	Бобівника трилистого листя
21	Fragments from near the leaf margin with isodiametric cells whose anticlinal walls are more-or-less straight and beaded	Фрагменти <i>краю пластинки листка</i> з клітин <i>ізодіаметричної</i> форми, оболонки яких більш або менш <i>прямі та намистопогібні</i>	М'яти перцевої листя
<b>Нижня (абаксіальна) епідерма</b>			
22	Fragments of the lower (abaxial) epidermis of the lamina (in surface view) is composed of polygonal straight-walled cells	Фрагменти нижньої (абаксіальної) епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з багатокутних клітин із прямими оболонками (Рис. 1.3)	Алтеї листя, Берези листя, Гірчака красильного листя, Евкالیпта прутовидного листя <sup>N</sup> , Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Мате листя
23	Fragments of the lower epidermis (in surface view) is composed of small polygonal cells	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з дрібних багатокутних клітин	Евкالیпта листя, Маслини листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
24	—	Фрагменти нижньої епідерми пластинки листка з видовжених товстостінних основних клітин, розташованих паралельно	Конвалії листя <sup>N</sup>
25	Fragments of the lower epidermis of the lamina (in surface view, transverse section) consisting of small cells, with a finely striated cuticle and each cell shortly papillose	Фрагменти нижньої епідерми пластинки листка (вигляд із поверхні, поперечний зріз) з дрібних клітин із тонкосмугастою кутикулою, кожна клітина з коротким сосочком	Гінкго листя
26	Fragments of the lower epidermis of the lamina (in surface view) covered by a striated cuticle and composed of cells more irregular and somewhat sinuous in outline	Фрагменти нижньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) вкриті складчастою кутикулою, складаються з клітин більш неправильних та дещо звивистих в обрисі	Лимонної вербени листя
27	Fragments of the lower epidermis (in surface view) with straight or more or less sinuous-walled cells	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з <i>прямостінних або більш-менш звивистостінних клітин</i>	Калачиків листя, Розмарину листя
28	Fragments of the upper epidermis (in surface view), is composed of cells with slightly (somewhat) wavy (sinuous) anticlinal walls	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із <i>дещо звивистими оболонками</i>	Артишоку листя, Боддо листя, Зелений чай, Лимонної вербени листя, Нирковий чай, Подорожник ланцетолистий, Подорожника великого листя <sup>N</sup> , Смородини чорної листя
29	Fragments of the upper epidermis (in surface view), is composed of cells with markedly wavy (sinuous) anticlinal walls	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із <i>помітно звивистими оболонками</i> (Рис. 1.4)	13 монографій
30	Fragments of the lower epidermis (in surface view), showing cells with thickened walls	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з товстостінних клітин	Евкаліпта листя, Маслини листя, Смородини чорної лист
31	Fragments of the lower epidermis (in surface view), showing cells with irregularly thickened and pitted walls	Фрагменти нижньої епідерми (вигляд із поверхні) з клітин із безладно потовщеними та пористими оболонками	Плюща звичайного листя
32	Fragments of epidermis covered by a thick cuticle (transverse section)	Фрагменти епідерми вкриті <i>товстою кутикулою</i> (поперечний зріз)	Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя <sup>N</sup> , Розмарину листя
33	Fragments of the lower epidermis of the lamina (in surface view) covered by a striated cuticle	Фрагменти нижньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) вкриті складчастою кутикулою	Гінкго листя, Гірчака красивого листя, Лимонної вербени листя, Мате листя, Ясена листя
34	Fragments of lower epidermis with cells with radiating striations of cuticle over the subsidiary cells of stomata (in surface view)	Фрагменти нижньої епідерми з клітин із <i>радіальною смугастістю над побічними клітинами продихових апаратів</i> (вигляд із поверхні)	Бобівника трилистого листя
35	Fragments of the lower epidermis (in surface view), is composed of cells accompanied by underlying spongy parenchyma	Фрагменти нижньої епідерми пластинки (вигляд із поверхні) з клітин із <i>прилеглою губчастою паренхімою</i>	8 монографій
<b>Продихові апарати</b>			
36	Anomocytic stomata	Аномоцитного типу	16 монографій
37	Mostly anomocytic but occasionally anisocytic	Переважно аномоцитного, але зрідка анізоцитного типів	Плюща звичайного листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
38	Anomocytic or paracytic stomata	Аномоцитного або парацитного типів	Алтеї листя
39	Anomocytic or anisocytic stomata	Аномоцитного або анізоцитного типів	Кропиви листя
40	Stomata mostly anisocytic	Анізоцитного типу	Ліщини листя <sup>N</sup> , Калачиків листя
41	Anisocytic and also some anomocytic	Анізоцитного та деколи аномоцитного типів	Беладонни листя, Дурману листя
42	Paracytic stomata	Парацитного типу	Гамамелісу листя, Гірчака красильного листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Чорниці листя <sup>N</sup>
43	Diacytic stomata	Діацитного типу	9 монографій — род. <i>Lamiaceae</i>
44	Stomata mostly of the diacytic type and sometimes of the anomocytic type	Переважно діацитного та зрідка аномоцитного типів	Подорожник ланцетолистий
45	—	Тетрацитного типу	Конвалії листя <sup>N</sup>
<b>Покривні волоски</b>			
46	Multicellular, uniseriate covering trichomes with a smooth cuticle	<i>Багатоклітинні однорядні</i> покривні волоски з <i>гладенькою кутикулою</i>	Беладонни листя
47	—	<i>Багатоклітинні однорядні</i> покривні волоски з <i>гладенькою кутикулою та розширеною основою</i>	Подорожника великого листя <sup>N</sup>
48	Multicellular, uniseriate, conical covering trichomes composed of cells with thick striated walls	<i>Багатоклітинні однорядні конічні</i> покривні волоски з клітин із <i>товстими смугастими оболонками</i>	Ясена листя
49	Multicellular, uniseriate covering trichomes with pointed ends and thick, warty cuticles	<i>Багатоклітинні однорядні</i> покривні волоски з <i>загостреними кінцями та товстою бородавчастою кутикулою</i>	Меліси листя
50	Multicellular, uniseriate covering trichomes in felted masses, the majority fragmented with a short stalk composed of several cells and a very long, narrow and frequently curled terminal cell; others consisting of 4-6 cylindrical cells	<i>Багатоклітинні однорядні</i> покривні волоски в <i>повстяних купах</i> , більшість із них фрагментовані, з короткою ніжкою, що складається з декількох клітин, і дуже довгою, вузькою і часто закрученою кінцевою клітиною; інші волоски складаються з 4–6 циліндричних клітин	Артишоку листя
51	The multicellular, uniseriate, conical covering trichomes are highly characteristic, whole or fragmented, with a basal cell larger than the other epidermal cells followed by a short cell supporting 2 or more elongated cells with the lumen narrow and variable, occluded at intervals corresponding to swellings in the trichome and giving a jointed appearance, the terminal cell has an acute apex and a filiform lumen	<i>Багатоклітинні, однорядні, конічні, дуже характерні</i> покривні волоски цілі або фрагментовані, що складаються з базальної клітини, крупнішої за інші клітини епідерми, наступної короткої клітини, що підтримує 2 або більше видовжені клітини з вузькою порожниною та характерним зчленуванням між клітинами, що супроводжується здуттям волоска в місці їх зчленування; термінальна клітина має гостру верхівку та ниткоподібну порожнину (Рис. 2.4, 5)	Подорожник ланцетолистий
52	Uniseriate covering trichomes, either unicellular or multicellular articulated with narrow elongated cells and a base cell with very thick walls	<i>Однорядні одно- або багатоклітинні</i> покривні волоски <i>членисті</i> , з вузьких видовжених клітин і базальних клітин із дуже товстими оболонками (Рис. 2.7)	Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії лікарської листя <sup>N</sup> , Шавлії трилопатевої листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
53	Covering trichomes, conical, uniseriate with 3-5 cells with warty walls, some of them collapsed	Покривні волоски <i>конічні, однорядні</i> , з 3–5 клітин із <i>бородавчастими</i> оболонками, деякі з них <i>спалі</i>	Дурману листя
54	Uniseriate covering trichomes with blunt apex, usually consisting of 3-5 cells, often with 1 or more collapsed cells, walls mostly finely warty or faintly striated	<i>Однорядні</i> покривні волоски з <i>притупленою верхівкою</i> , зазвичай складаються з 3-5 клітин, з яких 1 або більше часто <i>спалі</i> , стінки їх переважно <i>тонкобородавчасті та гецо штрихуваті</i>	Наперстянки листя
55	Uniseriate covering trichomes are usually fragmented, elongated, with 3-8 cells with striated cuticle	<i>Однорядні</i> покривні волоски зазвичай <i>фрагментовані, видовжені</i> , з 3–8 клітин зі <i>складчастою</i> кутикулою (Рис. 2.3)	М'яти перцевої листя
56	Uniseriate covering trichomes articulated up to 450 µm long, consisting of 3-8 cells with thick pitted walls	<i>Однорядні</i> покривні волоски <i>членисті</i> , до 450 мкм завдовжки, складаються з 3–8 клітин із <i>товстими пористими</i> оболонками	Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя <sup>N</sup>
57	Multicellular, multiseriate covering trichomes, 500 µm long or more, sometimes whole or, most often, occurring as isolated fragments, with cells with lignified walls	<i>Багатоклітинні багаторядні</i> покривні волоски 500 мкм завдовжки або довші, деколи цілі або частіше виявляються як ізольовані фрагменти з клітин із <i>лігніфікованими</i> оболонками	Гірчака красильного листя
58	Abundant, very large peltate trichomes, with a central unicellular stalk from which radiate some 10-30 thin-walled cells that become free from the adjoining cells at the margin of the shield, giving an uneven, jagged appearance	Численні <i>дуже крупні пельтатні</i> волоски з центральною <i>одноклітинною</i> ніжкою, від якої <i>радіально відходять</i> близько 10-30 <i>тонкостінних</i> клітин; уздовж краю щитка сусідні клітини <i>вільні</i> , що надає йому <i>нерівного, зубчастого</i> вигляду	Маслини листя
59	Scattered stellate covering trichomes may be present, composed of 4-8 branches joined at the base on a multicellular, biseriate stalk (in surface view, side view)	<i>Розсіяні зірчасті покривні</i> волоски можуть бути наявні, вони складаються з 4 – 8 <i>одноклітинних</i> волосків, з'єднаних біля основи на <i>багатоклітинній дворядній</i> ніжці (вигляд із поверхні, вигляд збоку)	Плюща звичайного листя
60	Numerous multicellular, mostly branched, covering trichomes of the lower epidermis, usually fragmented	Численні <i>багатоклітинні</i> , переважно <i>розгалужені</i> покривні волоски, що <i>вкривають</i> нижню епідерму, зазвичай <i>фрагментовані</i>	Розмарину листя
61	Unicellular or bicellular conical covering trichomes, mainly present on the margins of the lamina	<i>Одноклітинні або двоклітинні конічні</i> покривні волоски, <i>здебільшого</i> наявні вздовж країв пластинки	Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя <sup>N</sup>
62	Star-shaped covering trichomes composed of 4-12 unicellular branches that are united by their bases, elongated, conical and curved, usually up to 250 µm long, thick-walled and with a clearly visible lumen whose contents are often brown	<i>Зірчасті</i> покривні волоски складаються з 4 – 12 <i>одноклітинних</i> , з'єднаних біля основи волосків, <i>видовжених, конічних та зігнутих</i> , зазвичай близько 250 мкм завдовжки, <i>товстостінних</i> , з добре помітною <i>порожниною</i> , часто <i>заповненою</i> <i>коричневим</i> вмістом	Гамамелісу листя
63	Solitary, bifurcated or stellate clustered unicellular covering trichomes with more or less thickened and lignified walls	Поодинокі, <i>роздвоєні або зірчасто згруповані одноклітинні</i> покривні волоски з <i>більш-менш потовщеними</i> та <i>здерев'янілими</i> оболонками	Болдо листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
64	Long unicellular covering trichomes with thickened walls and tapering to a point at the apex; <i>M. sylvestris</i> they may be stellate with 2-8 components, each strongly pitted at the base	Довгі <i>одноклітинні</i> покривні волоски з потовщеними оболонками та конусоподібно звуженою верхівкою; у <i>M. sylvestris</i> — зірчасті, з 2–8 компонентів, кожен із них дуже пористий біля основи	Калачиків листя
65	Numerous long, rigid, unicellular covering trichomes with thick walls, pointed at the apex, often fragmented, angular and pitted at the base where they are sometimes still united to form stellate structures with up to 8 components	Численні <i>довгі шорсткі одноклітинні товстостінні</i> покривні волоски <i>загострені</i> на верхівці, часто фрагментовані, <i>кутасті та пористі</i> біля основи, де вони зрідка нерухомо з'єднані й формують <i>зірчасті структури</i> з до 8 компонентів	Алтеї листя
66	If <i>B. pubescens</i> is present, the powder also contains unicellular covering trichomes with very thick walls, about 80-600 μm long, usually 100-200 μm numerous on the margin of the lamina or on the epidermises (surface view)	За наявності <i>B. pubescens</i> порошок також містить <i>одноклітинні</i> покривні волоски з дуже товстими оболонками, близько 80–600 мкм, зазвичай 100–200 мкм завдовжки, численні <i>вздовж краю пластинки</i> або на епідермах (вигляд із поверхні)	Берези листя
67	—	Численні ізольовані покривні волоски <i>одноклітинні</i> , близько 600 мкм завдовжки, дуже <i>тонкі, прямі, звивисті</i> або <i>дещо вигнуті, товстостінні</i>	Ліщини листя <sup>N</sup>
68	Curved, unicellular covering trichomes, with moderately thickened, slightly verrucose walls	Зігнуті <i>одноклітинні</i> покривні волоски з <i>помірно потовщеними, дещо бородавчастими</i> оболонками	Смородина чорної листя
69	Unicellular covering trichomes, conical in shape, with warty walls	<i>Одноклітинні</i> покривні волоски <i>конічної форми з бородавчастими оболонками</i> (Рис. 2.1)	Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Чорниці листя <sup>N</sup> , Меліси листя
70	Long, flexuous, thick-walled, unicellular covering trichomes, pointed at the apex	<i>Довгі звивисті товстостінні одноклітинні</i> покривні волоски <i>загострені</i> на верхівці	Зелений чай
71	Fragments of unicellular stinging hairs, up to 2 mm long composed of an elongated tapering cell with a slightly swollen stinging tip that readily breaks off, arising from a raised multicellular base	Фрагменти <i>одноклітинних жалких</i> волосків до 2 мм завдовжки, що складаються з видовжено-звуженої клітини з дещо здutoю жалкою верхівкою, яка легко відламується; ця клітина розташована на багатоклітинній підставці	Кропиви листя
72	Unicellular, straight or slightly curved covering trichomes, enlarged at the base, up to 700 μm long	<i>Одноклітинні, прямі</i> або <i>дещо зігнуті</i> покривні волоски розширені біля основи, до 700 мкм завдовжки	Кропиви листя
73	Numerous short, unicellular, thick-walled cystolithic trichomes, each arising from a rosette of cells at the base and containing calcium concretions	Численні <i>короткі одноклітинні товстостінні цистолітичні</i> волоски, основа кожного з них піднімається з <i>розетки клітин і містить конкременти кальцію</i>	Лимонної вербени листя
74	Short, straight, unicellular, conical covering trichomes with a finely striated cuticle, free or attached to an epidermis	<i>Короткі прямі одноклітинні конічні</i> покривні волоски з помітно <i>складчастою</i> кутикулою, вільні або прикріплені до епідерми	Меліси листя
75	Those on the upper epidermis are straight, those on the lower epidermis are tortuous	<i>Покривні волоски на верхній епідермі прямі, покривні волоски на нижній епідермі звивисті</i>	Шавлії трилопатевої листя



Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
76	Conical, unicellular covering trichomes	Конічні <i>одноклітинні</i> покривні волоски	Мучниці листя, М'яти перцевої листя
77	Isolated, fragmented covering trichomes	Ізольовані <i>фрагментовані</i> покривні волоски	Артишоку листя, Зелений чай, Калачиків листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Кропиви листя, Мучниці листя, Подорожник ланцетолистий, Розмарину листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії лікарської листя <sup>N</sup> , Шавлії трилопатевої листя, Ясена листя
78	Scars of hair bases	Рубці від основ волосків	Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Мучниці листя, Наперстянки листя, Розмарину листя, Шавлії трилопатевої листя
79	—	Фрагменти епідерми з <i>розетками клітин</i> у місці прикріплення покривних волосків	Подорожника великого листя <sup>N</sup>
<b>Залозисті (секреторні) структури</b>			
80	Glandular trichomes with a unicellular stalk and a unicellular, globular head of variable size	Залозисті волоски з <i>одноклітинною ніжною</i> та <i>одноклітинною кулястою голівкою</i> різного розміру	Лимонної вербени листя, Меліси листя, М'яти перцевої листя, Наперстянки листя, Шавлії трилопатевої листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Розмарину листя
81	Glandular trichomes with a unicellular stalk and a bicellular head	Залозисті волоски з <i>одноклітинною ніжною</i> та <i>двоклітинною голівкою</i> (Рис. 3.3)	Наперстянки листя, Подорожника великого листя <sup>N</sup> , Шавлії трилопатевої листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська)
82	Glandular trichomes with a bicellular stalk and a spherical, unicellular head	Залозисті волоски з <i>двоклітинною ніжною</i> та <i>кулястою одноклітинною голівкою</i>	Розмарину листя
83	Small glandular trichomes, with a uni- or bicellular stalk and a bi- or quadricellular head	Дрібні залозисті волоски з <i>одно- або двоклітинною ніжною</i> та <i>дво- або чотириклітинною голівкою</i> (Рис. 3.2)	Кропиви листя
84	Secretory trichomes with unicellular to tricellular stalks and unicellular or, more rarely, bicellular heads	Секреторні волоски з ніжками від <i>одноклітинних до триклітинних</i> та <i>одноклітинними</i> або, значно рідше, <i>двоклітинними</i> голівками	Меліси листя, Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя <sup>N</sup> , Шавлії листя (Шавлія лікарська)
85	Small glandular trichomes with a multicellular uniseriate stalk and a unicellular head	Дрібні залозисті волоски з <i>багатоклітинною однорядною ніжною</i> та <i>одноклітинною голівкою</i> (Рис. 3.1)	Беладонни листя, Меліси листя, Наперстянки листя, Подорожника великого листя <sup>N</sup> , Шавлії трилопатевої листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська)
86	Glandular trichomes usually with a multicellular, uniseriate stalk and a bicellular head or exceptionally a tetracellular head	Залозисті волоски з <i>багатоклітинною ніжною</i> та <i>двоклітинною голівкою</i> або, як виняток, <i>чотириклітинною голівкою</i>	Наперстянки листя
87	Glandular trichomes with multicellular head and unicellular stalk	Залозисті волоски з <i>багатоклітинною голівкою</i> та <i>одноклітинною ніжною</i>	Беладонни листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
88	Glandular trichomes, short and clavate (club-shaped)	Залозисті волоски <i>короткі</i> та <i>булавоподібні</i> (Рис. 3.4)	Дурману листя, Калачиків листя, Ліщини листя <sup>N</sup>
89	—	Залозисті волоски з <i>багатоклітинною дворядною ніжкою</i> та <i>багатоклітинною булавоподібною коричневою голівкою</i>	Чорниці листя <sup>N</sup>
90	The glandular trichomes have a unicellular, cylindrical stalk and a multicellular, elongated, conical head consisting of several rows of small cells and a single terminal cell	Залозисті волоски мають <i>одноклітинну циліндричну ніжку</i> та <i>багатоклітинну видовжену конічну голівку</i> з декількох рядів дрібних клітин і <i>одну термінальну клітину</i>	Подорожник ланцетолистий
91	Orange-yellow, globular or ovoid glandular trichomes, lacking a visible stalk, with a multicellular head up to 200 μm in diameter	<i>Оранжево-жовті кулясті або яйцеподібні залозисті волоски</i> з невидимою ніжкою та <i>багатоклітинною голівкою до 200 мкм у діаметрі</i>	Смородина чорної листя
92	Few secretory trichomes with unicellular stalk and globular, multicellular head	Нечисленні залозисті волоски з <i>одноклітинною ніжкою</i> та <i>кулястою багатоклітинною голівкою</i>	Алтеї листя
93	Glandular trichomes with a bi- or multicellular stalk and a 2- to 8-celled head	Залозисті волоски з <i>дво- або багатоклітинною ніжкою</i> та <i>2–8-клітинною голівкою</i>	Гірчака красильного листя
94	Glandular trichomes with a short stalk and a uniseriate or biseriate head	<i>Ефіроолійні залозки</i> з <i>короткою ніжкою</i> та <i>однорядною або дворядною голівкою</i>	Артишоку листя
95	Peltate glandular trichomes with a unicellular stalk and a glandular head composed of radiating cells	<i>Пельтатні залозки</i> з <i>одноклітинною ніжкою</i> та <i>залозистою голівкою з радіальних клітин</i>	Ясена листя
96	Large, free, glandular trichomes usually measuring 100-120 μm	Крупні вільні <i>пельтатні залозки</i> зазвичай розміром 100–120 мкм (Рис. 3.5)	Берези листя
97	Glandular trichomes with unicellular stalk and enlarged oval head 55-70 μm in diameter composed of 8 radiating cells	<i>Ефіроолійні залозки</i> з <i>одноклітинною ніжкою</i> та <i>розширено-овальною голівкою 55–70 мкм у діаметрі</i> , що складається з 8 радіально розташованих клітин (Рис. 3.6, 7)	М'яти перцевої листя, Розмарину листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська)
98	Glandular trichomes of lamiaceous type, with a unicellular stalk and an 8- to 12-celled head covered by a common cuticle	<i>Ефіроолійні залозки lamiaceous типу</i> з <i>одноклітинною ніжкою</i> та <i>8–12-клітинною голівкою</i> , <i>вкритою спільною кутикулою</i> (Рис. 3.6, 7)	Меліси листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії трилопатевої листя
99	Secretory trichomes with unicellular stalks and tetracellular heads	<i>Ефіроолійні залозки</i> з <i>одноклітинними ніжками</i> та <i>чотириклітинними голівками</i>	Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя <sup>N</sup>
100	Large schizogenous oil glands, whole or usually broken, accompanied by palisade parenchyma	Крупні схизогенні ефіроолійні вмістища цілі або зазвичай розірвані, з <i>прилеглою палисадною паренхімою</i>	Евкалипта листя, Евкалипта прутовидного листя <sup>N</sup>
101	Yellowish crystals of menthol under the cuticle of secretory cells	<i>Жовтаві кристали ментолу</i> під кутикулою секреторних клітин	М'яти перцевої листя
102	Debris of the spongy mesophyll (in surface view) including numerous large, rounded oil cells	Уламки губчастого мезофілу (вигляд із поверхні), що містять численні <i>крупні округлі олієвісні клітини</i>	Болдо листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
<i>Корок</i>			
103	Fragments of glabrous lamina (in surface view), with occasional groups of brown cork cells, 300 µm in diameter and brownish-black in their centre	Фрагменти <i>гладенької пластинки</i> (вигляд із поверхні) зрідка з групами <i>коричневих клітин корка</i> , 300 мкм у діаметрі, коричневатого-чорних у центрі	Евкаліпта листя
<i>Внутрішні тканини</i>			
104	Fragments of bilateral mesophyll (side view), with 2-3 layers of palisade parenchyma on each side and in the centre several layers of spongy mesophyll with elongated cells having the same orientation as the palisade cells	Фрагменти <i>білатерального мезофілу</i> (вигляд із боку) з 2 – 3 шарів <i>палісадної паренхіми</i> на кожному боці та декількох шарів <i>губчастої паренхіми</i> в центрі з видовжених клітин, розташованих так само як і палісадні клітини	Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя <sup>N</sup>
105	Fragments of lamina (transverse section) with 2 layers of palisade parenchyma and spongy parenchyma	Фрагменти пластинки (поперечний зріз) з <i>2 шарами палісадної паренхіми та губчастої паренхіми</i>	Ясена листя, Болдо листя, Зелений чай
106	Dorsiventral mesophyll (transverse section), with a single layer of palisade cells and a spongy parenchyma	<i>Дорзовентральний мезофіл</i> (поперечний зріз) з одним шаром палісадних клітин та губчастою паренхімою	Дурману листя, М'яти перцевої листя
107	Heterogeneous, asymmetrical mesophyll	<i>Гетерогенний асиметричний мезофіл</i>	Берези листя, Алтеї листя
108	Fragments of the lamina (transverse section), showing the hypodermal cells extending across the mesophyll at intervals, separating 1 or 2 layers of palisade parenchyma into large, crescent-shaped areas	Фрагменти пластинки (поперечний зріз), де виявляються клітини <i>гіподерми</i> , що тягнуться вздовж мезофілу з проміжками, які розділяють <i>одно- або двошарову палісадну паренхіму</i> на крупні <i>зони півмісяцевої форми</i>	Розмарину листя
109	A palisade composed of 3 layers of cells and a small-celled spongy parenchyma	<i>Палісада з 3 шарів</i> клітин і дрібноклітинна губчаста паренхіма	Маслини листя
110	Palisade parenchyma consisting of 3 or 4 layers of cells of unequal lengths	<i>Палісадна паренхіма з 3 або 4 шарів</i> клітин <i>різної довжини</i>	Мучниці листя
111	Fragments of mesophyll consisting of palisade parenchyma and spongy parenchyma with granular bluish or bluish-black pigmented contents	Фрагменти <i>мезофілу</i> , що складається з <i>палісадної паренхіми та губчастої паренхіми</i> із <i>зернистим синюватим або синювато-чорним пігментованим вмістом</i>	Гірчака красильного листя
112	—	Фрагменти пластинки листка (вигляд із поверхні), де крізь епідерму просвічуються <i>паралельні ряди «лежачої» палісадної хлоренхіми</i> , видовжені в напрямку, перпендикулярному спрямованості клітин епідерми	Конвалії листя <sup>N</sup>
113	—	Фрагменти пластинки листка (вигляд із поверхні), де крізь епідерму просвічуються <i>лопатеві клітини губчастого мезофілу</i>	Конвалії листя <sup>N</sup>
114	Fragments of mesophyll parenchyma with large intercellular spaces (aerenchyma)	Фрагменти паренхіми мезофілу з великими міжклітинними порожнинами (аеренхіма)	Бобівника трилистого листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
115	Abundant fragments of vascular tissue from the petiole and veins	Численні <i>фрагменти судинної тканини черешка та жилок</i>	Артишоку листя, Гінкго листя
116	Fragments of vascular tissue from the leaflets com-posed of spiral vessels, short fibres and sometimes palisade parenchyma	<i>Фрагменти судинної тканини листочків, у складі яких спіральні судини, короткі волокна та деколи палисадна паренхіма</i>	Ясена листя
117	Fragments of the vascular system consisting of pitted vessels and fibres	<i>Фрагменти провідної системи з пористих судин і волокон</i>	Мучниці листя, Зелений чай
118	Annularly and spirally thickened vessels	<i>Кільчасто та спірально потовщені судини</i>	Беладонни листя, Бобівника трилистого листя, Зелений чай, Гамамелісу листя, Гірчака красильного листя, Алтеї листя, Подорожник ланцетолистий
119	Groups of lignified fibro-vascular tissue from the veins	<i>Групи здерев'янілої волокнисто-провідної тканини жилок</i>	Плюща звичайного листя, Лимонної вербени листя, Гамамелісу листя
120	Vascular bundles consisting of spiral vessels with a small diameter	<i>Провідні пучки зі спіральних судин невеликого діаметра</i>	Мате листя
121	Occasional small groups of vessels, accompanied by parenchyma containing cluster crystals of calcium oxalate	<i>Зрідка дрібні групи судин, які супроводжуються паренхімою з групами кальцію оксалату</i>	Кропиви листя
122	Dense groups of lignified fibro-vascular tissue with narrow, spirally and annularly thickened vessels and slender, moderately thickened fibres	<i>Щільні групи здерев'янілої волокнисто-судинної тканини з вузьких спіральних і кільчастих судин і тонких, помірно потовщених волокон</i>	Подорожник ланцетолистий
123	Rectangular, thick-walled and channelled cells from the endodermis, often accompanying pericyclic fibres	<i>Прямокутні товстостінні та жолобчасті клітини ендодерми, часто з прилеглими перициклічними волокнами</i>	Мате листя
124	Irregular cells with sclereids	<i>Клітини склереїд неправильної форми</i>	Бобівника трилистого листя
125	Numerous isolated sclereids, often very ramified, with thick-walls and distinct channels	<i>Численні ізольовані склереїди, часто дуже розгалужені, з товстостінними та чіткими каналами</i>	Зелений чай
<b>Кристалічні включення</b>			
126	Some cells of palisade parenchyma which contain numerous prisms of calcium oxalate	<i>Деякі клітини палисадної паренхіми з численними призматичними кристалами кальцію оксалату</i>	Мучниці листя
127	Some cells of parenchyma contain microsphenoidal crystals of calcium oxalate	<i>Деякі клітини паренхіми містять мікросфеноїдальні кристали кальцію оксалату</i>	Беладонни листя
128	Some cells of parenchyma contain cluster crystals of calcium oxalate	<i>Деякі клітини паренхіми містять групи кальцію оксалату</i>	Алтеї листя, Зелений чай, Кропиви листя, Смородини чорної листя
129	Fragments of spongy parenchyma with some cells containing small cluster crystals of calcium oxalate	<i>Фрагменти губчастої паренхіми, окремі клітини якої містять дрібні групи кальцію оксалату</i>	Дурману листя, Зелений чай, Калачиків листя, Ліщини листя <sup>N</sup> , Плюща звичайного листя
130	Fragments of median parenchyma from the lamina with some cells containing cluster crystals of calcium oxalate	<i>Фрагменти середньої паренхіми пластинки, деякі клітини якої містять групи кальцію оксалату</i>	Касії листя

Таблиця (продовження)

Ч. ч.	European Pharmacopoeia	Державна Фармакопея України	Назва монографії
131	Fibres with a crystal sheath of prismatic crystals of calcium oxalate	Волокна з <i>кристалоносною обкладкою з призматичних кристалів</i> кальцію оксалату	Гамамелісу листя, Евкالیпта листя, Евкالیпта прутувидного листя <sup>N</sup> , Касії листя, Мучниці листя, Чорниці листя <sup>N</sup>
132	Fragments of veins often accompanied by sheaths containing cluster crystals of calcium oxalate	Фрагменти <i>жілок часто супроводжуються обкладкою з груз</i> кальцію оксалату	Алтеї листя, Кропиви листя
133	Some cells of parenchyma containing abundant cluster crystals of calcium oxalate of various sizes	Деякі клітини <i>паренхіми</i> містять численні <i>грузи кальцію оксалату</i> різних розмірів	Гінкго листя, Мате листя
134	Mesophyll including some idioblastic cells containing cluster crystals or spherocrystals of calcium oxalate of various sizes (10-80 μm)	Мезофіл, що включає окремі клітини-ідіобласти з друзами або сферокристалом кальцію оксалату, що варіюються за розмірами (10 – 80 мкм)	Гірчака красильного листя
135	Mesophyll containing cluster crystals and prisms of calcium oxalate	<i>Мезофіл</i> містить <i>грузи та призматичні кристали</i> кальцію оксалату	Берези листя
136	Fragments of parenchyma containing fine needle-shaped crystals	Фрагменти <i>паренхіми</i> , що містять <i>тонкі голкоподібні кристали</i>	Болдо листя
137	Abundant large cystoliths, empty or containing dense, granular masses of calcium carbonate; palisade parenchyma with rounded cells surrounding cystolith (surface view)	Численні крупні <i>цистоліти</i> порожні або заповнені густими гранульованими масами кальцію карбонату; палисадна паренхіма з округлих клітин, що оточують цистоліт (вигляд із поверхні)	Кропиви листя
138	—	Фрагменти пластинки листка, у <i>мезофілі</i> якого виявляються клітини, заповнені <i>пучками численних тонких голчастих рафід</i> або <i>крупними поодинокими чи зібраними по 2 – 4 стилоїдами</i>	Конвалії листя <sup>N</sup>
139	Cluster crystals or spherocrystals, whole or fragmented, isolated	<i>Ізольовані грузи або сферокристали</i> цілі або фрагментовані	Алтеї листя, Гірчака красильного листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup> , Плюща звичайного листя, Смородини чорної листя
140	Prisms of calcium oxalate, isolated	<i>Ізольовані призматичні кристали</i>	Гамамелісу листя, Евкالیпта листя, Касії (сени) листя та плоди <sup>N</sup>
141	—	Розсіяні рафіди та стилоїди	Конвалії листя <sup>N</sup>

Примітка. «—» означає, що відповідна монографія є національною та відсутня у Ph.Eur.

листя, Артишоку листя, Берези листя, Гірчака красильного листя, Зелений чай, Калачиків листя, Наперстянки листя, Смородини чорної листя, Шавлії листя<sup>N</sup>);  
 — клітин зі *звивистими* оболонками (Беладонни листя, Бобівника трилистого листя, Гамамелісу листя, Гінкго листя, Кропиви листя, Меліси листя, М'яти перцевої листя,

Ниркового чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>, Плюща звичайного листя, Чорниці листя<sup>N</sup>);  
 — клітин із *потовщеними пористими* оболонками (Болдо листя, Евкالیпта листя, Евкالیпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Зелений чай, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Маслини листя, Мате листя, Мучниці листя, Напер-

- стянки листя, Плюща звичайного листя, Подорожника великого листя<sup>N</sup>, Розмарину листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії листя<sup>N</sup>, Шавлії трилопатевої листя);
- клітин, оболонки яких мають чоткоподібні потовщення (Наперстянки листя, Розмарину листя, Шавлії трилопатевої листя). Клітини верхньої та нижньої епідерми листків конвалії однакові — *видовжені, товстостінні, розташовані паралельно* (Конвалії листя<sup>N</sup>).

*Нижня епідерма* складається з основних клітин, вкритих *складчастою кутикулою* в Гінкго листя, Гірчака красильного листя, Лимонної вербени листя, Мате листя, Ясена листя.

Нижня епідерма складається з:

- *багатокутних прямих клітин* (Алтеї листя, Берези листя, Гірчака красильного листя, Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Маслини листя, Мате листя);
- клітин зі *звивистими оболонками* (див. Таблицю, п. 26 – 29), причому клітини нижньої епідерми порівнюючи з верхньою мають більш звивисті оболонки;
- дрібних клітин із *короткими сосочкоподібними виростами* (Гінкго листя);
- клітин із *потовщеними пористими оболонками*, яких на нижній епідермі значно менше, ніж на верхній (Евкаліпта листя, Плюща звичайного листя, Смородини чорної листя).

*Тип продихового апарату* — одна з найважливіших діагностичних ознак ЛРС листя. В окремих випадках ця ознака набуває певного таксономічного значення, тобто тип продихового апарату є характерною рисою таксона певного рівня: виду, роду або родини. Наприклад, тетрацитний тип — характерна ознака представників класу *Одногольні* (Конвалії листя<sup>N</sup>).

У видів рослин, які є об'єктами досліджених монографій, виявляються такі типи продихових апаратів:

- *аномоцитний* (Артишоку листя, Берези листя, Бобівника трилистого листя, Болдо листя, Гінкго листя, Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Зелений чай, Лимонної вербени листя, Маслини листя, Мате листя, Мучниці листя, Наперстянки листя, Подорожника великого листя<sup>N</sup>, Смородини чорної листя, Ясена листя); кількість навколопродихових або побічних клітин зафіксована лише в окремих випадках: 3 або 4 (Зелений чай, Подорожника великого листя<sup>N</sup>), 4 або 7 (Болдо листя), 6 або 8 (Гінкго листя), радіальна смугастість навколопродихових клітин вирізняє ЛРС Бобівника трилистого листя;

- *анізоцитний* (Калачиків листя, Ліщини листя<sup>N</sup>);
- *гіацинтний* — характерний для видів родини *Lamiaceae* (Меліси листя, Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>, М'яти перцевої листя, Розмарину листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії листя<sup>N</sup>, Шавлії трилопатевої листя);
- *парацитний* (Гамамелісу листя, Гірчака красильного листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Чорниці листя<sup>N</sup>);
- *тетрацитний* (Конвалії листя<sup>N</sup>).

В епідермі листків деяких видів рослин одночасно виявляються різні типи продихових апаратів: переважно *аномоцитного*, але зрідка *анізоцитного* типів (Плюща звичайного листя), *аномоцитного* або *анізоцитного* типів (Кропиви листя), *аномоцитного* або *парацитного* типів (Алтеї листя), *анізоцитного* та деколи *аномоцитного* типів (Беладонни листя, Дурману листя), переважно *гіацинтного* та зрідка *аномоцитного* типу (Подорожник ланцетолистий).

За *розташуванням продихів* листки можуть бути *амфістоматичні*, коли продихи розташовані з обох боків пластинки листка, або *гіпостоматичні*, коли продихи розташовані тільки на нижній епідермі. Амфістоматичні листки так само можуть бути з однаковою частотою розташування продихів з обох боків (Алтеї листя, Артишоку листя, Бобівника трилистого листя, Евкаліпта листя, Евкаліпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Калачиків листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Конвалії листя<sup>N</sup>, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії листя<sup>N</sup>, Шавлії трилопатевої листя) або з частішим розташуванням продихів на нижній епідермі (Беладонни листя, Дурману листя, Гірчака красильного листя, Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>). Гіпостоматичні листки наявні в рослин, в яких верхня епідерма пластинки листка складається з твердих товстостінних клітин, вкритих товстою кутикулою, та не містить продихів взагалі (Берези листя, Болдо листя, Гамамелісу листя, Гінкго листя, Зелений чай, Кропиви листя, Ліщини листя<sup>N</sup>, Лимонної вербени листя, Мате листя, Маслини листя, Меліси листя, Мучниці листя, М'яти перцевої листя, Наперстянки листя, Плюща звичайного листя, Подорожник ланцетолистий, Подорожника великого листя<sup>N</sup>, Розмарину листя, Смородини чорної листя, Чорниці листя<sup>N</sup>, Ясена листя).

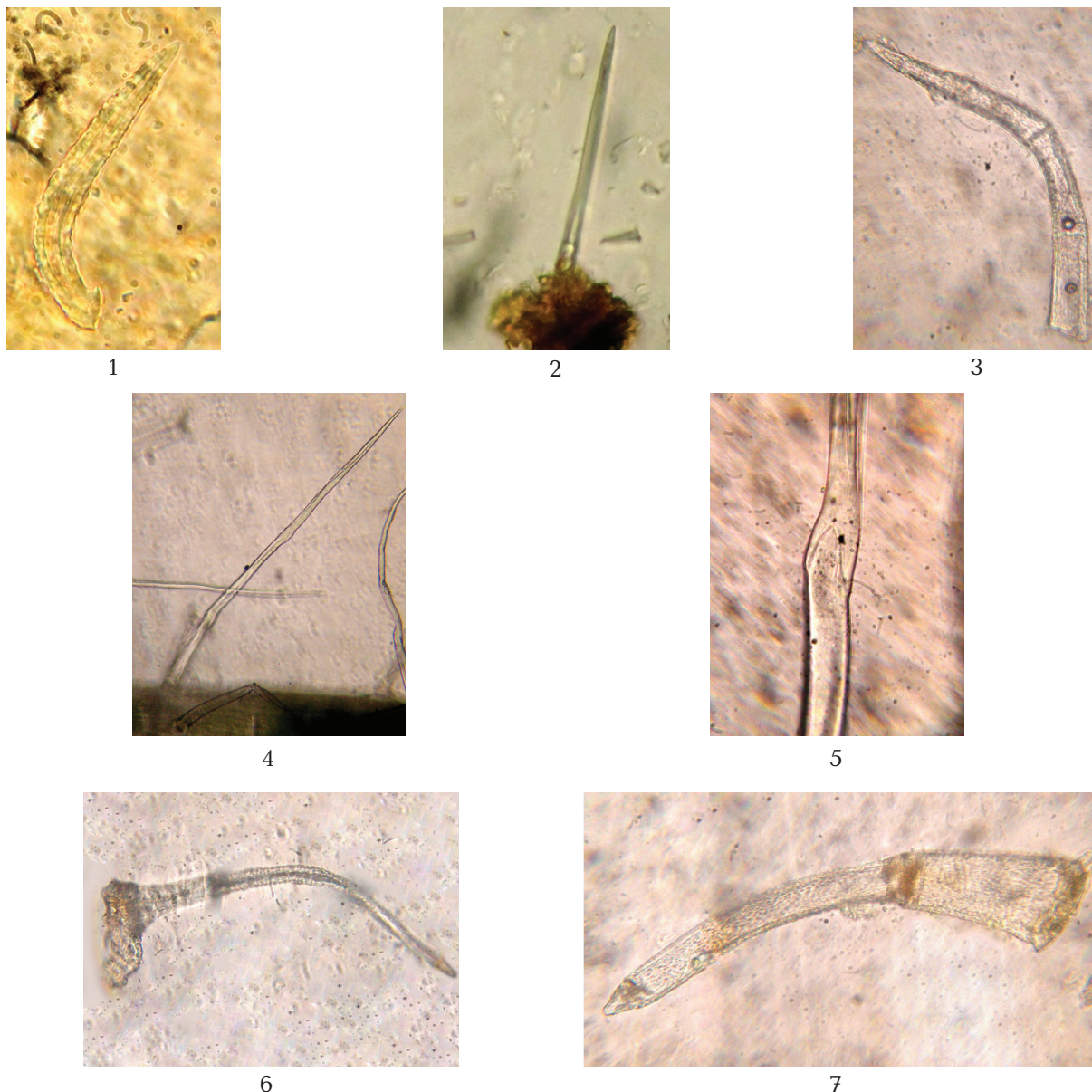
Для мікроскопічної діагностики ЛРС важливе значення мають *екзогенні структури трихоми*, або *волоски*, що дуже різноманітні за морфологічною будовою та розмірами. Їх діагностичне значення зростає ще й тому, що волоски наявні

в подрібненій на порошок сировині та є важливими для її ідентифікації, навіть якщо вони поламани. У Ph. Eur. / ДФУ розрізняються такі типи волосків: *покривні* (*covering trichomes*) з переважуючою захисною функцією та *залозисті*, або *секреторні* (*glandular or secretory trichomes*), з видільною, або секреторною, функцією [1]. Автори російськомовних та україномовних

наукових або навчальних джерел поділяють трихоми на *прості* та *головчасті* волоски, зосереджуючись переважно на особливостях їх морфологічної будови [6 – 10].

Акцентуючи увагу на вживаній у фармакогнозії термінології щодо класифікації волосків, зазначимо таке. Термін «*прості*» щодо волосків вважаємо неточним, він неприйнятний у Ph. Eur.,

Рисунок 2



**Екзогенні структури – покривні волоски:**

1 — одноклітинний волосок з бородавчастою кутикулою (Касії листя), 2 — одноклітинний волосок з гладенькою кутикулою (Ліщини листя<sup>N</sup>), 3 — фрагмент багатоклітинного однорядного волоска із складчастою кутикулою (М'яти перцевої листя), 4 — багатоклітинний однорядний волосок (Подорожник ланцетолистий), 5 — характерне зчленування між клітинами волоска (Подорожник ланцетолистий), 6 — 3-клітинний волосок із складчастою кутикулою (М'яти перцевої листя), 7 — багатоклітинний зігнутий волосок із вузьких, видовжених клітин і базальних клітин із дуже товстими оболонками (Шавлії листя).

цей термін не лише не свідчить про функції цих структур, а й не відображає надзвичайне різноманіття їх зовнішньої будови. Термін «покривні» є більш точним для цих структур.

*Покривні волоски* (Рис. 2) у Ph. Eur. / ДФУ описані як:

- одноклітинні: прямі, конічні, дещо зігнуті або звивисті, товстостінні (Зелений чай, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Ліщини листя<sup>N</sup>, Меліси листя, Смородини чорної листя, Чорниці листя<sup>N</sup>, Шавлії трилопатевої листя), жалкі волоски (Кропиви листя), короткі, цистолітичні волоски, основа кожного з них піднімається з розетки клітин і містить конкременти кальцію (Лимонної вербени листя);
- одно- або двоклітинні конічні, здебільшого наявні вздовж країв пластинки (Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>);
- багатоклітинні багаторядні, 500 мкм завдовжки або довші (Гірчака красильного листя);
- багатоклітинні однорядні, в повстяних купках (Артишоку листя), із загостреними кінцями та товстою бородавчастою кутикулою (Дурману листя, Меліси листя, Наперстянки листя, Ясена листя), складчастою кутикулою (М'яти перцевої листя, Ясена листя), гладенькою кутикулою (Беладонни листя, Подорожника великого листя<sup>N</sup>), смугастими або штрихуватими оболонками (Наперстянки листя, Ясена листя), дуже характерні (Подорожник ланцетолистий, див. Таблицю, п. 51) членисті, з товстостінних пористих клітин (Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листя<sup>N</sup>), членисті, зігнуті з товстостінних базальних і вузьких видовжених термінальних клітин (Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії лікарської листя<sup>N</sup>, Шавлії трилопатевої листя); зірчасті волоски (Алтеї листя, Гамамелісу листя, Калачиків листя), роздвоєні або в зірчастих групах (Болдо листя), розгалужені (Розмарину листя);
- крупні пельтатні волоски з центральною одноклітинною ніжкою, від якої радіально відходять близько 10–30 тонкостінних клітин; уздовж краю щитка сусідні клітини вільні, що надає йому нерівного, зубчастого вигляду (Маслини листя).

*Екзогенні залозисті (секреторні) структури* в досліджуваних монографіях Ph. Eur. представлені волосками — «*glandular trichomes*» (залозисті волоски) або «*secretory trichomes*» (секреторні волоски). Ці два терміни є синонімами, але термін «*secretory trichomes*» вживається рідко. Тип клітин ніжки та голівки залозистих

волосків є діагностичною ознакою сировини. Ніжка може бути однорядною або дворядною, голівка — одно-, дво- або багатоклітинною (див. Таблицю, п. 80–102). Багатоклітинні залозисті волоски можуть бути булавоподібними, що мають форму з розширеною кінцевою частиною, яка нагадує булаву (Дурману листя, Калачиків листя, Ліщини листя<sup>N</sup>) (Рис. 3).

У Ph. Eur. є монографії на рослини, в яких діагностичною мікроскопічною ознакою є залозисті волоски, які мають специфічну будову, а саме одно- або багатоклітинну ніжку з голівкою з декількох клітин із піднятою спільною кутикулою. У наукових виданнях територій колишнього СНД цей термін визначався як «*ефіроолійні залозки*» і у цій редакції увійшов у ДФУ (див. Таблицю, п. 94–99). Оскільки термін «*ефіроолійні залозки*» не вживається у Ph. Eur., то більш коректно визначати ці діагностичні ознаки як «*залозисті волоски*» з описом типу клітин ніжки та голівки.

Термін Ph. Eur. «*peltate glandular trichomes*» був перекладений для ДФУ як «*пельтатні залозки*» (Берези листя, Ясена листя, див. Таблицю, пп. 95, 96). Більш коректним є переклад «*пельтатні залозисті волоски*».

Також однією з діагностичних ознак рослин родини *Lamiaceae* (Глухокропиви) є волоски, в яких присутня одноклітинна ніжка з розширеною овальною голівкою 55–70 мкм у діаметрі, що складається з 8 радіально розташованих клітин із піднято-спільною кутикулою (див. Таблицю, пп. 97, 98). У трьох монографіях Ph. Eur. та ДФУ є опис цих волосків (М'яти перцевої листя, Розмарину листя, Шавлії листя<sup>N</sup>, див. Таблицю, п. 98), а в трьох монографіях вживається термін «*trichomes of lamiaceous type*», який у ДФУ українською мовою не перекладений (Меліси листя, Шавлії листя (Шавлія лікарська), Шавлії трилопатевої листя, див. Таблицю, п. 98); цей термін, на нашу думку, коректно перекладати як «*волоски, характерні для рослин родини Lamiaceae*». Вищезначені уточнення будуть уведені в наступні видання ДФУ.

Наявність *корка* — вторинної покривної тканини — є нетиповою для листків, він не трапляється в трав'яних рослин і листопадних видів дерев і чагарників, проте виявлений на листках старих пагонів вічнозеленого дерева *Eucalyptus globulus Labill* (Евкалипта листя).

Діагностичною ознакою є наявність *гінодерми* — одношарової тканини, яка видна на препаратах із поверхні листка, тому що вона трапляється під верхньою епідермою листків та складається з клітин із прямими або дещо звивистими, потовщеними та чоткоподібними оболонками (Болдо листя, Розмарину листя).



Тип мезофілу є діагностичною ознакою листків. У розглянутих монографіях мезофіл або гомогенний (Бобівника трилистого листа), або диференційований, що містить палісадну та губчасту паренхіму. Залежно від розташування палісадної та губчастої паренхіми розрізняють два типи листка:

- *ізопетеральний* листок із диференційованим *білатеральним* мезофілом із 2–3 шарів палісадної паренхіми на кожному боці та декількох шарів губчастої паренхіми в центрі (Евкаліпта листа, Евкаліпта прутувидного листа<sup>N</sup>, Касії листа, Касії (сени) листа та плоди<sup>N</sup>);
- *дорзовентральний* листок із *дорзовентральним* (син. *гетерогенним*, *асиметричним*) мезофілом. Дорзовентральний мезофіл може мати різну кількість шарів палісадної паренхіми, що є діагностичною ознакою (див. Таблицю, п. 104 – 114).

Своєрідна «лежача» палісадна паренхіма виявляється в ЛРС, що описана в монографії

«Конвалії листа<sup>N</sup>». У цьому разі крізь епідерму листка просвічуються її паралельні ряди, видовжені в напрямку, перпендикулярному спрямованості клітин епідерми.

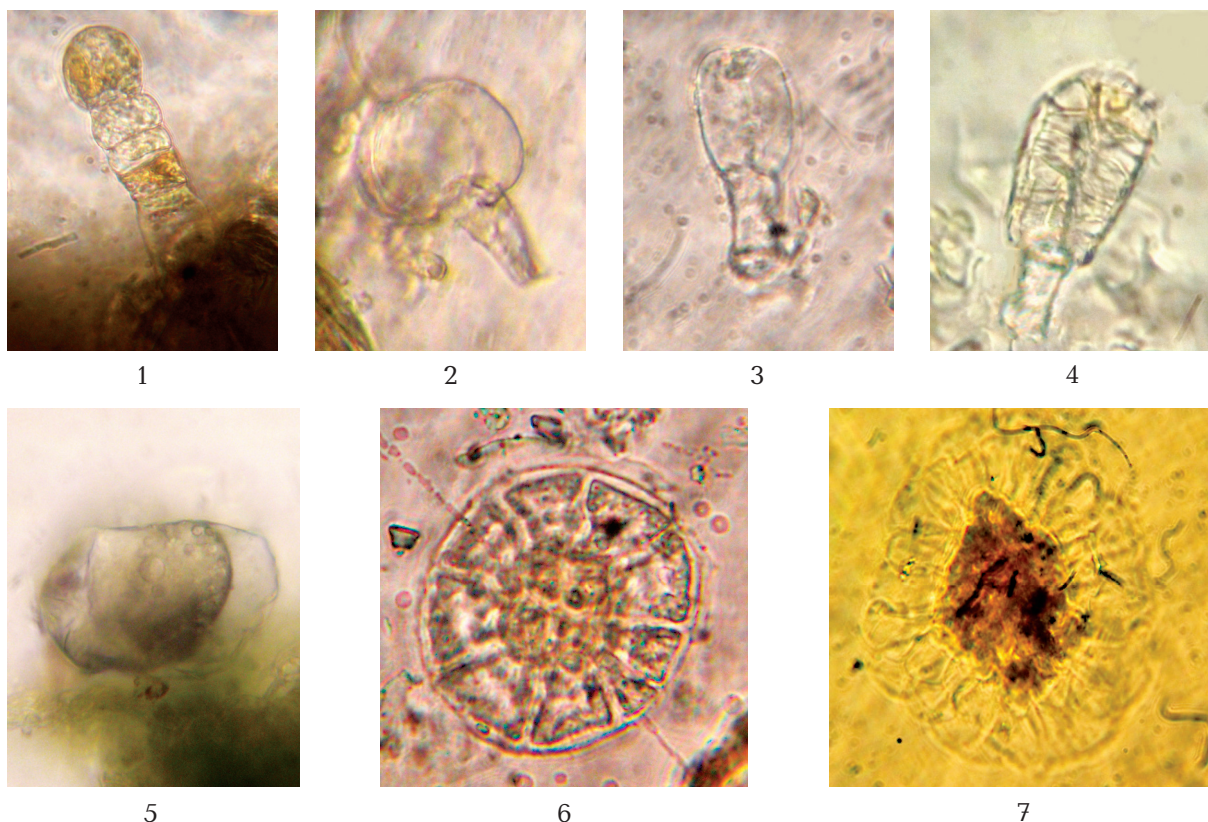
*Губчаста паренхіма* досить одноманітна, зрідка в її клітинах виявляється *зернистий синюватий або синювато-чорний пігментований вміст* (Гірчака красильного листа).

*Ендогенні залозисті (секреторні) структури*, виявлені в досліджених монографіях:

- крупні схизогенні *олійні залози* («oil glands»), цілі або розірвані (Евкаліпта листа, Евкаліпта прутувидного листа<sup>N</sup>);
- крупні округлі *олієвмісні* клітини (Болдо листа);
- олійні залози (Нирковий чай, Ортосифону тичинкового (ниркового чаю) листа<sup>N</sup>).

Термін Ph. Eur. «oil glands» був раніше перекладений для ДФУ як «ефіроолійні вмістища» (див. Таблицю, п. 99). Більш коректним є переклад «олійні залози». Це уточнення також буде введене в наступні видання ДФУ.

Рисунок 3



**Екзогенні секреторні структури — залозисті волоски:**

- 1 — волосок з багатоклітинною однорядною ніжкою та одноклітинною голівкою (Белладони листа);
- 2 — волосок з одноклітинною ніжкою та 2-клітинною голівкою (Кропиви листа); 3 — волосок з одноклітинною ніжкою та 2-клітинною видовженою голівкою (Подорожника великого листа); 4 — булавоподібний волосок (Ліщини листа<sup>N</sup>); волоски, характерні для рослин родини *Lamiaceae*: 5 — Шавлії листа, 6 — М'яти перцевої листа, вигляд зверху; 7 — пельтатний волосок (Берези листа, вигляд зверху).

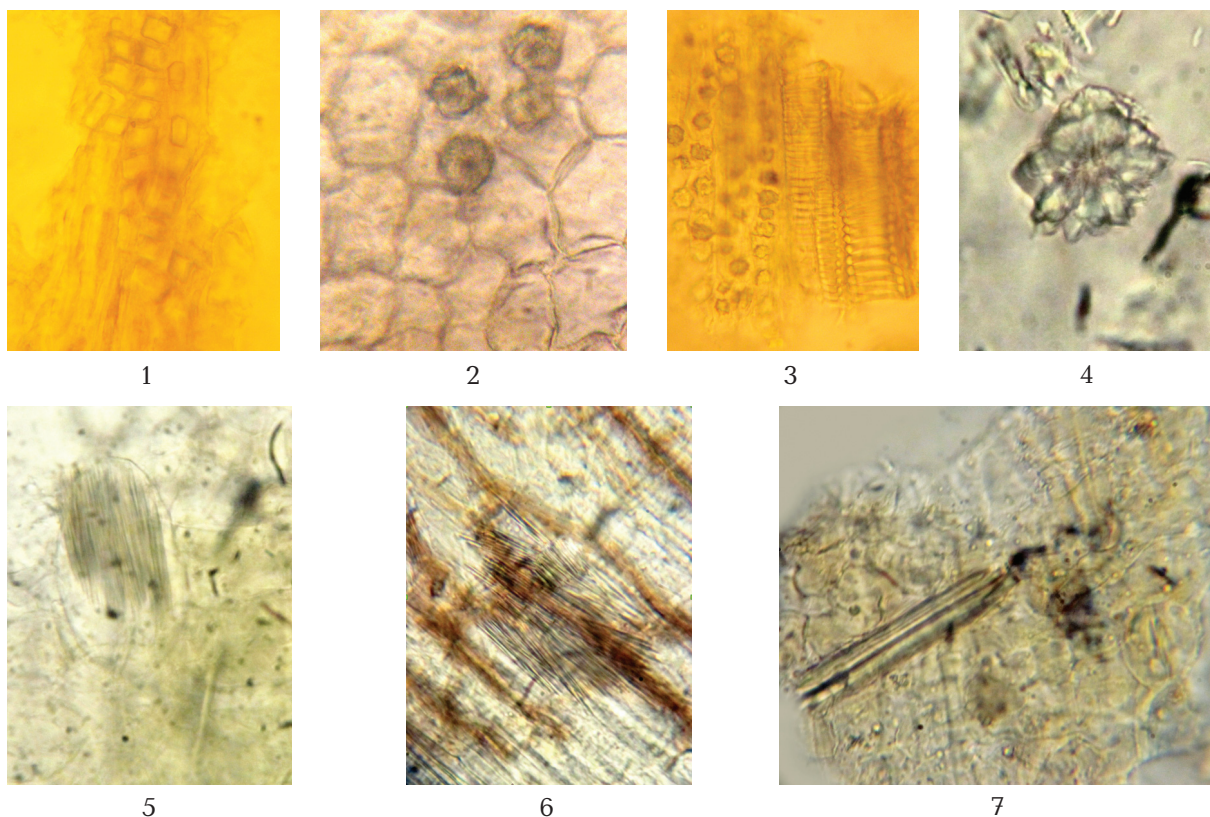
Для мікропрепаратів листків характерними є елементи *провідної тканини* черешка та жилок із *кільчастими, спіральними та пористими судинами* (Алтеї листя, Артишоку листя, Беладонни листя, Берези листя, Гамамелісу листя, Гірчака красильного листя, Дурману листя, Зелений чай, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Кропиви листя, Лимонної вербени листя, Мате листя, Мучниці листя, Подорожник ланцетолистий, Ясена листя).

Судини часто супроводжують *механічні волокна* (Берези листя, Зелений чай, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Мучниці листя, Плюща звичайного листя, Подорожник ланцетолистий, Ясена листя), зрідка *прямокутні, товстостінні та жолобчасті клітини ендодерми*, іноді з прилеглими *періциклічними волокнами* (Мате листя); зрідка *неправильної форми склереїди* (Бобівника трилистого листя); також зустрічаються *ізолювані склереїди*, розгалужені, з чіткими внутрішніми каналами (Зелений чай).

Дуже характерною ознакою для листків є *тип кристалічних включень та їх розташування* (Рис. 4):

- *призматичні кристали* кальцію оксалату розташовані в клітинах паренхіми листка (Берези листя, Мучниці листя) або як кристалоносна обкладка провідних тканин (Гамамелісу листя, Евкالیпта листя, Евкالیпта прутувидного листя<sup>N</sup>, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Мучниці листя, Чорниці листя<sup>N</sup>) (Рис. 4.1);
- *друзи* розташовані в клітинах паренхіми листка (Алтеї листя, Берези листя, Гінгго листя, Гірчака красильного листя, Дурману листя, Зелений чай, Калачиків листя, Касії листя, Касії (сени) листя та плоди<sup>N</sup>, Кропиви листя, Ліщини листя<sup>N</sup>, Мате листя, Плюща звичайного листя, Смородини чорної листя) або як кристалоносна обкладка провідних тканин (Алтеї листя, Кропиви листя) (Рис. 4.2);
- *тонкі голкоподібні кристали* в клітинах паренхіми (Болдо листя);

Рисунок 4



#### Кристалічні включення кальцію оксалату

- 1 — призматичні кристали (Мучниці листя), 2 — друзи у клітинах паренхіми (Берези листя), 3 — кристалоносна обкладка з друз та призматичних кристалів (Кропиви листя), 4 — ізолювана друза (Ліщини листя<sup>N</sup>), 5,6 — рафіди в ідіобластах (Конвалії листя), 7 — стилоїди у клітинах паренхіми (Конвалії листя).

- *сферокристали кальцію оксалату* (Гірчака красивого листя);
- *мікросфеноїдальні кристали кальцію оксалату* (Беладонни листя);
- *конкременти («concretions») кальцію*, які містяться в основі одноклітинного цистолітичного волоска (Лимонної вербени листя);
- пучки численних тонких *голчастих рафіг* та крупні поодинокі чи зібрані по 2 – 4 *стилоїди* (Конвалії листя<sup>N</sup>);
- густі *гранульовані маси кальцію карбонату*, які заповнюють клітини — *цистоліти* (Кропиви листя).

Ph. Eur. використовує термін «цистолім» («*cystolith*») як назву клітин, які містять кристалічні включення кальцію карбонату. Інші видання трактують цей термін як скупчення кальцію карбонату на вирості клітинної оболонки, а клітину, яка містить кристалічні включення кальцію карбонату, називають літоцистом [10-12]. Термін «літоцист» Ph. Eur. не вживає.

#### Висновки

1. Здійснено дослідження текстів розділів «Ідентифікація В» (мікроскопічний аналіз) 38 монографій на ЛРС листя, введених у ДФУ, серед яких 30 монографій — це адаптований переклад монографій Ph. Eur., та 8 — оригінальні національні монографії.

2. У результаті проведеного аналізу зазначених монографій було встановлено, що до переліку мікроструктур, які мають діагностичне значення для ідентифікації та стандартизації ЛРС, можна віднести такі ознаки: особливості будови клітин епідерми, тип продихового апарату, розташування продихів, будова та розміри екзогенних структур (покривних та залозистих волосків), наявність корка та гіподерми, тип та будову мезофілу, наявність та тип ендогенних залозистих структур (олійних залоз, олієвмісних клітин), тип та будову провідних та механічних тканин, тип кристалічних включень та їх розташування.

3. Після аналізу літературних джерел та вищезазначених монографій був запропонований більш коректний переклад термінів «*glandular trichomes*», «*trichomes of lamiaceous type*», «*oil glands*» і «*cystolithic cells*», який буде включений у наступні видання ДФУ.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 9.6<sup>th</sup> ed. Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2018.
2. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 3. 730 с.

3. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Допов. 1. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. 359 с.
4. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Допов. 2. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 335 с.
5. Державна Фармакопея України: у 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид., Допов. 3. Харків: ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. 415 с.
6. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. Москва: Медицина, 1989. 400 с.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14\\_4/HTML/index.html](http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html), вільний. — Заголовок з екрана (дата звернення: 05.02.2019).
8. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учеб. пособие в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 2. 384 с.
9. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учеб. пособие в 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. 192 с.
10. Сербин А.Г., Сира Л.М., Слободянок Т.О. Фармацевтика на ботаника. Вінниця: Нова книга, 2007. 488 с.
11. Эзау К. Анатомия семенных растений. Кн. 1. Москва: Мир, 1980. 214 с.
12. The United States Pharmacopoeia — National Formulary. Vol. 1. — USP 33 — NF 28. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2009. 1771 p.

**Вовк Олександра Григорівна.** К. фарм. н. (1969), доцент (1972). Провідний фахівець зі стандартизації сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

**Vovk Oleksandra Grygorivna.** Ph. D. in Pharmacy (1969), Associate Professor (1972). Leading Standardization Specialist of the Department of Experimental Support of the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

**Вовк Олександра Григорівна.** К. фарм. н. (1969), доцент (1972). Ведущий специалист по стандартизации сектора экспериментальной поддержки разработки монографий на ЛРС ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

**Котов Андрій Георгійович.** Д. фарм. н. (2014). Начальник відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

**Kotov Andrii Georgiiovich.** Sc. D. in Pharmacy (2014). Head of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

**Котов Андрей Георгиевич.** Д. фарм. н. (2014). Начальник отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

**Котова Єліна Едуардівна.** К. фарм. н. (2005). Завідувач сектора експериментальної підтримки розробки монографій на ЛРС ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

**Kotova Elina Eduardivna.** Ph. D. in Pharmacy (2005). Head of the Department for Experimental Support of the Development of Monographs on Herbal Drugs at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

**Котова Элина Эдуардовна.** К. фарм. н. (2005). Заведующая сектором экспериментальной поддержки разработки монографий на ЛРС ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

**Соколова Ольга Александрівна.** Мол. н. с. відділу ДФУ ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів».

**Sokolova Olga Oleksandrivna.** Junior Research Assistant of the Department of the State Pharmacopoeia at Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines.

**Соколова Ольга Александровна.** Мл. науч. сотр. отдела ГФУ ГП «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

## Фармакологічні дослідження

УДК 615.254+616.65

Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Литвинова Е. В.

Государственное предприятие «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», Харьков, Украина

Институт микробиологии НАМН Украины, Харьков, Украина

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

### Исследование фармакологических свойств растительного препарата «Адено-Ritz»

В последние годы отмечается увеличение заболеваний предстательной железы у мужчин. Растительные препараты характеризуются широким спектром действия и оказывают эффекты, характерные для синтетических препаратов, однако отличаются от них безопасностью, мягкостью действия, что весьма важно в связи с длительностью медикаментозного лечения заболеваний предстательной железы.

Целью работы является изучение фармакологической активности капсул «Адено-Ritz» в сравнении с известными растительными препаратами — «Простаплант Форте» (Schwabe) и «Пепонен» (Teva).

Изучаемый препарат вводили в дозах 6, 12 и 48 мг/кг, препараты сравнения в дозах 12 мг/кг («Простаплант Форте») и 26 мг/кг («Пепонен»). Установлено, что препарат «Адено-Ritz», капсулы, дозозависимо усиливает мочеиспускание у крыс в условиях его нарушения, вызванного эфедрином на фоне водной нагрузки. Оптимально эффективной дозой является 12 мг/кг. На указанной модели патологии не выявлено существенных различий между действием препарата «Адено-Ritz» и «Простаплант Форте» в равноценных дозах. Препарат «Адено-Ritz» оказывает фармакологическое действие в условиях экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс, проявляющееся торможением ее тестостерон-зависимого роста и снижением выраженности процессов перекисного окисления липидов в органе. В условиях данной экспериментальной патологии «Адено-Ritz» превосходит по указанному действию препарат сравнения «Простаплант Форте». В условиях экспериментального простатита у крыс «Адено-Ritz» нормализует морфологические и функциональные характеристики предстательной железы (уменьшая лейкоцито- и протеинурию, снижая общую воспалительную реакцию, нормализуя показатели сперматогенеза), снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов. Выявлены преимущества «Адено-Ritz» перед препаратами сравнения «Простаплант Форте» и «Пепонен» (по степени уменьшения выраженности лейкоцитурии, увеличения концентрации сперматозоидов и уменьшению числа их мертвых форм).

Таким образом, «Адено-Ritz» обладает простатопротекторным действием, которое можно использовать при лечении и профилактике функциональных нарушений мочеиспускания, обусловленных доброкачественной гиперплазией (аденомой) предстательной железы (I и II стадии), в составе комбинированной терапии простатитов различной этиологии.

**Ключевые слова:** предстательная железа, препарат «Адено-Ritz», диуретическое действие, сперматогенез, перекисное окисление липидов.

UDC 615.254 + 616.65

*Summary*

Maslova N. F., Bomko T. V., Litvinova O. V.

State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products», Kharkiv, Ukraine

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology, Kharkiv, Ukraine

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

#### Research into the pharmacological properties of the herbal preparation Adeno-Ritz

There has been an increase in prostate diseases in men in recent years. The use of herbal preparations is vital in the treatment of prostate diseases due to a wide spectrum of action and effectiveness comparable to synthetic drugs, but greater safety and mildness of action, which is very important considering the treatment duration. The aim of the work was to study the pharmacological activity of Adeno-Ritz, capsules, in comparison with the herbal preparations Prostaplan Forte (Schwabe) and Peponen (Teva). The drug being studied was administered at doses of 6, 12, and 48 mg/kg, and the reference drugs Prostaplan Forte

and Peponen — at doses of 12 mg/kg and 26 mg/kg, respectively. It was established that the drug Adeno-Ritz, capsules, dose-dependently increases urination in rats under conditions of its violation induced by ephedrine against the background of water load. The optimum effective dose is 12 mg/kg. On the model of pathology used, there was no significant difference found between the actions of the drug Adeno-Ritz and Prostatlant Forte used in equal doses. The drug Adeno-Ritz has a pharmacological effect in experimental hyperplasia of the prostate in rats, which is manifested by inhibition of its testosterone-dependent growth and a decrease in the severity of lipid peroxidation in the organ. Adeno-Ritz surpasses in this action the reference Prostatlant Forte. Under experimental prostatitis in rats, Adeno-Ritz normalizes the morphological and functional characteristics of the prostate gland (by reducing leukocyturia, proteinuria, and the overall inflammatory response, and normalizing spermatogenesis) and reduces the intensity of lipid peroxidation. The advantages of Adeno-Ritz over the reference drugs Prostatlant Forte and Peponen by the degree of decrease in the severity of leukocyturia, increase in the concentration of spermatozoa and reduction in the number of their dead forms are shown. Thus, Adeno-Ritz has a prostate-protective effect that can be used in the treatment and prevention of functional urination disorders caused by benign prostatic hyperplasia (adenoma) for stage I and II in the combination therapy of prostatitis of various etiologies.

**Keywords:** prostate gland, Adeno-Ritz drug, diuretic effect, spermatogenesis, lipid peroxidation.

УДК 615.254+616.65

Маслова Н. Ф., Бомко Т. В., Літвінова О. В.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції», Харків, Україна

Інститут мікробіології НАМН України, Харків, Україна

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

#### **Дослідження фармакологічних властивостей рослинного препарату «Адено-Рітз»**

Останніми роками відзначається збільшення захворювань передміхурової залози в чоловіків. Рослинні препарати характеризуються широким спектром дії і виявляють ефекти, характерні для синтетичних препаратів, проте відрізняються від них безпекою, м'якістю дії, що вельми важливо у зв'язку з тривалістю медикаментозного лікування захворювань передміхурової залози.

Метою роботи було вивчення фармакологічної активності капсул «Адено-Рітз» порівнюючи з відомими рослинними препаратами — «Простаплант Форте» (Schwabe) і «Пепонен» (Teva). Досліджуваний препарат вводили в дозах 6, 12 і 48 мг/кг, препарати порівняння — в дозах 12 мг/кг («Простаплант Форте») і 26 мг/кг («Пепонен»). Встановлено, що препарат «Адено-Рітз», капсули, дозозалежно підсилює сечовипускання в щурів в умовах його порушення, викликаного ефедриним на тлі водного навантаження. Оптимально ефективною дозою є 12 мг/кг. На зазначеній моделі патології не виявлено суттєвих відмінностей між дією препарату «Адено-Рітз» і «Простаплант Форте» в рівноцінних дозах. Препарат «Адено-Рітз» має фармакологічну дію в умовах експериментальної гіперплазії передміхурової залози в щурів, що виявляється гальмуванням її тестостеронзалежного зростання і зниженням вираженості процесів перекисного окислення ліпідів в органі. «Адено-Рітз» перевершує за вказаною дією препарат порівняння «Простаплант Форте». В умовах експериментального простатиту в щурів «Адено-Рітз» нормалізує морфологічні та функціональні характеристики передміхурової залози (зменшуючи лейкоцитоз і протеїнурію, знижуючи загальну запальну реакцію, нормалізуючи показники сперматогенезу), знижує вираженість процесів перекисного окислення ліпідів. Виявлено переваги «Адено-Рітз» відносно препаратів порівняння «Простаплант Форте» і «Пепонен» (за ступенем зменшення вираженості лейкоцитурії, збільшення концентрації сперматозоїдів і зменшення числа їх мертвих форм).

Отже, «Адено-Рітз» виявляє простатопротекторну дію, що можна використовувати під час лікування й профілактики функціональних порушень сечовипускання, зумовлених доброякісною гіперплазією (аденомою) передміхурової залози (I і II стадії), в складі комбінованої терапії простатитів різної етіології.

**Ключові слова:** передміхурова залоза, препарат «Адено-Рітз», діуретична дія, сперматогенез, перекисне окислення ліпідів.

В последние годы отмечается увеличение заболеваемости предстательной железы у мужчин. Гиперплазия предстательной железы на сегодняшний день является наиболее часто возникающей доброкачественной опухолью у мужчин. Простатит характерен для мужчин как пожилого, так и репродуктивного возраста. По статистическим данным, этим заболеванием страдает каждый третий мужчина в возрасте старше 35 лет, причем 98 % составляют скрыто протекающие хронические формы. Как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, так и простатит вызывают такие тяжелые и наиболее тягостные для больных симптомы, как нарушения мочеиспускания (замедленное, прерывистое, учащенное мочеиспускание), никтурия, недержание мочи [1, 2].

Фармакотерапия указанных нарушений включает применение препаратов различных групп. Это антагонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов и

ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы, которые включены в Государственный формуляр лекарственных средств [3]. Популярность же препаратов растительного происхождения значительно снизилась — с 84 до 36 % — при лечении указанных патологий. Растительные экстракты, согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, не имеют доказанного терапевтического эффекта и поэтому не могут быть рекомендованы для терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы [1]. В указанных рекомендациях также отмечено, что некоторые фитопрепараты эффективны в купировании боли и оказывают общее благоприятное влияние при простатическом синдроме (уровень доказательности 1A) [2].

Тем не менее экспериментальная и клиническая практика продолжает накапливать новые сведения об эффективности и безопасности растительных препаратов при указанных

патологиях. К числу последних относятся препараты на основе экстрактов растений с доказанной фармакологической активностью: *Pigeum fricanum* (слива африканская), *Serepnoa repens* (сабаль) [4], масло семян тыквы [5], корни крапивы [6] и др.

Растительные препараты характеризуются широким спектром действия и оказывают эффекты, характерные для синтетических препаратов, однако отличаются от последних безопасностью, мягкостью действия, что весьма важно в связи с длительностью медикаментозного лечения заболеваний предстательной железы. В клинической практике известен ряд монопрепаратов на основе экстрактов лекарственных растений: «Простамол Уно» (Menarini Group), «Пермиксон» (Pierre Fabre), «Простаплант» (Schwabe), «Таденан» (Solvay), «Пепонен» (Teva) и др. Каждый из этих препаратов обладает определенными видами фармакологической активности в соответствии с входящими в их состав растительными экстрактами. Анализ фармакологического действия вышеперечисленных препаратов свидетельствует, что они более эффективны, когда в их составе используется несколько растительных компонентов, как, например, в комбинированном препарате «Pravenor», капсулы (Naturex, Франция) [7]. В этой связи разработчиками «Джи Эм Фармасьютикалс» (Грузия) предложен для исследования комбинированный растительный препарат «Адено-Ritz» в форме капсул на основе трех растительных экстрактов из *S. repens* (сабаль), *P. africanum* (слива африканская) и *Urtica urens* (крапива). Препарат «Адено-Ritz», капсулы, производства «Джи Эм Фармасьютикалс» (Грузия), под названием «Адено-РИЦ», капсулы, был зарегистрирован в 2017 г. и в Украине (регистрационное удостоверение UA/10611/01/01, действует с 31.01.2017 по 31.01.2022).

Целью работы является изучение фармакологической активности капсул «Адено-Ritz» в сравнении с известными растительными препаратами — «Простаплант Форте» (Schwabe) и «Пепонен» (Teva).

#### Материалы и методы исследований

Объектом исследований является препарат «Адено-Ritz» в форме капсул (серия 76070507), доклиническое изучение которого проведено в ГП «ГНЦЛС» на следующих моделях патологий: модель затрудненного мочеиспускания, вызванная с помощью однократной внутримышечной инъекции 5% раствора эфедрина в дозе 100 мг/кг [8]; гиперплазия предстательной железы у кастрированных крыс, сам-

цов полового зрелого возраста в условиях стимулирующего воздействия тестостерона [9, 10]; холодный простатит, вызванный хлорэтилом. В гомогенатах предстательной железы определяли содержание ТБК-реактантов по методу И. Д. Стальной и Т. Г. Гаришвили [11]. Оценивали также показатели сперматогенеза в соответствии с методическими рекомендациями [12].

Изучаемый препарат вводили в дозах 6, 12 и 48 мг/кг, препараты сравнения — в дозах 12 мг/кг («Простаплант Форте», Schwabe) и 26 мг/кг («Пепонен», Teva) (в расчете по капсульной массе). Препараты сравнения взяты в рекомендованных терапевтических дозах для человека («Простаплант Форте», капсулы, — 12 мг/кг и «Пепонен», капсулы, — 26 мг/кг по капсульной массе). В связи с тем, что массы наполнителя в капсулах препаратов «Адено-Ritz» и «Простаплант Форте» близки, вводимая доза 12 мг/кг содержит равноценные количества экстракта *S. repens*, т. е. дозы препаратов по этому компоненту идентичны и составляют 4.6 мг/кг. Для уточнения эффективной дозы препарата «Адено-Ritz» взяты как меньшая доза, половинная от предполагаемой эффективной (6 мг/кг), так и превышающая ее в 4 раза (48 мг/кг).

Работу с животными и их умерщвление проводили, используя приемы, обеспечивающие минимальную болезненность и гуманное отношение к животным. Биоэтические аспекты протокола исследования одобрены Комиссией по биоэтике ГП «ГНЦЛС». Результаты исследований обрабатывали с помощью стандартных статистических методов с использованием критерия Стьюдента. Уровень достоверности  $P < 0.05$ .

#### Результаты исследований и их обсуждение

В результате экспериментов установлено (Рис. 1), что на модели нарушения мочеиспускания у крыс, вызванного эфедрином, у всех животных происходило выраженное (на 70.2 %) уменьшение объема мочи, выделившейся в течение 1 ч на фоне водной нагрузки. Сниженный объем мочи отмечался в течение 3 ч эксперимента.

Введение препарата «Адено-Ritz» существенно увеличивало мочеотделение у крыс, что позволяет предполагать наличие прямого спазмолитического действия. Возможно, указанное объясняется наличием в составе растительных экстрактов флавоноидов, обладающих спазмолитическим действием по отношению к гладкой мускулатуре желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей, а также выраженной диуретической активностью — в частности,

указанным эффектом обладает экстракт крапивы [6], входящий в состав препарата.

Установленный фармакологический эффект капсул «Адено-Ritz» является дозозависимым: в дозе 6 мг/кг препарат оказывает недостаточно выраженное действие, в дозе 12 мг/кг показатели имели достоверные отличия от значений контроля патологии, действие препарата в дозе 48 мг/кг повышалось несущественно в сравнении с дозой 12 мг/кг. Учитывая полученные данные на указанной модели патологии, можно сделать вывод, что достаточно эффективной дозой препарата можно считать 12 мг/кг.

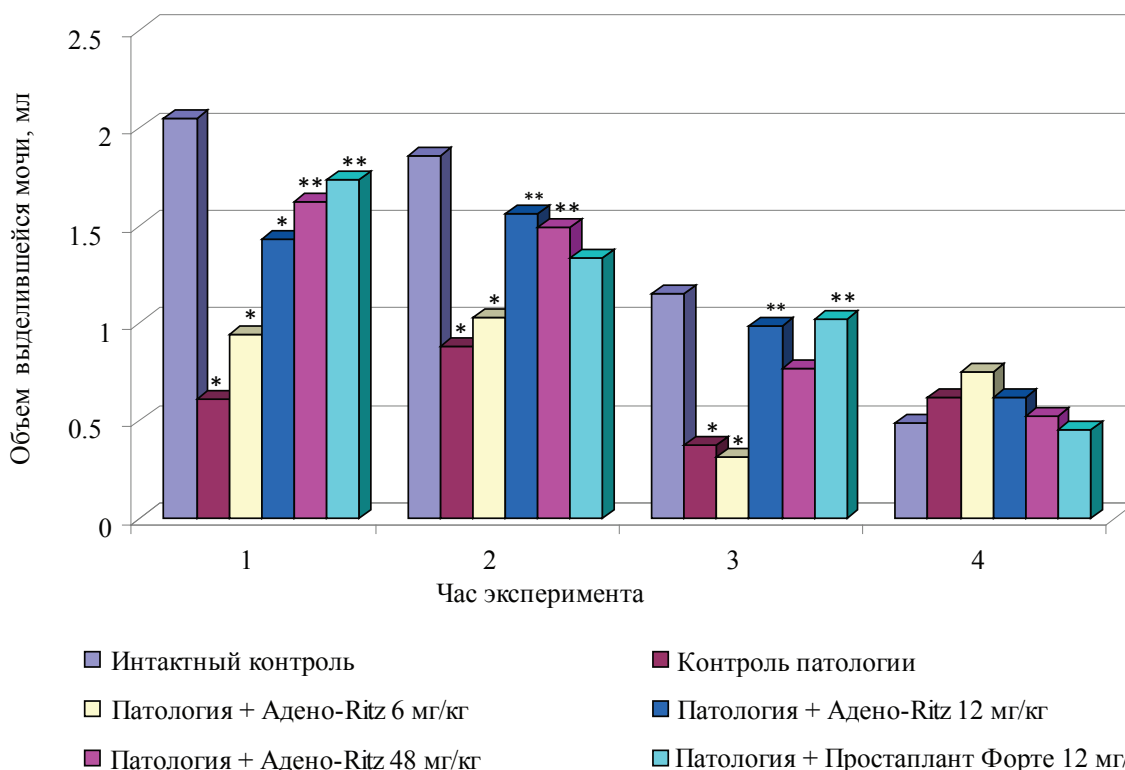
Аналогичное действие оказал препарат сравнения «Простаплант Форте». Достоверных различий между действием капсул «Адено-Ritz» в дозах 12 мг/кг и 48 мг/кг и действием капсул «Простаплант Форте» в дозе 12 мг/кг не установлено.

По данным литературы, компоненты препарата «Адено-Ritz» — экстракты *P. africanum*, *S. repens* и корня крапивы — эффективны при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Экстракт плодов *S. repens* содержит фитостеролы, которые ингибируют фермент 5 $\beta$ -редуктазу тестостерона и тем самым подавляют образование дигидротестостеро-

на в клетках простаты, вызывающего ее рост, ингибируют фермент ароматазу тестостерона, снижая содержание эстрадиола в плазме крови. Считается, что именно эстрогены приводят к усилению активности 5 $\beta$ -редуктазы в ткани предстательной железы при развитии ее гиперплазии. Экстракт крапивы также угнетает активность фермента ароматазы, причем при совместном применении экстрактов крапивы и *S. repens* они оказывают синергичное действие в отношении этого фермента. Особо важным видом действия обладает экстракт коры *P. africanum* — он оказывает антипролиферативный эффект, что предупреждает гиперплазию органа и образование рубцовой ткани при хронических простатитах, осложненных фиброзом.

В связи с указанным проведено фармакологическое изучение капсул «Адено-Ritz» на модели гиперплазии предстательной железы у крыс. В качестве препарата сравнения использовали капсулы «Простаплант Форте» как наиболее близкий по составу препарат, содержащий экстракты *S. repens* и крапивы и имеющий аналогичные с изучаемым препаратом показания к применению.

Рисунок 1



**Дозозависимость влияния препарата «Адено-Ritz» на динамику мочеотделения в условиях эфедрин-индуцированного спазма у крыс в сравнении с препаратом «Простаплант Форте» (n = 6)**

\* — достоверность различия по отношению к интактному контролю;

\*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии.

Оценка массы предстательной железы на модели патологии гиперплазии предстательной железы у крыс показала (Рис. 2), что у животных группы контроля патологии этот показатель достоверно увеличивался (в 1.9 раза по отношению к интактному контролю). В особенности отмечалось увеличение ее вентральной, андроген-зависимой части. Это свидетельствует о стимулирующем воздействии на орган высоких доз тестостерона. Предстательная железа является андроген-зависимым органом, и на ее рост оказывает большое влияние тестостерон, который под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы предстательной железы превращается в еще более активное производное — дигидротестостерон.

Введение препарата «Адено-Ritz» в дозе 12 мг/кг в значительной степени предотвращает прирост объема предстательной железы, ее масса была достоверно ниже контроля патологии (на 30.6 %). Ингибирующий эффект препарата составил 64.7 %. Это можно объяснить ингибирующим эффектом компонентов препарата по отношению к 5 $\alpha$ -редуктазе предстательной железы, а также их противовоспалительным действием (для данной патологии характерно наличие также воспалительного процесса [9]). Введение препарата в дозе 48 мг/кг оказало аналогичное действие. Масса железы была на 28.9 % меньше, чем в контроле патологии, ингибирующий эффект составил 61.2 %. Как и в эксперименте с нарушением мочеиспускания, вызванным эфедрином, с увеличением дозы не отмечалось усиления эффекта препарата, следовательно повышение дозы является нецелесообразным.

Уменьшение прироста массы предстательной железы, хотя и менее выраженное, отмечалось также при введении препарата сравнения — капсул «Простаплант Форте». Ингибирующий эффект препарата составил 42.2 %, что существенно ниже, чем у изучаемого препарата. Различия по показателю относительной массы железы по отношению к обеим группам крыс, получавшим препарат «Адено-Ritz», достоверны.

Разница в действии капсул «Адено-Ritz» и «Простаплант Форте», по-видимому, связана с наличием в составе изучаемого препарата экстракта *P. africanum*, который, как отмечалось выше, обладает антипролиферативным действием за счет ингибирующего влияния на факторы роста фибробластов.

Изучение влияния препарата «Адено-Ritz» на содержание конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), реагирующих с 2-тио-

барбитуровой кислотой (ТБК-реактантов), в гомогенатах предстательной железы крыс в условиях ее гиперплазии показало (Рис. 3), что в группе патологии у крыс на 22-е сутки эксперимента наблюдалось достоверное повышение уровня ТБК-реактантов (в 2.0 раза относительно значений интактного контроля).

Введение препарата «Адено-Ritz» в обеих изученных дозах достоверно снижало содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах предстательной железы по отношению к уровню контроля патологии. Полученные показатели практически соответствовали значениям интактного контроля (различие недостоверно).

Препарат сравнения «Простаплант Форте» также снижал содержание продуктов ПОЛ в гомогенатах предстательной железы, что сопоставимо с эффектом изучаемого препарата. По содержанию ТБК-реактантов в гомогенатах предстательной железы не отмечалось достоверных различий в действии изучаемого препарата и препарата сравнения.

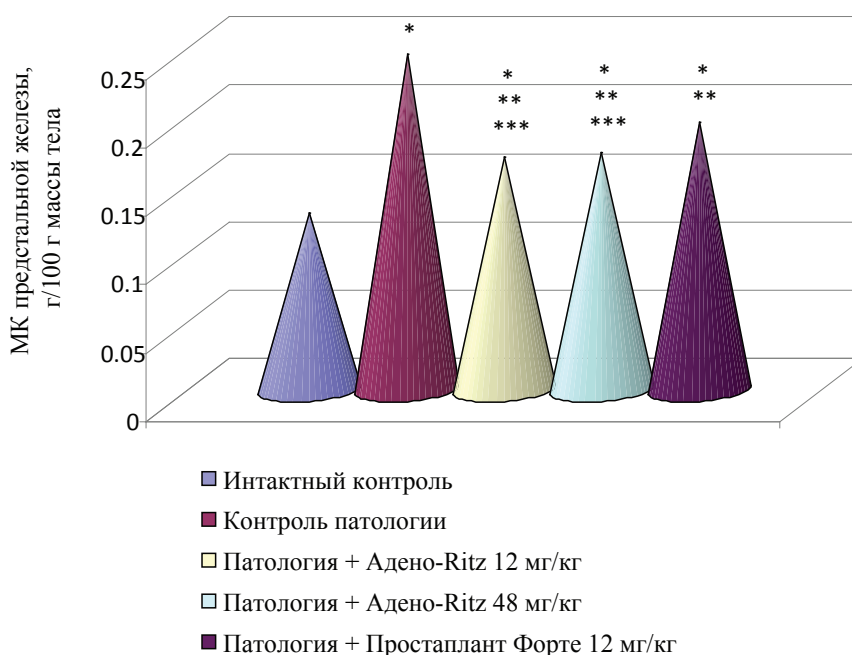
Введение капсул «Адено-Ritz» в дозах 12 мг/кг и 48 мг/кг привело к существенному, в целом в равной степени выраженному улучшению состояния репродуктивных органов самцов крыс. У большинства животных этих групп предстательная железа и семенники были в норме, без признаков патологии. Предстательная железа розоватого цвета, хорошо структурирована, с секретом. Относительная масса предстательной железы составила соответственно 0.156 г и 0.162 г на 100 г массы тела, что практически соответствует показателю интактного контроля.

При введении капсул «Простаплант Форте» в дозе 12 мг/кг также отмечалось улучшение морфологического состояния репродуктивных органов крыс, в целом оно было в той же степени выраженным, как и в группах животных, которым вводили капсулы «Адено-Ritz». У 6 крыс группы предстательная железа розоватого цвета, небольшого размера (относительная масса составила 0.141 г / 100 г), эластичная, структурированная, с секретом, семенники розоватого цвета, нормально кровенаполнены.

В группе крыс, которым вводили капсулы «Пепонен», состояние репродуктивных органов в целом соответствовало группам животных, которым вводили препараты «Адено-Ritz» и «Простаплант Форте». Признаки воспаления предстательной железы обнаружены у 2 животных (железа сероватого цвета, рыхлая, слабо структурирована). Семенники имели повышенное кровенаполнение у одного животного, спайки отмечались также у одного животного.



Рисунок 2

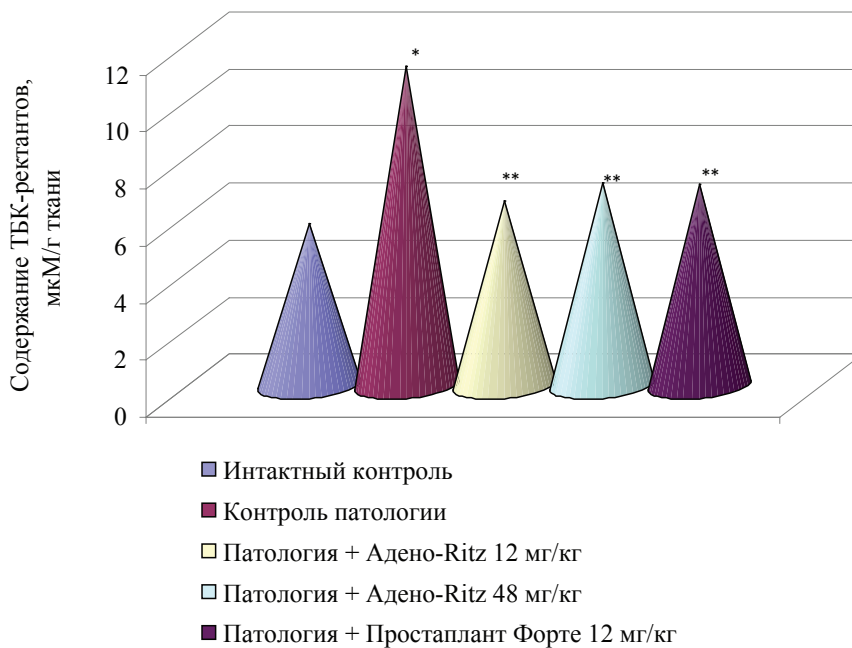


**Влияние препарата «Адено-Ritz» на массовые и объемные коэффициенты предстательной железы крыс в условиях ее стимуляции тестостероном в сравнении с препаратом «Простаплант Форте» (n = 6)**

Примечания.

- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии;
- \*\*\* — достоверность различия между показателями изучаемых препаратов (P < 0.05).

Рисунок 3



**Влияние препарата «Адено-Ritz» на содержание продуктов перекисного окисления липидов в предстательной железе крыс в условиях стимуляции тестостероном в сравнении с препаратом «Простаплант Форте» (n = 6)**

Примечания.

- \* — достоверность различия по отношению к интактному контролю;
- \*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии;
- \*\*\* — достоверность различия между показателями изучаемых препаратов (P < 0.05).

Выраженность воспалительного процесса подтверждалась также показателями скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и содержания лейкоцитов в крови животных. Так, в условиях патологии возрастали оба эти показателя: СОЭ — в 2.5 раза, содержание лейкоцитов — в 1.6 раза (Табл. 1). В группах крыс, которым вводили изучаемый препарат и препараты сравнения, общая воспалительная реакция была менее выраженной. Достоверных различий по этим показателям в действии всех изученных препаратов не выявлено.

В результате оценки содержания белка и лейкоцитов в моче крыс установлено повышение содержания активных лейкоцитов в моче в условиях патологии и снижение под действием препаратов. В условиях патологии белок в моче об-

наруживался у 7 из 8 крыс, лейкоциты — у всех, в то время как в интактном контроле лейкоциты (один «+») были обнаружены у одного животного, белок — у 5 (Табл. 1). Капсулы «Адено-Ritz» (в обеих дозах) снижали выраженность лейкоцито- и протеинурии. Достоверные отличия от значений контроля патологии установлены по показателю содержания лейкоцитов. Выявлена также достоверная разница этого показателя для дозы 12 мг/кг по отношению к группе животных, получавших препараты сравнения «Простаплант Форте» и «Пепонен». Последний препарат оказал наименьшее действие по обоим тестируемым показателям.

Установлена существенная, примерно в равной степени выраженная нормализация показателей воспалительного процесса в условиях

Таблица 1

**Влияние препарата «Адено-Ritz» на показатели воспалительного процесса в условиях острого простатита у крыс в сравнении с препаратами «Простаплант Форте» и «Пепонен» (n = 8)**

Группы животных	Относительная масса простаты, г / 100 г	СОЭ, мм/ч	Количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ /л	Белок мочи, г/л	Лейкоциты в моче, количество «+» / животное
Интактный контроль	0.146 $\pm$ 0.005	4.9 $\pm$ 0.7	8.5 $\pm$ 0.3	0.41 $\pm$ 0.18	0.13 $\pm$ 0.13
Контроль патологии	0.188 $\pm$ 0.017*	12.3 $\pm$ 1.0*	13.7 $\pm$ 0.9*	1.02 $\pm$ 0.58	1.75 $\pm$ 0.25*
Патология + «Адено-Ritz»:					
12 мг/кг	0.156 $\pm$ 0.009	**7.6 $\pm$ 1.6	**10.6 $\pm$ 0.3*	0.57 $\pm$ 0.17	**0.38 $\pm$ 0.18
48 мг/кг	0.162 $\pm$ 0.014	**7.8 $\pm$ 1.4	**10.2 $\pm$ 0.3*	0.65 $\pm$ 0.13	**0.5 $\pm$ 0.19
Патология + «Простаплант Форте», 12 мг/кг	0.141 $\pm$ 0.024	**7.3 $\pm$ 0.9	**10.2 $\pm$ 0.2*	0.61 $\pm$ 0.15	*1.0 $\pm$ 0.19** ***
Патология + «Пепонен», 26 мг/кг	0.165 $\pm$ 0.030	**7.9 $\pm$ 0.7*	**10.4 $\pm$ 0.3*	0.98 $\pm$ 0.59	*1.13 $\pm$ 0.23***

\* — достоверность различия по отношению к интактному контролю;

\*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии;

\*\*\* — достоверность различия между показателями изучаемых препаратов (по отношению к препарату «Адено-Ritz» в дозе 12 мг/кг).

Таблица 2

**Влияние препарата «Адено-Ritz» на показатели сперматогенеза в условиях холодого простатита у крыс в сравнении с препаратами «Простаплант Форте» и «Пепонен» (n = 8)**

Группы животных	Концентрация сперматозоидов, млн / мл суспензии	Время сохранения подвижности, мин	Относительное число мертвых сперматозоидов, %
Интактный контроль	18.0 $\pm$ 1.5	230 $\pm$ 22	21.7 $\pm$ 1.9
Контроль патологии	9.0 $\pm$ 2.4*	158 $\pm$ 25*	58.3 $\pm$ 2.8*
Патология + «Адено-Ritz»:			
12 мг/кг	**24.1 $\pm$ 3.3	**248 $\pm$ 22	**29.0 $\pm$ 3.5
48 мг/кг	**25.3 $\pm$ 3.0	**259 $\pm$ 20	**28.0 $\pm$ 3.2
Патология + «Простаплант Форте», 12 мг/кг	11.0 $\pm$ 4.0***	**223 $\pm$ 16	**41.3 $\pm$ 4.4***
Патология + «Пепонен», 26 мг/кг	**17.1 $\pm$ 4.5	218 $\pm$ 27	**35.4 $\pm$ 5.3

\* — достоверность различия по отношению к интактному контролю;

\*\* — достоверность различия по отношению к контролю патологии;

\*\*\* — достоверность различия между показателями изучаемых препаратов (по отношению к препарату «Адено-Ritz» в дозе 12 мг/кг).

острого простатита под влиянием препарата «Адено-Ritz» при введении в дозах 12 мг/кг и 48 мг/кг. Препараты сравнения «Простаплант Форте» и «Пепонен» оказали в целом аналогичное противовоспалительное действие, однако оно было менее выраженным по показателям содержания лейкоцитов в моче. Это различие можно объяснить наличием в составе капсул «Адено-Ritz» экстракта *P. africanum*, усиливающего противовоспалительное действие препарата.

Функциональное состояние предстательной железы отражается, в первую очередь, на состоянии репродуктивной функции. Нарушения копулятивной и генеративной функции отмечаются у большинства больных простатитом (до 82 % случаев). Половые расстройства проявляются в виде снижения либидо (24 %), нарушения эрекции (43 %), преждевременной эякуляции. При простатите изменяются показатели спермограммы, т. к. секрет предстательной железы является составной частью эякулята, а в условиях патологии угнетается способность сперматозоидов к движению и зачатию. В этой связи в условиях холодого простатита было проведено изучение состояния сперматогенеза у крыс. В результате экспериментов установлено, что в группе интактного контроля все показатели, характеризующие сперматогенез у крыс, соответствовали значениям нормы (Табл. 2).

В условиях патологии отмечено изменение всех изученных показателей. Концентрация сперматозоидов в суспензии придатков семенников снижалась в 2 раза, время сохранения их подвижности уменьшалось в 1.46 раза, увеличивалось число мертвых форм сперматозоидов (в 2.7 раза). Это указывает на выраженные нарушения сперматогенеза у крыс, что связано с воспалительным процессом в предстательной железе и снижением функции семенников. Следует отметить также, что в образцах суспензии, в которых оценивали концентрацию сперматозоидов, в группе контроля патологии, в отличие от интактного контроля, у 4 животных отмечалось значительное количество лейкоцитов.

В группе крыс, которым вводили препарат «Адено-Ritz» в дозе 12 мг/кг, отмечалось достоверное улучшение всех изученных показателей. Так, сперматозоиды сохраняли подвижность в течение более 4 часов, что соответствует показателям интактного контроля. Существенно, хотя и не до значений контроля (в 2 раза), понижалось число мертвых сперматозоидов. Введение препарата «Адено-Ritz» вызывало также увеличение выработки сперматозои-

дов, причем в этом тесте показатели были даже несколько выше, чем в группе контроля. Повышение дозы препарата «Адено-Ritz», как и в предыдущих экспериментах, не приводило к усилению эффекта. Существенных различий в действии препарата в двух изученных дозах не установлено.

Введение крысам с холодовым простатитом препаратов сравнения оказало несколько менее выраженное в сравнении с изучаемым препаратом действие на время сохранения подвижности сперматозоидов (разница недостоверна), но по остальным показателям — концентрации сперматозоидов и числу неподвижных форм — они существенно уступали действию капсул «Адено-Ritz».

Следовательно, препарат «Адено-Ritz» имеет преимущества перед препаратами «Простаплант Форте» и «Пепонен» по влиянию на сперматогенез у крыс, что, возможно, связано с его более выраженной противовоспалительной активностью.

Изучение содержания продуктов ПОЛ — ТБК-реактантов в крови и в гомогенатах предстательной железы крыс с экспериментальным простатитом показало, что в условиях патологии эти показатели существенно повышаются, соответственно в 2.3 и 1.5 раза. Указанное свидетельствует о наличии альтерации и воспалительного процесса в органе.

Введение препарата «Адено-Ritz» в дозе 12 мг/кг снижало содержание ТБК-реактантов в крови на 58.8 % и в гомогенатах предстательной железы на 39 % по отношению к уровню патологии. Повышение дозы до 48 мг/кг не вызывало существенного усиления эффекта.

Капсулы «Простаплант Форте» также оказывали нормализующее действие на процессы ПОЛ: в предстательной железе и особенно в крови. Содержание ТБК-реактантов в гомогенатах предстательной железы было ниже, чем в контроле патологии, однако достоверно выше, чем под влиянием препарата «Адено-Ritz».

Препарат «Пепонен» оказал наименее выраженное действие на содержание ТБК-реактантов в крови (достоверная разница по отношению к действию капсул «Адено-Ritz») и несколько более существенное — в ткани железы.

#### Выводы

1. Препарат «Адено-Ritz», капсулы, дозозависимо усиливает мочеиспускание у крыс в условиях его нарушения, вызванного эфедрином на фоне водной нагрузки. Оптимально эффективной дозой является 12 мг/кг. На указанной модели

патологии не выявлено существенных различий между действием препарата «Адено-Ritz» и «Простаплант Форте» в равноценных дозах.

2. В условиях экспериментальной гиперплазии предстательной железы у крыс препарат «Адено-Ritz» вызывает торможение ее тестостерон-зависимого роста и снижение выраженности процессов перекисного окисления липидов в органе. «Адено-Ritz» превосходит по указанному действию препарат сравнения «Простаплант Форте».

3. Препарат «Адено-Ritz» в условиях экспериментального простатита у крыс нормализует морфологические и функциональные характеристики предстательной железы (уменьшает лейкоцито- и протеинурию, снижает общую воспалительную реакцию, нормализует показатели сперматогенеза), снижает выраженность процессов перекисного окисления липидов. Выявлены преимущества «Адено-Ritz» перед препаратами сравнения «Простаплант Форте» (Schwabe) и «Пепонен» (Teva) по ряду показателей: по степени уменьшения выраженности лейкоцитурии, увеличения концентрации сперматозоидов и уменьшению числа их мертвых форм.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов А.Г. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы: современное видение проблемы. *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 2. С. 42-49.
  2. Рациональная фармакотерапия андрологических заболеваний. *Урология и нефрология*. 2018. № 2. С. 54-58.
  3. Державний формуляр лікарських засобів: вип. десятый. Київ: Державний експертний центр МОЗ України, 2018. 1222 с.
  4. Ибишев Х.С., Крайний П.А., Митусов В.В., Сизякин Д.В., Магомедов Г.А. Сравнительный анализ эффективности лечения симптомов нижних мочевыводящих путей при гиперплазии предстательной железы, ассоциированной с хроническим воспалением в ткани простаты, при применении *Serenoa repens* в комбинации с *Urtica dioiccus*. *Урология*. 2019. №1. С. 40-46.
  5. Бомко Т.В., Маслова Н.Ф., Козлова Н.Г., Долгая И.И., Пятикоп А.Б. Фармакологическое изучение суппозиторий с маслом семян тыквы на модели экспериментального простатита. *Вісник фармації*. 2002. № 2. С. 90-92.
  6. Балагозян Э.А., Куркин В.А., Лямин А.В., Правдивцева О.Е. Перспективы использования препаратов на основе корневищ с корнями крапивы двудомной. *Фармация и фармакология*. 2015. № 6 (13). С.16-19.
  7. Россихин В.В. Опыт клинического применения растительного простатопротектора в сочетании с тамсулозином при лечении больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и сопутствующим простатитом. *Здоровье мужчины*. 2011. №3. С. 129-132.
  8. Маслова Н.Ф., Суховецька Л.Ф., Носальська Т.М., Бомко Т.В. Моделювання порушення сечовивипускання у статевозрілих щурів. *Фармакологія 2006 – крок у майбутнє: тез. III Національного з'їзду фармакологів України, Одеса, 2006, 17–20 жовтня*. С. 113.
  9. Экспериментальные модели для изучения средств лечения гиперплазии предстательной железы : метод. реком. К.: Авиценна, 2003. 24 с.
  10. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. реком. / за ред. О.В.Стефанова. К.: Авіцена. 2001. С. 421-432.
  11. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина. 1997. С.62-68.
  12. Яковлева Л.В., Лар'яновська Ю.Б., Міщенко О.Я. Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування простатитів: метод. реком. Київ, 2005. 20 с.
- Маслова Наталья Федоровна.** Д. б. н. (1994), профессор (2000). Учений секретарь ГП «ГНЦЛС». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.
- Maslova Natalia Fedorivna.** Sc. D. in Biology (1994), Full Professor (2000). Academic Secretary at State Enterprise «State Scientific Centre for Drugs and Medical Products». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.
- Маслова Наталія Федорівна.** Д. б. н. (1994), професор (2000). Учений секретар ДП «ДНЦЛЗ». ORCID iD 0000-0001-8094-7998.
- Бомко Татьяна Васильевна.** К. б. н. (1997), ст. науч. сотр., ст. науч. сотр. Института микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова.
- Bomko Tatyana Vasilievna.** Ph. D. in Biology (1997), Senior Researcher. Senior Research Assistant at Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology.
- Бомко Тетяна Василівна.** К. б. н. (1997), ст. н. с., ст. н. с. Інституту мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова.
- Литвинова Елена Вячеславна.** Д. фарм. н. (2018), доцент (2013), ст. науч. сотр. (2008). Доцент Национального фармацевтического университета. ORCID 0000-0003-1578-7398.
- Litvinova Olena Vyacheslavna.** Sc. D. in Pharmacy (2018), Assistant Professor (2013), Senior Researcher (2008). Assistant Professor at National University of Pharmacy. ORCID 0000-0003-1578-7398.
- Літвінова Олена Вячеславна.** Д. фарм. н. (2018), доцент (2013), ст. н. с. (2008). Доцент Національного фармацевтичного університету. ORCID 0000-0003-1578-7398.

## Мікробіологічні дослідження

УДК 615.281.8: 615.238

Нефьодова Л. В., Сагайдак-Нікітюк Р. В., Жуковина О. В.,  
Рибалко С. Л., Старосила Д. Б., Валова К. Г.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна  
Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних захворювань  
ім. Л. В. Громашевського» НАМН України, Київ, Україна

### ***In vitro* вивчення протигрипозної активності комбінації пара-амінобензойної кислоти й $\epsilon$ -амінокапронової кислоти**

Частота виникнення епідемій, що провокують гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) та грип, з кожним роком прогресує та, зі свого боку, як прогнозує ВООЗ, збільшує ймовірність настання пандемії. Відповідно, створення нових лікарських препаратів із противірусною активністю для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів і впровадження їх на фармацевтичний ринок України є актуальним завданням. Ця робота присвячена дослідженню протигрипозної активності комбінації речовин пара-амінобензойної (ПАБК) та  $\epsilon$ -амінокапронової (АКК) кислот у комплексному лікарському засобі для назального застосування. Мета роботи — експериментально обґрунтувати оптимальне співвідношення та концентрацію компонентів із протигрипозною активністю ПАБК й АКК у комплексному назальному препараті. В експерименті були використані модельні розчини речовин ПАБК/АКК з концентраціями: № 1 — 5.0/5.2 мг/мл (1:1); № 2 — 5.0/50.3 мг/мл (1:10) і № 3 — 0.52/50.8 мг/мл (1:100). Для визначення протигрипозної активності комбінації речовин ПАБК/АКК в умовах *in vitro* моделі використовували культуру перещеплюваних клітин MDCK. Визначення протигрипозної активності модельних розчинів ПАБК/АКК в культурі клітин MDCK показало, що модельний розчин № 3 пригнічує реплікацію вірусу грипу у разі максимального розведення, що вказує на найкращу концентрацію та співвідношення цих компонентів. Отже, на *in vitro* моделі було проведено дослідження протигрипозної активності модельних розчинів ПАБК/АКК й експериментально обґрунтовано оптимальне співвідношення цих активних компонентів у комплексному назальному препараті. Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень у сфері розробки складу й технології нового комплексного назального препарату з протигрипозною активністю.

**Ключові слова:** пара-амінобензойна кислота,  $\epsilon$ -амінокапронова кислота, комбінація, протигрипозна активність.

UDC 615.281.8: 615.238

#### **Summary**

Nefedova L. V., Sahaidak-Nikitiuk R. V., Zhukovina O. V., Ribalko S. L., Starosila D. B., Valovaja K. G.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

State Enterprise «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases at the Academy of Medical Science of Ukraine named after L. V. Gromashevskiy», Kiev, Ukraine

#### ***An in vitro* study of anti-influenza activity of the combination of para-aminobenzoic acid and $\epsilon$ -aminocaproic acid**

The frequency of epidemic occurrence caused by acute respiratory viral infections (ARVI) and influenza viruses rises every year, and the World Health Organization (WHO) forecasts the increase of probability of the pandemic outbreak. Therefore, the development of new drugs with anti-influenza activity for the treatment of upper respiratory tract infections and their penetration into the pharmaceutical market of Ukraine is a crucial task. This article is dedicated to studying of anti-influenza activity of the combination of para-aminobenzoic acid (PABA) and  $\epsilon$ -aminocaproic acid (ACA) in a complex drug for nasal use. The aim of this article is the experimental substantiation of the optimal ratio and concentration of components with anti-influenza activity PABA and ACA in the complex nasal drug. In the experiment, model solutions of PABA/ACA combination with the following concentrations and ratios were used: No.1, 5.0/5.2 mg/ml (1:1); No.2, 5.0/50.3 mg/ml (1:10); and No.3, 0.52/50.8 mg/ml (1:100). For *in vitro* determination of anti-influenza activity of PABA/ACA combination, a passaged culture of MDCK cells was used. Anti-influenza activity assay of PABA/ACA model solutions in the passaged culture of MDCK cells demonstrates that the model solution No.3 inhibits the replication of influenza virus at maximum dilution, which indicates the best concentration and ratio of the active components. Thus, in the *in vitro* studies of the anti-influenza activity of PABA/ACA model solutions, the optimal ratio of the active components in the complex nasal drug was substantiated experimentally. The results demonstrate the prospects of further studies in the development of the composition and technology of a new complex nasal drug with anti-influenza activity.

**Keywords:** para-aminobenzoic acid, aminocaproic acid, combination, anti-influenza activity.

УДК 615.281.8: 615.238

#### **Резюме**

Нефедова Л. В., Сагайдак-Никитюк Р. В., Жуковина О. В., Рыбалко С. Л., Старосила Д. Б., Валовая К. Г.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

Государственное учреждение «Институт эпидемиологии и инфекционных заболеваний им. Л. В. Громашевского» НАМН Украины, Киев, Украина

#### ***In vitro* изучение противогриппозной активности комбинации пара-аминобензойной кислоты и $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты**

Частота возникновения эпидемий, вызванных острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппом, с каждым годом прогрессирует, что, по прогнозам ВОЗ, увеличивает вероятность наступления пандемии. Соответственно, создание новых лекарственных препаратов с противовирусной активностью для лечения инфекций верхних

дыхательных путей и внедрение их на фармацевтический рынок Украины является актуальной задачей. Данная работа посвящена исследованию противогриппозной активности комбинации веществ парааминобензойной (ПАБК) и  $\epsilon$ -аминокапроновой (АКК) кислот в комплексном лекарственном средстве для назального применения. Цель работы — экспериментально обосновать оптимальное соотношение и концентрацию компонентов с противогриппозной активностью ПАБК и АКК в комплексном назальном препарате. В эксперименте были использованы модельные растворы веществ ПАБК/АКК с концентрациями: № 1 — 5.0/5.2 мг/мл (1:1); № 2 — 5.0/50.3 мг/мл (1:10) и № 3 — 0.52/50.8 мг/мл (1:100). Для определения противогриппозной активности комбинации веществ ПАБК/АКК в условиях *in vitro* модели использовали культуру перевиваемых клеток МДСК. Определение противогриппозной активности модельных растворов ПАБК/АКК в культуре клеток МДСК показало, что модельный раствор № 3 подавляет репликацию вируса гриппа при максимальном разведении, что говорит о наилучшей концентрации и соотношении данных компонентов. Таким образом, на *in vitro* модели было проведено исследование противогриппозной активности модельных растворов ПАБК/АКК и экспериментально обосновано оптимальное соотношение данных активных компонентов в комплексном назальном препарате. Полученные результаты показывают перспективность дальнейших исследований в области разработки состава и технологии нового комплексного назального препарата с противогриппозной активностью.

**Ключевые слова:** пара-аминобензойная кислота,  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, комбинация, противогриппозная активность.

### Вступ

На сьогодні гострі респіраторно-вірусні інфекції (ГРВІ) та грип у людей є одними з високозаразних захворювань із високоспецифічним шляхом проникнення [1-4]. За прогнозами ВООЗ, на нашу планету незабаром чекає нова хвиля пандемії грипу [5, 6]. Ця думка ґрунтується на історичних даних, з яких випливає, що спалахи пандемії грипу відбуваються 34 рази на століття [7]. Вважається, що часовий інтервал існування населення без пандемії грипу (попередні були в 1968 р., серотип Н3Н2, і в 2009 р., серотип Н1Н1) занадто збільшений. Доведено здатність вірусів грипу до мутацій з утворенням реасортантних або рекомбінантних форм вірусу людини й тварин (пандемії, викликані вірусами Н2Н2, Н3Н2) [8,10]. Сьогодні можна тільки припустити соціально небезпечну варіацію вірусів, але максимально захистити населення не вдасться [11].

Зважаючи на зазначене вище, створення нових лікарських препаратів із противірусною активністю для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів і впровадження їх на фармацевтичний ринок України є актуальним завданням. Проведені нами раніше маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України обґрунтували необхідність створення нової лікарської композиції з комбінованою противірусною дією [12]. Активними фармацевтичними інгредієнтами нового лікарського препарату з противірусною активністю до вірусу грипу є пара-аминобензойна кислота (ПАБК) й  $\epsilon$ -аминокапронова кислота (АКК) [13].

Мета роботи — експериментально обґрунтувати оптимальне співвідношення ПАБК й АКК в комплексному назальному препараті для забезпечення максимального рівня протигриппозної активності.

### Матеріали й методи

**Реактиви.** Для досліджень використовували субстанцію ПАБК фірми Shanghai Synpad

Chemical Co. Ltd., Китай, серія 20170722, термін придатності до 06/2020, та лікарський препарат «Амінокапронова кислота», гранули виробництва ТОВ «Фармацевтична компанія "Здоров'я"» (Харків), серія 10317, термін придатності — до 03/2020.

Досліджувані розчини ПАБК/АКК готували розчиненням точних наважок активних фармацевтичних інгредієнтів у фізіологічному розчині для отримання модельних розчинів із вихідними концентраціями речовин відповідно: № 1 —  $(5.0 \pm 0.2)/(5.2 \pm 0.2)$  мг/мл (1:1), № 2 —  $(5.0 \pm 0.2)/(50.3 \pm 2.5)$  мг/мл (1:10) і № 3 —  $(0.52 \pm 0.03)/(50.8 \pm 2.5)$  мг/мл (1:100).

**Вірусний матеріал.** Для досліджень використовували штаб вірусу грипу, одержаний з музею вірусів Інституту вірусології ім. Д. І. Івановського, РАМН (Москва, Російська Федерація) — А/ФМ/1/47 (Н1Н1), інфекційний титр у культурі МДСК 10 одиниць lg ID<sub>50</sub>/0.2 мл, титр гемаглютиніну 1:512 ГА/0.2 мл.

**Визначення цитотоксичної концентрації модельних розчинів.** Для визначення цитотоксичної концентрації суміші досліджуваних речовин у модельних розчинах (CC<sub>50</sub>) використовували перещеплювану культуру клітин нирки собаки МДСК з Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАН України (Київ) [14]. У досліджах використовували не менше десяти рядів лунок у плашках із культурою клітин для кожного розведення модельних розчинів у живильному середовищі.

Цитотоксичну концентрацію суміші досліджуваних речовин (CC<sub>50</sub>) розраховували за рівнянням (1):

$$CC_{50} = (C_{ПАБК} + C_{АКК}) \times V, \quad (1)$$

де  $C_{ПАБК}$  — вихідна концентрація ПАБК в суміші модельного розчину, у міліграмах на мілілітр;

$C_{АКК}$  — вихідна концентрація АКК в суміші модельного розчину, у міліграмах на мілілітр;

$V$  — розведення вихідного модельного розчину, за якого спостерігається цитопатична дія суміші активних речовин.

Плашки з культурами клітин інкубували за  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  з подаванням повітряної суміші з  $(5.0 \pm 0.5)\%$   $\text{CO}_2$  протягом 5 днів. Щодня проводили перевірку стану досліджуваних і контрольних культур, щоб встановити наявність або відсутність цитопатичної дії.

Ступінь цитопатичної дії визначали за зміною морфології клітин (округлення, зморщування клітин, відторгнення від поверхні лунок дегенерованих клітин) за системою від 0 до + + +. Цитотоксичну концентрацію речовин брали ту, яка викликала дегенерацію клітин.

Визначення противірусної активності модельних розчинів *in vitro*. Для визначення противірусної активності композиції препаратів ПАБК/АКК в умовах *in vitro* моделі використовували добову культуру перещеплюваних клітин MDCK [14]. Клітини вирощували в плашках на середовищі RPMI-1640 + 10% фетальної сироватки (Nunclon, Surface, Данія) за температури  $37^\circ\text{C}$  в термостаті з подаванням  $\text{CO}_2$ . Для підвищення чутливості клітин до інфікування їх вірусом грипу проводили обробку трипсином. Матковий розчин трипсину готували, додаючи 2 мг трипсину в 1 мл живильного середовища DMEM.

Клітини тричі промивали цим розчином по 50 мкл на лунку. Середовище зливали, до клітин вносили вірус грипу в дозі  $100 \text{ TCID}_{50}$  та додавали препарати, що досліджуються в різних концентраціях.

Культури інкубували в термостаті з подаванням  $\text{CO}_2$  протягом 3 діб, щодня контролюючи їх за допомогою мікроскопа.

Через 4872 год інкубації клітин культуральне середовище збирали й у ньому визначали інфекційний титр вірусу грипу титруванням у культурі клітин.

Концентрацію суміші активних речовин у модельних розчинах, яка пригнічує 50% титру вірусу грипу в умовах *in vitro* моделі ( $IC_{50}$ ), розраховували за рівнянням (2):

$$IC_{50} = (C_{\text{ПАБК}} + C_{\text{АКК}}) \times V_{\text{lgID}_{50}}, \quad (2)$$

де  $C_{\text{ПАБК}}$  — вихідна концентрація ПАБК в суміші модельного розчину, у міліграмах на мілілітр;

$C_{\text{АКК}}$  — вихідна концентрація АКК в суміші модельного розчину, у міліграмах на мілілітр;

$V_{\text{lgID}_{50}}$  — розведення вихідного модельного розчину, за якого спостерігається інгібування 50% титру вірусу грипу  $\text{lgID}_{50}$ .

Визначення індексу селективності модельних розчинів. Визначення індексу селективності (SI) модельних розчинів розраховували за рівнянням (3):

$$SI = \frac{CC_{50}}{IC_{50}}. \quad (3)$$

Статистична обробка результатів досліджень. Цифровий матеріал, представлений в роботі, отриманий за кількості повторів  $n = 3$  і довірчої імовірності  $P = 0.95$ .

*Результати досліджень і їх обговорення*

Аналіз даних проведених дослідів виявив, що цитотоксичність модельних розчинів ПАБК/АКК у вивченому діапазоні концентрацій розчинів не виявляється. Тому нами умовно взято, що цитотоксична концентрація ( $CC_{50}$ ) для суміші ПАБК/АКК відповідає найменшому розведенню вихідних модельних розчинів 1:5.

Результати визначення цитотоксичної концентрації ( $CC_{50}$ ) модельних розчинів ПАБК/АКК наведені в Табл. 1.

Отримані значення цитотоксичної концентрації ( $CC_{50}$ ) для модельних розчинів, які наведено в Табл. 1, разом з ефективною концентрацією ( $IC_{50}$ ) використовували для розрахунку індексу селективності.

Результати визначення противірусної активності в культурі клітин MDCK до вірусу грипу для модельних розчинів ПАБК/АКК представлені в Табл. 2.

Як видно з даних Табл. 2, протигрипозна активність модельного розчину № 1 як інфекційного титру вірусу в  $\text{lgID}_{50}$  проявляється у разі розведення в діапазоні 1:160 ÷ 320; для модельного розчину № 2 —  $\text{lgID}_{50}$  лежить у діапазоні 1:80 ÷ 160; а для модельного розчину № 3  $\text{lgID}_{50}$  —

Таблиця 1

**Цитотоксична концентрація модельних розчинів ПАБК/АКК в культурі клітин MDCK, чутливих до вірусу грипу**

Цитотоксична концентрація	Модельний розчин		
	№ 1 (1:1)	№ 2 (1:10)	№ 3 (1:100)
Розведення	1:5	1:5	1:5
$CC_{50}$ , мг/мл	$2.0 \pm 0.1$	$11.1 \pm 0.6$	$10.3 \pm 0.5$

у діапазоні 1:640 ÷ 1280. Отже, модельний розчин № 3 пригнічує реплікацію вірусу грипу у разі максимального розведення, що говорить про оптимальне співвідношення компонентів і їх концентрації в модельному розчині.

Значення індексу селективності (SI) для модельних розчинів ПАБК/АКК для вірусу грипу представлені в Табл. 3.

Під час аналізу даних Табл. 3 видно, що індекс селективності (SI) для модельного розчину № 3 у разі розведень 1:640, 1:1280 значно вище, ніж для модельних розчинів № 1 і № 2, і становить 129 і 258 відповідно, що говорить про низьку токсичність комбінації ПАБК/АКК на клітини MDCK і високу активність цих компонентів за цього співвідношення до вірусу грипу.

Отже, експериментально знайдена оптимальна концентрація та співвідношення активних

компонентів ПАБК/АКК, які відповідно дорівнюють 0.52/50.8 мг/мл (1:100), з максимальним значенням протигрипозної активності й індексом селективності. Отримані результати будуть використані в подальших дослідженнях із розробки складу й технології нового комплексного назального препарату для етіотропного й симптоматичного лікування ГРВІ та грипу.

#### Висновки

В експерименті на *in vitro* моделі були проведені дослідження протигрипозної активності модельних розчинів композиції ПАБК/АКК, обґрунтовано оптимальне співвідношення активних компонентів ПАБК й АКК в комплексному препараті з протигрипозною активністю. Отримані результати показують перспективність подальших досліджень у сфері розробки складу

Таблиця 2

#### Протигрипозна активність модельних розчинів ПАБК/АКК в культурі клітин MDCK

Розведення модельних розчинів	Інфекційний титр вірусу в $\lg ID_{50}$ , кількість повторів $n = 3$ , довірна імовірність $P = 0.95$		
	Модельний розчин № 1 (1:1)	Модельний розчин № 2 (1:10)	Модельний розчин № 3 (1:100)
1:20	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.5
1:40	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
1:80	4.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
1:160	5.0 ± 0.5	5.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
1:320	5.0 ± 0.5	6.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
1:640	6.0 ± 0.5	6.0 ± 0.5	4.0 ± 0.5
1:1280	7.0 ± 0.5	7.0 ± 0.5	6.0 ± 0.5
Контроль	10.0 ± 0.5	10.0 ± 0.5	10.0 ± 0.5
Верхнє значення розведення	160	80	640
Верхнє значення $IC_{50}$ , мг/мл	0.064 ± 0.003	0.69 ± 0.03	0.080 ± 0.004
Нижнє значення розведення	320	160	1280
Нижнє значення $IC_{50}$ , мг/мл	0.032 ± 0.002	0.35 ± 0.02	0.040 ± 0.002

Таблиця 3

#### Індекс селективності модельних розчинів ПАБК/АКК

Параметр	Верхня межа	Нижня межа
Модельний розчин № 1 (1:1)		
$CC_{50}$	2.0 ± 0.1	2.0 ± 0.1
$IC_{50}$	0.064 ± 0.003	0.032 ± 0.002
SI	31.3 ± 1.6	62.5 ± 4.4
Модельний розчин № 2 (1:10)		
$CC_{50}$	11.1 ± 0.1	11.1 ± 0.1
$IC_{50}$	0.69 ± 0.03	0.35 ± 0.02
SI	16.1 ± 1.1	31.7 ± 2.2
Модельний розчин № 3 (1:100)		
$CC_{50}$	10.3 ± 0.1	10.3 ± 0.1
$IC_{50}$	0.080 ± 0.004	0.040 ± 0.002
SI	129 ± 9	258 ± 18



й технології нового комплексного назального препарату для етіотропного й симпатоматичного лікування ГРВІ та грипу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Kalil A.C., Thomas P.G. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology // *Critical Care*. 2019. Vol. 23, Issue 1. P. 258.
2. Sellers S.A., Hagan R.S., Hayden F.G., Fischer W.A. The hidden burden of influenza: a review of the extra-pulmonary complications of influenza infection // *Influenza Other Respir Viruses*. 2017. Vol. 11, Issue 5. P. 372 – 393.
3. Armstrong S.M., Mubareka S., Lee W.L. The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza // *Antivir Res*. 2013. Vol. 99, Issue 2. P. 113 – 118.
4. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses / J.M. Nicholls, et al. // *Respir Res*. 2007. Vol. 8. P. 73.
5. Estimating severity of influenza epidemics from severe acute respiratory infections (SARI) in intensive care units / L. van Asten, et al. // *Crit Care*. 2018. Vol. 22, Issue 1. P. 351.
6. Flucast: a real-time tool to predict severity of an influenza season / A. Moa, et al. // *JMIR Public Health Surveill*. 2019. Vol. 5, Issue 3. P.11780.
7. Голубев Д.Б., Кузнецов О.К. Ожидаемая пандемия гриппа // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. № 3. С. 5-11.
8. Кузнецов О.К., Голубев Д.Б. Пандемия гриппа пока не будет? // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2005. № 6. С. 3-5.
9. Peteranderl C., Schmoltd C., Herold S. Human Influenza Virus Infections // *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. Vol. 37, Issue 4. P. 487 – 500.
10. Săndulescu O., Drăgănescu A., Pițigoii D. Influenza redefined – clinical and epidemiological insight // *Germs*. 2019. Vol. 9, Issue 2. P. 60.
11. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection / E. Bautista, et al. // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 362, Issue 18. P. 1708 – 1719.
12. Нефьодова Л.В., Сагайдак-Нікітюк Р.В., Жуковина О.В. Маркетингові дослідження фармацевтичного ринку України лікарських засобів противірусної дії для застосування в ринології // *І Міжнародна науково-практична інтернет-конференція «Науково-практичні засади загальної інженерної підготовки фахівців фармації»* (25-26 жовтня 2018 р.). Харків : Вид-во НФаУ, 2018. 272 с. С. 190.
13. Фармацевтична композиція для лікування назальних захворювань / Бойко М.М., Нефьодова Л.В., UA № 83708, опубл. 20.09.13, Бюл. № 18.
14. Вивчення антивірусної дії потенційних антивірусних засобів. Доклінічне дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / А.М. Щербінська та ін. ; під ред. О.В. Стефанова. Київ, 2001. 528 с.

**Нефьодова Лілія Володимирівна.** Аспірант кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Lilia Nefedova.** Post-graduate student of the Department of processes and devices of chemical and pharmaceutical manufacture at National University of Pharmacy.

**Нефедова Лилия Владимировна.** Аспірант кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Сагайдак-Нікітюк Ріта Василівна.** Д. фарм. н. (2013), професор (2015), завідувач кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Rita Sahaidak-Nikitiuk.** D.Sc. in Pharmacy (2013), Professor (2015), Head of the Department of processes and devices of chemical and pharmaceutical manufacture at National University of Pharmacy.

**Сагайдак-Нікітюк Ріта Васильєвна.** Д. фарм. н. (2013), професор (2015), завідувача кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Жуковина Ольга Вікторівна.** К. фарм. н. (2001), доцент (2002) кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Olga Zhukovina.** Ph.D. in Pharmacy (2001), Associate Professor (2002), Department of processes and devices of chemical and pharmaceutical manufacture at National University of Pharmacy.

**Жуковина Ольга Викторовна.** К. фарм. н. (2001), доцент (2002) кафедри процесів та апаратів хіміко-фармацевтичних виробництв Національного фармацевтичного університету.

**Рибалко Світлана Леонтьєвна.** Д. мед. н. (1991), професор (2012), завідувач лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб АМН України ім. Л. В. Громашевського» НАМН України.

**Svetlana Ribalko.** D.Sc. in Medicine (1991), Professor (2012), Head of the Laboratory of experimental chemotherapy of viral infections at State Enterprise «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases at the Academy of Medical Science of Ukraine named after L. V. Gromashevskiy».

**Рыбалко Светлана Леонтьевна.** Д. мед. н. (1991), професор (2012), завідувач лабораторією експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Господарственного учреждения «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины им. Л.В. Громашевского» НАМН Украины.

**Старосила Дар'я Борисівна.** К. б. н. (2014), ст. н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб АМН України ім. Л. В. Громашевського» НАМН України.

**Daria Starosila.** Ph.D. in Biology (2014), Senior Research Assistant of the Laboratory of experimental chemotherapy of viral infections at State Enterprise «Institute of Epidemiology and Infectious Diseases at the Academy of Medical Science of Ukraine named after L. V. Gromashevskiy».

**Старосила Дарья Борисовна.** К. б. н. (2014), ст. н. с. лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Господарственного учреждения «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины им. Л. В. Громашевского» НАМН Украины.

**Валова Катерина Григорівна.** Ст. лаборант лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб АМН України ім. Л. В. Громашевського» НАМН України.

**Katerina Valova.** Senior Assistant of the Laboratory of experimental chemotherapy of viral infections at State enterprise «Institute of Epidemiology and Infectious

Diseases at the Academy of Medical Science of Ukraine named after L. V. Gromashevskiy».

**Валова Екатерина Григорьевна.** Ст. лаборант лабораторії експериментальної хіміотерапії вірусних інфекцій Государственного учреждения «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней АМН Украины им. Л. В. Громашевского» НАМН Украины.

## Фармако-економічні і маркетингові дослідження

УДК 615.12(477):616-052:616.24:366.61

Костюк І. А., Гала Л. О.

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

### Аналіз стану інформаційного забезпечення відпуску лікарських засобів хворим на бронхіальну астму

Спільна настанова Міжнародної фармацевтичної федерації та Всесвітньої організації охорони здоров'я «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг» проголошує місією фармацевтичної практики у XXI столітті сприяння поліпшенню здоров'я населення. На сьогодні Кабінетом Міністрів України одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я визначено потребу повного або часткового відшкодування вартості лікарських засобів (ЛЗ) для лікування декількох захворювань, зокрема й бронхіальної астми (БА). Складне протікання БА вимагає багатопротічного підходу й участі в забезпеченні ефективної терапії не лише лікаря, але й фармацевтичного працівника. Аналіз літературних джерел свідчить, що в багатьох країнах світу ведення хворого й управління перебігом його захворювання є однією з послуг, що надають фахівці аптечних закладів. Метою роботи став аналіз сучасного стану інформаційного забезпечення реалізації ЛЗ й інгаляційних приладів для лікування БА й розробка алгоритму ефективного інформаційного забезпечення хворих на БА. За результатами анкетування фахівців аптечних закладів встановлено, що 90.6 % респондентів, на їхню думку, сприяє підвищенню ефективності системи охорони громадського здоров'я; 66.0 % респондентів не задоволені своїм рівнем знань щодо застосування ЛЗ й інгаляційних приладів для лікування БА й зазначили високий рівень потреби в постійному професійному навчанні й використанні спеціалізованих джерел інформації з цього питання. Систематизація отриманих результатів дозволила нам запропонувати алгоритм ефективного інформаційного забезпечення хворих на БА, який передбачає виконання фахівцями аптек із рівним професійним навантаженням як торговельної, так й інформаційної та соціальної функцій для підвищення рівня ефективності лікування. Проведене дослідження дозволяє стверджувати, що одним із перспективних напрямів організації ефективної фармацевтичної допомоги для цієї групи хворих є розробка інформаційних матеріалів для працівників аптек із питань правильного використання інгаляційних пристроїв і вдосконалення комунікативних навичок.

**Ключові слова:** належна аптечна практика, бронхіальна астма, анкетне опитування, інформаційне забезпечення, інгаляційні пристрої.

UDC 615.12(477):616-052:616.24:366.61

Summary

Kostiuk I., Hala L.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

#### Analysis of information support for dispensing medicines to patients with asthma

A joint guideline of the International Pharmaceutical Federation and the World Health Organization «Good pharmacy practice: Quality standards for pharmacy services» proclaims the mission of pharmaceutical practice in the 21st century to promote better public health. The Cabinet of Ministers of Ukraine has identified that full or partial reimbursement of the cost of medicines for the treatment of certain diseases, including bronchial asthma (BA), is one of the priority tasks for the healthcare system today. The complex course of BA requires a multidisciplinary approach and participation of not only a doctor but also a pharmacist in providing effective therapy. A literature analysis shows that in many countries, disease management is one of the services provided by pharmacy specialists. The work aimed to analyze the current state of information support for dispensing medicines and inhalation devices for the treatment of BA as well as developing an algorithm for providing effective pharmaceutical care when dispensing medicines to patients with BA. According to the results of a survey of pharmacy specialists, 90.6 % of respondents, in their opinion, contribute to improving the effectiveness of the public health system; 66.0 % are dissatisfied with their knowledge level and noted a great need for ongoing professional training and access to specialized information sources on the use of medicines and inhalation devices for the treatment of BA. Having systematized the results, we proposed an algorithm in which we provided for the information and social functions along with the trading one for pharmacy specialists with the equal professional workload to ensure effective pharmaceutical care for patients with BA. The study suggests that the development of information materials for pharmacy workers on the proper use of inhalation devices for pharmacists and improvement of their communication skills are promising measures for effective pharmaceutical care for asthmatic patients.

**Keywords:** good pharmacy practice, bronchial asthma, questionnaires, information support, inhalation devices.

УДК 615.12(477):616-052:616.24:366.61

Резюме

Костюк І. А., Гала Л. А.

Національний медичинський університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

#### Анализ информационного обеспечения отпуска лекарственных средств больным бронхиальной астмой

Совместное руководство Международной фармацевтической федерации и Всемирной организации здравоохранения «Надлежащая аптечная практика: стандарты качества аптечных услуг» провозглашает миссией фармацевтической практики в XXI веке содействие улучшению здоровья населения. На сегодня Кабинетом Министров Украины одной из приоритетных задач системы здравоохранения определена необходимость полного или частичного возмещения стоимости лекарственных средств (ЛС) для лечения нескольких заболеваний, в том числе и бронхиальной астмы (БА). Сложное протекание БА требует многопрофильного подхода и участия в обеспечении эффективной терапии не только врача, но и фармацевтического работника. Анализ литературных источников показывает, что во многих странах мира ведение больного и управление ходом его заболевания является одной из услуг, предоставляемых специалистами аптечных учреждений. Целью работы стал анализ современного состояния информационного обеспечения реализации ЛС и ингаляционных приборов для лечения БА и разработка алгоритма эффективного информационного обеспечения больных БА. По результатам анкетирования специалистов аптечных учреждений установлено, что 90,6 % респондентов, по их мнению, способствуют повышению эффективности системы охраны общественного здоровья; 66,0 % респондентов недовольны своим уровнем знаний по применению ЛС и ингаляционных приборов для лечения БА и отметили высокий уровень потребности в постоянном профессиональном обучении и использовании специализированных источников информации по этому вопросу. Систематизация полученных результатов позволила нам предложить алгоритм эффективного информационного обеспечения больных БА, который предусматривает выполнение специалистами аптек с равной профессиональной нагрузкой как торговой, так и информационной и социальной функций для повышения уровня эффективности лечения. Проведенное исследование позволяет утверждать, что одним из перспективных направлений организации эффективной фармацевтической помощи для данной группы больных является разработка информационных материалов для работников аптек по вопросам правильного использования ингаляционных приборов и совершенствование коммуникативных навыков.

**Ключевые слова:** надлежащая аптечная практика, бронхиальная астма, анкетирование, информационное обеспечение, ингаляционные приборы.

Спільна настанова Міжнародної фармацевтичної федерації та Всесвітньої організації охорони здоров'я «Належна аптечна практика: стандарти якості аптечних послуг» (далі — настанова МФФ/ВООЗ з GPP) проголошує місією фармацевтичної практики у XXI столітті сприяння поліпшенню здоров'я населення та надання допомоги громадянам, що мають проблеми зі здоров'ям, задля забезпечення найкращого застосування лікарських засобів (ЛЗ) [1]. Ефективність лікування безпосередньо залежить від розуміння хворим чи близькими, що піклуються про нього, важливості правильного введення в організм ЛЗ й застосування його належним чином: у призначений час, у точній дозі, з урахуванням приймання інших ЛЗ чи їжі — задля уникнення побічних ефектів. Цей аспект набуває особливого значення в разі використання під час приймання ЛЗ різноманітних приладів (вимірювального посуду, аерозольних балонів, інгаляторів, спейсерів тощо), особливо під час лікування хронічних хвороб та/або для пацієнтів дитячого віку.

На сьогодні Кабінетом Міністрів України одним із пріоритетних завдань системи охорони здоров'я визначено потребу повного або часткового відшкодування вартості (реімбурсації) ЛЗ для лікування таких захворювань, як серцево-судинні, цукровий діабет II типу й бронхіальна астма (БА) (урядова програма «Доступні ліки»). Вибір саме цих хвороб пов'язаний з їх найбільшим впливом на показники смертності

населення або суттєвим зниженням якості життя людей, водночас ці захворювання можуть ефективно лікуватися в амбулаторних умовах. Так, смертність населення від серцево-судинних захворювань становить 65 % від загальної в Україні, на діабет II типу страждає близько одного мільйону осіб, а хворих на БА зареєстровано понад 210 тисяч, однак такі дані не відображають реальну кількість осіб, що мають цю нозологію [2-4].

Складне протікання БА вимагає багатопрофільного підходу й участі в забезпеченні ефективної терапії не лише лікаря, але й фармацевтичного працівника. Аналіз літературних джерел свідчить, що в багатьох країнах світу ведення хворого й управління перебігом його захворювання є однією з послуг, що надають фахівці аптечних закладів. Наприклад, у США, Бельгії, Саудівській Аравії провізорами в співпраці з лікарями розроблена й використовується програма управління фармакотерапією БА, зокрема для дитячого населення, адже в 75-85 % випадків ця хвороба «дебютує» в ранньому віці, а близько 70 % пацієнтів за умов ефективного лікування можуть її «перерости». Ця програма передбачає навчання дітей розпізнаванню симптомів БА, користуванню та догляду за своїм аерозольним балончиком або інгалятором, а також проведення скринінгу інгаляційної техніки за потреби [5-7].

Зважаючи на зазначене, дослідження, що спрямовані на поліпшення ефективності фар-

мацевтичного забезпечення хворих на БА загалом і зокрема на виконання фармацевтичними працівниками інформаційної і соціальної функцій під час відпуску ЛЗ для лікування БА, є актуальними й мають соціальне значення.

Мета роботи — аналіз сучасного стану інформаційного забезпечення реалізації ЛЗ й інгаляційних приладів для лікування БА й розробка алгоритму ефективного інформування хворих на БА на етапі відпуску ЛЗ.

#### Матеріали і методи досліджень

Матеріалами дослідження обрано дані наукової літератури, нормативно-правові акти з питань фармацевтичного забезпечення населення та результати анкетного опитування фармацевтичних працівників аптек м. Києва та декількох областей України. Використано такі методи, як бібліографічний, системно-оглядовий, логічний, анкетне опитування та графічне моделювання.

#### Результати дослідження і їх обговорення

Настанова МФФ/ВООЗ з GPP однією з основних ролей фармацевтичних працівників проголошує сприяння підвищенню ефективності охорони громадського здоров'я; відповідно до цієї ролі провізори (фармацевти) мають розробляти (за відсутності) та/або використовувати навчальні матеріали задля підвищення рівня медичної грамотності споживачів, а також навчати їх користуванню медичними приладами, водночас акцентуючи увагу на необхідності за потреби звертатися за допомогою до фахівця,

аби попередити ризики неконтрольованого самолікування. Отже, на сьогодні роль фармацевтичного працівника змінюється в напрямі все більшого залучення до забезпечення оптимальних результатів фармакотерапії [1, 8].

Для з'ясування фактичного стану щодо забезпечення інформаційного супроводу під час відпуску ЛЗ для лікування БА відповідно до поставленої мети нами розроблено анкету з питаннями закритого й відкритого типів. Під час проведення дослідження був дотриманий алгоритм анкетування: розробка анкети й інструкції з її заповнення, організація анкетування, обробка результатів дослідження, формування висновків. Анкетування було проведено серед фармацевтичних працівників м. Києва й декількох областей України. До обробки прийнято 406 анкет, що більше за мінімальний обсяг вибірки для аптечних закладів, загальна кількість яких згідно зі статистичними даними станом на 01.01.2019 року в Україні становить 20 620 [9, 10]. За допомогою програми MS Excel було розраховано відносну частку відповідей за варіантами для кожного питання. За результатами обробки відповідей респондентів статистичні показники вибірки з ймовірністю 0.95 лежать у допустимих межах своїх граничних значень, що підтверджує репрезентативність вибірки.

Інформація стосовно статі, віку, стажу роботи й посади респондентів наведена в Табл. 1. Отже, у дослідженні взяли участь переважно респонденти жіночої статі, віком 31-40 років, зі стажем роботи від 11 до 20 років, що працюють на посаді провізора з відпуску ЛЗ.

Таблиця 1

#### Характеристика респондентів щодо статі, віку, стажу роботи, посади

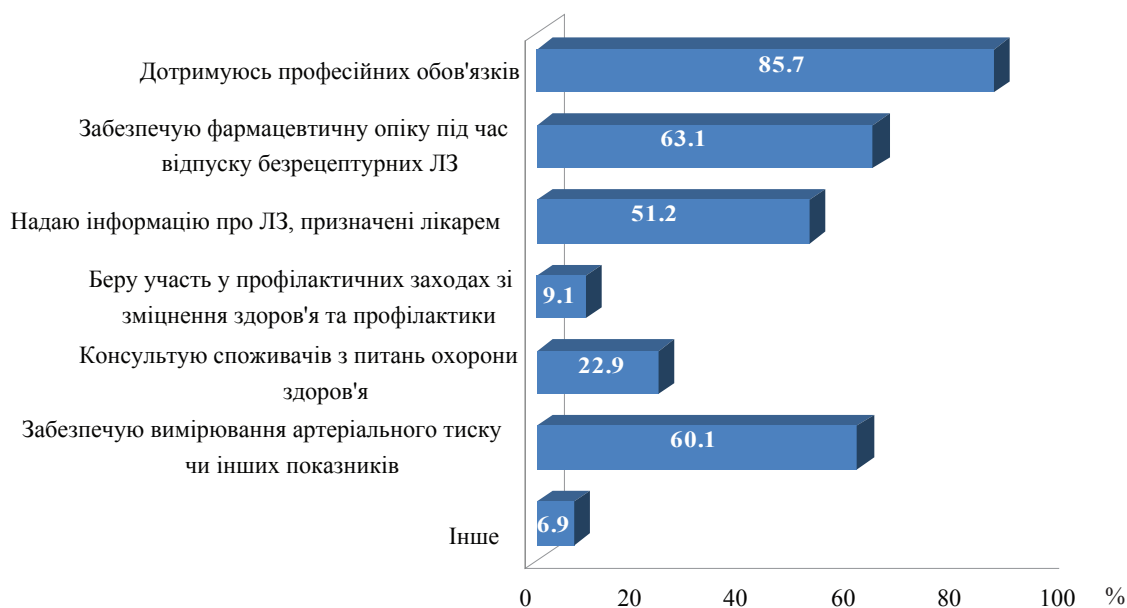
Показник	Кількість	Питома вага, %
<i>Стать</i>		
чоловіки	36	8.9
жінки	370	91.1
<i>Вік</i>		
до 30 років	83	20.4
31-40	161	39.7
41-50	112	27.6
51-60	42	10.3
старше 60	8	2.0
<i>Стаж роботи за спеціальністю</i>		
до 5 років	78	19.2
6-10	121	29.8
11-20	144	35.5
21-30	63	15.5
<i>Посада</i>		
завідувач аптеки	29	7.2
провізор	279	68.7
фармацевт	98	24.1

У зв'язку з посиленням соціального навантаження на аптечні заклади, зростанням ролі провізора в системі охорони здоров'я, як наслідок, підвищується відповідальність фармацевтичних працівників за якість й ефективність консультативної діяльності під час надання фармацевтичної допомоги й послуги споживачам в аптеці. Так, за результатами анкетування, 90.6 % опитаних відповіли, що їх професійна діяльність сприяє підвищенню ефективності системи охорони громадського здоров'я згідно з вимогами

Належної аптечної практики (Good Pharmacy Practice, GPP). Розподіл відповідей респондентів щодо видів діяльності, які забезпечують виконання фармацевтичними працівниками цієї соціальної ролі, представлено на Рис. 1.

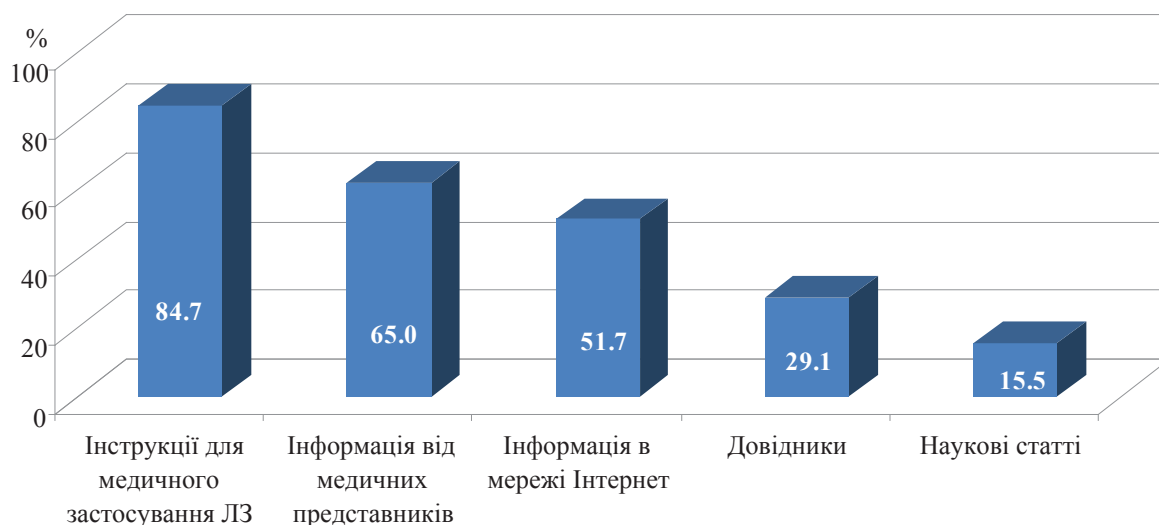
Встановлено, що найбільш важливим видом діяльності з забезпечення ефективності охорони громадського здоров'я, на думку фахівців, є дотримання ними професійних обов'язків (85.7 %),

Рисунок 1



Питома вага відповідей фахівців щодо видів діяльності, що сприяють підвищенню ефективності охорони громадського здоров'я

Рисунок 2



Результати оцінювання джерел інформації фахівцями для поглиблення теоретичних знань і практичних навичок із питань використання ЛЗ для лікування БА

забезпечення фармацевтичної опіки (63.1 %) і вимірювання показників здоров'я (60.1 %).

З огляду на актуальність потреби забезпечення фізичної та економічної доступності ЛЗ для населення в Україні, зокрема для певних категорій хворих за урядовою програмою «Доступні ліки», нами було проведено опитування респондентів про частоту придбання в аптеках ЛЗ для лікування БА. Так, 119 фахівців (29.3 % опитаних) зазначають, що «часто» відпускають цю групу ЛЗ, 166 (40.9 %) — «інколи», і лише 121 особа (29.8 %) — «рідко». Такі досить високі показники реалізації ЛЗ для лікування БА підтверджують, що БА є розповсюдженим захворюванням в Україні, навіть зважаючи на те, що серед опитаних лише третина (32.7 %) працює в аптеках, що є учасниками урядової програми «Доступні ліки».

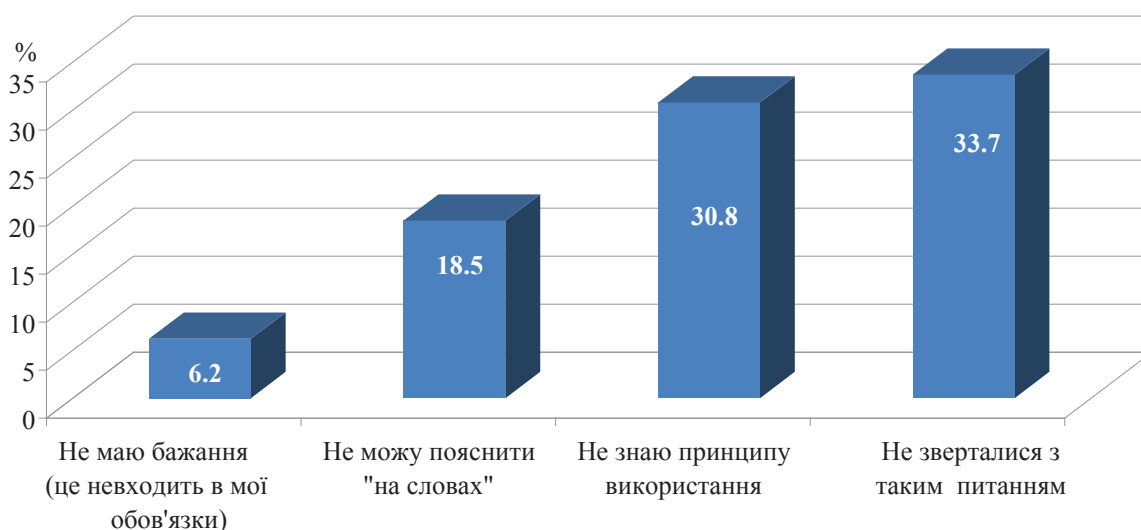
Унаслідок поширеності БА та суттєвого впливу цього захворювання на якість життя людей важливим є питання щодо рівня знань фармацевтичних працівників про особливості застосування того чи іншого виду медичних виробів, насамперед інгаляторів для лікування БА в дітей, особливо в ранньому віці, а також додаткових компонентів для дітей різного віку (наприклад, дитяча маска, мундштук). Зважаючи на важкість протікання патологічного процесу під час БА в дітей і можливі летальні випадки, особливого соціального значення набувають дослідження з оцінювання знань провізорів (фармацевтів) про наявність сучасного асортименту ЛЗ для лікування БА на вітчизняному фармацевтичному ринку й особливості їх використання. Так, за даними опитування, нами встановлено, що

28.6 % опитаних задоволені рівнем своїх знань з означеної тематики, 5.4 % — не задоволені, а більшість респондентів (66.0 %) хотіла би знати більше. Зазначені результати, з одного боку, свідчать про недостатній рівень професійних знань з окресленого питання, а з іншого — демонструють потребу в забезпеченні інформаційними матеріалами й значну прихильність фахівців до підвищення рівня професійної підготовки, ефективна реалізація якого дозволить значно поліпшити якість фармацевтичних послуг, що надаються хворим на БА.

Зважаючи на прагнення фахівців надавати якісну консультацію під час реалізації ліків, у наступному питанні респонденти повинні були обрати одне або декілька джерел, з яких вони отримують інформацію про інгалятори і їх застосування. На підставі обробки даних опитування нами встановлено, яким джерелам інформації фахівці віддають перевагу для отримання додаткових теоретичних знань і практичних навичок. Результати представлено на Рис. 2.

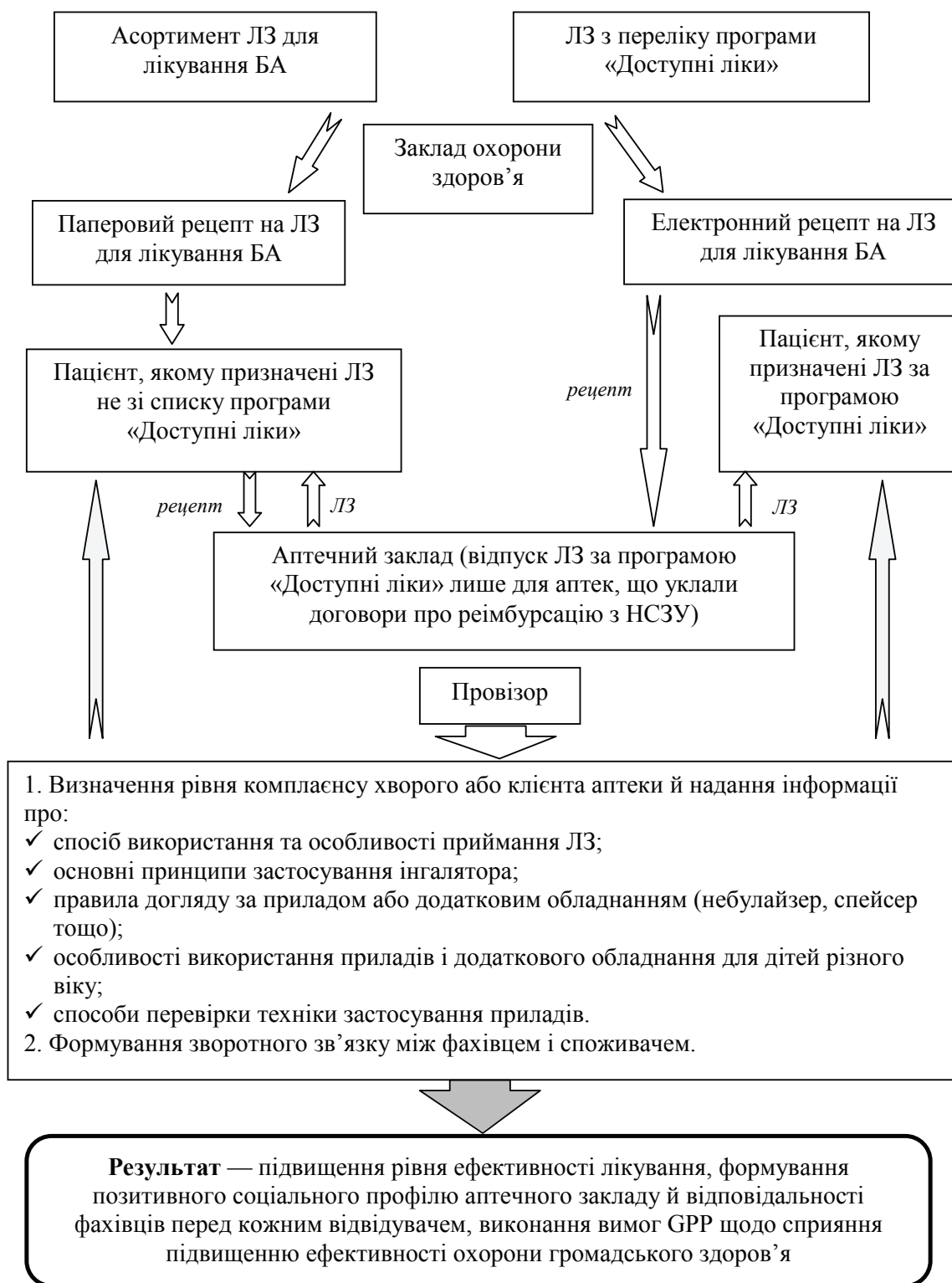
Так, за даними аналізу результатів анкетування встановлено, що для отримання додаткових відомостей про ЛЗ, типи інгаляторів і додаткові пристрої фармацевтичні працівники використовують інструкції для медичного застосування ЛЗ (84.7 %), інформацію від медичних представників (65.0 %), дані з мережі Інтернет (51.7 %). Проте, незважаючи на таке різноманіття джерел інформації, що можуть бути використані фахівцями, домінуюча частка опитаних респондентів (88.2 %) зазначила, що існує потреба в інформаційних матеріалах із професійного навчання, які міститимуть відпо-

Рисунок 3



**Труднощі під час пояснення принципу роботи інгалятора, з якими стикаються фармацевтичні працівники в практичній роботі з хворими на БА**

Рисунок 4



Алгоритм ефективного інформування хворих під час реалізації ЛЗ для лікування БА

віді з конкретних питань, у цьому разі — щодо особливостей використання ЛЗ й інгаляційних приладів для лікування БА в дорослих і дітей. Зазначені результати продемонстрували високий рівень професійної свідомості вітчизняних фармацевтичних працівників, які відчувають потребу в постійному підвищенні рівня своїх знань і практичних навичок.

У Настанові МФФ/ВООЗ з GPP зазначено, що одним із важливих напрямів підготовки фармацевтичних працівників є безперервне професійне навчання, насамперед щодо формування практичних навичок, зокрема з користування інгаляційними приладами, а також обов'язку навчати цьому споживачів. Тому наступним етапом наших досліджень став аналіз рівня обізнаності респондентів щодо техніки застосування відповідних медичних виробів. Було досліджене вміння провізорів (фармацевтів) доступною мовою пояснити принцип роботи інгалятора. Так, 63.0 % респондентів відповіли, що з цим питанням до них звертаються відвідувачі аптек, що вказує на низькій рівень обізнаності населення щодо можливостей застосування відповідних приладів на практиці. Щодо вміння доступно розповісти, як використовувати інгалятор, 60.6 % опитаних зазначили, що в змозі це зробити, а ось інші (39.4 %), на жаль, відповіли негативно або мали труднощі з відповіддю. Оскільки значна кількість зареєстрованих в Україні ЛЗ є інгаляційними, знання техніки застосування інгалятора є важливим аспектом роботи фахівця з відпуску ЛЗ населенню. Нами були проаналізовані труднощі, які виникають у фармацевтичних працівників під час роботи з такими ЛЗ, і їх причини (Рис. 3).

Аналіз чинників, за даними анкетування, свідчить, що більше 30 % опитаних не знає принципів використання інгаляторів (їх аптеки не реалізують інгалятори), а ще близько 20 % не може пояснити «на словах». Одна з причин, на нашу думку, — відсутність у системі фармацевтичної освіти, на відміну від медичної, навчання комунікативним навичкам, що призводить до проблем із вільним спілкуванням із відвідувачами аптечного закладу з питань застосування ЛЗ не тільки для лікування БА, але й для інших нозологій. Зазначений факт підкреслює потребу проведення комплексу відповідних заходів із підвищення рівня професійної обізнаності фахівців і в напрямі формування сучасних комунікативних навичок у фармацевтичних працівників.

Проте в ситуації, що склалася з практичними навичками щодо застосування інгаляторів, 84.2 % респондентів прагне набути нових знань

із цього питання, а 94.8 % хотіли б мати детальні ілюстровані інформаційні матеріали або навіть зразки різних типів інгаляторів і додаткових приладів для дітей (спейсери з маскою або мундштуком) для наочної демонстрації населенню принципів їх використання (72.9 %).

Отже, на підставі результатів проведеного анкетування щодо сучасного стану інформаційного забезпечення процесу відпуску ЛЗ для лікування БА виявлено потребу вдосконалення рівня підготовки фармацевтичних фахівців із питання, що розглядалося. Одним із перспективних напрямів організації ефективної фармацевтичної допомоги й послуги хворим на БА, на нашу думку, є розробка інформаційних матеріалів (як інформаційні листи й брошури, методичні рекомендації) для працівників аптек із питань правильного використання відповідних ЛЗ й інгаляційних пристроїв. Такі матеріали можуть розроблятися як працівниками аптек, так і їх професійними асоціаціями.

Систематизація отриманих результатів дозволила нам запропонувати алгоритм ефективного інформаційного забезпечення хворих на БА з огляду на реалії сьогодення (Рис. 4). Як бачимо, цей алгоритм передбачає, поряд із виконанням спеціалістами аптечних закладів торговельної функції (комерційна складова діяльності), забезпечення ефективної інформаційної та соціальної функції (професійна складова діяльності). Зазначене рівне навантаження на всі згадані вище функції, тобто раціональне їх поєднання, дозволяє, на нашу думку, окрім досягнення прибутковості роботи закладу, сформуванню позитивний соціальний профіль аптечного закладу за умов посилення впливу комерційних факторів на фармацевтичну діяльність.

### Висновки

1. За результатами анкетування фахівців аптечних закладів встановлено, що 90.6 % респондентів, на їхню думку, сприяє підвищенню ефективності системи охорони громадського здоров'я.

2. Результати опитування свідчать, що 66.0 % фармацевтичних працівників не задоволені своїм рівнем знань щодо застосування ЛЗ для лікування БА й зазначили високий рівень потреби в постійному професійному навчанні й використанні спеціалізованих джерел інформації з цього питання.

3. Запропоновано алгоритм ефективного інформаційного забезпечення хворих на БА, який передбачає виконання фахівцями аптек із рівним професійним навантаженням як торговельної, так й інформаційної та соціальної



функцій для підвищення рівня ефективності лікування.

4. Систематизація проведених досліджень дозволяє стверджувати, що одним із перспективних напрямів забезпечення ефективної фармацевтичної допомоги й послуги хворим на БА є розробка інформаційних матеріалів для працівників аптек із питань правильного використання відповідних ЛЗ й інгаляційних пристроїв, а також вдосконалення навичок спілкування з цією групою хворих.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Наказ МОЗ України від 30.05.2013 р. № 455 «Про затвердження настанови «Належна аптечна практика: Стандарти якості аптечних послуг». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0455282-13>.
2. Постанова Кабінету Міністрів України від 17.03.2017 р. № 152 «Про забезпечення доступності лікарських засобів». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/152-2017-p#n12>.
3. Medicines Reimbursement policies in Europe. World Health Organization, 2018. 182 p. URL: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf?ua=1).
4. Офіційний сайт урядової програми реімбурсації «Доступні ліки». URL: <http://liky.gov.ua/>.
5. Alotaibi H., Shivanandappa T., Nagarethinam S. Contribution of community pharmacists in educating the asthma // Saudi Pharmaceutical Journal. 2015. № 24 (6). P. 685-688. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2015.06.002>.
6. Pediatric asthma medication therapy management through community pharmacy and primary care collaboration / Bradley C., et al. // Journal of the American Pharmacists Association. 2016. № 56 (4). P. 455-460. <http://dx.doi.org/10.1016/j.japh.2016.03.007>.
7. Evaluating the implementation fidelity of New Medicines Service for asthma patients in community pharmacies in Belgium / Fraeyman J., et al. // Research in Social and Administrative Pharmacy. 2017. № 13 (1). P. 98-108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sapharm.2016.02.001>.
8. Developing pharmacy practice: a focus on patient care: handbook / Wiedenmayer K., et al. 2006. 87 p. URL: <https://www.fip.org/files/fip/publications/DevelopingPharmacyPractice/DevelopingPharmacyPracticeEN.pdf>.
9. Дмитрик Е. Инфраструктура аптечного ритейла: на пороге изменений // Аптека. 2019. № 4 (1175). С. 10-11.
10. Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. Киев, 2003. 270 с

**Костюк Ирина Анатоліївна.** Асистент кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

**Kostiuk Iryna.** Assistant Professor at Department of Organization and Economy of Pharmacy in Bogomolets National Medical University.

**Костюк Ирина Анатольевна.** Ассистент кафедры организации и экономики фармации Национального медицинского университета имени А. А. Богомольца.

**Гала Лілія Олексіївна.** К. фарм. н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені О. О. Богомольця (2011).

**Hala Liliia.** PhD in Pharmacy (2002). Assistant Professor at Department of Organization and Economy of Pharmacy in Bogomolets National Medical University (2011).

**Гала Лилия Алексеевна.** К. фарм. н. (2002). Доцент кафедри організації та економіки фармації Національного медичного університету імені А. А. Богомольця (2011).

## Організація діяльності фармацевтичних підприємств

УДК 661.12:658.562:615.072:615.456

Подпужников Ю. В.

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

### Обзор и анализ новых перспективных требований GMP к производству стерильных лекарственных средств

Регуляторные требования в сфере промышленного производства постоянно повышаются, что находит свое отражение в правилах надлежащей производственной практики. В обзоре дана характеристика и проведен анализ проекта новой редакции Приложения 1 GMP по производству стерильных лекарственных средств, который был опубликован в декабре 2017 г. на веб-сайтах Еврокомиссии и PIC/S. Хотя рассматриваемый в статье документ еще будет доработан с учетом множества полученных замечаний и комментариев и в него могут быть внесены существенные изменения, данный обзор может дать общее представление о новых требованиях GMP для стерильных лекарственных средств. Отмечено, что новая редакция Приложения содержит массу нововведений, направленных на защиту пациента на основе управления рисками для качества. Приложение содержит ряд новых разделов, подразделов и углубленных технических требований. Принципиально новым требованием является то, что от производителя требуется разработка и внедрение стратегии ограничения контаминации для оценки эффективности всех используемых мер контроля и мониторинга. В публикации делается анализ наиболее важных и сложных для внедрения нововведений, с помощью смежных источников дается подробная характеристика и проводится критический анализ предполагаемых изменений в нормативной базе. Представлен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений. Проведенный анализ поможет фармпроизводителям лучше подготовиться к введению новых перспективных регуляторных требований к производству стерильных лекарственных средств, чтобы обеспечить дальнейшее соответствие предприятий требованиям GMP.

*Ключевые слова:* надлежащая производственная практика, изменения в требованиях, производство стерильных лекарственных средств, стратегия ограничения контаминации.

UDC 661.12:658.562:615.072:615.456

*Summary*

Podpruzhnykov Yu. V.

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

#### **A review and analysis of new prospective GMP requirements for the manufacture of sterile medicinal products**

Regulatory requirements are steadily increasing in the medicine manufacture sphere, which is reflected in the good manufacturing practice rules. The review is devoted to the characterization and analysis of the draft of the new edition of GMP Annex 1 for the manufacturing of sterile medicines. The Draft was published on the websites of the European Commission and PIC/S in December 2017. Although the document discussed in the article is still to be finalized taking into account a lot of received comments and significant changes can be made to it, this review can show a general trend in the new GMP regulatory requirements for sterile medicine production. It is noted that the new edition of the Annex contains a lot of innovations aimed at protecting patient health by quality risk management methodology. The Annex includes many new sections, subsections and a lot of enhanced technical requirements. A fundamentally new requirement is that the manufacturer is required to develop and implement a contamination control strategy to assess the effectiveness of all control and monitoring measures used. The most important and challenging for implementation innovations introduced in the draft are analyzed in the article; a detailed description and a critical analysis of the proposed regulatory changes are carried out with the help of related sources. A number of recommendations regarding the priorities and actions necessary for the implementation of the changes are presented. The analysis will help pharmaceutical manufacturers to better prepare for the introduction of new regulatory requirements for the manufacture of sterile medicines to ensure further compliance of enterprises with GMP requirements.

*Keywords:* Good Manufacturing Practice, requirement changes, manufacture of sterile medicinal products, contamination control strategy.

УДК 661.12:658.562:615.072:615.456

*Резюме*

Підпужников Ю. В.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

#### **Огляд й аналіз нових перспективних вимог GMP до виробництва стерильних лікарських засобів**

Регуляторні вимоги у сфері промислового виробництва постійно підвищуються, що знаходить своє відображення в правилах належної виробничої практики. В огляді дано характеристику і проведено аналіз проекту нової редакції Додатка 1 GMP з виробництва стерильних лікарських засобів, який був опублікований у грудні 2017 р. на вебсайтах Єврокомісії та PIC/S. Хоча розглянутий у статті документ ще буде доопрацьовано з урахуванням безлічі отриманих зауважень і коментарів і до нього можуть бути внесені істотні зміни, цей огляд може дати загальне уявлення про нові вимоги GMP для стерильних лікарських засобів. Зазначено, що нова редакція Додатка містить чимало нововведень, спрямованих на захист пацієнта на основі управління ризиками для якості. Додаток містить ряд нових розділів, підрозділів і поглиблених технічних вимог. Принципово новою вимогою є те, що від виробника потрібна розробка і впровадження стратегії обмеження контамінації для оцінювання ефективності всіх використовуваних заходів контролю і моніторингу. У публікації робиться аналіз найбільш важливих і складних для впровадження нововведень, за допомогою суміжних джерел подається детальна характеристика й проводиться критичний аналіз передбачуваних змін у нормативній базі. Представлено ряд рекомендацій щодо пріоритетів і точок докладання зусиль із впровадження розглянутих змін. Проведений аналіз до-

поможе фармвиробникам краще підготуватися до введення нових перспективних регуляторних вимог до виробництва стерильних лікарських засобів, щоб забезпечити подальшу відповідність підприємств вимогам GMP.

*Ключові слова:* належна виробнича практика, зміни у вимогах, виробництво стерильних лікарських засобів, стратегія обмеження контамінації.

### *Введение*

Вопросы глобальной гармонизации нормативных требований к производству лекарственных средств (ЛС) являются чрезвычайно актуальными. При том что существуют определенные различия в требованиях руководств по GMP ЕС, ВОЗ, PIC/S и др., тенденция к сближению современных нормативных требований к производству ЛС является очевидной. Основой для гармонизации этих требований является Руководство по надлежащей производственной практике (GMP) ЕС [1] и отвечающее ему Руководство GMP Организации по сотрудничеству фармацевтических инспекций (PIC/S) [2].

В последнее время происходят принципиальные изменения как в Европейских GMP, так и в иных версиях этого Руководства. При этом изменения в GMP ЕС вносятся практически ежегодно. Вносимые изменения касаются как глав в частях I и II GMP, так и приложений. Зачастую изменяется содержание и количество частей GMP и приложений, их нумерация, структура самого документа и его содержание [3]. В последние годы количество изменений в GMP становится еще большим, причем эти изменения захватывают как структуру документа, так и его содержание, включая модификацию концептуальных основ GMP. Характеристика последних внесенных в GMP ЕС изменений была выполнена нами в публикации [4].

В контексте вносимых изменений показательным является проект новой редакции Приложения 1 Руководства по GMP (далее — Проект), который был опубликован для общественного обсуждения в конце 2017 г. Проект стал консолидированной наработкой трех наиболее авторитетных организаций, пропагандирующих и поддерживающих принципы строгой регуляторной системы в сфере обращения ЛС. В декабре 2017 г. Проект появился на официальных веб-сайтах Европейской Комиссии [5] и PIC/S [6], или содержал прямые ссылки на полнотекстовый документ, что было сделано на веб-сайте ВОЗ [7]. В настоящее время продолжается обобщение результатов общественного обсуждения Проекта в среде специалистов. По информации, включенной в пресс-релиз заседания Исполнительного комитета PIC/S, которое проводилось в апреле текущего года в Женеве, к Проекту поступило более 6300 предложений, замечаний и комментариев, которые требуют значительного времени на обработку.

Планируется в ближайшее обозримое время завершить обработку предложений и утвердить окончательную новую редакцию Приложения 1 Руководства по GMP. После введения в действие окончательной редакции этого документа новые требования станут обязательными в соответствующих регионах.

Отслеживать и анализировать изменения в требованиях GMP является крайне важным для фармацевтических производителей, особенно для тех из них, которые ориентированы на экспорт. Такие предприятия должны определить для себя наиболее важные предполагаемые изменения нормативных требований для того, чтобы надлежащим образом подготовиться и заранее внедрить новые требования, соответствие которым будет проверяться в ходе отечественных и зарубежных GMP-инспекций. Настоящая публикация посвящена обзору и анализу новых перспективных требований к стерильному производству, которые в настоящее время все еще имеют статус проекта. Особое внимание предполагается уделить наиболее сложным для внедрения новым требованиям, что делает рассмотрение данного вопроса еще более актуальным.

По нашим сведениям, до настоящего момента не было проведено достаточно полного и комплексного анализа указанного документа с акцентом на наиболее сложные для внедрения новые требования.

### *Результаты исследований и их обсуждение*

#### *Общие комментарии*

Проект новой редакции Приложения 1 GMP, который определяет требования (на данный момент пока перспективные, но которые с большой вероятностью могут стать обязательными) к производству стерильных ЛС, содержит чрезвычайно важные отличия от действующих требований в сторону увеличения уровня этих требований. При этом изменения касаются не только объема документа, который по сравнению с действующей редакцией Приложения 1 увеличился более чем в три раза, но и внедрения в фармацевтическую систему качества концептуальных новаций, направленных на защиту пациента. Речь идет о внедрении в производство стерильных ЛС методологии управления рисками для качества (Quality Risk Management — QRM [8]). В Проекте детализируются техниче-

ские требования к стерильному производству, характеризуются инновационные оборудование и технологии, а также устанавливаются требования к ним.

Необходимость пересмотра была вызвана также тем, что требования к производству стерильных ЛС кардинально не пересматривались с 1971 г. — в Приложение 1 вносились лишь отдельные фрагментарные изменения. Пересмотр документа призван повысить ясность в требованиях, в т. ч. унифицировать интерпретацию тех или иных требований национальными GMP-инспекторатами. В Проект добавлены новые разделы «Область применения», «Инженерные системы», «Мониторинг окружающей среды и процессов», глоссарий; некоторые разделы подверглись дроблению для более подробного и логичного изложения требований (например, есть отдельные разделы «Помещение» и «Оборудование»). В раздел «Технологический процесс» добавлен подраздел «Специфические технологии», в котором излагаются основные требования к ним и т. д.

В итоге внесенных изменений структура новой редакции Приложения 1 (по разделам) выглядит следующим образом:

1. Область применения
2. Принципы
3. Фармацевтическая система качества
4. Персонал
5. Помещения
6. Оборудование
7. Инженерные системы
8. Технологический процесс и специфические технологии
9. Микробиологический мониторинг и мониторинг частиц в отношении внутрипроизводственной среды и процесса
10. Контроль качества
11. Глоссарий

Даже из структуры этого документа понятно, насколько комплексным является новый подход к стандартизации производства стерильных ЛС. Документ представляет собой фактически «уменьшенную копию» Руководства по GMP, внутри «основного» Руководства по GMP. В данной публикации будет охарактеризовано не общее содержание Проекта, а наиболее важные изменения, вошедшие в новую редакцию Проекта, что, по нашему мнению, является наиболее актуальным.

#### *Область применения*

В данном разделе отмечается, что Приложение применимо к широкому типу продукции: как к субстанциям, так и к готовым ЛС. Прило-

жение охватывает различные размеры серий и типы процессов (от полностью автоматизированных до ручных), включает различные виды первичной упаковки и разные технологии (биотехнология, классическая технология для малых молекул, закрытые системы).

Приложение предназначено для производства стерильных ЛС, но может использоваться и для нестерильных ЛС, для которых особенно важен контроль микробной нагрузки, частиц и пирогенов. К таким ЛС относятся наиболее «уязвимые» к указанным контаминантам лекарственные формы, такие как некоторые жидкости, кремы, мази, а также промежуточные биологические продукты.

Для них Приложение может применяться в части:

- стратегии ограничения контаминации;
- квалификации помещений;
- классификации помещений;
- мониторинга;
- требований к технологической одежде и др.

#### *Принцип*

В данном разделе основной упор делается на минимизацию рисков микробиологической, пирогенной контаминации и контаминации частицами. В этой связи упоминается деятельность по квалификации и валидации помещений, оборудования и процессов со ссылками на приложения 11 и 15 Руководства по GMP. В данном контексте особое внимание уделено персоналу, от которого во многом зависит эффективность предотвращения риска контаминации в стерильном производстве. Отмечается, что усилия компании должны быть сосредоточены на защите стерильной продукции от контаминации при ее производстве, упаковке и дистрибуции. Персонал должен обладать соответствующими знаниями о процессе, а также пройти соответствующий тренинг по вопросам инженерии и микробиологии.

Вся деятельность по производству ЛС должна строиться согласно принципам управления рисками (QRM). Управление рисками внедряется в производство стерильных ЛС как перспективные мероприятия для идентификации, научного обоснования и контроля потенциальных рисков для качества. Принципиально новым требованием является то, что от производителя требуется разработка и внедрение «contamination control strategy», т. е. **стратегии ограничения контаминации (CCS)**, для оценки эффективности всех используемых мер контроля и мониторинга. На наш взгляд, термин

«control» целесообразно переводить в контексте именно как «ограничение» по отношению к контаминации, а не как ее «контроль». Именно ограничение контаминации отражает суть данной стратегии, в то время как «контроль» означает пассивное наблюдение за контаминацией в целях надзора за нею. Эта стратегия документируется, с регулярной периодичностью пересматривается и обновляется при необходимости. Экстраполируя это требование на инспекторскую практику, можно предположить, что ожидания инспекторов будут материализованы в требовании продемонстрировать отчеты о пересмотре CCS. По нашему мнению, процедуры по разработке и внедрению такой стратегии и процедуры формирования отчетов по оценке эффективности данной стратегии фармпроизводителям целесообразно разрабатывать уже сейчас.

Поскольку разработка и внедрение CCS является принципиально новым требованием, затрагивающим концептуальные основы требований к стерильному производству, в документе приведен рекомендованный минимальный перечень вопросов, которые следует учитывать в этой стратегии:

- a) дизайн производственной площадки и процессов;
  - b) помещения и оборудование;
  - c) персонал;
  - d) инженерные системы;
  - e) контроль исходного сырья, контроль в процессе производства;
  - f) контейнеры и система укупок;
  - g) утверждение поставщиков (ключевых материалов и услуг);
  - h) аутсорсинговая деятельность (например, стерилизация);
  - i) оценка риска процесса;
  - j) валидация процесса;
  - k) профилактическое обслуживание помещений и оборудования, поддержание их на уровне, не представляющем серьезного риска контаминации;
  - l) очистка и дезинфекция;
  - m) системы мониторинга — включая оценку возможности внедрения современных методов, которые оптимизируют выявление контаминации внутрипроизводственной среды;
  - n) предотвращение: тренды, расследования, корректирующие и предупреждающие действия (CAPA), определение первопричин отклонений и необходимость использования более надежных исследовательских инструментов;
- o) постоянное улучшение, которое базируется на указанных выше системах.

#### *Фармацевтическая система качества*

Совершенно очевидным является то, что фармацевтическая система качества (PQS), действующая в производстве стерильных ЛС, должна учитывать их специфику. Она, в частности, должна включать оценку рисков контаминации производимых ЛС. Следовательно, PQS при производстве стерильной продукции, в дополнение к требованиям главы 1 Руководства по GMP, должна гарантировать, что:

- a) имеется эффективная система QRM, встроенная в жизненный цикл продукции для минимизации микробной контаминации и гарантии стерильности продукции;
- b) производитель обладает достаточными знаниями и опытом в отношении производимой продукции и применяемых методов производства;
- c) анализ причин сбоев процедур, процессов или оборудования является ключевым фактором, внедрена система CAPA;
- d) оценка риска проводится для выявления, первичной оценки, устранения и контроля рисков загрязнения для установления требований к процессу и критериев приемлемости для всех элементов стерильного производственного процесса. Оценка риска должна регулярно подвергаться обзору как часть PQS в ходе контроля изменений и проведения обзора качества продукции (на этом мы акцентировали внимание выше, характеризуя ожидания инспекторов);
- e) финишные стадии и транспортировка стерильных ЛС не ставят под угрозу целостность контейнеров и не несут риска контаминации; условия хранения соответствуют регистрационному досье;
- f) уполномоченные лица, выпускающие продукцию в реализацию, обладают достаточными знаниями и опытом в производстве стерильных ЛС.

При расследовании несоответствий, таких как отрицательные испытания стерильности, результаты мониторинга окружающей среды или отклонения от установленных процедур, особый упор необходимо делать на потенциальное воздействие на стерильность. Следует оценивать не только конкретную серию, но и любую другую потенциально подверженную негативному воздействию серию. Причины включения или исключения серий из расследования следует обосновать.

### Персонал

В рамках новой редакции Приложения 1 к персоналу, который непосредственно участвует в производстве стерильных ЛС, выдвигаются новые, более широкие требования. Персонал должен обладать знаниями и опытом не только в производстве и контроле качества стерильных ЛС, но и в области конкретных технологий, используемых в производственных процессах. В тренинг персонала включают темы по гигиене, правилам работы в чистых помещениях, ограничению контаминации, асептическим методам, основам микробиологии и возможным последствиям для безопасности пациента при потере стерильности продукции. Персонал, работающий в чистых помещениях (зонах) класса А/В, должен быть обучен асептическим методам и правилам одевания в технологическую одежду для асептических зон.

Максимально допустимое количество операторов в критических областях должно определяться на основе принципов QRM, задокументированных в ССС. Это количество операторов перепроверяется и подтверждается во время таких действий, как начальная квалификация персонала и симуляция асептического процесса (aseptic process simulation (APS), что ранее называлось фасовкой питательных сред, media fill test (MFT)), с тем чтобы не нарушать гарантии стерильности.

В рассматриваемом разделе вводится требование о периодической (ежегодной) оценке персонала, работающего в стерильном производстве. Для этого вводится термин «квалификация персонала», что в существующей терминологии более привычно называется термином «аттестация». Отмечается, что для персонала, задействованного в асептических процессах, ожидается ежегодная переоценка (аттестация) правильности переодевания, что включает как визуальную, так и микробиологическую оценку (например, отбор проб с рук и груди работника). В класс А/В асептического производства допускается только обученный персонал, прошедший аттестацию (оценку техники переодевания) и участвовавший в успешном APS. Необходимо проводить микробиологический мониторинг персонала в классе А/В, чтобы оценить его асептическое поведение. Этот мониторинг должен проводиться сразу после завершения критического вмешательства и при каждом выходе из чистого помещения. Отметим, что данное требование является более жестким, чем проведение микробиологического мониторинга персонала до или в процессе производства. Должна существовать процедура «дисквали-

фикации» (т. е. лишение права) персонала для входа в чистые помещения на основе текущего наблюдения и/или выявления неблагоприятной тенденции в результатах мониторинга данного работника.

Доступ внешнего персонала (например, персонала контрактных фирм по техобслуживанию зданий или оборудования) в помещения (зоны) класса А/В должен осуществляться в исключительных случаях, следует иметь для этого письменные процедуры; оценка и регистрация таких «вмешательств» должна проводиться в рамках действующей PQS. Наручные часы, макияж, ювелирные изделия и другие личные вещи, такие как мобильные телефоны, должны быть запрещены во всех чистых помещениях.

В Приложении уделяется достаточное внимание технологической одежде. Для стерилизуемой одежды необходимы доказательства проведения стерилизации и целостности упаковки, в процессе подготовки обеспечивается стерилизация одежды и очков, а также их упаковка перед использованием. Многоразовая одежда должна меняться с частотой, основанной на проведении квалификации, или при выявлении дефектов. Значительным изменениям подверглись требования к комплекту технологической одежды в помещениях (зонах) класса чистоты А. Согласно перспективным требованиям здесь следует использовать стерильную маску для лица и стерильные очки **для покрытия всей кожи лица** и предотвращения распространения капель и частиц. Для персонала, работающего в помещениях (зонах) класса чистоты А/В, необходима стерильная одежда, включая маски и очки, которая меняется не реже одного раза в смену. Одежда упаковывается так, чтобы при переодевании контакт персонала с наружными поверхностями предметов одежды был сведен к минимуму.

В случае использования многоразовой одежды следует провести квалификацию ее подготовки. Возможно, здесь авторы имели в виду подтверждение количества допустимых циклов стирки/стерилизации. Для подготовки одежды, предназначенной для чистых помещений, желательна отдельная прачечная. После стирки, но до стерилизации (если таковая предусмотрена) одежда проверяется на целостность.

Движение в зоне, смежной с критической областью, должно быть ограничено, следует избегать препятствий на пути однонаправленного воздушного потока.

### Помещения

В Проекте данный раздел значительно расширен по сравнению с предыдущей редакцией.

При формально тех же классах чистоты изменяются требования к проведению классификации чистых помещений, которая в современном представлении является частью процедуры квалификации чистых помещений. Вопросы мониторинга вынесены в отдельный раздел и будут обсуждены нами далее.

Для класса А сохраняется требование однонаправленного воздушного потока, который должен поддерживаться во всей зоне (что демонстрируется при валидации) со скоростью 0.36 – 0.54 м/с. Однако, в отличие от действующей редакции, в Проекте не указано, что измерение скорости проводится на уровне рабочей поверхности, напротив, отмечается, что точка измерения скорости воздуха должна быть обоснована в протоколе. При начальной квалификации и реквалификации скорость воздуха может быть измерена либо близко к поверхности финишного воздушного фильтра, либо на высоте рабочей поверхности. Отметим, что такая постановка вопроса сближает требования GMP с требованиями стандарта ISO 14644-3 [9]. Испытания визуализации воздушного потока вместе с измерением скорости должны демонстрировать защиту продукции и открытых компонентов с помощью однонаправленного потока воздуха на высоте рабочей поверхности.

Очень жесткое требование вводится для помещений класса чистоты В. Отмечается, что обычно только чистые помещения класса чистоты С должны быть связаны с зоной класса В в асептическом производстве. Вместе с тем перемещение материала из чистого (контролируемого, но не классифицированного (CNC)) помещения в класс С допускается (т. е. «пропуская» класс D). Однако такое перемещение должно основываться на принципах QRM, а очистка и дезинфекция должны быть соразмерны с риском контаминации. Помещения должны быть оснащены шлюзами для персонала и материальными шлюзами, перемещение материалов и персонала через один и тот же шлюз не допускается. Желательно обеспечить вход и выход персонала из чистых помещений отдельными путями. В шлюзах для персонала, ведущих в чистые помещения, ожидается «каскад», предусматривающий перемещение из класса D в С, а затем уже в класс В. Новым и очень жестким нормативным требованием является то, что для перемещения материалов передаточные окна **пассивного** типа запрещены. Теперь в стерильном производстве допускаются передаточные окна только активного типа с подачей отфильтрованного воздуха. Следует определить перечень предметов, которые могут передаваться в

асептическое ядро через материальные шлюзы или передаточные окна, и строго придерживаться этого перечня в ходе рутинного производства. Для воздушных шлюзов, ведущих в зоны А/В, должна быть обеспечена механическая блокировка дверей, запрещающая одновременное их открывание, в то время как для других классов чистоты допускается световая/звуковая блокировка.

Для заключительных стадий фильтрации воздуха, поступающего в чистые помещения стерильного производства, должны использоваться фильтры классов HEPA или ULPA. В зонах класса А/В нужно визуализировать воздушный поток, чтобы оценить, является ли он однонаправленным. Испытание проводят в динамических условиях, результаты снимают на камеру, что является одним из наиболее важных квалификационных тестов. Должна существовать система тревог при сбоях в подаче воздуха и снижении перепадов давления ниже установленных пределов. Датчики разности давлений устанавливаются между помещениями на основе принципов QRM. Наблюдение за деятельностью персонала желательно организовать извне чистых помещений.

Отдельный подраздел в разделе «Помещения» посвящен барьерным технологиям. Рассматриваются изоляторные системы, а также барьерные системы ограниченного доступа (Restricted Access Barrier System (RABS)), связанные с ними технологии и соответствующие требования к ним. При использовании RABS окружающая среда помещения должна соответствовать классу В (под RABS обеспечивается зона класса А). Для RABS открытого типа или когда двери могут быть очень редко открыты во время процесса, должны быть проведены испытания, чтобы продемонстрировать отсутствие попадания воздуха извне. При использовании изоляторов окружающая среда должна быть не менее класса D чистоты. Если выявляются дополнительные риски (например, при использовании изоляторов с отрицательным давлением), решение относительно класса окружающей среды должно быть задокументировано в оценке риска (ождается класс чистоты больший, чем D). Тест на целостность барьерной системы должен проводиться в начале и в конце производства каждой серии и после любого вмешательства, которое может повлиять на целостность системы. Процедуры деконтаминации изолятора или RABS должны проверяться и контролироваться в соответствии с определенными параметрами. Должны быть доступны доказательства того, что деконтаминирующий агент не влияет на

какой-либо процесс, выполняемый в изоляторе или RABS, например не оказывает неблагоприятного воздействия на продукт или на испытание стерильности.

Вопросам квалификации чистых помещений и соответствующих устройств посвящен отдельный подраздел раздела «Помещения».

Однозначным требованием остается то, что чистые помещения и соответствующее оборудование (чистые зоны) для производства продукции должны пройти квалификацию в соответствии с требуемыми характеристиками производственной среды. Однако методологический подход к проведению квалификации меняется. Согласно современной концепции первым и отдельным этапом квалификации чистых помещений и зон является их классификация. **Классификация, таким образом, является частью квалификации чистой зоны.** В основу этой классификации (т. е. отнесение к классу чистоты в рамках GMP, однозначно соответствующему определенному классу чистоты ISO) положено измерение концентрации аэрозольных частиц в воздухе. При этом установлено, что для целей классификации должны измеряться аэрозольные частицы только диаметром  $\geq 0.5$  мкм (Табл. 1).

Как видно из Табл. 1, нормы содержания аэрозольных частиц указанного размера ничем не отличаются от ныне действующих норм. Заметим, что несколько странным выглядит отказ в Проекте от измерения счетной концентрации аэрозольных частиц также диаметром  $\geq 5$  мкм при квалификации чистых помещений и зон. Как в нынешней редакции Приложения 1 GMP, так и в рассматриваемом Проекте содержится явная ссылка на стандарты ISO серии 14644. Вместе с тем версия ISO 14644-1 2015 года предполагает измерение аэрозольных частиц диаметром также  $\geq 5$  мкм в классах чистоты 7 и 8 [10], что охватывает, по сути, квалификацию помещений/зон классов чистоты B, C и D. Только для класса 5 в стандарте ISO 14644-1 (соответствует классу A в GMP) отсутствует требование к измерению частиц диаметром  $\geq 5$  мкм в функционирующем состоянии. Таким об-

разом, Проект имеет значительные технические отклонения от стандарта ISO 14644-1 при проведении классификации чистых помещений и зон на основе измерения счетной концентрации аэрозольных частиц. Однако этим различия в подходах перспективных требований GMP и действующих требований ISO не ограничиваются. В Проекте на производителя налагается требование установить пределы содержания аэрозольных частиц для класса D в «эксплуатируемом» состоянии. Эти пределы следует устанавливать на основе оценки риска и по историческим данным, где это применимо. Отметим, что установление подобных пределов для класса чистоты D в эксплуатируемом состоянии ранее отсутствовало в каких-либо нормативных требованиях. От себя добавим, что данное требование представляется мало реальным и еще менее целесообразным. Для первоначальной классификации минимальное количество точек отбора проб можно найти в ISO 14644-1 [10]. Однако для зон асептической обработки и непосредственно примыкающей зоны (класс A/B) обычно требуется большее количество образцов и объем выборки, чтобы включить все критические места. При проведении квалификации эксплуатации точки отбора должны основываться на документированной оценке риска, знании процесса и выполняемых операций.

Претерпело изменение понятие «оснащенное состояние» («at rest»), под которым теперь понимается отсутствие персонала и пребывание оборудования в статичном состоянии. Показатель «время восстановления» («clean up»), который ранее считался одним из ключевых, должен определяться во время начальной квалификации. При этом период времени восстановления в 15-20 мин, который ранее был руководящим нормативом, в Проекте не нормируется. Для достижения соответствия чистых зон установленным требованиям «в эксплуатации» эти зоны должны быть спроектированы таким образом, чтобы достичь определенных уровней чистоты воздуха в оснащенном состоянии. Очень важным является однозначное

Таблица 1

**Максимально допустимое количество аэрозольных частиц размером  $\geq 0.5$  мкм при классификации (количество частиц в  $1 \text{ м}^3$ , не более)**

Класс чистоты GMP	Оснащенное состояние	Эксплуатируемое состояние	Классификация ISO: оснащенное/эксплуатируемое
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	не определено	8



требование о сроках реквалификации чистых помещений и зон. Реквалификация чистых помещений/зон должна осуществляться: для классов чистоты А и В — не реже 1 раза в 6 мес., для классов С и D — не реже 1 раза в год.

В отношении нормирования содержания микроорганизмов в чистых помещениях никаких изменений не предполагается, кроме не самого удачного с нашей точки зрения представления данных в соответствующей таблице, включенной в Проект. Вопросы предотвращения контаминации являются ключевыми во всем Проекте, поэтому вопросам дезобработки здесь также уделено большое внимание. На предприятии должна быть письменная программа по дезинфекции. Все соответствующие процедуры должны предусматривать сначала проведение очистки, а затем уже — дезинфекции. По-прежнему следует чередовать дезсредства, но среди них необходимо также периодически использовать спороцидные агенты. Должно быть показано, что дезсредства эффективны в течение срока годности с учетом соответствующего времени контакта и способа их использования. Программы очистки должны быть эффективны в отношении удаления дезинфицирующих остатков. Отмечается, что при необходимости фумигация труднодоступных зон должна быть проведена парами перекиси водорода. От производителя требуется показать, что дезинфицирующие средства эффективны при их использовании в конкретных помещениях, оборудовании и процессах.

#### *Оборудование*

Производителю ЛС следует иметь описание и актуальные схемы технологического оборудования. Требования к мониторингу оборудования должны определяться во время его квалификации. Важным новым требованием является то, что сообщения тревоги при проведении процесса должны подвергаться обзору и оцениваться как тренды.

Процедуры очистки оборудования должны быть провалидированы, чтобы продемонстрировать, что:

- удаляются любые остатки, которые могут создавать барьер между стерилизующим агентом и поверхностями оборудования;
- предотвращено химическое загрязнение продукта и контаминация частицами во время процесса и перед дезинфекцией.

В Проекте подчеркивается, что все критические поверхности оборудования, которые контактируют со стерильными материалами, должны быть стерильными. Все оборудование

(такое как стерилизаторы, системы воздухоподготовки HVAC, системы водоподготовки PW и WFI и др.) должно подвергаться квалификации, мониторингу и профилактическому обслуживанию. Современные требования к проведению квалификации оборудования распространяются также на квалификацию счетчиков аэрозольных частиц (включая длину трубок для отбора проб). Отметим, что новая версия стандарта ISO 14644-1 [10] ссылается на стандарт ISO 21501-4 [11], который является общепринятым и используется для определения периодичности и метода калибровки оптических счетчиков частиц. Важным нюансом по отношению к обслуживанию оборудования является то, что при внеплановом техобслуживании оборудования, имеющего решающее значение для стерильности продукта, необходимо провести и задокументировать оценку потенциального воздействия такого техобслуживания на стерильность продукта.

#### *Инженерные системы*

Такой раздел был впервые введен в Приложение 1, что позволило систематизировать требования к инженерным системам обеспечения производства. Ранее в наработках ISPE [12] эти системы подразделялись по степени риска (т. е. по степени воздействия на продукцию) на системы прямого воздействия, косвенного или непрямого воздействия и системы без воздействия. В Проекте введены подобные принципы, при этом полагается, что больший риск для инженерных систем происходит в случаях:

- прямого контакта с продуктом (например, сжатые газы);
- контактирующих материалов, которые в конечном итоге станут частью продукта;
- поверхностей, контактирующих с продуктом;
- других случаях прямого воздействия.

Результаты измерения критических параметров для инженерных систем прямого воздействия должны подвергаться регулярному тренд-анализу.

В Проект введено формальное послабление в отношении получения воды для инъекций (WFI), которая должна быть произведена из воды очищенной (PW). Для этого теперь допускается не только метод дистилляции, как ранее, но и иные методы, что согласуется также с современными требованиями Европейской Фармакопеи [13]. Однако при получении WFI способами, отличными от дистилляции, следует использовать дополнительные методы после обратногоосмотической очистки, такие как элек-

тродеионизация, нанофильтрация и ультрафильтрация. Для предотвращения микробной адгезии поток воды должен быть турбулентным во всех точках циркуляционного контура. Это означает, что число Рейнольдса должно превышать критические значения при всех рабочих скоростях. Необходимо обеспечить уклоны в трубопроводах, а также проводить мониторинг и техобслуживание фильтров в системе. В отношении проверки стерильных дыхательных фильтров на сборниках WFI необходима проверка их целостности до и после использования. Отметим, что ранее это требование было включено в рекомендации ВОЗ [14]. Следует обеспечить плановую стерилизацию, дезинфекцию или регенерацию систем воды либо соответствующие действия при превышении пределов, установленных для параметров мониторинга. После дезинфекции химическими веществами должна быть проведена промывка системы с помощью валидированного метода, продолжение эксплуатации системы осуществляется исходя из результатов проведенного контроля. График отбора проб воды должен быть репрезентативным, необходимо обеспечить регулярный химический и микробиологический мониторинг с возможностью оценки трендов и выполнения CAPA при необходимости. В точке «наихудшего случая» (обычно это точка возврата циркуляционного контура в накопительную емкость) обеспечивается ежедневный отбор воды при ее использовании в процессе. Достаточно сложным для выполнения является новое требование постоянного (т. е. онлайн) мониторинга систем WFI в отношении электропроводности и общего органического углерода (ТОС). Если мониторинг электропроводности не вызывает затруднений, то необходимость онлайн-мониторинга параметра ТОС требует закупки и установки в линии дорогостоящего измерительного оборудования. Отмечается, что в качестве питающей воды для генератора чистого пара должна использоваться вода очищенная с низким содержанием эндотоксинов (т. е. производителю в такой воде нужно будет определять эндотоксины, введя этот параметр в соответствующую спецификацию). К параметрам мониторинга чистого пара в рамках современных требований отнесены: неконденсируемые газы, сухость пара, перегретый пар и качество конденсата пара. Отметим, что измерение данных параметров ранее производилось лишь при квалификации или реквалификации системы.

Сжатые газы, используемые в стерильном производстве, должны фильтроваться через

стерилизующий фильтр (0.22 мкм) в месте использования. Если они используются для асептического производства, необходимо подтверждение целостности конечного фильтра для стерилизуемого газа. Такое подтверждение следует рассматривать как часть процесса выпуска серии (т. е. протокол испытания целостности фильтра должен быть частью досье на серию). В Проекте также упоминаются другие инженерные системы, например система вакуума, система охлаждения, которые, как правило, не являются критическими, тем не менее им нужно уделять внимание для предотвращения контаминации, возможной при поломках или неправильной эксплуатации данных систем.

#### *Технологический процесс и специфические технологии*

Как и в ныне действующей версии, в Проекте Приложения 1 стерильные ЛС (и соответствующие процессы их производства) подразделяются на асептические и стерилизуемые в конечной упаковке. Для второй категории процессов требования остаются примерно неизменными, добавлено лишь требование о том, что обработка балк-раствора препарата при таком типе производства должна включать стадию фильтрации для снижения уровня бионагрузки и частиц перед наполнением конечного продукта в контейнеры. Однако не указано, что данная фильтрация должна быть стерилизующей, т. е. выбор рейтинга используемого фильтра является ответственностью производителя ЛС.

Наиболее значительные изменения требований касаются асептического производства. Требуется, чтобы в рамках разработанной и внедренной стратегии предприятия по ограничению контаминации были определены критерии приемлемости, установлены требования к мониторингу и проведению обзора эффективности CCS. Методы и процедуры для контроля рисков должны быть описаны и реализованы. Остаточные риски должны быть оправданы. Согласно CCS должна быть предотвращена микробиологическая, пирогенная контаминация и контаминация частицами на всех этапах — от подготовки асептической производственной среды, через все стадии обработки, включая стадии до и после стерилизации фильтра, и до тех пор, пока продукт не будет укупорен в его конечном контейнере. По возможности следует использовать барьерные системы, такие как RABS, изоляторы или закрытые системы, чтобы уменьшить потребность во вмешательстве в среду класса А и минимизировать риск

загрязнения. Следует рассмотреть возможность автоматизации процессов для уменьшения риска контаминации ЛС.

В Проекте приведены примеры критических операций асептического производства, которые должны проводиться в помещении класса чистоты А, являющемся критической зоной обработки продукции:

- асептическая сборка оборудования для наполнения;
- асептические соединения;
- асептическое приготовление растворов и смешивание;
- пополнение запасов стерильного продукта, контейнеров и укупорочных средств;
- удаление и охлаждение предметов из тепловых стерилизаторов;
- временное местонахождение и транспортировка стерильных компонентов первичной упаковки;
- асептическое наполнение, герметизация, перенос открытых или частично закрытых флаконов;
- загрузка и выгрузка лиофилизатора.

Приведены также примеры менее критических операций, проводимых в классах чистоты В, С и D.

Важным новым требованием к асептическому производству является то, что асептические соединения (если они не обрабатываются steam-in-place) должны выполняться в зоне А в окружении класса В, моделирование этих операций следует проводить во время симуляции асептического процесса. Для частично укупоренных контейнеров необходимо использовать портативные системы передачи (например, передвижные ламинары), обеспечивающие класс чистоты А. Финишная стерилизующая фильтрация должна проводиться как можно ближе к месту наполнения по ходу асептических соединений, где это возможно.

В рамках новых требований к асептическому производству валидации подлежит максимальное время таких операций:

- время между очисткой оборудования, компонентов и контейнеров, их сушкой и стерилизацией;
- время хранения стерилизованного оборудования, компонентов и контейнеров до и во время наполнения/сборки;
- время между началом приготовления раствора и его стерилизацией или стерилизующей фильтрацией;
- асептическая сборка;
- удержание стерильного продукта перед наполнением;

— наполнение;

— максимальное время экспозиции стерилизованных контейнеров и укупорочных материалов в критической зоне обработки (включая наполнение) до укупорки.

В данном разделе выделен отдельный подраздел «Финишные стадии стерильного производства», на характеристике которого нужно остановиться подробнее. В данном подразделе устанавливаются четкие требования в отношении проверки герметичности контейнеров, которые герметизируют не путем запайки (если путем запайки, то требование проверки герметичности всех 100 % контейнеров остается неизменным). Образцы контейнеров, которые герметизируют не с помощью запайки, следует проверять на предмет целостности с использованием валидированных методов и в соответствии с QRM, частота испытаний должна основываться на знаниях и опыте использования контейнеров и систем укупорки. Следует использовать статистически обоснованный план выборки. **Только визуальный осмотр не считается приемлемым методом проверки целостности.** Валидация метода обеспечения целостности контейнеров должна учитывать также любые требования к транспортировке или отгрузке.

Особое внимание обращается на герметизацию контейнеров в асептическом производстве. Во-первых, если обжим колпачков на флаконах является ручной операцией, она должна выполняться в условиях класса А с окружением класса В. Если операция обжима колпачков автоматизированная, то она должна выполняться в среде подаваемого воздуха класса А, но класс чистоты окружающего помещения не нормируется (напомним, что по действующей редакции в окружающем помещении требуется класс чистоты D). Очень важным, но далеко простым с технической точки зрения требованием является то, что флаконы с отсутствующими или смещенными пробками должны быть отброшены до укупорки колпачками. **Для этого должны быть надлежаще валидированные автоматические методы определения высоты пробки.** Для определения приемлемого смещения пробки следует использовать исследования микробного проникновения (или альтернативные методы). Отмечается, что для обеспечения требуемых условий и минимизации прямых вмешательств человека в операцию укупорки могут быть полезны RABS и изоляторы.

Большое внимание уделяется визуальному контролю полностью укупоренной продукции, причем это касается не только растворов, но и

твердых стерильных ЛС. Производитель должен иметь систему классификации дефектов продукции. Для определения классификации дефектов и их критичности должны использоваться принципы QRM. Следует учитывать потенциальное воздействие дефекта на пациента (т. е. критичность дефекта) и путь введения ЛС. Производителю необходимо классифицировать различные типы дефектов и анализировать выпускаемые серии с использованием статистических методов на основе установленной классификации. Требуется организовать и поддерживать так называемую библиотеку дефектов, которая используется в тренинге операторов и контролеров. Контролеры, проводящие визуальный контроль ЛС, должны проходить тщательную квалификацию (аттестацию) не реже одного раза в год. Квалификация (аттестация) контролеров должна проводиться с использованием соответствующих наборов образцов (в т. ч. библиотеки дефектов) и с учетом сценариев наихудшего случая (например, время осмотра, скорость линии, если используется конвейер, размер образцов или усталость в конце смены). В аттестацию также включаются результаты проверки зрения контролеров. Скорость визуального контроля должна быть соответственно провалидирована. В случае использования автоматизированных методов контроля процесс должен быть проведен для обнаружения известных дефектов с чувствительностью, равной или лучшей, чем методы ручного контроля, а также для проверки эффективности оборудования перед запуском и через регулярные промежутки времени. Результаты контролей должны регистрироваться, а типы дефектов и их уровни должны подвергаться анализу трендов. Процент брака для различных типов дефектов следует подвергать тренд-анализу. Исследования следует проводить в зависимости от ситуации для устранения неблагоприятных тенденций или обнаружения новых типов дефектов.

Очень подробно в Проекте излагаются требования к стерилизации, чему посвящены подразделы «Стерилизация», «Стерилизация нагреванием», «Стерилизация влажным паром», «Сухожаровая стерилизация». Кроме этого, очень подробно разбирается стерилизация в асептических условиях, которая проводится путем стерилизующей фильтрации. Эти требования также сведены в соответствующий подраздел рассматриваемого раздела. В настоящей публикации мы остановимся на некоторых наиболее важных требованиях, которые вводятся впервые или которые излагаются

более объемно, чем в действующей редакции Приложения 1.

Прежде всего, очевидным является то, что процесс стерилизации должен соответствовать регистрационному досье и внутриваровской спецификации. Должны быть созданы механизмы для обнаружения цикла стерилизации, который не соответствует утвержденным параметрам. Любые неудачные или нетипичные циклы стерилизации должны быть формально расследованы.

Если предметы, стерилизованные «в домашних условиях», не используются сразу после стерилизации, их следует хранить, используя надлежащим образом закрытую упаковку, по крайней мере в среде класса В, при этом должен быть установлен максимальный период хранения. Альтернативно — стерильные предметы, упакованные в несколько стерильных упаковочных слоев, могут не храниться в классе В, если целостность и конфигурация упаковки это позволяют. Упаковка таких предметов может быть многослойной, что позволяет удалять по одному слою упаковки на каждой границе с более высоким классом чистоты. Если материалы, оборудование, компоненты и вспомогательные предметы некоторое время хранятся после стерилизации, следует проверять каждый стерильный предмет до его использования, чтобы гарантировать, что меры по защите стерильности эффективны.

При использовании процесса депирогенизации для любых компонентов или оборудования, контактирующего с продуктом, следует провести исследования валидации, чтобы продемонстрировать, что процесс приведет к сокращению эндотоксинов как минимум на 3 log. В этих случаях не налагаются никакие дополнительные требования для доказательства стерилизации.

Положение температурных датчиков, используемых для контроля и/или регистрации цикла стерилизации, должно определяться во время валидации (которая должна включать исследования распределения тепла и проницаемости), и, где это применимо, показания также проверяются вторым независимым температурным датчиком, который располагают в том же месте. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продуктом, должны быть стерилизованы.

Валидация процесса стерилизации должна включать рассмотрение времени уравнивания, времени экспозиции, корреляции давления и температуры и максимального температурного диапазона при экспонировании по-

ристых циклов и температуры, времени и  $F_0$  для жидкостных циклов. Ревалидация процессов стерилизации должна проводиться ежегодно. Следует следить за тем, чтобы материалы или оборудование не были загрязнены после фазы экспозиции стерилизационного цикла из-за введения нестерильного воздуха в камеру на последующих этапах. На этих фазах в камеру следует вводить только стерильный отфильтрованный воздух.

При рассмотрении новых требований к сухожаровой стерилизации следует уделить особое внимание приведенным критическим параметрам, которые могут использоваться при валидации и текущей эксплуатации сушильно-стерилизационного (депирогенизационного) туннеля, среди них:

- скорость ленты или время нахождения в зоне стерилизации;
- температура (максимум и минимум);
- тепловое проникновение материала/изделия;
- распределение/однородность тепла;
- воздушные потоки — корреляция с исследованиями распределения тепла и проникновения.

Большое внимание в Проекте уделяется процессам стерилизующей фильтрации. Необходимо обосновывать и документировать выбор компонентов для системы фильтрации (включая воздушные, газовые и вентиляционные фильтры), а также их взаимосвязь и расположение в системе фильтрации, включая предварительные фильтры. Этот выбор должен основываться на критических характеристиках качества продуктов. Система фильтрации не должна выделять волокна, неприемлемые уровни примесей или иным образом изменять качество и эффективность продукта. Следует оценивать адсорбцию компонентов продукта на фильтре и экстракцию/выщелачивание компонентов фильтра. По нашему мнению, это целесообразно исследовать и определять на этапе фармацевтической разработки ЛС и трансфера технологии, но не на этапе его полномасштабного производства.

Стерилизующая фильтрация должна быть провалидирована во время первоначальной валидации процесса. Валидация может быть сгруппирована по различным дозам или вариациям продукта, но должна выполняться в «наихудших» условиях. Там, где это возможно, продукт, подлежащий фильтрации, следует использовать для испытаний на задержку бактерий. Контрольный микроорганизм, исполь-

зуемый в тесте на бактериальную задержку, должен быть обоснован.

В Проекте перечислены условия операции стерилизующей фильтрации, которые подвергаются валидации и контролю при текущем процессе:

- время предварительной фильтрации и воздействия на биоагрузку;
- кондиционирование фильтра, при необходимости — с жидкостью;
- максимальное время фильтрации / общее время нахождения фильтра в контакте с жидкостью;
- скорость потока;
- объем фильтрации;
- температура;
- время фильтрации известного объема раствора и разности давления на фильтре (прилагается к досье серии).

Целостность стерилизующего фильтра в собранном виде должна быть проверена испытанием перед использованием и сразу после использования путем тестирования «на месте» с помощью соответствующего метода. Для небольших размеров серии это может быть невозможно, в этих случаях может быть выполнена формальная оценка риска и достигнуто соответствие требованиям. Проверка целостности фильтра прилагается к досье серии.

В Проекте достаточно подробно разбираются специфические технологии:

- Form-Fill-Seal (FFS) или вертикальный (VFFS) — термоформование из термопластичной пленки.
- Blow-Fill-Seal (BFS) — выдувное формование из термопластичного гранулята.
- Лиофилизация.
- Закрытые системы, в т. ч.:
  - одноразовые — single use system;
  - многоразовые — фиксированные системы в виде сосудов с фиксированными трубопроводами.

Однако данные технологии имеют более узконаправленный характер, поэтому мы считаем нецелесообразным проводить обзор и характеризовать эти технологии в рамках настоящей публикации.

Особое внимание следует уделить разделу «Микробиологический мониторинг и мониторинг частиц в отношении внутрипроизводственной среды и процесса». Программа мониторинга внутрипроизводственной среды и мониторинга процесса является частью общей стратегии ограничения контаминации, направленной на минимизацию риска загрязнения аз-

розольными частицами и микроорганизмами. Эта программа обычно включает:

- мониторинг производственной среды в отношении аэрозольных частиц (non viable);
- мониторинг производственной среды в отношении микроорганизмов (viable);
- симуляцию асептического процесса (APS) — только для препаратов, производимых в асептических условиях.

Программа мониторинга должна строиться на базе оценки рисков. Эти оценки рисков следует повторять, чтобы подтвердить эффективность внедренной программы мониторинга окружающей среды, в т. ч. в рамках тренд-анализа и общей стратегии ограничения контаминации. Должен проводиться мониторинг помещений, оборудования, персонала во время работы, включая все критические стадии процесса. Места отбора проб, частота, объем, длительность мониторинга должны основываться на оценке рисков. При мониторинге зон класса А отбор проб проводится в местах, представляющих наибольший риск загрязнения поверхностей стерильного оборудования, контейнеров и продукции. Устанавливают пределы тревог и действий. Предупреждающие пределы устанавливают на основе результатов PQ или данных трендов, в дальнейшем их подвергают периодической повторной оценке. Если превышен предел действий, должно выполняться расследование, выявление первопричины, CAPA. Если превышен предел тревог, выполняется проверка и последующие действия (возможно — расследование и CAPA). Поверхности и персонал должны подвергаться мониторингу после критических операций. В Проекте приведены рекомендованные для мониторинга значения аэрозольных частиц (Табл. 2). Как можно видеть из Табл. 2, нормированные в Проекте значения концентраций аэрозольных частиц ничем не отличаются от ныне действующих требований. Однако, с нашей точки зрения, крайне странным является то, что рекомендуется подвергать мониторингу аэрозольные частицы размером

как  $\geq 0.5$  мкм, так и  $\geq 5$  мкм. Это кардинально отличается от требований классификации чистых помещений, в ходе которой измеряются только частицы размером  $\geq 0.5$  мкм (см. выше в характеристике раздела «Помещения»), а испытания при квалификации, как правило, всегда значительно более широкие, чем при последующем мониторинге.

Так же, как и в случае классификации, при мониторинге на производителя впервые налагается требование устанавливать пределы содержания аэрозольных частиц для класса D в «эксплуатируемом» состоянии. Как отмечалось выше, мы считаем данное требование нецелесообразным. Проект содержит внутренние противоречия в части определения требований к мониторингу и классификации помещений. Речь идет о понятии «оснащенное состояние» («at rest»). Если при классификации это состояние соответствовало полному отсутствию персонала и процесса, то при мониторинге измерения выполняются после «восстановления» помещения до состояния чистого, т. е. через краткий период после завершения процесса. Совершенно очевидно, что указанные различия в стандартизации понятия «оснащенное состояние» в отношении помещений неизбежно повлияют на устанавливаемые пределы и результаты измерения концентрации аэрозольных частиц. При этом условия проведения теста при мониторинге можно охарактеризовать как «наихудший случай» с риском частого получения результатов, выходящих за установленные границы.

В Проекте устанавливается, что зона класса чистоты А должна непрерывно контролироваться на содержание аэрозольных частиц, размер отбираемых образцов — не менее 28 литров (кубический фут) в минуту. Отметим, что ранее такого требования в Приложении 1 не содержалось, а производители ЛС в большинстве своем использовали счетчики с размером отбираемых образцов 2.8 л/мин (т. е. 0.1 куб. фут). Сама организация системы мониторинга должна основываться на оценке риска и быть соиз-

Таблица 2

**Рекомендованные пределы содержания аэрозольных частиц при мониторинге**

Класс GMP EU	Предельно допустимые концентрации частиц в 1 м <sup>3</sup> воздуха			
	В оснащенном состоянии		В эксплуатируемом состоянии	
	0.5 мкм	5 мкм	0.5 мкм	5 мкм
A	3 520	20	3 520	20
B	3 520	29	352 000	2 900
C	352 000	2 900	3 520 000	29 000
D	3 520 000	29 000	устанавливается на основе оценки рисков	устанавливается на основе оценки рисков

меримой с риском процесса для обеспечения стерильности продукции. Зона класса В должна контролироваться с такой частотой и с соответствующими размерами выборки, чтобы программа мониторинга зафиксировала любое изменение уровней загрязнения и ухудшение состояния системы.

В Проекте конкретизированы требования к микробиологическому мониторингу. В тех случаях, когда выполняются асептические операции, микробиологический мониторинг должен быть частым, с использованием комбинации таких методов, как седиментация на чашки, активный отбор воздуха, отпечаток перчаток и отбор проб с поверхности (например, с помощью тампонов и контактных пластин). В зонах класса А и В должен проводиться **непрерывный** микробиологический мониторинг в течение всей продолжительности критических операций, включая сборку оборудования и операции наполнения. Могут применяться быстрые методы микробного мониторинга после проверки того, что они по меньшей мере эквивалентны традиционной методологии.

Симуляция асептического процесса (APS) рассматривается в Проекте как важная составная часть мониторинга производства. Полезным методическим источником для организации и проведения APS является также документ PIC/S [15]. При проведении APS должны учитываться различные асептические манипуляции и вмешательства, которые обычно происходят в текущем производстве, а также в наихудших ситуациях, в том числе:

- неотъемлемые (обязательно присущие процессу) вмешательства при максимально допустимой частоте в расчете на количество наполняемых единиц продукции;
- корректирующие вмешательства в репрезентативном количестве и с наивысшей приемлемой степенью воздействия.

До проведения испытания должен быть утвержден список разрешенных вмешательств, как неотъемлемых, так и корректирующих, которые могут возникать во время производства и в ходе APS. Процедуры, в которых перечислены типы неотъемлемых и корректирующих вмешательств и способы их выполнения, должны быть обновлены, если необходимо, для обеспечения согласованности с фактической производственной деятельностью. APS должен выполняться каждые 6 месяцев для каждого асептического процесса и линии наполнения и не менее 1 раза в год для каждого задействованного в процессе оператора.

В план (протокол) APS, основанный на QRM, входит:

- a) идентификация наихудших условий, охватывающих соответствующие переменные параметры, и их микробиологическое воздействие на процесс;
- b) определение типичных размеров комбинаций контейнер / система укупорки, которые будут использоваться в APS;
- c) объем заполнения контейнера, который должен быть достаточным для обеспечения контакта среды со всем оборудованием и поверхностями компонентов, которые могут непосредственно загрязнять стерильный продукт;
- d) максимально допустимое время выдержки для стерильного продукта и связанных с ним стерильных компонентов;
- e) обеспечение обнаружения любого загрязнения;
- f) требование замены любого инертного газа, используемого в рутинном асептическом процессе производства, на воздух, если не предусмотрено анаэробное моделирование;
- g) продолжительность цикла наполнения при APS, которая должна быть больше максимально допустимого времени наполнения в текущем режиме производства;
- h) моделирование нормальных асептических прерываний производства, когда процесс простаивает. В этих случаях необходимо проводить мониторинг окружающей среды класса А;
- i) особые требования и соображения для интенсивных операций, проводимых вручную;
- j) при производстве кампаниями с использованием барьерной технологии необходимо учесть длительность кампании и доказать, что остатки продукта не влияют на микробиологические результаты испытаний;
- k) при использовании барьерных технологий (RABS, изоляторы, BFS и пр.) их специфику учитывают в плане APS.

При ручном наполнении каждый продукт, тип контейнера с системой укупорки, комплекс оборудования и операторы должны проверяться примерно каждые 6 месяцев. Для небольших серий при наполнении менее 5 000 единиц количество контейнеров для наполнения моделирующим веществом должно быть как минимум равным размеру серии продукции. При неудачном тесте ожидается проведение снова 3 последовательных испытаний APS. Все продукты, которые были изготовлены на линии после моделирования процесса, должны быть

помещены в карантин до тех пор, пока не будет получен успешный результат APS.

#### Контроль качества

В этот раздел также были внесены изменения, но не такие объемные и принципиальные, как в разделы, рассмотренные выше. В разделе делается акцент на репрезентативности отбираемых образцов с учетом наибольшего риска:

- для асептического производства — образцы должны охватывать начало и конец процесса;
- для ЛС, стерилизуемых в финишной упаковке, — образцы отбираются из наиболее холодной части автоклава;
- если серия стерилизуется в несколько загрузок, каждую из них тестируют на стерильность отдельно;
- если серия лиофилизируется в несколько загрузок, каждую из них отдельно тестируют на стерильность.

Любой процесс (например, дезинфекция парами перекиси водорода), используемый для деконтаминации образцов, отобранных для испытаний стерильности, не должен отрицательно влиять на чувствительность (правильность) метода испытания.

#### Выводы

В данном обзоре представлена характеристика и проведен анализ изменений в требованиях Приложения 1 Руководства по GMP, которые в настоящее время существуют в виде проекта. Хотя рассматриваемый в статье документ еще будет доработан с учетом множества полученных замечаний и комментариев и в него могут быть внесены существенные изменения, данный обзор может дать общее представление о новых требованиях GMP для стерильных ЛС. Для содействия интерпретации и внедрению этих новаций в практику предприятий-производителей был также проведен анализ сопутствующих информационных источников. В обзоре представлен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений, а также дана их подробная характеристика. Проведенный анализ поможет предприятиям лучше подготовиться к введению новых перспективных требований к производству стерильных лекарственных средств, чтобы обеспечить дальнейшее соответствие предприятий требованиям GMP.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm).
2. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PIC/S GMP Guide. PE 009-14. URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.
3. Система качества и надлежащие практики в фармации / Ю.В. Подпруджников и др. Киев : Наш формат, 2017. 652 с.
4. Подпруджников Ю.В., Шестаков В.Н. Обзор, характеристика и анализ последних изменений в требованиях GMP // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3 (16). С. 202-218.
5. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Targeted stakeholders consultation on the revision of annex 1, on manufacturing of sterile medicinal products, of the Eudralex volume 4. URL: [https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc\\_2017\\_12\\_sterile\\_medical\\_products\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/quality/developments/pc_2017_12_sterile_medical_products_en).
6. Consultation Document on Annex 1 (Manufacture of Sterile Medicinal Products) URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.
7. Revision of WHO GMP for sterile pharmaceutical products a joint EU, PIC/S, WHO project. Working document QAS/17.745 December 2017. Draft for comment. URL: <https://www.who.int/>.
8. Q9: Quality risk management. URL: <http://www.ich.org/>.
9. ISO 14644-3:2005 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 3: Test methods. URL: <http://www.iso.org/>.
10. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 1: Classification of air cleanliness by particle concentration. URL: <http://www.iso.org/>.
11. ISO 21501-4 Determination of particle size distribution — Single particle light interaction methods — Part 4: Light scattering airborne particle counter for clean spaces. URL: <http://www.iso.org/>.
12. Baseline Guide. Volume 5: Commissioning and Qualification. URL: <http://www.ispe.org/>.
13. Ph. Eur. monograph «Water for Injections» (0169). Ph. Eur. Supplement 9.1.
14. WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use / World Health Organization Technical Report Series. 2012. № 970. Annex 2. URL: <https://www.who.int/>.
15. PIC/S Recommendations on the validation of aseptic processes. PI 007-7. URL: <https://www.picscheme.org/en/publications>.

**Подпруджников Юрий Васильевич.** Д. фарм. н. (1996), профессор (2011), профессор Национального фармацевтического университета.

**Pidprudzhnykov Yuriy Vasyliovych.** Sc. D. in Pharmacy (1996), Full Professor (2011). Professor at National University of Pharmacy.

**Підпруджников Юрій Васильович.** Д. фарм. н. (1996), професор (2011), професор Національного фармацевтичного університету.



## Дискусійний форум

УДК 615.146.2:336.027:352

Соловйов О. С.

Міжрегіональна Академія управління персоналом, Київ, Україна

### Перспективи впливу аптечного саморегулювання на діяльність аптечних мереж

В Україні після оптимізації структур малого аптечного підприємництва виникла проблема недопущення становлення монопольних утворень в аптечній діяльності. Метою роботи є дослідження впливу аптечного саморегулювання на діяльність аптечних мереж, конкурентоспроможність невеличких аптечних підприємств та оцінка впливу цього фактора на динаміку монополізації аптечного ринку. У процесі дослідження був проаналізований досвід європейських країн, а також проведений аналіз експертних оцінок із цієї тематики. Крім того, у статті аналізується нормативно-правове регулювання та наукові позиції вчених у сфері окресленого питання. Аналіз базується на діалектичних, порівняльних, аналітичних, синтетичних і комплексних методах дослідження. Важливою тезою є забезпечення права на здійснення аптечної діяльності з одночасним дотриманням економічної конкуренції на основі аптечної саморегуляції. Встановлено, що для захисту економічної конкуренції на роздрібному аптечному ринку та нівелювання діяльності монопольних утворень як аптечних мереж найбільш відповідним є досвід європейських країн щодо регулювання аптечної діяльності. Цей досвід полягає у встановленні обмежень щодо кваліфікації засновників аптечних підприємств та кількості аптек на одного аптечного суб'єкта, а також у встановленні географічних та демографічних обмежень.

*Ключові слова:* аптечні мережі, аптечне саморегулювання, економічна конкуренція, регулювання аптечної діяльності.

UDC 615.146.2:336.027:352

*Summary*

Soloviov O. S.

Interregional Academy of Personnel Management, Kyiv, Ukraine

#### **Prospects of the impact of pharmacy self-regulation on the activity of pharmacy chains**

Optimisation of the structures of small pharmacy businesses in Ukraine has resulted in the need for preventing the monopolistic formations in pharmacy. The work aims at studying the impact of pharmacy self-regulation on the activity of pharmacy chains and the competitiveness of small pharmacy businesses as well as assessing their influence on the dynamics of monopolisation of the pharmacy market. The experience of European countries, related regulations and expert evaluations were analysed by comparative, analytical, synthetic, and other research methods. The critical issue is to ensure the right to exercise pharmacy activity while respecting economic competition based on pharmacy self-regulation. The experience of European countries in regulating pharmacy activity is shown to be the most relevant for protecting economic competition in the retail pharmacy market and eliminating monopoly in the operation of pharmacy chains. It lies in establishing restrictions on the qualifications of the founders of pharmacies and the number of pharmacies per entity, as well as setting geographical and demographic limits.

*Keywords:* pharmacy chains, pharmacy self-regulation, economic competition, pharmacy regulation.

УДК 615.146.2:336.027:352

*Резюме*

Соловьев А. С.

Межрегиональная Академия управления персоналом, Киев, Украина

#### **Перспективы влияния аптечного саморегулирования на деятельность аптечных сетей**

В Украине после оптимизации структур малого аптечного предпринимательства возникла проблема недопустимости становления монопольных образований в аптечной деятельности. Целью работы является исследование влияния аптечного саморегулирования на деятельность аптечных сетей, конкурентоспособность небольших аптечных предприятий и оценка влияния этого фактора на динамику монополлизации аптечного рынка. В процессе исследования был проанализирован опыт европейских стран, а также проведен анализ экспертных оценок по этой тематике. Кроме того, в статье анализируется нормативно-правовое регулирование и научные позиции ученых в этом вопросе. Анализ базируется на диалектических, сравнительных, аналитических, синтетических и комплексных методах исследования. Важным тезисом является обеспечение права на осуществление аптечной деятельности при соблюдении экономической конкуренции на основе аптечной саморегуляции. Установлено, что для защиты экономической конкуренции на розничном аптечном рынке и нивелирование деятельности монопольных образований как аптечных сетей наиболее подходящим является опыт европейских стран по регулированию аптечной деятельности. Этот опыт заключается в установлении ограничений по квалификации основателей аптечных предприятий и количества аптек на одного аптечного предприятия, а также в установлении географических и демографических ограничений.

*Ключевые слова:* аптечные сети, аптечное саморегулирование, экономическая конкуренция, регулирование аптечной деятельности.

Досвід розвинутих країн дозволяє стверджувати, що одним із напрямів пошуку ефективного та стабільного здійснення аптечної діяльності є впровадження механізмів саморегулювання, поєднаних із здійсненням державного конт-

ролю спеціально уповноваженими органами. У цьому сенсі саморегулювнi організації спеціалістів від фармації, що займаються цим видом діяльності, зацікавлені в чітких правилах здійснення аптечної діяльності, і особливо в

дотриманні правил економічної конкуренції. Саморегульвні аптечні організації, як правило, мають відповідний досвід і бажання розробити кодекси належної практики, які встановлюють стандарти аптечної діяльності, і мають повноваження накладати стягнення на порушників. З одного боку, це знімає регуляторне навантаження з уповноважених органів державної влади, з іншого — дозволяє заощаджувати фінансові ресурси.

В Україні після оптимізації малого аптечного підприємництва виникла проблема недопущення становлення монопольних утворень в аптечній діяльності [1]. Однак виявилось, що органи державної влади не мають необхідного нормативно-правового механізму встановлення необхідних обмежень у частині поновлення економічної конкуренції в аптечній діяльності. Крім того, успішний розвиток фармацевтичного ринку має бути визнаний головним завданням державної політики, зокрема, в частині збільшення доступності ліків на внутрішньому ринку та зміцнення експортного потенціалу [2].

#### *Аналіз останніх досліджень і публікацій*

Проблемні аспекти теоретико-методологічних засад здійснення державного управління у сфері аптечної діяльності, ролі органів саморегулювання, а також формування стратегії та реалізації конкурентоздатності аптечних суб'єктів господарювання були висвітлені в роботах Громовика Б. П., Гудзенка О. П., Котвіцької А. А., Мнушко З. М., Немченко А. С., Пашкова В. М., Пестун І. В., Пономаренка М. С., Посилкіної О. В., Толочка В. М., Хоменка В. М. та ін. [1 – 3, 5, 6, 8].

Проте зазначені дослідники в процесі моделювання напрямів підвищення конкурентоспроможності аптечних мереж недостатньо уваги приділили можливості впливу на діяльність аптечних бізнес-структур саморегульвних організацій, що і потребує більш глибокого аналізу. Водночас необхідно зауважити, що створення таких організацій передбачене законодавством України в різних галузях національної економіки, у сфері охорони здоров'я також неодноразово здійснювалися спроби запровадити такий спосіб регулювання діяльності [3]. Саме тому, на нашу думку, актуальність проблеми виявлення факторів впливу саморегулювання аптечної діяльності в контексті конкурентоспроможності аптечних мереж в Україні обумовила наукову та практичну значимість цього дослідження.

Метою є дослідження впливу аптечного саморегулювання на діяльність аптечних ме-

режевих структур, на конкурентоспроможність невеличких аптечних підприємств та на демонополізацію аптечного ринку. У процесі дослідження був проаналізований досвід європейських країн, а також проведений аналіз експертних оцінок із цієї тематики. Крім того, досліджується стан нормативно-правового регулювання та наукові позиції вчених у сфері окресленого питання. У статті аналізуються узагальнені відомості з наукових журналів за допомогою наукових методів.

Стаття базується на діалектичних, порівняльних, аналітичних, синтетичних і комплексних методах дослідження.

#### *Результати досліджень та їх обговорення*

Хоча всі країни погоджуються з необхідністю суворого регулювання аптечної діяльності, різні країни застосовують різні підходи до досягнення мети. У широкому сенсі існують різні точки зору в частині регулювання аптечної діяльності та встановлення окремих обмежень щодо її здійснення [4]. Різні підходи щодо встановлення обмежень або їх скасування мають своїх прихильників і критиків, але насправді відносно мало досліджень було присвячено порівняльній ефективності державного регулювання та саморегулювання аптечної діяльності. У цьому разі саморегульвна організація виступає як феномен конвергенції таких складових: ринкового саморегулювання аптечної діяльності та державного регулювання макроекономічних процесів. Однак в Україні не прийнято загального законодавчого акту щодо діяльності саморегульвних організацій. Відкритою залишається ціла низка питань, що стосуються організаційно-правової форми таких організацій, особливо порядку їх заснування та управління; порядку нормотворчої діяльності та застосування регуляторних повноважень; обсягу та змісту господарсько-правових засобів державного регулювання, що можуть бути делеговані державою таким організаціям; імперативності членства в таких організаціях суб'єктів господарювання окремої галузевої приналежності тощо [3]. В інших країнах у сфері охорони здоров'я саморегульвні організації створюються для підвищення якості та надійності медичної та фармацевтичної діяльності, а також послаблення рівня державного регулювання в цій сфері за рахунок делегування певних повноважень державними органами недержавним організаціям. Зазначені організації в галузі охорони здоров'я мають сприяти поновленню довіри населення до цієї галузі. Діяльність саморегульвних організацій дозволяє створити один з ефективних

механізмів системи допуску відповідних фахівців до здійснення аптечної діяльності і, як наслідок, отримати підвищення якості фармацевтичних послуг. Фактично йдеться про усунення факторів недобросовісної конкуренції в аптечній діяльності.

Водночас основою конкурентного права України є положення статті 42 Конституції України, де проголошено принцип захисту конкуренції в підприємницькій діяльності, заборонено зловживання монополією становищем на ринку, неправомірне обмеження конкуренції та недобросовісна конкуренція. Важливим кроком на шляху погодження конкурентного права України з відповідними положеннями права ЄС стало ухвалення Закону України «Про захист економічної конкуренції», основні положення якого відповідають вимогам статей 81 та 82 Договору про заснування ЄС.

У сфері охорони здоров'я наведені конституційні положення частково відображені в статті 4 Основ законодавства про охорону здоров'я, згідно з якою багатоканальність економіки охорони здоров'я і багатоканальність її фінансування, поєднання державних гарантій із демонополізацією та заохоченням підприємництва і конкуренції визнано одними з основних принципів охорони здоров'я в Україні.

У більшості європейських країн регулювання аптечної діяльності пов'язане з аптечним саморегулюванням, зокрема в частині допуску до професії. Але найцікавішим є досвід Польщі та Угорщини у зв'язку з тим, що вони свого часу

для розвитку ринку лікарських засобів запозичили досвід України, внаслідок чого спочатку спостерігалось зростання ринку, проте погіршилася ситуація з фармацевтичним обслуговуванням та ціноутворенням. Саме тому спочатку в Угорщині, а з 2017 року і в Польщі були внесені зміни до законодавства щодо фармацевтичної діяльності. Тобто був задіяний принцип «один аптекар — одна аптека». Водночас були встановлені обмеження як щодо кваліфікації засновників аптек, так і щодо демографічних та географічних критеріїв [5].

Також необхідно зауважити, що в більшості європейських країн існують обмеження за демографічними та/або географічними критеріями. Також увага приділяється менеджменту аптек — у більшості випадків це фармацевти, які є й засновниками цих аптек. Результати аналізу вимог до здійснення аптечної діяльності в різних країнах Європи викладені в Табл. 1

Досвід Польщі як країни, що лише в 2017 році змінила законодавство щодо аптечної діяльності, свідчить про різке зменшення ціни на лікарські засоби у зв'язку з демонополізацією аптечного ринку.

Тобто, необхідно зауважити, що перед тим як в Польщі був ухвалений закон «Про внесення змін до Закону «Про фармацевтичне право» від 06.09.2001 року», було здійснено ряд попередніх заходів, зокрема у 2011 році законом Польщі «Про відшкодування витрат на ліки, продукти харчування особливого харчового призначення і медичні вироби» запроваджено реімбурса-

Таблиця 1

Назва країни	Вимоги до кваліфікації засновників	Вимоги до кваліфікації керівного складу аптек	Вимоги до географічного розташування аптек	Вимоги щодо демографічних показників	Обмеження кількості аптек на одного суб'єкта аптечної діяльності
Австрія	так	так	500 м	5500 осіб	4 аптеки
Угорщина	так	так	250 м	4000 – 4500 осіб	4 аптеки
Італія	так	так	200 м	3000 – 5000 осіб	відсутні
Франція	так	так	ні	2500 – 3000 осіб	4 аптеки
Іспанія	так	так	250 м	2800 осіб	4 аптеки
Естонія	ні	так	500 м	3000 осіб	4 аптеки
Німеччина	так	так	ні	ні	4 аптеки
Фінляндія	так	так	певна територія	ні	4 аптеки
Кіпр	так	так	певна територія	ні	1 аптека
Данія	так	так	певна територія	ні	1 аптека
Латвія	так	так	500 м	3000 осіб	ні

цію, також цим законом встановлено заборону на просування лікарських засобів, уведених до системи реімбурсації. Фактично заборонені маркетингові угоди та інші стимулятори продажу, дозволяються лише інформаційні візити до медичних працівників. Цим самим вжито заходів щодо зниження вартості ліків [6].

Безсумнівним є той факт, що впровадження цих ініціатив можливе лише за допомогою саморегулювальних професійних організацій, які існують фактично в усіх країнах Європи, і навіть допуск до професії є прерогативою таких організацій.

У різних країнах існують різні способи демонаполізації аптечної діяльності. Наприклад, у Німеччині існує програма підтримки аптек державної та муніципальної форми власності. За задумом законодавців, державні аптеки мають конкурувати за споживачів, використовуючи інструменти сучасного маркетингу, надаючи високоякісні послуги, засновані на сучасному управлінні якістю, пропонуючи індивідуальні послуги для різних верств населення. Отже, державні та муніципальні аптечні заклади мають застосовувати інструменти активного, орієнтованого на клієнта управління [7].

Державні аптеки в Німеччині для підвищення конкуренції обслуговують клієнтів краще, ніж в аптеках інших форм власності. Водночас традиційно ціни на фармацевтичну продукцію в Німеччині фіксовані. Фармацевти могли конкурувати, лише пропонуючи своїм клієнтам хороші консультаційні послуги, і вони не могли передавати свої інноваційні концепції іншим аптекам, оскільки кожному фармацевту було дозволено працювати лише в одній аптеці (заборона на множинне володіння) [7]. Зовсім інший, більш ліберальний підхід щодо розвитку аптечних закладів існує в Україні. Якщо розглядати кількість аптечних закладів державної та комунальної форм власності в Україні, то можна побачити, що державні аптеки фактично припинили своє існування, а кількість комунальних аптек стрімко зменшується.

Так, наприклад, якщо в 1999 році з 14 тис. аптечних закладів у комунальній власності було 56 %, то вже в 2018 році з 16.2 тис. аптек та 4.3 тис. аптечних пунктів у комунальній власності залишилося 12.6 % [6]. Крім того, за останні 3 роки помітна тенденція поступового зменшення кількості аптечних закладів, заснованих ФОП, у містах і збільшення їх кількості в сільській місцевості. Зокрема, ситуація виглядає так (див. Табл. 2, 3, 4).

Тобто, спостерігається поступове зменшення кількості аптек, заснованими яких є профе-

сіонали, зокрема фізичні особи — підприємці (ФОП). Це свідчить про звичайну комерціалізацію аптечної діяльності.

Таблиця 2

**Структура аптечних закладів за організаційно-правовою формою в містах**

Дата	Юридичні особи	ФОП
01.01.2016	66.2 %	33.8 %
01.01.2017	66.5 %	33.5 %
01.01.2018	67.7 %	32.3 %

Таблиця 3

**Структура аптечних закладів за організаційно-правовою формою в селищах**

Дата	Юридичні особи	ФОП
01.01.2016	51.0 %	49.0 %
01.01.2017	50.1 %	49.9 %
01.01.2018	49.7 %	50.3 %

Таблиця 4

**Структура аптечних закладів за організаційно-правовою формою в селах**

Дата	Юридичні особи	ФОП
01.01.2016	47.9 %	52.1 %
01.01.2017	44.7 %	55.3 %
01.01.2018	42.7 %	57.3 %

Хоча вітчизняні дослідники серед факторів, які позитивно впливають на підвищення конкурентоспроможності аптек, виокремлюють таке: наявність ефективного маркетингового комплексу, грамотний менеджмент; помірно впливають на конкурентоспроможність такі фактори: наявність системи додаткових послуг, цілодобовий графік роботи, впровадження системи якості тощо [8]. Про негативний вплив маркетингових договорів звертав увагу організатор фармацевтичної справи Л. З. Кіт [9, с. 9-10]. Зокрема він зазначав, що монополісти аптечного ринку спонукають виробників фармацевтичної продукції укладати різного роду маркетингові угоди через штучно створених суб'єктів фармацевтичного ринку. Це створює умови як для ухилення від сплати податків шляхом приховування реальних доходів, так і для порушення законодавства про економічну конкуренцію [10, с. 16], тому що виробники укладають маркетингові договори на вигідних умовах лише з великими аптечними бізнес-структурами. Крім того, закордонні дослідники звертають увагу на те, що для великих мережевих аптечних підприємств зазвичай пропонуються більш вигідні ціни на фармацевтичну продукцію, ніж для дрібних аптечних структур [11].

Також, як приклад, можна навести ситуацію на аптечному ринку Норвегії та Ісландії. Дослідники звернули увагу на те, що приватні аптеки в більшості країн Європи працюють під жорстким державним контролем щодо бар'єрів для входження, сфери діяльності та прибутку. В Ісландії багато з цих обмежень були пом'якшені в 1996 році для стимулювання конкуренції. Аналогічні зміни були внесені до законодавства Норвегії у 2001 році. Як наслідок, в обох країнах нові структурні умови призвели до монополізації аптечних структур та інтегрування їх з оптовими структурами. Швидкі зміни застали обидва уряди зненацька, і для запобігання виникнення монополій потрібно було терміново вживати заходів, які і були впроваджені шляхом встановлення обмежень як географічних, так і за кількістю аптек на одного спеціаліста-засновника [12].

#### *Висновки та перспективи подальших досліджень*

Встановлено, що для захисту економічної конкуренції на роздрібному аптечному ринку та нівелювання діяльності монопольних утворень як окремих аптечних мережевих структур найбільш відповідним є досвід європейських країн щодо регулювання аптечної діяльності.

Цей досвід полягає у встановленні обмежень щодо кваліфікації засновників аптечних підприємств та кількості аптек на одного аптечного суб'єкта, а також у встановленні географічних та демографічних обмежень.

Водночас питання щодо кваліфікації персоналу та засновників аптечних підприємств потребує створення органів самоорганізації провізорів та фармацевтів для ведення спеціальних реєстрів фахівців, встановлення правил допуску до професії та умов здійснення аптечної діяльності.

Отже, перспективним напрямом для розвитку аптечної діяльності в Україні може стати формування системи професійного самоврядування, яка має поєднувати різні саморегулювальні організації у сфері охорони здоров'я за спеціалізацією. В Україні модель професійного саморегулювання тяжіє до моделі громадських організацій, які здебільшого виконують функції зі встановлення правил професійної етики та стандартів діяльності, а також представлення спільних інтересів учасників цих організацій перед державними органами.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Пашков В.М. ГНЕУ вважає можливим розгляд у першому читанні доопрацьованого законопроекту щодо

забезпечення економічної конкуренції в аптечному сегменті [Електронний ресурс] / Щотижневик АПТЕКА. 2019. URL: [https://www.apteka.ua/article/493905?fbclid=IwAR2Be6pOOGzT\\_CcQRXdd\\_5ARf\\_qfP8e8l-UlOOB1WhPLatbCf1ZYWAVANno](https://www.apteka.ua/article/493905?fbclid=IwAR2Be6pOOGzT_CcQRXdd_5ARf_qfP8e8l-UlOOB1WhPLatbCf1ZYWAVANno).

2. Pashkov V.M., Golovanova I.A., Olefir A.A. The impact of the legal regime of intellectual property protection in the pharmaceutical market. *Wiadomo ci Lekarskie* 2016. Т. LXIX, № 3 (Cz. II). P. 582 – 586.

3. Пашков В.М. Публічно-правові засоби саморегулювання медичної та фармацевтичної діяльності. *Медичне право*. 2015. № 2 (16). С. 52 – 62.

4. PHARMACEUTICAL. Drug promotion: does self-regulation work? *Analysis*. 2015 [Electronic resource]. URL: <https://www.pharmaceutical-technology.com/features/featuredrug-promotion-does-self-regulation-work-4606510/>.

5. Немченко О.А. Систематизація досвіду функціонування аптечних мереж у країнах з ліберальним підходом до державного регулювання фармацевтичного забезпечення населення. *Соціальна фармація в охорону здоров'я*. 2015. Т. 1. № 2. С. 55 – 63.

6. Пашков В.М. Монополізація аптечних мереж: наслідки та перспективи [Електронний ресурс] / Щотижневик АПТЕКА. 2019. URL: <https://www.apteka.ua/article/462221>.

7. Heinsohn J., Flessa S. Competition in the German pharmacy market: an empirical analysis. 2013. [Electronic resource]. URL: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-13-407>.

8. Мала Ж.В., Посилкіна О.В., Нессонова М.М. Аналіз факторів впливу на динаміку конкурентоспроможності аптечних мереж у залежності від їх типу. *Управління, економіка та забезпечення якості в фармації*. 2017. № 1 (49). С. 57 – 65.

9. Кіт Л.З. Організаційно-економічні засади розвитку аптечних мережевих бізнес-структур: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. 08.00.04. Мукачєво. 2018. 21 с.

10. Пашков В.М. Проблеми правового забезпечення окремих напрямів медичної реформи: корупційні ризики. *Правові проблеми сучасної трансформації охорони здоров'я: збірник матеріалів науково-практичного круглого столу (м. Запоріжжя, 23 травня 2019 р.) / за заг. ред. Ю.М. Колеснікова*. Запоріжжя. Запорізький державний медичний університет, 2019. С. 14 – 18.

11. Morton S., Boller L. Enabling competition in pharmaceutical markets. *BROOKINGS*. 2017. № 2. [Electronic resource]. URL: <https://www.brookings.edu/research/enabling-competition-in-pharmaceutical-markets/>.

12. Anell A., Hjelmgren J. Implementing competition in the pharmacy sector: lessons from Iceland and Norway [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14619266>.

#### ***Соловійов Олексій Станіславович.***

Д. фарм. н. (2018), д. мед. н. (2017), доцент. Завідувач кафедри загальної та клінічної фармації, Міжрегіональна Академія управління персоналом.

***Soloviov Oleksii Stanislavovych.*** PhD in Pharmacy (2018), PhD in Medical Sciences (2017), Associate professor. Head of the Department of General and Clinical Pharmacy at Interregional Academy of Personnel Management.

#### ***Соловьёв Алексей Станиславович.***

Д. фарм. н. (2018), д. мед. н. (2017), доцент. Заведуючий кафедрою общей и клинической фармации, Межрегиональная Академия управления персоналом.





## ПОСТРЕЛІЗ

### Х ювілейної Міжнародної виставки обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATEchExpo

[www.pharmatechexpo.com.ua](http://www.pharmatechexpo.com.ua)

17–19 вересня в сучасному виставковому центрі ACCO International відбулась Х ювілейна Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMATEchExpo. Це єдина в Україні виставка, у межах якої представлений увесь процес фармацевтичного виробництва — від розробки субстанцій і контролю якості сировини, обладнання для виробництва фармацевтичних препаратів і пакувальних технологій до транспортування, зберігання лікарських засобів і підбору персоналу.

На PHARMATEchExpo 2019 можна було побачити, як і за допомогою якого обладнання відбувається весь процес «народження ліків»: як отримують субстанцію і контролюють якість сировини, виробництва, пакування, як транспортують і зберігають препарати, — ознайомитися з технологічними новинками фармацевтичної промисловості.

**Організатори виставки й конгресу** — група компаній LMT, НМАПО імені П. Л. Шупика, ТОВ «Експофорум».

Захід проходив за підтримки й сприяння Міністерства охорони здоров'я України, Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Національної академії медичних наук України, ДП «Український фармацевтичний інститут якості».

**Офіційний партнер виставки** — компанія «Михаил Курако».

**Офіційне видання виставки** — PHARMATEchExpo JOURNAL.

Участь в урочистому відкритті заходів взяли **Партха Сатпатхі** — Надзвичайний і повноважний посол Індії в Україні, **Володимир Короленко** — заступник голови Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, **Валерій Король** — віце-президент Торгово-промислової палати України, **Олег Рожкевич** — перший віце-президент Об'єднання організацій роботодавців медичної та мікробіологічної промисловості України.

### НОВІТНЄ ОБЛАДНАННЯ І ТЕХНОЛОГІЇ НА ОДНОМУ МАЙДАНЧИКУ

**PHARMATEchExpo 2019** об'єднала провідних гравців фармацевтичного ринку, що стало чудовою нагодою ознайомитися зі світовими й вітчизняними досягненнями фарміндустрії, а також відвідати експозицію найвідоміших брендів, марок обладнання та найдосконаліших фармтехнологій.

Більш як 100 учасників виставки з різних країн світу презентували на своїх стендах виробниче і невиробниче обладнання, пакувальне обладнання, комплексні рішення для фармацевтичних підприємств, лабораторно-аналітичне обладнання, технології «чистих приміщень», сировину й інгредієнти, технології та обладнання для водоочищення і водопідготовки у фармацевтичному виробництві, промислове холодильне і кліматичне обладнання, послуги для компаній фармацевтичної індустрії, зокрема з навчання та підготовки персоналу.

**Серед учасників і партнерів PHARMATEchExpo 2019:** ECI Packaging Ltd (USA), IMCoPharma, ROMMELAG ENGINEERING, WIPOTEC-OCS GmbH, ZETA GmbH, Біола,

Бютлер&Партнер, ГЕНРИХ, ДатаФарм, ЄВРО-ДЖЕТ, КАБЕЛЬФАРМТЕХНІКА, КІТМЕД, Михаил Курако, Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю, Новафілтер Технолоджі, ОМАГ С.Р.Л., СВС-АРТА, СП КБТ, Технопролаб, УКРОРГСИНТЕЗ, ФАРММАШ, ФАРМПРОМ, ФармФільтр, ХІМЛАБОРРЕАКТИВ, Центр валідації та інші.

**Цього року до учасників виставки долучилося багато нових компаній:** Antares Vision, EDA Medical&Pharmaceutical Technology Co. LTD, Eljunga, Nicof Inc, Inherent Simplicity Baltic, Innovative Pharma Baltics, Metronik d.o.o., nSoft, SKS, Блок СіЕрЕс, ІВК ЛеоКон Груп, Еногруп, Карбіон, МКТ-КОМЮНІКЕЙШН, Новфілпак, Стройторгсервіс, ФАВЕА ІНЖИНІРИНГ КИЇВ, ФАВІКОН, Чумаки в Китаї.

**УПЕРШЕ** в Україні за підтримки Федерації торгово-промислових палат Індії (FICCI) на виставці був представлений **національний павільйон Індії**. Ексклюзивним міжнародним партнером стала компанія EXHIBITIONS&TRADE SERVICES INDIA PVT LTD (ETSIPL).

Колективна експозиція була представлена більш як 45 індійськими компаніями-виробниками обладнання для фармацевтичного виробництва, сировини, пакувального обладнання, систем кондиціонування, охолодження, вентиляції, інтелектуальних систем контролю спостереження та автоматизації промислової робототехніки, водоочисних систем, осушувачів повітря, систем подачі зовнішнього повітря, систем відновлення енергії, вакуумних систем транспортування та компаніями, які пропонують комплексні рішення для фармацевтичних підприємств.

### **ЗАРЯДЖАЄМО НЕ ТІЛЬКИ ВРАЖЕННЯМИ, А Й ЗНАННЯМИ**

**Новинкою виставки став МІЖНАРОДНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КОНГРЕС** — унікальна платформа для об'єднання теорії та практики процесів виробництва. Слухачі конгресу мали змогу поповнити свої знання й опанувати нові навички у форматі науково-практичних конференцій, семінарів, тренінгів і майстер-класів на діючому обладнанні.

**У перший день** для представників підприємств-виробників, регуляторних і контролюючих органів і спеціалістів із контролю якості лікарських засобів у фармгалузі проведено

науково-практичну конференцію **«Актуальні питання фармакопейного контролю якості лікарських засобів»** від ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», де були розглянуті основні вимоги й методи контролю лікарських засобів.

Продуктивно пройшла панельна дискусія «Місце та роль здійснення фармаконагляду в компанії» від ТОВ «Експофорум», де директори з якості, керівники, фахівці відділів управління (забезпечення) і контролю якості й фахівці з фармаконагляду обговорили основні проблеми, пов'язані зі збиранням інформації про несприятливі наслідки застосування лікарських засобів, поговорили про безпеку процедурних процесів, пов'язаних з обігом лікарських засобів, і поділилися інформацією, де отримують освіту й знання фахівці з фармаконагляду.

Повні конференц-зали виробників активних фармацевтичних інгредієнтів, керівників виробництв фармацевтичних препаратів, керівників і фахівців відділів контролю якості фармпродукції зібрала компанія «УКРМЕДСЕРТ» на семінарах «Практичні аспекти аудитів виробників АФІ» й «Медичні вироби на ринку України: уповноважений представник та аналіз ризиків». Фахівці розглянули як особливості аудитів виробників АФІ, так й особливості аналізу ризиків медичних виробів, а також отримали професійні консультації від провідних експертів.

Керівники і співробітники відділів управління (забезпечення) і контролю якості відвідали науково-практичну конференцію «Забезпечення якості лікарських засобів: регуляторні вимоги і чинні стандарти», організатором якої став медико-профілактичний і фармацевтичний факультет НМАПО імені П. Л. Шупика. На цій конференції розглянули загальні принципи фармацевтичної розробки лікарських засобів, вимоги до досліджень із фармацевтичної розробки рідких і м'яких лікарських засобів, доступність виконання та прозорість регуляторних процедур у фармацевтичному секторі.

Не менш важливі теми було розкрито на семінарі «Мінімізація ризиків фармацевтичного підприємства шляхом впровадження Системи екологічного менеджменту», який організувало ТОВ «Стандарти. Технології. Розвиток». Фахівці, діяльність яких пов'язана з впливом на довкілля, обговорили загальні вимоги стандарту ISO 14001, екологічні цілі, аспекти, вимоги до персоналу, моніторинг, аудит й інші важливі питання.



Також працівники фармацевтичних виробництв мали змогу обговорити проєкт наказу МОЗ України «Про затвердження змін до Порядку проведення підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики» й розглянути нові підходи до класифікації невідповідностей GMP — настанова PIC/S PI 040-1 — на конференції «Імплементация законодавства України до вимог ЄС, PIC/S щодо підтвердження відповідності умов виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики», організованої ДП «Український фармацевтичний інститут якості».

**Другого дня** керівники фармвиробництв, R&D-департаменти й пов'язані з ними підрозділи, зокрема технологи, співробітники лабораторій контролю якості, розробки й виробничого контролю, відвідали науково-практичну конференцію компанії «ХІМЛАБОРРЕАКТИВ» на тему «Сучасні рішення для фармкомпаній», де обговорили питання контролю стану чистих зон і приміщень згідно з вимогами GMP, інформаційних систем (LIMS) для забезпечення цілісності даних, обладнання для моделювання технологічних процесів тощо.

Головні інженери і технологи відвідали семінар «**Вентиляція виробничих приміщень**» від ТОВ «ІВК "ЛеоКон Груп"», де йшлося про системи вентиляції і кондиціонування чистих приміщень, а також регуляторні вимоги й практичні рішення кліматичних камер для випробування стабільності лікарських засобів.

Питання серіалізації і агрегації було розглянуте на семінарі «**Система Track&Trace в Україні**», організованому компанією WIPOTEC-OCS GmbH. Фахівці обговорили основні аспекти серіалізації і агрегації та ознайомилися з потрібним обладнанням і програмним забезпеченням.

Повний зал зібрав Український науковий інститут сертифікації на семінарі «Медичні виробни в номенклатурі фармацевтичних виробників. Оцінка відповідності медичних виробів для діагностики in vitro», де виробники й постачальники медичних виробів на ринку України розглянули порядок робіт із самодекларування, отримали покроковий опис процедури оцінювання відповідності за допомогою комплексного аудиту системи менеджменту якості, обговорили виконання наглядових аудитів для виданих ЄС-сертифікатів й інші не менш важливі питання.

Для виробників лікарських засобів, технологів, інженерів, керівників і співробітників відділів контролю якості фармпродукції ГС «Українське агентство з оцінки технологій охорони здоров'я» організувала семінар «Оцінка технологій охорони здоров'я (Health Technology Assessment). Як оцінити клінічну та фармакоекономічну ефективність препаратів», на якому провела демонстрацію бюджетних ризиків без застосування методології НТА, розглянула приклади економічної вигоди застосування НТА і показала, як використовувати методологію НТА у повсякденній виробничій, маркетинговій і лікарській практиці.

Також з успіхом пройшов семінар «Проектування і фармацевтичний інжиніринг» від компанії «ФАВЕА ІНЖИНІРИНГ КИЇВ», де провідні експерти фармринку обговорили питання орієнтації на новий стандарт «Індустрія 4.0», цифровізації даних про продукт у межах стадій розробки, виробництва й експлуатації, рівнів захисту згідно з підходом ISPE й навели приклади з практики.

**У третій, завершальний день фармконгресу** директори з виробництв, директори з якості, керівники й співробітники лабораторій контролю якості й випробувальних лабораторій фармвиробництва обговорили питання атестації, уповноваження, акредитації лабораторій із контролю якості й безпеки лікарських засобів, розглянули зміни в новому стандарті ДСТУ ISO/IEC 17025:2017 і низку інших, важливих для фармпідприємств питань на конференції «**Практичні аспекти переходу на новий стандарт ДСТУ ISO/IEC 17025:2017 у випробувальних лабораторіях фармвиробництва**», яку організували спеціалісти ТОВ НМЦ «Міжнародна школа технічного законодавства та управління якістю».

Власники і керівники фармацевтичних компаній, керівники департаментів виробництва, якості й операційних поліпшень відвідали семінар «**Технології Lean (Kaizen, Ощадливе виробництво) в організації фармацевтичного виробництва. Як отримувати більше за менші гроші?**» від компанії ІМБС. Фахівці розглянули підхід ощадливого виробництва (LEAN, Кайдзен) і Toyota Production System, обговорили щоденні втрати у виробничих і забезпечувальних процесах, основні методики, інструменти й проблеми впровадження LEAN, розглянули головні чинники успіху й основні кроки побудови, а також поділилися прикладами успіш-

ного застосування LEAN у фармацевтичних й інших виробничих компаніях.

Для керівників і співробітників лабораторій фармвиробництва й фахівців контрольно-аналітичних лабораторій із контролю якості лікарських засобів компанія «Текса» провела семінар «Спектрометричні системи Bruker для аналізу якості фармацевтичних препаратів», де були розглянуті теми контролю якості сировини і продукції, інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії, програмного забезпечення OPUS, ІЧ – Фур'є-аналізу й багато інших питань.

Міжнародний фармацевтичний конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2019 році», затвердженого НАМН і МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів конгресу отримали сертифікати підвищення кваліфікації.

**Три насичені дні професійних заходів, виступів кваліфікованих експертів, обміну досвідом, нових знайомств і зустрічей із колегами,**

**сотні фото на згадку, особлива атмосфера, піднесений настрій** — саме так запам'яталась Х ювілейна Міжнародна виставка обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMAtechExpo!

#### **PHARMAtechExpo 2019 у цифрах:**

**2600 м<sup>2</sup>** виставкової площі.

**105 компаній** і представлених торгових марок із **21 країни:** Австрії, Болгарії, Великої Британії, Данії, Індії, Іспанії, Італії, Канади, Китаю, Кореї, Литви, Нідерландів, Німеччини, Польщі, Росії, Словенії, США, України, Франції, Чехії, Швейцарії.

**2648 зареєстрованих фахівців** фармпромисловості з України й зарубіжжя.

**17 конференцій** і семінарів.

**70 доповідачів** — експертів галузі.

**Щиро дякуємо учасникам, партнерам і гостям заходу за довіру й підтримку!**

**Запрошуємо на XI Міжнародну виставку обладнання та технологій для фармацевтичної промисловості PHARMAtechExpo й Міжнародний конгрес фармацевтичної промисловості:  
27-29 жовтня 2020 року, виставковий центр ACCO International  
(Україна, Київ, пр-т Перемоги, 40-Б, парк імені О. С. Пушкіна, метро Шулявська)**

**Дізнайтеся подробиці:**

Тел./Факс: +380 (44) 206-10-99, 206-10-98

[info@pharmatechexpo.com.ua](mailto:info@pharmatechexpo.com.ua)

[www.pharmatechexpo.com.ua](http://www.pharmatechexpo.com.ua)

## Тематика публікацій

До впровадження Державної Фармакопеї України

До видання Доповнень до Державної Фармакопеї України

Проблеми. Пошук. Рішення.

Міжнародні конгреси, семінари, виставки

До проблеми виявлення фальсифікованих лікарських засобів

Аналітичний огляд

Фітохімічні дослідження

Синтез та вивчення фармакологічної дії

Біотехнологічні дослідження

Будова та властивості

Одержання лікарських і допоміжних речовин

Готові лікарські засоби

Ферменти

Стандартизація лікарських засобів

Технологія лікарських засобів

Рослинні препарати та їх фармакологічна дія

Фармакологічні дослідження

Клінічне вивчення

Організація діяльності фармацевтичних підприємств

Техніко-економічні та маркетингові дослідження

Історія вітчизняної фармації

Вітчизняні виробники лікарських засобів

