

УДК 616.6-06

К.О. Зупанець, К.Л. Ратушна*

Ключові засади та передові підходи забезпечення якості фітофармацевтичних препаратів

*Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 6(134): 7-18, doi 10.15574/SP.2023.134. 7

For citation: Zupanets KO, Ratushna KL. (2023). Key principles and advanced approaches to quality assurance of phytopharmaceuticals. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(134):7-18, doi 10.15574/SP.2023.134. 7

Завдяки специфіці складу та виробництва фітопрепаратів особливо важливим, але водночас надзвичайно складним завданням є забезпечення їхньої якості.

Мета — провести огляд ключових проблем, засад та аспектів якості лікарських засобів рослинного походження та узагальнити передові підходи до забезпечення їхньої якості на прикладі фітонірингового препарату для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Розглянуто та проаналізовано концепцію якості фітонірингового препарату. Центральна роль належить обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини, використанню культивованих підвидів рослин та власного посівного матеріалу, що має критичне значення для забезпечення оптимального та сталого фітохімічного складу екстрактів. Окрім цього, якість фітонірингового препарату зумовлюється чіткою відповідністю настанові GACP, стандартизованим процесом виробництва відповідно до GMP з використанням новітніх запатентованих технологій, провідними процедурами щодо безперервного контролю якості та можливості аналізу багатокomпонентного складу отриманих екстрактів. Таким чином, концепція фітонірингу надає ґрунтовну та всеохоплюючу методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу препарату та відтворюваності якості екстрактів від серії до серії. Разом із ґрунтовною базою доклінічних і клінічних досліджень все це є безумовною конкурентною перевагою фітонірингового препарату перед іншими фітопрепаратами.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: кашель, забезпечення якості, фітотуколітики, технологія фітонірингу, фітопрепарати.

Key principles and advanced approaches to quality assurance of phytopharmaceuticals

K.O. Zupanets, K.L. Ratushna*

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Due to the specificity of the composition and production of herbal medicines, ensuring their quality is particularly important, but at the same time an extremely difficult task.

Purpose — to review the key problems, principles and aspects of the quality of herbal medicines and generalize advanced approaches to ensure their quality using the example of a phytoneering drug for the treatment of cough in acute bronchitis and inflammatory diseases of the respiratory tract.

The concept of the quality of the phytoneering drug was considered and analyzed. The central role belongs to the well-founded choice of starting plant material, the use of cultivated subspecies of plants and own seed material, which is of critical importance for ensuring the optimal and stable phytochemical composition of the extracts. In addition, the quality of the phytoneering medicines is determined by strict compliance with the GACP guideline, a standardized production process in accordance with GMP using the latest patented technologies, leading procedures for continuous quality control and the possibility of analyzing the multicomponent composition of the obtained extracts. Thus, the concept of phytoneering provides a thorough and comprehensive methodological basis for establishing quality at each stage of the life cycle of the drug and the reproducible and consistent quality of extracts from batch to batch. Together with a thorough evidence base of preclinical and clinical research all this is an absolute competitive advantage of the phytoneering medicine over other herbal drugs.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: cough, quality assurance, phytoneering, phytopharmaceuticals, herbal medicines.

Вступ

Якість лікарських засобів (ЛЗ) посідає центральне місце в системі охорони здоров'я та є питанням національної безпеки будь-якої держави [45]. Становлячи собою завдання стратегічної важливості, забезпечення доступу до якісних ЛЗ водночас є серйозною проблемою для надання належної медичної допомоги, яка ускладнюється сучасними тенденціями глобалізації. Забезпечення якості ЛЗ має поширюватися значно за межі їхнього

виробництва та розумітися як всебічна концепція, що охоплює увесь життєвий цикл ЛЗ — від створення молекули до застосування конкретним пацієнтом. Особливо важливу та складну проблему становить якість фітопрепаратів, що зумовлено низкою особливостей їхнього складу, виробництва, застосування та прояву фармакотерапевтичної активності [9].

Мета дослідження — провести огляд ключових проблем, засад та аспектів якості ЛЗ рослинного походження та узагальнити передові підходи до забезпечення їхньої якості на при-



Кашель? Бронхит? **Бронхипрет®**



Кашель Кашель Кашель Кашел
шель Кашель Кашель Кашель К
Кашель Кашель Кашель Кашел

**Бронхипрет® вирішує СТРАТЕГІЧНЕ завдання
у лікуванні гострих захворювань з кашлем ***

* Kemmerich B. *Arzneim. Forsch. / Drug Res.* 2007; 57:607-615

Бронхипрет® сироп Р.П. № UA/8673/02/01 від 24.01.2019 № 192. **Бронхипрет® розчин** Р.П. № UA/8673/01/01 від 23.10.2018, зі змінами від 09.04.2020 № 824. **Бронхипрет® ТП** Р.П. № UA/8674/01/01 від 07.09.2018 № 1635.

Показання: лікування запальних захворювань верхніх та нижніх дихальних шляхів, зокрема гострого та хронічного бронхіту, що супроводжується утворенням мокротиння та кашлем. **Протипоказання:** підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** не рекомендується застосовувати під час вагітності та годування груддю. **Побічні ефекти:** у поодиноких випадках підвищена чутливість шкіри, шлункові розлади та алергічні реакції.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9. тел.: (044) 521-66-88, e-mail: info@bionorica.ua. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

кладі фітонірингового препарату для лікування кашлю при гострому бронхіті та запальних захворюваннях дихальних шляхів.

Якість лікарських засобів та ретроспектива теоретичних засад

За міжнародним стандартом ISO 9000:2015, якість визначається за здатністю продукції та послуг задовольняти замовників, а також передбаченим і непередбаченим впливом на відповідні зацікавлені сторони [18]. Загальні вимоги до ЛЗ в Україні встановлює Закон України «Про лікарські засоби», згідно з яким, якість ліків — це сукупність властивостей, які надають їм здатність задовольняти споживачів (пацієнтів) відповідно до свого призначення (бути ефективними засобами для попередження та/або лікування хвороб) і відповідають вимогам, що встановлені законодавством (не спричиняють виникнення небезпечних для життя та шкідливих для здоров'я людини побічних реакцій, відповідають показникам специфікації якості, що визначені виробником ліків) [41]. Цікаво, що галузеві документи, які регулюють якість фармацевтичної продукції, сягають корінням у фундаментальні роботи корифеїв-засновників теорії менеджменту якості. Одне з найперших визначень якості дано Дж. Джураном, видатним американським науковцем. Згідно з цим визначенням, якість є придатністю до використання, а контроль якості має еволюціонувати до управління якістю за моделлю багатоциклічної «спіралі якості», кожний наступний цикл якої призводить до підвищення якості продукції. Револьюційний вплив на індустрію здійснила концепція «нуль дефектів» Ф. Кросбі, який наполягав на досягненні ідеальної мети — відсутності дефектного продукту, що потребує спрямування зусиль організації на попередження дефектів, а не на їхнє виправлення. Значущий внесок у розвиток теорії якості зроблено Е. Демінгом, зокрема, завдяки впровадженню статистичних методів в управління якістю, що зробили його одним із започатківців «японського економічного дива». Пізніше різні аспекти якості було інтегровано в єдиній концепції тотального менеджменту якості (Total Quality Management — TQM), розробленій А. Фейгенбаумом, яка поклала основу для методології створення сучасних систем якості [29]. Надалі менеджмент якості стрімкими темпами став невід'ємною частиною управління у всіх сферах діяльності, у тому числі й фармацевтичній галузі, що сприяло створен-

ню цілої системи галузевих настанов та стандартів. На жаль, окремий внесок у цей розвиток зумовлений і драматичними подіями, що підкреслює пріоритет питань забезпечення належної якості ЛЗ.

Уроки минулого та сучасна система вимог щодо якості лікарських засобів

Надання якісної медичної/фармацевтичної допомоги неможливе за відсутності гарантії якості ЛЗ [35]. Більше того, використання ЛЗ з непідтвердженою якістю призводить до нерациональних витрат і становить суттєву загрозу здоров'ю населення, що може спричинити тяжкі наслідки як негайно, так і в довгостроковій перспективі [43,46]. Навіть незначні відхилення від встановлених вимог можуть призводити до катастрофічних наслідків не тільки для конкретного пацієнта, але й для всього суспільства і системи охорони здоров'я, що, на жаль, вже неодноразово показано низкою трагічних історичних прикладів та продовжує шокувати сьогодні у новинах з окремих країн [2].

Так, безпрецедентно масштабною за своїми наслідками є «талідомідова» трагедія (1962 р.), жертвами якої стали понад 10 000 дітей, що народилися з вродженою вадою — недорозвиненими або відсутніми кінцівками (фокомелія). Такі серйозні відхилення розвитку плода виникли внаслідок застосування вагітними жінками талідоміду, що позиціонувався на ринку як легкий снодійний засіб, «абсолютно безпечний», у тому числі й для вагітних. Тисячі понівечених життів стали результатом тератогенної дії препарату, про яку не було відомо через відсутність клінічних випробувань і неповну програму доклінічних тестувань [2]. «Талідомідова» трагедія яскраво показала, які тяжкі наслідки може спричинити недбалість у питаннях якості ЛЗ, зокрема, на етапі його вивчення, що стало поштовхом для внесення змін до порядку реєстрації та контролювання ЛЗ, а також впровадження низки нових документів та процедур, наприклад, звітування щодо побічних реакцій у FDA, впровадження фармаконагляду у Великій Британії, вимог Належної клінічної практики [2].

Значущі зміни щодо реєстрації FDA нових ЛЗ були ініційовані тяжкими наслідками іншої трагедії, пов'язаної з сульфаніламідом у формі дитячого сиропу (1937 р.), призначеного для лікування кашлю в дітей. Для отримання рідкої лікарської форми сульфаніламід був використаний токсичний компонент —

діетиленгліколь, який призвів до масових тяжких отруєнь. Недостатній контроль безпечності, а саме оцінювання токсичності нових ЛЗ перед наданням дозволу виходу на ринок, призвів до сотні смертельних випадків серед дітей, що спричинило шокуєчий ефект як на громадськість, так і на регуляторні органи [2].

На жаль, незважаючи на низку зроблених висновків, що лягли в основу сучасної системи забезпечення та контролю якості ЛЗ, подібні трагедії трапляються і сьогодні. Так, у липні 2022 року фармацевтична спільнота була вражена відлунням трагедії з сульфаміламидовим сиропом: близько 70 дітей у Західній Африці загинули внаслідок застосування дитячих сиропів неналежної якості (усього чотири найменування різного складу), які мали високі концентрації домішок діетилен- та етиленгліко-

лю. Експерти стверджують, що такі випадки продовжують траплятися через недоліки системи регулювання якості ЛЗ в деяких країнах, які при цьому здійснюють масштабний експорт фармацевтичної продукції в інші регіони [44].

Недостатня увага до питань якості ЛЗ становить загрозу для суспільства глобального масштабу (у тому числі смертельну) та може вщент зруйнувати репутацію авторитетних корпорацій і навіть цілих країн. Тому потенційну фатальність наслідків неякісних ЛЗ складно недооцінити, а нелінійність їхнього масштабу підкреслює високу морально-етичну відповідальність усіх сторін, залучених до різних етапів життєвого циклу ЛЗ [36]. Це зумовило формування та впровадження на різних рівнях відповідних концепцій, систем стан-

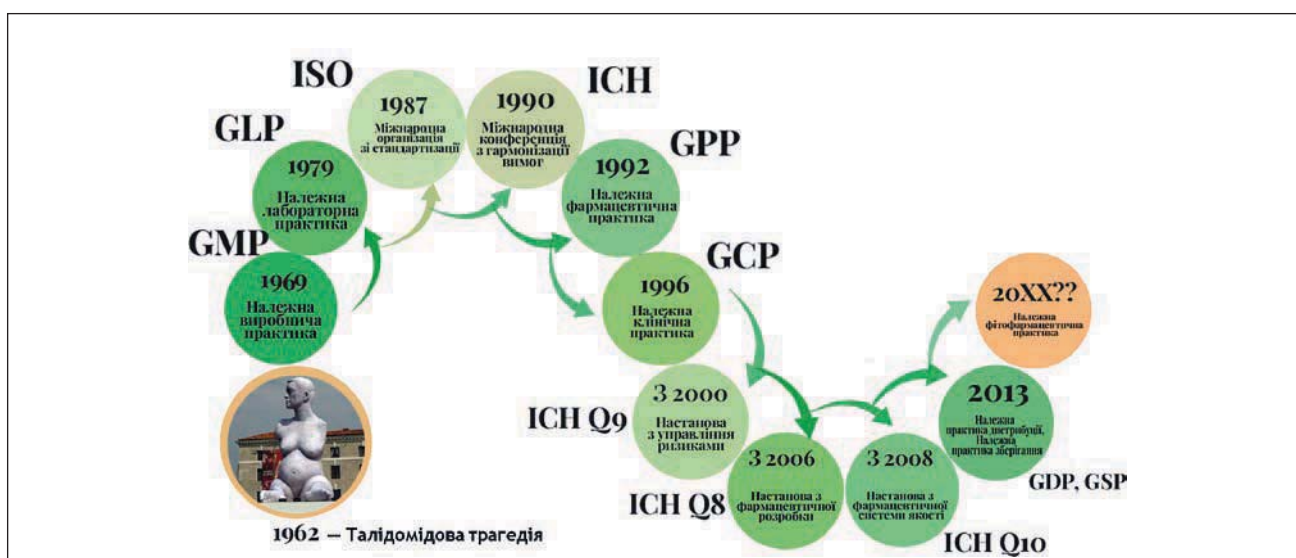


Рис. 1. Хронологія впровадження документів, що регулюють якість лікарських засобів

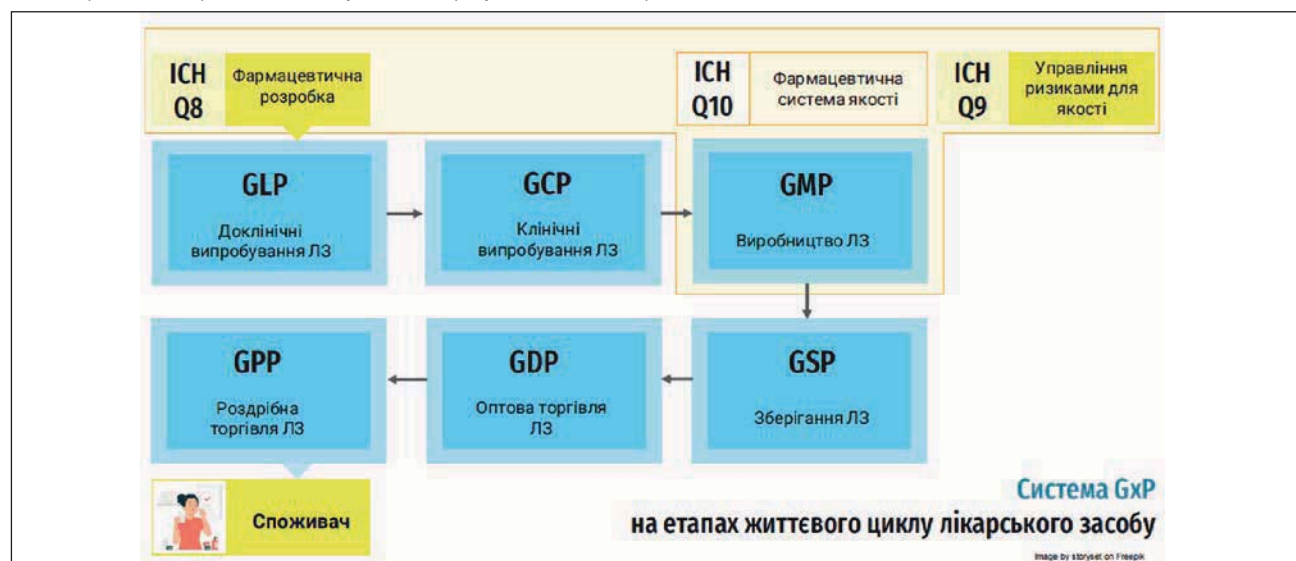


Рис. 2. Система належних практик GxP на етапах життєвого циклу лікарських засобів

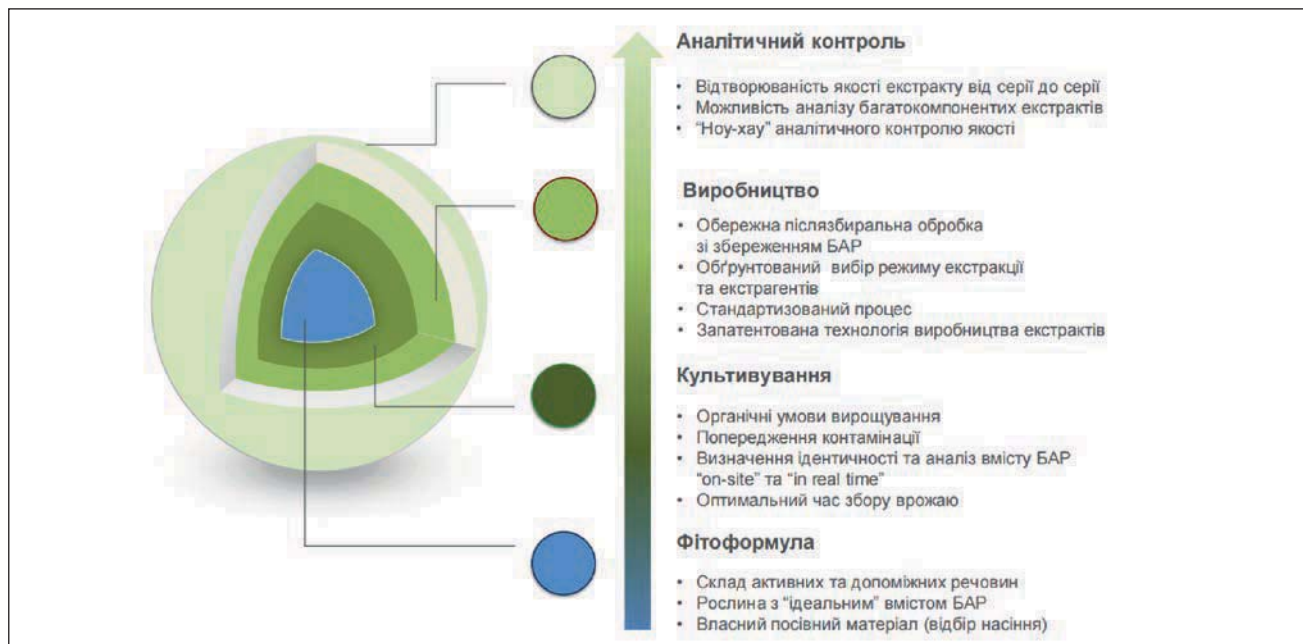


Рис. 3. Модель формування якості фітонірингового препарату — «сфера якості»

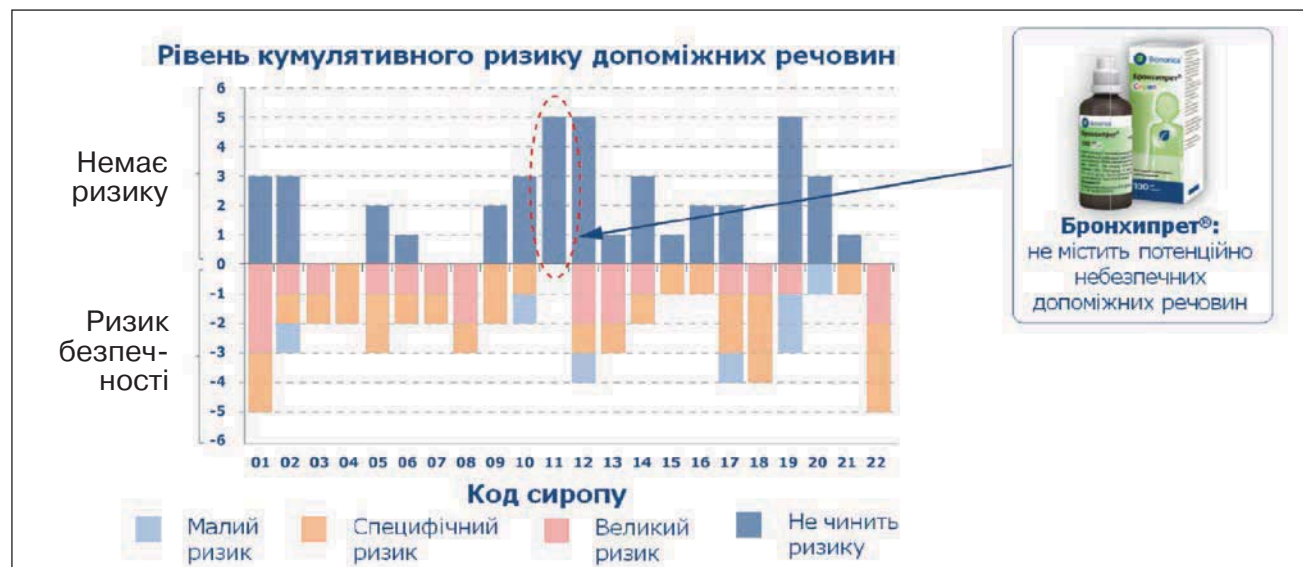


Рис. 4. Кумулятивний ризик безпечності допоміжних речовин, які містяться в аналізованих дитячих сиропах від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та в Україні (n=22) [50]

дартів, спрямованих на забезпечення якості ЛЗ, у результаті чого створена низка документів, які регулюють кожний з етапів життєвого циклу ЛЗ (рис. 1) [25,43,45,46].

Вимоги до найпершого етапу створення ЛЗ встановлює Настанова ІСН Q8 «Фармацевтична розробка», яка регламентує комплексне дослідження компонентного складу ЛЗ (лікарських і допоміжних речовин), вибору лікарської форми, оптимізації технологічного процесу, упаковки, а також обґрунтування показників якості й відпрацювання специфікації ЛЗ [30]. Відповідно до Настанови ІСН Q8, суцільна перевірка якості є неможливою з практичної точки зору, тому її необхідно закласти під час роз-

роблення ЛЗ (концепція Quality-by-Design) та забезпечити під час виробництва. Апробація фармакотерапевтичних властивостей ЛЗ, створеного в результаті фармацевтичного розроблення, виконується з дотриманням правил проведення доклінічних досліджень — належної лабораторної практики (GLP) та дотриманням вимог щодо клінічних випробувань — належної клінічної практики (GCP). Промислове виробництво ЛЗ має відповідати правилам належної виробничої практики (GMP), оптова реалізація повинна здійснюватися за принципами належної практики дистрибуції (GDP), а роздрібна торгівля — відповідати правилам належної аптечної практики (GPP) (рис. 2) [29,41,43].

Окрім базових стандартів серії ISO 9001, системи управління якістю для фармацевтичної промисловості мають відповідати положенням документа «Фармацевтична система якості» (ICH Q10), що об'єднує фармацевтичну розробку, де закладається якість ЛЗ, із забезпеченням якості серійного виробництва відповідно до вимог GMP, а також системним застосуванням ризик-орієнтованого підходу, описаного в Настанові «Управління ризиками для якості» (ICH Q9) [31,32]. Дотримання вимог комплексу цих настанов попереджує виникнення недоліків і проблем, критичних для якості ЛЗ, на кожному етапі його життєвого циклу, забезпечує реалізацію системного підходу щодо управління якістю фармацевтичної продукції, що в результаті гарантує отримання населенням якісного ЛЗ [31].

Концепція якості лікарських засобів рослинного походження

Окреме місце в системі забезпечення якості ліків посідають фітопрепарати, що зумовлено низкою властивостей, які відрізняють рослинні ЛЗ від синтетичних [4]. Ключовою відмінністю є багатокомпонентний склад із великою кількістю сполук, наявність та активність яких може бути до кінця не вивченою, але у своєму комплексі забезпечує формування терапевтичного ефекту [9]. Така специфіка фітопрепаратів значно ускладнює проведення аналітичного контролю якості, а природна фітохімічна варіабельність рослин становить серйозну перешкоду для отримання фітопрепаратів зі стабільним вмістом біологічно активних речовин (БАР) [16,47]. Варто також відзначити помилкове сприйняття населенням рослинних ЛЗ як абсолютно безпечних, що може призводити до нераціонального застосування та недооцінювання ризиків, зумовлених фітопрепаратами неналежної якості [40]. Все це робить питання забезпечення та контролю якості фітопрепаратів особливо важливим, але водночас дуже складним практичним завданням, що потребує наукової майстерності та високотехнологічних підходів [9,16,47]. Тому фітопрепарати, створені на високому рівні відповідності стандартам якості на кожному етапі життєвого циклу, за правом обіймають особливі позиції на фармацевтичному ринку та мають надзвичайну цінність для надання належної медичної допомоги та самолікування [9].

У цьому контексті унікальним прикладом системного застосування принципів управлін-

ня якістю на кожному етапі життєвого циклу ЛЗ вже протягом багатьох років є фітоніринговий препарат Бронхипрет® компанії «Біонорика СЕ». Бронхипрет® доступний для безрецептурного відпуску в декількох лікарських формах:

- таблетки, вкриті оболонкою, що містять спеціальний екстракт BNO 1205 (сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту);
- сироп, що містить спеціальний екстракт BNO 1201 (рідкий екстракт трави чебрецю та рідкий екстракт із листя плюща);
- розчин, що містить спеціальний екстракт BNO 1200 (рідкий екстракт трави чебрецю та рідкий екстракт із листя плюща) [6].

Вміст активної речовини, а отже, ефективність фітопрепарату залежить від багатьох факторів: походження використовуваних рослин, методу екстракції, стандартизації і виробничого процесу, тому різні екстракти лікарських рослин від різних виробників не є взаємозамінними [22,48]. Усі фактори, які впливають на якість фітопрепарату, можна категоризувати за джерелом виникнення та послідовністю впливу [16,47]. Таку категоризацію можна покласти в основу багатшарової моделі — «сфери якості» фітонірингового препарату, що всередині містить фактори, з яких починається формування якості препарату — «ядро», на яке послідовно нашаровуються інші фактори впливу, зумовлені середовищем і процесами обробки (рис. 3).

Центральне місце моделі належить обґрунтованому вибору вихідної рослинної сировини, що має критичне значення для гарантії якості фітопрепарату та його сталого складу за спектром і концентрацією БАР [9,16]. Відомо, що дикорослі лікарські рослини характеризуються значним біохімічним поліморфізмом, зумовленим різноманіттям підвидів, сортів, умовами росту, часом збирання врожаю та ін., що призводить до високої варіабельності концентрації ключових БАР, яка може становити сотні відсотків між різними партіями сировини від різних постачальників [47]. Тому вироблення екстрактів із дикорослої сировини зі стабільним і контрольованим вмістом ключових БАР майже неможливе, що зумовлює необхідність використовувати лише окультурені і гомогенні за фітохімічним складом лікарські рослини.

Отже, культивування вихідної рослинної сировини замість використання диких підвидів становить важливу перевагу щодо якості фітопрепарату [9]. Так, оптимальні характе-

ристики рослинної сировини лежать в основі забезпечення необхідного профілю фармако-терапевтичної активності фітопрепарату Бронхипрет®, утворюючи унікальну фітоформулу — «ядро якості» препарату. Для виробництва екстрактів, які входять до складу препарату Бронхипрет®, використовуються лікарські рослини з рекордним вмістом ключових для цілей терапії БАР: у траві чебрецю звичайного такими є тимол (у межах 40%), цинеол, карвакрол, гераніол, борнеол, сабінен; у листі плюща звичайного — гедеракозид С, гедерин; у коренях первоцвіту — сапоніни [8,48]. Ці підвиди отримані шляхом виділення з дикої природи та подальшого вегетативного розмноження рослин, що забезпечує необхідні характеристики сировини та гомогенність за фітохімічним складом. Тому для вирощування лікарських рослин фітопрепарату Бронхипрет® використовується власний посівний матеріал, що є результатом багатолітньої кропіткої роботи з визначення оптимального генетичного профілю, отримання рівноцінного й однорідного насіння та документації виду рослини і його походження [7]. Для збереження фітохімічного складу, необхідного з точки зору фармакологічних властивостей, застосовується комплекс заходів із попередження перехресного опилення лікарських рослин дикорослими, зокрема, регулярне оновлення посівного фонду кожних 7 років.

У наведеній на рисунку 3 моделі на «ядро якості» послідовно нашаровуються інші фактори, що діють на етапах культивування вихідної сировини, виробництва та аналітичного контролю. Окрім природних індивідуальних коливань рослинної сировини, висока варіабельність багатокомпонентного складу екстракту пов'язана з умовами культивування та збирання, висушування, зберігання, що зумовлює необхідність стандартизації цих процедур [3]. До того ж потенціал аналітичних засобів щодо характеризування компонентів рослинної сировини виключно хімічними та біологічними способами має обмеження щодо забезпечення відтвореної якості рослинної сировини [33]. Це стало поштовхом до створення Належної практики культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження (GACP), яка встановлює правила вирощування, збирання та первинного оброблення лікарських рослин/лікарської сировини, призначених для застосування в медицині [26,33]. Ця настанова доповнює правила GMP, які застосовуються для подальших етапів

подрібнення, сушіння та подальшого оброблення вихідної сировини рослинного походження [34]. Чітке та злагоджене застосування правил GACP та GMP дає змогу мінімізувати ризики, пов'язані із зовнішніми факторами впливу на якість фітопрепаратів, та становить основу належної системи забезпечення якості, інтегруючись у комплекс інших належних практик GxP.

Процеси вирощування, збирання врожаю та подальшого перероблення екстрактів для виробництва препарату Бронхипрет® відповідають стандартам GACP [7]. На додаток до використання власного, ретельно відібраного посівного матеріалу для виключення впливу індивідуальних коливань вмісту БАР ретельно відбирається насіння та багатоетапно відбираються рослини для подальшого використання у виробництві екстрактів. Для вирощування рослин використовуються сучасні технології та екологічний підхід, також обов'язковим є протоколювання всіх етапів культивування, що стосуються якості фітопрепарату. Принципове значення на цьому етапі мають органічні методи культивування, попередження контамінації шкідливими факторами середовища (наприклад пестицидами), точне визначення характеристик ідентичності та чистоти, оптимальний контроль часу збирання врожаю [7]. Оскільки швидкість дозрівання визначається не тільки часом, але й погодними умовами, сировина для виробництва препарату Бронхипрет® заготовлюється не за календарем, а після досягнення максимального вмісту ключових БАР. Визначення цього моменту стає можливим завдяки фітохімічному аналізу рослин безпосередньо в умовах культивування та в реальному часі з використанням провідних технологій. Так, вміст однієї групи речовин визначається на плантації за допомогою спектрофотометрії шляхом спрямування лазерного променя крізь лист рослини, фіксування отриманого спектра фітохімічними датчиками та його подальшого оброблення фітохімічним аналізатором. Також використовуються спеціальні тестери (наприклад, для визначення флавоноїдів), оснащені голкою з мікродатчиком фітохімічного аналізатора, яка занурюється в середину тканин рослини (подібно до визначення нітратів в овочах нітрат-тестером).

Виробництво екстрактів препарату Бронхипрет® відбувається на виробничих потужностях компанії «Біонорика СЕ», що відповідають

стандарту GMP, відповідність якому вперше сертифікована ще в 1992 р. з подальшим успішним проходженням регулярних інспекцій, зокрема, останній EAEU GMP сертифікат отримано у 2021 р. [5,28]. Технологія та засоби екстракції препарату Бронхипрет® забезпечують ефективне та вибіркоче виділення необхідних компонентів вихідної рослинної сировини. Результатом чіткого контролю усіх факторів, що впливають на характеристики отриманих екстрактів, є стандартизований виробничий процес із використанням новітніх технологій, який безперервно контролюється щодо відповідності внутрішнім стандартам за допомогою наукових методів [8]. Важливе значення має обережна післязбиральна обробка без нагріву та використання сонячних променів завдяки пропусканню швидкого потоку сухого повітря, що виключає термічний стрес для попередження якісних та кількісних змін діючих речовин [8]. Для збереження багатого вмісту діючих речовин найвищої цінності застосовується запатентована технологія фракційного низькотемпературного вакуумного екстрагування та сушіння, яка розроблена з урахуванням фізико-хімічних властивостей ключових БАР препарату Бронхипрет®, зокрема, розчинності фітосубстанцій, а також їхньої стійкості до руйнівальних факторів: кисень, температура, контакт із металевими поверхнями та ін. Полярність екстрагенту, тип і режим екстракції чітко обґрунтовані, а їхня стабільність суворо контролюється. Розроблена технологія забезпечує повноцінне вискоєфективне екстрагування з рослинної сировини ключових БАР, у тому числі важкорозчинних речовин, та захист летких (ефірні олії) і нестабільних (глікозиди) субстанцій від руйнування під впливом нагрівання та кисню [7,48].

На кожному етапі — від вирощування сировини до екстрагування і виробництва готової лікарської форми — якість екстрактів контролюється за біохімічними параметрами маркерних сполук: для екстракту з листя плюща — гедеракозиду С; для екстракту трави чебрецю — тимолу, цинеолу, карвакролу, сабінену; для екстракту коренів первоцвіту — примуло-сапоніну. Завдяки власній стандартизованій за фітохімічним складом сировині та жорстким стандартам виробництва, кожна доза лікарського препарату Бронхипрет® має необхідний та незмінний вміст ключових БАР незалежно від партії і року збору врожаю [7,48]. Все це є мож-

ливим завдяки широкому обсягу власних інновацій, накопиченому протягом багатьох років кропіткої роботи та інтенсивних досліджень, і підтверджує неможливість існування генериків для фітонірингових препаратів.

Quality-by-Design: обґрунтованість складу фітопрепарату

Одним із результатів фармацевтичної розробки ЛЗ є формування складу лікарських і допоміжних речовин ЛЗ, обґрунтованого результатами системних наукових досліджень [30]. При цьому має застосовуватися концепція Quality-by-Design, тобто системний підхід до розробки, заснований на надійних наукових даних та управлінні ризиками для якості, який починається з попереднього визначення цілей і приділяє особливу увагу розумінню продукції та процесу, а також контролю процесу [30]. Яскравим прикладом реалізації цього підходу в створенні фітопрепаратів є концепція фітонірингу, яка об'єднує дослідження механізмів дії компонентів рослин із використанням інноваційних технологій і сучасних наукових методів (англ. *phyto* — рослина, *engineering* — розробка, технологія) [8]. Так, до складу препарату Бронхипрет® входять екстракти лікарських рослин, що мають багатовікову історію застосування в народній медицині, а їхній різноманітний сприятливий вплив на організм людини при різних захворюваннях і станах ґрунтується на великому масиві накопичених даних та підтверджений емпіричним досвідом. Крім того, усі рослини є офіційними та внесені до фармакопей багатьох країн, у тому числі України, а також описані монографіями Комітету з рослинних лікарських препаратів Європейського агентства з лікарських засобів (НМРС). Крім того, спеціальний екстракт BNO 1205, який містить сухий екстракт трави чебрецю та сухий екстракт коренів первоцвіту й входить до складу Бронхипрет® у формі таблеток, описаний у звітному документі НМРС «Assessment report on *Thymus vulgaris* L. or *Thymus zygis* L., herba and *Primula veris* L. or *Primula elatior* (L.) Hill, radix» [13]. Для виготовлення екстрактів препарату Бронхипрет® використовується тільки стандартизована рослинна сировина культивованих підвидів рослин, а, наприклад, для виготовлення сухого екстракту коренів первоцвіту використовуються **тільки** компоненти, вільні від приміну — хіолової сполуки, яка може викликати алергічні реакції [8].

Окрім «активного ядра» фітопрепарату,

не меншу важливість для якості має комплекс допоміжних речовин, що зумовлюють досягнення необхідних біофармацевтичних властивостей, повинні сприяти прояву фармакотерапевтичного ефекту та відповідати вимогам безпечності [48]. Останнє питання набуває особливої важливості в разі використання педіатричних лікарських форм, де допоміжні речовини повинні гарантувати високу безпечність і стабільність ЛЗ, а також мати приємні органолептичні властивості [49]. Однак деякі добавки мають суперечливий профіль безпечності, а їхнє використання у складі педіатричних ЛЗ пов'язане з ризиком виникнення побічних реакцій, у тому числі серйозних, та негативного впливу на лікування [50].

Одним із факторів забезпечення високого профілю безпечності препарату Бронхипрет® є ретельний вибір допоміжних речовин: консервантів, стабілізаторів, згущувачів, підсолоджувачів, антиоксидантів. Так, нещодавно дослідження з оцінювання кумулятивного ризику допоміжних речовин у складі 22 дитячих сиропів від кашлю, зареєстрованих у Німеччині та в Україні, показало, що лише Бронхипрет® не має потенційно небезпечних допоміжних речовин (рис. 4). Інші сиропи містять компоненти із суперечливим профілем безпечності: барвники, ароматизатори та ін., найбільш загрозливими з яких є консерванти, зокрема, пропілпарабен (викликає сенсibilізацію за уповільненим типом та естроген-подібну дію), який входить до складу більше половини сиропів [50].

До складу допоміжних речовин Бронхипрет® сиропу входять калію сорбат, мальтит, моногідрат лимонної кислоти, гідроксипропілбетадекс та етанол у безпечній кількості. Підсолоджувач мальтит дуже близький до цукрози за відносною солодкістю та є найбільш широко використовуваним цукровим спиртом як у фармацевтичному, так і в харчовому виробництві [50]. На відміну від більшості підсолоджувачів, які можуть провокувати низку негативних наслідків (каріогенність, високий глікемічний індекс, послаблювальна дія), мальтит вважається одним із найбезпечніших, неалергенних підсолоджувачів через його природне походження і відсутність каріогенної активності (не метаболізується бактеріями порожнини рота). До того ж мальтит має низький глікемічний індекс і тому, під наглядом лікаря, може входити до раціону хворих на діабет. Мальтит не кристалізується, легко забезпечує

кращу розчинність сиропу та запобігає таким негативним наслідкам використання, як прилипання до верхньої частини пляшки [11]. Важливо, що Бронхипрет® сироп містить консерванти з високим профілем безпечності: калію сорбат, для якого не зареєстровано побічних ефектів за перорального застосування, та лимонну кислоту, яка є нетоксичним природним антиоксидантом та присутня у звичайному раціоні харчування. Окрім цього, завдяки присутності в екстракті трави чебрецю природного консерванта тимолу Бронхипрет® сироп є «самоконсервувальним», що запобігає необхідності використання більшої кількості консервантів із сумнівним профілем безпечності [1]. Безпечність гідроксипропілбетадексу показана в дослідженнях токсичності на тваринах, і нині він схвалений для використання в харчових продуктах і фармацевтичних препаратах для перорального застосування в багатьох країнах [37]. Вміст етилового спирту, що виступає в ролі розчинника, є прийнятним відповідно до міжнародних керівних принципів [12,15].

Якість, заснована на даних: доказова база ефективності та безпечності

Огляд сучасних даних свідчить про малу кількість контрольованих клінічних досліджень із фітопрепаратами, попри відсутність об'єктивних суттєвих перешкод щодо їхнього проведення [9]. З цього можна зробити висновок, що тільки незначна частка фітопрепаратів ґрунтовно вивчена з формуванням висновків щодо їхньої ефективності та безпечності за результатами досліджень високої методологічної якості, що стає принциповою відмінністю та перевагою таких препаратів [9]. Препарат Бронхипрет® має ґрунтовну доказову базу, отриману в результаті доклінічних і клінічних досліджень, проведених із дотриманням правил належних практик та етичних вимог (GLP та GCP). Доказові дані щодо ефективності та безпечності препарату Бронхипрет® отримані в цих дослідженнях саме стосовно фітокомбінації Бронхипрет®, тому вони не можуть бути екстрапольовані на інші препарати, які мають у складі ті самі лікарські рослини. Препарат Бронхипрет® добре вивчений у дослідженнях *in vitro* та *in vivo*, які підтверджують його ефективність за кожним видом фармакологічної активності: секретолітичним [38], протизапальним [10], бронхолітичним [38,42] та противірусним [10]. Також показана наявність синергізму екстрактів у складі фіто-

комбінації Бронхипрет® порівняно з відповідною активністю, продемонстрованою кожним екстрактом окремо [38,42].

Усі клінічні дослідження з препаратом Бронхипрет® також доводять його переконливу ефективність у лікуванні гострого бронхіту на всіх його стадіях. У проспективному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні в застосуванні препарату Бронхипрет® сироп у дорослих із гострим бронхітом встановлено більш ранній початок терапевтичного ефекту, а також зменшення середньої кількості нападів кашлю на 7–9-ту добу на 68,7% проти 47,6% у групі плацебо ($p < 0,0001$) [23]. Наприкінці дослідження зникнення кашлю зазначили удвічі більше пацієнтів, які застосовували Бронхипрет®, ніж у групі плацебо. Важливо, що це дослідження має найвищу оцінку його методологічної якості порівняно з іншими дослідженнями препаратів плюща [17,48]. Ефективність Бронхипрет® у формі таблеток доведена в проспективному подвійному сліпому плацебо контрольованому дослідженні, яке показало значуще зменшення середньої кількості нападів кашлю на 7–9-ту добу лікування на 67,1% порівняно з 51,3% у групі плацебо ($p < 0,0001$) [24]. Примітно, що в зазначених дослідженнях як для Бронхипрет® у формі таблеток, так і у формі сиропу зареєстровано зменшення нападів кашлю на 50% від вихідного рівня двома днями раніше порівняно з плацебо [23,24]. В іншому проспективному постмаркетинговому обсерваційному дослідженні за участю 1234 дітей і підлітків (віком 2–17 років) вивчена терапевтична ефективність препарату Бронхипрет® у формі сиропу в лікуванні гострого бронхіту і продуктивного кашлю, що оцінюється за шкалою Bronchitis Severity Score (BSS) як ≥ 5 балів. Лікування Бронхипрет® сприяло зменшенню тяжкості симптомів бронхіту за шкалою BSS вже на 4-ту добу на 50%. Важливо, що у 96,5% випадків переносимість лікування оцінена як добра/дуже добра, а частота побічних ефектів, з яких усі були нетяжкими, становила 0,2% випадків [27]. Загалом, усі клінічні дослідження підтверджують хорошу переносимість препарату Бронхипрет®, жодних тяжких або серйозних побічних реакцій не зареєстровано [48].

Удосконалення якості як частина життєвого циклу фітопрепарату

Потужності, де відбувається виробництво препарату Бронхипрет®, успішно проходять регулярні аудити та інспекції національних і між-

народних уповноважених органів. Окрім цього, тільки в період 2019–2021 рр. на виробництві «Біонорика СЕ» проведено 15 аудитів партнерами компанії. Компанія «Біонорика СЕ» також регулярно бере участь в аудитах своїх партнерів-постачальників на предмет відповідності стандартам GACP, GMP та GDP [5]. Комплекс цих та багатьох інших заходів може бути яскравим прикладом впровадження тотального менеджменту якості А. Фейгенбаума при побудові сучасних систем управління якістю для виробництва фітопрепаратів. Фундаментом для постійного удосконалення фітонірингових препаратів слугує стандартизований процес виробництва, який яскраво ілюструє можливість втілення ідеології «нуль дефектів» Ф. Кросбі завдяки новітнім методам контролю відповідності процесів встановленим стандартам. Так, висока якість препаратів «Біонорика СЕ» зумовлює відмінний профіль безпечності, продемонстрований препаратом Бронхипрет® протягом усього часу його використання [48]. Філософія постійного удосконалення, народжена ідеями Дж. Джурана та Е. Демінга, є невід'ємною частиною створення фітонірингових препаратів компанії «Біонорика СЕ», підтверджуючи її відповідність стандарту DIN EN ISO 9001 [19]. Саме тому компанія здійснює значні інвестиції в подальші дослідження та розробки у сфері фітонірингу з метою удосконалення існуючих препаратів і створення нових. Така стратегія уособлює ідею «спіралі якості» Дж. Джурана, за якою постійно підвищується якість продукції. Велика увага до інновацій, що характеризує фітонірингові препарати, є достойною відповіддю відомому вислову Е. Демінга «Удосконалюватись необов'язково, виживання — справа добровільна». Так, прикладом такого удосконалення є реєстрація на ринку препарату Бронхипрет® розчин. Нова лікарська форма має низку переваг, а саме втричі вищу концентрацію діючих речовин порівняно з формою сиропу, що забезпечує високу ефективність та економічність використання (одна упаковка розрахована на 2 тижні лікування дорослого). Окрім цього, Бронхипрет® розчин може бути використаний у дітей віком від 6 років та ідеально підходить пацієнтам, які надають перевагу рідким лікарським формам. Набувши додаткові корисні властивості, Бронхипрет® розчин продовжує демонструвати високий профіль ефективності подібно до інших лікарських форм Бронхипрет®. Біль-

ше того, ефективність та відмінний профіль безпечності й переносимості Бронхипрет® розчин підтверджено даними реальної практики, отриманими за допомогою проспективного відкритого неконтрольованого багатоцентрового обсерваційного дослідження, проведеного на базі 305 аптек Німеччини. Так, учасники дослідження з гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів засвідчили зменшення вираженості кашлю та супутніх симптомів уже після 4 діб лікування, а за довшого застосування Бронхипрет® у формі розчину продовжувалося подальше поліпшення до моменту завершення лікування. Також відмічені добра переносимість препарату, відсутність зареєстрованих побічних ефектів та загальна висока задоволеність лікуванням, а також підвищення якості життя пацієнтів, пов'язане зі значним зменшенням кількості нападів кашлю як удень, так і вночі. Важливо, що наприкінці лікування більшість (79,4%) пацієнтів вже не страждали від нападів нічного кашлю, який є суттєвим фактором зниження якості життя та порушення сну при гострих інфекціях верхніх дихальних шляхів [21].

Забезпечення якості фітопрепарату та пріоритет безпечності для пацієнтів

Грунтовна доказова база та увесь накопичений клінічний досвід підтверджують переваги застосування Бронхипрет® для лікування гострого бронхіту та запальних захворювань дихальних шляхів, які супроводжуються кашлем з утворенням в'язкого мокротиння, що забезпечуються завдяки відхаркувальній, протизапальній, спазмолітичній та противірусній дії [48,49]. При цьому Бронхипрет® забезпечує прояв ефектів, які є надзвичайно цінними для пацієнтів, а саме: полегшення відкашлювання [38], усунення запалення [39], зменшення нападів кашлю [23,24]. Завдяки доведеній ефективності комбінації фітоекстрактів у складі Бронхипрет®, він неодноразово входив до настанов із лікування гострого кашлю в Німеччині з рівнем рекомендації А та рівнем доказовості ІВ (2010 та 2019 рр.) [20,22].

За широкого застосування на фармацевтичному ринку важливим аспектом забезпечення якості фітопрепарату є постійний моніторинг його безпечності. Проведення постійного моніторингу безпечності препарату Бронхипрет® як складової фармаконагляду є важливою частиною системи управління якістю «Біонорика СЕ». Так, оцінюються всі дані щодо безпечності препарату Бронхипрет®

та інших препаратів компанії, у тому числі дані наукової літератури, звіти досліджень, збирання та оцінювання спонтанних повідомлень (наданих фармацевтами, лікарями та самими пацієнтами) та ін. Важливо, що серед персоналу компанії «Біонорика СЕ» проводяться тренінги щодо звітування побічних реакцій, а вся інформація детально та оперативно надається до відділу з моніторингу безпечності. Важливою частиною цього процесу є координація підготовки та подання звітів щодо безпечності (Periodic Safety Update Report) зі встановленою періодичністю до регуляторних органів Німеччини та усіх інших країн, у яких зареєстровані препарати «Біонорика СЕ». До того ж відбувається детальний науково-медичний аналіз інформації з метою виявлення рідкісних, невідомих реакцій або зміни частоти чи тяжкості виникнення вже відомих [5].

Висновки

Забезпечення якості ЛЗ не можливе без використання системного та науково-обґрунтованого підходу. Недостатня увага до питань якості ЛЗ на будь-якому етапі його життєвого циклу зумовлює серйозні ризики як для пацієнтів і суспільства, так і для фармацевтичних компаній і цілих держав. Завдяки специфіці складу та виробництва фітопрепаратів особливо важливим, але водночас надзвичайно складним завданням є забезпечення їхньої якості. На прикладі препарату Бронхипрет® розглянуто основні аспекти забезпечення якості фітопрепарату та ефективні стратегії використання принципів управління якістю в його створенні. Отримання високоякісних екстрактів можливе тільки за допомогою створення системи чітких послідовних процесів, в основі яких лежить ефективне, дбайливе використання потенціалу природи, наукові дослідження та новітні технології. Концепція фітонірингу надає ґрунтовну та всеохоплюючу методологічну основу для закладання якості на кожному етапі життєвого циклу препарату Бронхипрет®. Стандартизований процес виробництва, «ноу-хау» щодо безперервного контролю якості та можливості аналізу багатокомпонентного складу отриманих екстрактів дають змогу гарантувати стабільно відтворювану якість препарату Бронхипрет® від серії до серії, з року в рік за стандартами, що навіть перевершують регуляторно встановлені мінімальні вимоги, що є принциповою відмінністю та безумовною конкурентною перевагою

фітонірингового препарату Бронхипрет®. Бронхипрет® — оригінальний фітомуколітик, який не може мати генеричних аналогів чи фітосимілярів. Кожна лікарська форма препарату Бронхипрет® містить унікальну фітоформулу екстрактів, народжену технологіями фітонірингу, що забезпечує найкращу відповідність терапевтичним потребам цільової категорії хворих та забезпечує досягнен-

ня очікуваних результатів лікування.

Матеріал підготовлений за сприяння компанії «Біонорика СЕ».

Вдячність. Автори висловлюють щире подяку Ользі Олефіренко та Сергію Ковалю за надання матеріалів та експертне консультування під час підготовки статті до публікації.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

- Al Humaid J. (2018). Sweetener Content and Cariogenic Potential of Pediatric Oral Medications: A Literature review. *Int. J. Health Sci.* 12 (3): 75–82.
- Bansal P, Gupta S, Christopher AF et al. (2015). Tragedies in Clinical Trials — A History Wrapped Up. *Int J Clin Pharmacol Toxicol.* 4 (3): 169–178.
- Bauer R. (1998). Quality Criteria and Standardization of Phytopharmaceuticals: Can Acceptable Drug Standards be Achieved? *Drug Information Journal.* 32 (1): 101–110. doi: 10.1177/009286159803200114.
- Baula OP, Derkach TM. (2017). Quality assurance of herbal medicinal products: status and prospects. *Pharmaceutical Review Farmaceutičnij časopis.* 2: 79–86. [Баула ОП, Деркач ТМ. (2017). Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. *Фармацевтичний часопис.* 2: 79–86].
- Bionorica. (2023). Customer safety. URL: <https://bionorica.com/sustainability-report/economy/customer-safety.html>.
- Bionorica. (2023). Kашel? Bronkhii? — Bronkhypret® kompleksne likuvannya kashliu z pershoho dnia. [Bionorica. (2023). Кашель? Бронхит? — Бронхипрет® комплексне лікування кашлю з першого дня]. URL: <https://bionorica.ua/produkte/dyhatelnye-puti/bronchipret/>.
- Bionorica. (2023). Naukovi doslidzhennya — osnova nashogo uspihu. [Bionorica. (2023). Наукові дослідження — основа нашого успіху]. URL: <https://bionorica.ua/nasha-kompanija/nauchnye-issledovaniya/fitoniring-sochetanie-prirody-i-sovremennoj-nauki/>.
- Bronkhypret. (2023). Chomu ne vsi roslyny odnakovi? Shcho take fitonirynh? [Бронхипрет. (2023). Чому не всі рослини однакові? Що таке фітоніринг?]. URL: <https://bronchipret.ua/fitoniring/>.
- Calixto JB. (2000, Feb). Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res.* 33 (2): 179–189. doi: 10.1590/s0100-879x2000000200004.
- Christoffer V. (2010). Pharmacological profiling of the Thymus vulgaris preparation BNO1018. *FACT.* 3: 184–184. doi: 10.1111/j.2042-7166.1998.tb00918.x.
- Eccles R. (2020). What Is the Role of Over 100 Excipients in Over the Counter (OTC) Cough Medicines? *Lung.* 198 (5): 727–734. doi: 10.1007/s00408-020-00390-x.
- EMA. (2010, Jan). Ethanol Content in Herbal Medicinal Products and Traditional Herbal Medicinal Products Used in Children. 44: 1–8.
- EMA. Committee on Herbal Medicinal Products. (2015). Assessment report on Thymus vulgaris L. or Thymus zygis L., herba and Primula veris L. or Primula elatior (L.) Hill, radix. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-thymus-vulgaris-l-thymus-zygis-l-herba-primula-veris-l-primula-elatior-l_en.pdf.
- Fath R. (2012). Erkältungshusten: Pflanzenkombination verringert wirksam Husten und lindert Atemwegsbeschwerden. *Der Hausarzt.* 14: 66–67.
- FDA. (2010). Department of Health and Human Services. 21 CFR Part 328. Over-the-Counter Drug Products Intended for Oral Ingestion That Contain Alcohol. 75: 56928–56935. doi: 10.1016/0196-335x(80)90058-8.
- Ghosh D. (2018). Quality issues of herbal medicines: internal and external factors. *Int J Complement Alt Med.* 11 (1): 67–69. doi: 10.15406/ijcam.2018.11.00350.
- Holzinger F, Chenot JF. (2011, Oct 3). Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evid Based Complement Alternat Med.* 382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- ISO. (2015). ISO 9000:2015. Quality management systems — Fundamentals and vocabulary. URL: <https://www.iso.org/ru/standard/20115.html>.
- ISO. (2015). ISO 9001:2015 — Quality management systems. URL: <https://www.iso.org/standard/62085.html>.
- Kardos P, Berck H, Fuchs KH et al. (2010). Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute or Chronic Cough. *Pneumology.* 64 (11): 701–711. [Kardos P, Berck H, Fuchs KH, Gillissen A, Klimek L, Morr H. (2010). Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie.* 64 (11): 701–711]. doi: 10.1055/s-0030-1255526.
- Kardos P, Bittner CB, Seibel J et al. (2021, Oct). Effectiveness and tolerability of the thyme/ivy herbal fluid extract BNO 1200 for the treatment of acute cough: an observational pharmacy-based study. *Curr Med Res Opin.* 37 (10): 1837–1844. doi: 10.1080/03007995.2021.1960493.
- Kardos P, Dinh QT, Fuchs KH et al. (2020, Aug-Sep). German Respiratory Society guidelines for diagnosis and treatment of adults suffering from acute, subacute and chronic cough. *Respir Med.* 170: 105939. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105939.
- Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. (2006). Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 56 (9): 652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
- Kemmerich B. (2007). Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 57 (9): 607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
- KMU Ukrainy. (2010). Deiaki pytannia zdiisnennia derzhavnoho kontroliu yakosti likarskykh zasobiv. Postanova KMU vid 17.03.2010 No. 275. [КМУ України. (2010). Деякі питання здійснення державного контролю якості лікарських засобів. Постанова КМУ від 17.03.2010 р. №275]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/275-2010-%D0%BF#Text>.
- Kroes BH. (2014, Dec). The legal framework governing the quality of (traditional) herbal medicinal products in the

- European Union. *J Ethnopharmacol.* 158; Pt B: 449–453. doi: 10.1016/j.jep.2014.07.044.
27. Marzian O. (2007). Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Effeublättern. *MMW-Fortschr. Med. Originalien.* 2 (149): 69–74.
28. Mif-ua. (2007). Puteshestvie v serdtse «Byonoryky». [Mif-ua. (2007). Путешествие в сердце «Бионорики»]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/1141>.
29. Momot OI. (2007). Menedzhment yakosti ta elementy systemy yakosti. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury: 368. [Момот ОІ. (2007). Менеджмент якості та елементи системи якості. Київ: Центр учбової літератури: 368].
30. MOZ Ukrainy. (2011). Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). Nastanova ST-N MOZU 42–3.0:2011. [МОЗ України. (2011). Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42–3.0:2011]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>.
31. MOZ Ukrainy. (2011). Farmatsevtichna systema yakosti (ICH Q10). Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.3. [МОЗ України. (2011). Фармацевтична система якості (ICH Q10). Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.3]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-3-2011/>.
32. MOZ Ukrainy. (2012). Likarski zasoby. Upravlinnia r yzkyamy dlia yakosti (ICH Q9). Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.2. [МОЗ України. (2012). Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.2]. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-4-2-2011/>.
33. MOZ Ukrainy. (2013). Likarski zasoby. Nalezna praktyka kultyvuvannia ta zbyrannia vykhidnoi syrovyny roslynnoho pokhodzhennia. Nastanova ST-N MOZ Ukrainy 42–4.5:2012. [МОЗ України. (2013). Лікарські засоби. Належна практика культивування та збирання вихідної сировини рослинного походження. Настанова СТ-Н МОЗ України 42–4.5:2012]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0118282-13>.
34. MOZ Ukrainy. (2020). The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Volume 4. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use, MOD. [МОЗ України. (2020). Настанова СТ-Н МОЗУ 42–4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика]. URL: https://zakononline.com.ua/documents/show/103435___741602#n4777.
35. Ozawa S, Higgins CR, Yemeke TT et al. (2020, Jul). Importance of medicine quality in achieving universal health coverage. *PLoS One.* 15 (7): e0232966. doi: 10.1371/journal.pone.0232966.
36. Ravinetto R, Schiavett B. (2015, Oct-Dec). The quality of medicines: an ethical issue? *Indian J Med Ethics.* 12 (4): 232–234. doi: 10.20529/IJME.2015.061.
37. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press: 888.
38. Seibel J, Pergola C, Werz O et al. (2015, Dec). Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. *Phytomedicine.* 22 (13): 1172–1177. doi: 10.1016/j.phymed.2015.09.001.
39. Seibel J, Wonnemann M, Werz O et al. (2018). A tiered approach to investigate the mechanism of anti-inflammatory activity of an herbal medicinal product containing a fixed combination of thyme herb and primula root extracts. *Clin Phytosci.* 4: 4. doi: 10.1186/s40816-018-0062-2.
40. Smetanina KI. (2011). Roslynni liky. Problemy rozrobky likarskykh zasobiv roslynnoho pokhodzhennia. Farmatsevt. chasop. 2: 95–98. [Сметаніна КІ. (2011). Рослинні ліки. Проблеми розробки лікарських засобів рослинного походження. Фармацевт. часоп. 2: 95–98]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2011.2.2708>.
41. Verkhovna Rada Ukrainy. (2023). Pro likarski zasoby. Zakon Ukrainy. [Верховна Рада України. (2023). Про лікарські засоби. Закон України]. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/2469–20>.
42. Wagner U. (2009). Thymian-Efeu-Kombination nutzt Synergie Effekte in Wirkung und Wissenschaft. *Pharm. Unserer Zeit.* 1 (38): 83–85.
43. WHO. (2014). Quality assurance of pharmaceuticals: meeting a major public health challenge. Geneva: WHO Press: 52.
44. WHO. (2022). Medical Product Alert N°6/2022: Substandard (contaminated) paediatric medicines. URL: [https://www.who.int/ru/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-\(contaminated\)-paediatric-medicines](https://www.who.int/ru/news/item/05-10-2022-medical-product-alert-n-6-2022-substandard-(contaminated)-paediatric-medicines).
45. WHO. (2023). Medicines. URL: <https://www.who.int/health-topics/medicines>.
46. WHO. (2023). Norms and Standards of Pharmaceuticals. URL: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards-for-pharmaceuticals>.
47. Zhang J, Wider B, Shang H et al. (2012, Feb-Apr). Quality of herbal medicines: challenges and solutions. *Complement Ther Med.* 20 (1–2): 100–106. doi: 10.1016/j.ctim.2011.09.004.
48. Zupanets IA, Sakharova TS, Otrishko IA ta in. (2020). Farmatsevtichna opika patsientiv pry symptomatichnomu likuvanni kashliu. Kharkiv: Zoloti storinky: 48. [Зупанець ІА, Сахарова ТС, Отрішко ІА та ін. (2020). Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні кашлю. Харків: Золоті сторінки: 48].
49. Zupanets KO, Sakharova TS, Bezugla NP et al. (2022). Pharmaceutical care while dispensing standardized herbal medicines for patients with cough. *Pharmaceutical Review Farmaceutičnij časopis.* 4: 63–72. doi: 10.11603/2312-0967.2021.4.12634.
50. Zupanets KO, Shebeko SK, Ratushna KL et al. (2021). Cumulative risks of excipients in paediatric phytomucolytic syrups: the implications for pharmacy practice. *Sci Pharm.* 89 (3): 32. <https://doi.org/10.3390/scipharm89030032>.

Відомості про авторів:

Зупанець Катерина Олександрівна — д.фарм.н., проф., клінічний провізор вищої категорії. Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

<https://orcid.org/0000-0002-3458-4273>.

Ратушна Ксенія Леоніївна — к.фарм.н., доц., асистент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації Національного фармацевтичного університету.

Адреса: м. Харків, вул. Пушкінська, 27. <https://orcid.org/0000-0002-2604-2829>.

Стаття надійшла до редакції 28.06.2023 р., прийнята до друку 06.09.2023 р.