

Phytotherapy Journal

Scientific-practical professional periodical

Head of the Editorial Council

- Harnyk T. P., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Council

- Abramov S. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- Andriiuk L. V., DSc (Medicine), Prof. (Lviv)
- (Deputy Head of the Editorial Council)*
- Bilai I. M., DSc (Medicine), Prof. (Zaporizhzhia)
- Hlobo O. P., DSc (Pedagogy), Prof. (Kyiv)
- Gorova E. V., PhD (Medicine), Associate Professor (Kyiv)
- (Deputy Head of the Editorial Council)*
- Dobrovolska N. A., DSc (Psychology), Associate Professor (Kyiv)
- (Deputy Editor)*
- Kovalyova O. V., PhD (Biology) (United Kingdom)
- Kolosova I. I., PhD (Biology) (Dnipro)
- Kravchenko V. M., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- Loskutova I. V., DSc (Medicine), Prof. (Kropyvnytskyi)
- Mačiulskytė Sonata, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- Ostrovska S. S., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- Sepideh Parchami Hazae, PhD (Biology) (Kyiv)
- Sokolovskiy S. I., PhD (Medicine), Associate Professor (Dnipro)
- (Deputy Head of the Editorial Council for International Cooperation)*
- Ugis Kletnieks, Dr.MBA (Lithuania)
- Khvorost O. P., DSc (Pharmacy) (Kharkiv)
- Shust V. V., PhD (Pedagogy), Associate Professor (Kyiv)
- (executive secretary)*

Web-site of the journal –
phytotherapy.vernadskyjournals.in.ua



Publishing House
"Helvetica"
2025

Chief Editor

- Gorchakova N. O., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)

Editorial Board

- Antonova-Rafi Yu. V., PhD (Engineering), Associate Professor (Kyiv)
- Baibakov V. M., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- (Deputy Chief Editor (Medicine))*
- Bielenichev I. F., DSc (Biology), Prof. (Zaporizhzhia)
- (Science Editor)*
- Bodnar O. I., DSc (Biology), Associate Professor (Ternopil)
- Budniak L. I., PhD (Pharmacy), Associate Professor (Ternopil)
- Burda N. Ye., DSc (Pharmacy), Associate Professor (Kharkiv)
- (Deputy Science Editor (Pharmacy))*
- Veselskyi S. P., DSc (Biology), Senior Research Associate (Kyiv)
- Vainoras Alfonsas, DSc (Medicine), Prof. (Lithuania)
- Vasiuk V. L., DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- Vladymyrov O. A., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Voloshyna L. O., DSc (Medicine), Prof. (Chernivtsi)
- Wirginia Kukula-Koch, Prof. (Poland)
- Halkin O. Yu., DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- (Deputy Science Editor (Biology))*
- Garayev E., DSc (Pharmacy), Prof. (Azerbaijan)
- Hladyshch V. V., DSc (Pharmacy), Prof. (Zaporizhzhia)
- Davtian L. L., DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- Drozdova A. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kyiv)
- Duda Zhanna, PhD, Prof. (México)
- Kopchak O. O., DSc (Medicine), Senior Researcher (Kyiv)
- Vincenzo Costigliola, MUDr. (Belgium)
- Kovalenko O. Ye., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Kovaleva O. V., PhD in Medicine, Associate Professor (Zaporizhzhia)
- Kuznietsova V. Yu., DSc (Pharmacy), Professor (Kharkiv)
- Kuchmenko O. B., DSc (Biology), Prof. (Nizhyn, Chernihiv region)
- Kyslychenko V. S., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)
- Kyrychenko A. H., MD, PhD, Prof. (Dnipro)
- Slobodianiuk L. V., PhD (Pharmacy), Associate Professor (Ternopil)
- Marchyshyn S. M., DSc (Pharmacy), Prof. (Ternopil)
- (Deputy Chief Editor (Biology, Pharmacy))*
- Minarchenko V. M., DSc (Biology), Prof. (Kyiv)
- Maryshko Yu. V., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Mockevičienė Daiva, MUDr., Prof. (Klaipėda, Lithuania)
- Nizhenkovska I. V., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv)
- Puzyrenko Andrii, MD, PhD (Wisconsin, USA)
- Potiazhenko M. M., DSc (Medicine), Prof. (Poltava)
- Razumnyi R. V., DSc (Medicine), Prof. (Dnipro)
- (Deputy Science Editor (Medicine))*
- Rybak V. A., DSc (Biology), Prof. (Kharkiv)
- Titov H. I., MD, PhD, Prof. (Dnipro) *(Deputy Chief Editor (Medicine, Physical therapy))*
- Khudetskyi I. Yu., DSc (Medicine), Prof. (Kyiv) *(Deputy Science Editor (Physical therapy, Ergotherapy))*
- Shatorna V. F., DSc (Biology), Prof. (Dnipro)
- Shumna T. Ye., MD, PhD, Prof. (Dnipro)
- Jarusevicius Gediminas, DSc (Medicine), Prof. (Lithuania)
- Zhuravel I. O., DSc (Pharmacy), Prof. (Kharkiv)

© V.I. Vernadsky Taurida National University, 2025

© European Medical University, LLC, Dnipro, Ukraine, 2025

© NGO "Ukrainian Association for Non-traditional Medicine", 2025

ЗМІСТ / CONTENTS

Ірина БОЙКО, Інна ДІДЕНКО, Людмила ДЖУС, Михайло ЧЕКАНОВ Репродуктивні особливості <i>Helleborus purpurascens</i> Waldst. et Kit. за умов інтродукції.....	126
Ruslan OSYRCHUK, Olena KUCHMENKO, Roman IVANNIKOV, Viktor ANISHCHENKO, Roman NOVAKOV, Natalia IVANNIKOVA Biochemical characteristics of pro- and antioxidant potential of plant extracts in dairy environment.....	132
Надія НОВГОРОДСЬКА, Олена РАЗАНОВА, Алла СОЛОМОН, Людмила КОЛЯНОВСЬКА, Світлана ОВСІЄНКО, Роман ЧУДАК Перспективи застосування перги у виробництві сиров'ялених м'ясних виробів.....	141
Svitlana STOLIAR, Oksana TREMBITSKA Phytotherapeutic potential of <i>Sorghum bicolor</i> L.....	151
Volodymyr KRASOVSKYI, Taisiia CHERNIAK, Yurii HAPON, Svitlana POTOTSKA, Roman FEDKO, Maryna DIACHENKO-BOHUN, Tetyana SHKURA Ripening stages and tasting evaluation of fruits of subtropical fruit crops under the conditions of the Khorol Botanical Garden.....	161
Liliia BUDNIAK, Daria MATKOVSKA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Hanna KRAMAR, Svitlana MARCHYSHYN, Liudmyla SLOBODIANIUK Research of the range of bronchodilators used in the treatment of obstructive respiratory diseases and analysis of their availability within the framework of the "Affordable Medicines" program	171
Oleksander MAZULIN, Larysa FUKLEVA, Tetiana VOITENKO, Olena SALIY, Georgy MAZULIN, Component composition of polyphenolic compounds in inflorescences of <i>Tagetes erecta</i> L. var. «ANTIGUA F 1 ORANGE».....	180
Tetiana LISOVA, Serhiy TRZHETSYNSKYI, Anna KINICHENKO Investigation of fatty acids in <i>Camelina microcarpa</i> Andr.	187
Tetiana OPROSHANSKA, Olha KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA Choice of approaches to the standardization of the original plant collection "Opornofit"	193
Olena ROIK, Olena ISHCHEKNO, Iryna VLASENKO, Anastasiia BEHDAI Investigation of the effect of temperature regimes on the rheological properties of developed photoprotective cream.....	201
Anastasiia KULAKIVSKA, Iryna HNATIV, Yulian KONECHNYI, Andriy KARKHUT, Svyatoslav POLOVKOVYCH, Lesia ZHURAKHIVSKA, Roksolana KONECHNA A comprehensive review of antidiabetic activity of <i>Malvaceae</i> family plants.....	208
Oleksandr SYROTCHUK, Olga GLUSHACHENKO, Nataliia KHROMOVA, Iryna DIDUKH, Iryna NIZHENKOVSKA Determination of quality markers in supercritical CO ₂ extracts of millet	218
Оксана СТЕПАНОВА, Оксана БЄЛЯЄВА, Ліана УНГУР'ЯН, Ірина ВІШНИЦЬКА, Ірина ЯЩУК, Христина ВОЛОШЦЬКА, Майя ОБРАЗЕНКО, Наталія СУЩУК Дослідження асортименту лікарських засобів для лікування постменопаузального остеопорозу в контексті фізичної та економічної доступності на фармацевтичному ринку України	228
Ivan BILAY, Anastasia KHILKOVETS, Andrii BILAY, Oleksandr VERETELNYK Study of the pleiotropic effects of sodium 2-((4-phenyl-5- thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoate in conditions of experimental hyperlipidemia	239
Володимир ПЕРЕГУДОВ, Віталій ГЛАДИШЕВ, Ганна ЛІСЯНСЬКА, Олена ХАРАПОНОВА, Інеса ГНІТЬКО, Георгій БЕССАРАБ, Світлана ГЛАДИШЕВА, Антон КУРІННИЙ Фармакотехнологічне обґрунтування ректальної лікарської форми аміодарону гідрохлориду	246

Iryna BOIKO, Inna DIDENKO, Liudmyla DZHUS, Mykhailo CHEKANOV Reproductive features of <i>Helleborus purpurascens</i> Waldst. et Kit. under introduction conditions	126
Ruslan OSYRCHUK, Olena KUCHMENKO, Roman IVANNIKOV, Viktor ANISHCHENKO, Roman NOVAKOV, Natalia IVANNIKOVA Biochemical characteristics of pro- and antioxidant potential of plant extracts in dairy environment.....	132
Nadia NOVGORODSKA, Olena RAZANOVA, Alla SOLOMON, Lyudmila KOLIANOVSKA, Svitlana OVSIENKO, Roman CHUDAK Prospects for the use of bee bread in the production of raw dried meat products	141
Svitlana STOLIAR, Oksana TREMBITSKA Phytotherapeutic potential of <i>Sorghum bicolor</i> L.....	151
Volodymyr KRASOVSKYI, Taisiia CHERNIAK, Yurii HAPON, Svitlana POTOTSKA, Roman FEDKO, Maryna DIACHENKO-BOHUN, Tetyana SHKURA Ripening stages and tasting evaluation of fruits of subtropical fruit crops under the conditions of the Khorol Botanical Garden.....	161
Liliia BUDNIAK, Daria MATKOVSKA, Oleksandra ALCHUK, Olena SHKONDINA, Hanna KRAMAR, Svitlana MARCHYSHYN, Liudmyla SLOBODIANIUK Research of the range of bronchodilators used in the treatment of obstructive respiratory diseases and analysis of their availability within the framework of the "Affordable Medicines" program	171
Oleksander MAZULIN, Larysa FUKLEVA, Tetiana VOITENKO, Olena SALIY, Georgy MAZULIN, Component composition of polyphenolic compounds in inflorescences of <i>Tagetes erecta</i> L. var. «ANTIGUA F 1 ORANGE».....	180
Tetiana LISOVA, Serhiy TRZHETSYNSKYI, Anna KINICHENKO Investigation of fatty acids in <i>Camelina microcarpa</i> Andr.	187
Tetiana OPROSHANSKA, Olha KHVOROST, Kateryna SKREBTSOVA Choice of approaches to the standardization of the original plant collection "Opornofit"	193
Olena ROIK, Olena ISHCHEKNO, Iryna VLASENKO, Anastasiia BEHDAI Investigation of the effect of temperature regimes on the rheological properties of developed photoprotective cream.....	201
Anastasiia KULAKIVSKA, Iryna HNATIV, Yulian KONECHNYI, Andriy KARKHUT, Svyatoslav POLOVKOVYCH, Lesia ZHURAKHIVSKA, Roksolana KONECHNA A comprehensive review of antidiabetic activity of <i>Malvaceae</i> family plants.....	208
Oleksandr SYROTCHUK, Olga GLUSHACHENKO, Nataliia KHROMOVA, Iryna DIDUKH, Iryna NIZHENKOVSKA Determination of quality markers in supercritical CO ₂ extracts of millet	218
Oksana STEPANOVA, Oksana BIELYAEVA, Liana UNHURIAN, Iryna VYSHNYTSKA, Iryna YASHCHUK, Christina VOLOSHCHUK, Maiia OBRAZENKO, Natalia SUSCHUK Study of the range of medicines for the treatment of postmenopausal osteoporosis in the context of physical and economic availability in the pharmaceutical market of Ukraine	228
Ivan BILAY, Anastasia KHILKOVETS, Andrii BILAY, Oleksandr VERETELNYK Study of the pleiotropic effects of sodium 2-((4-phenyl-5- thiophen-3-ylmethyl)-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanoate in conditions of experimental hyperlipidemia	239
Volodumir PEREGUDOV, Vitalii GLADYSHEV, Hanna LYSIANSKA, Olena KHARAPONOVA, Inessa GNITKO, Georgii BESSARAB, Svitlana GLADYSHEVA, Anton KURINNYI Pharmacotechnological substitution of the rectal dosage form of amiodarone hydrochloride	246

УДК 615.454.032.35:615.22].012/.015

Володимир ПЕРЕГУДОВ

аспірант кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (proakist12345@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0853-4369

Віталій ГЛАДИШЕВ

доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (gladishevvv@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5935-4856

Ганна ЛИСЯНСЬКА

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (lyska1210@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Олена ХАРАПОНОВА

кандидат медичних наук, науковий співробітник НДІ медико-біологічних проблем, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, Україна, 49044 (ndimbp@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6854-5539

Інеса ГНІТЬКО

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармації, виробництва та технологій, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, вул. Іоанна Павла II, 17, м. Київ, Україна, 01042 (i.30@i.ua)

ORCID: 0000-0002-0668-316X

Георгій БЕССАРАБ

кандидат медичних наук, доцент кафедри фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (bessarabgi@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0885-8207

Світлана ГЛАДИШЕВА

кандидат фармацевтичних наук, старший викладач кафедри управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Антон КУРІННИЙ

кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, бульв. Марії Примаченко, 26, м. Запоріжжя, Україна, 69035 (anton.kyrinnoy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8403-4504

Бібліографічний опис статті: Перегудов В., Гладішев В., Лисянська Г., Харапонова О., Гнітько І., Бессараб Г., Гладішева С., Курінний А. (2025). Фармакотехнологічне обґрунтування ректальної лікарської форми аміодарону гідрохлориду. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 246–255, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-246>

ФАРМАКОТЕХНОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ РЕКТАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ АМІОДАРОНУ ГІДРОХЛОРИДУ

Актуальність. Перебіг більшості серцево-судинних захворювань часто ускладнюється виникненням порушень ритму серця, які можуть переходити до шлуночкової тахікардії та фібриляції. У зв'язку із цим удосконалення фармакологічних методів усунення та попередження аритмій є важливим напрямом у боротьбі з розладами ритму серця. Механізми розвитку аритмій різні, тому для їх лікування потрібні лікарські засоби із широким спектром антиаритмічної дії.

Одним із найбільш ефективних і вивчених з них є аміодарон, який уже понад 30 років з успіхом застосовується в лікуванні як шлуночкових аритмій, так і мерехтіння передсердь. На вітчизняному фармацевтичному ринку аміодарон представлений у формі таблеток та ін'єкційного розчину українського та словенського виробництва.

Альтернативою пероральному використанню аміодарону є ректальний шлях його введення, що дає змогу завдяки підвищенню біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій з боку організму пацієнта.

Метою цієї роботи є вивчення впливу допоміжних речовин, які використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми аміодарону.

Матеріали та методи дослідження. Як носії для ректальної лікарської форми аміодарону гідрохлориду досліджували супозиторні основи та поверхнево-активні речовини, які широко застосовуються в промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі. Супозиторії готували методом виливання, зміст аміодарону гідрохлориду в усіх дослідках становив 0,15 г. На першому етапі до складу експериментальних лікарських форм вводили 2 % поверхнево-активних речовин. Дослідження проводили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з подальшими спостереженнями.

Як параметр оптимізації вибирали вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським. Як діалізне середовище використовували фосфатний буферний розчин рН 4,5 з подальшим спектрофотометричним визначенням аміодарону гідрохлориду.

Результати дослідження їх обговорення. За результатами проведеного дослідження встановлено, що від основи-носія, вид поверхнево-активних речовин та їх концентрація чинять значний вплив на вивільнення аміодарону гідрохлориду з ректальних супозиторіїв. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія.

Висновки. Дисперсійний аналіз отриманих результатів довів, що поліетиленоксидна основа з додаванням п'яти відсотків твіну-80 забезпечує оптимальне вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних. Запропонований склад супозиторіїв з аміодарону гідрохлоридом 0,15 г на гідрофільному носії за одноразового ректального введення щоразу у максимальному можливішому обсязі 1,0 мл (750 мг/кг) не викликає летальності. Таким чином, розроблена технологія отримання ректальної лікарської форми не призводить до збільшення токсичності активного фармацевтичного інгредієнта. Аміодарону гідрохлорид у цій лікарській формі належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини). Встановлено, що супозиторії ректальні аміодарону гідрохлориду не проявляють місцево-подразнюючої та алергізуючої дії як за клітинним (алергічні дерматити), так і за анафілактичним типом.

Ключові слова: аритмія, аміодарону гідрохлорид, м'які лікарські засоби, супозиторії, основа-носії, поверхнево-активні речовини, вивільнення, токсичність, нешкідливість.

Volodumir PEREGUDOV

Postgraduate Student at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (proakist12345@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-0853-4369

Vitalii GLADYSHEV

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Drug Technology Department, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (gladishevvv@gmail.com) **ORCID:** 0000-0001-5935-4856

Hanna LYSIANSKA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (lyska1210@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-7685-4040

Olena KHARAPONOVA

Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Research Institute of Medical and Biological Problems, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskoho str., 9, Dnipro, Ukraine, 49044 (ndimbp@gmail.com)

ORCID: 0000-0002-6854-5539

Inessa GNITKO

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacy, Production and Technologies, Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Ioanna Pavla II str., 17, Kyiv, Ukraine, 01042 (i.30@i.ua) **ORCID:** 0000-0002-0668-316X

Georgii BESSARAB

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Medical Formulation with a course in Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (bessarabgi@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-0885-8207

Svitlana GLADYSHEVA

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Senior Lecturer at the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (gladiseva1962@gmail.com)

ORCID: 0000-0003-4595-9445

Anton KURINNYI

Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor at the Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035 (anton.kyrinnoy@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-8403-4504

To cite this article: Peregudov V., Gladyshev V., Lysianska G., Kharaponova O., Gnitsko I., Bessarab G., Gladysheva S., Kurinnyi A. (2025). Farmakotekhnologichne obgruntuvannia rectalnoi likarskoi formy amiodaronu gidrokhlorydu [Pharmacotechnological substitution of the rectal dosage form of amiodarone hydrochloride]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 246–255, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-2-246>

PHARMACOTECHNOLOGICAL SUBSTITUTION OF THE RECTAL DOSAGE FORM OF AMIODARONE HYDROCHLORIDE

Actuality. The course of most cardiovascular diseases is often complicated by heart rhythm disturbances that can progress to ventricular tachycardia and fibrillation. In this regard, the improvement of pharmacological methods of eliminating and preventing arrhythmias is an important direction in the fight against heart rhythm disorders. The mechanisms of the development of arrhythmias are different, so their treatment requires drugs with a wide spectrum of antiarrhythmic action.

One of the most effective and studied of them is amiodarone, which has been successfully used for more than 30 years in the treatment of both ventricular arrhythmias and especially atrial fibrillation. On the domestic pharmaceutical market, amiodarone is presented in the form of tablets and injection solution of Ukrainian and Slovenian production.

An alternative to the oral use of amiodarone is the rectal route of its administration, which allows, due to the increase in the bioavailability of the medicinal substance, to lower the dose of the active pharmaceutical ingredient and minimize the risks of unwanted side reactions from the patient's body.

The purpose of this work is to study the influence of auxiliary substances used in the technology of manufacturing suppositories (base-carriers and surface-active substances) on the biopharmaceutical properties of the rectal dosage form of amiodarone.

Research materials and methods. As carriers for the rectal dosage form of amiodarone hydrochloride, suppository bases and surface-active substances, which are widely used in the industrial and pharmaceutical production of soft dosage forms and described in the literature, were studied. Suppositories were prepared by the pouring method, the content of amiodarone hydrochloride in all experiments was 0.15 g. At the first stage, 2% of surface-active substances were added to the experimental dosage forms. The study was conducted according to the plan of two-factor analysis of variance with repeated observations.

As an optimization parameter, the release of amiodarone hydrochloride from rectal suppositories was chosen as the first step in determining bioavailability. The release of amiodarone hydrochloride from suppositories was studied by the Kruchinsky equilibrium dialysis method. Phosphate buffer solution pH 4.5 was used as a dialysis medium followed by spectrophotometric determination of amiodarone hydrochloride.

Research results and their discussion. As a result of the study, it was found that the type of carrier base, the type of surfactants and their concentration have a significant effect on the release of amiodarone hydrochloride from rectal suppositories. It was found that the type of carrier base has the greatest effect on the release of amiodarone hydrochloride from rectal suppositories.

Conclusions. Dispersion analysis of the obtained results proved that polyethylene oxide bases with the addition of five percent tween-80 provide optimal release of amiodarone hydrochloride from rectal suppositories. The proposed composition of suppositories with amiodarone hydrochloride 0.15 g on a hydrophilic carrier with a single rectal administration to rats in the maximum possible volume of 1.0 ml (750 mg/kg) does not cause lethality. Thus, the developed technology for obtaining a rectal dosage form does not lead to an increase in the toxicity of the active pharmaceutical ingredient. Amiodarone hydrochloride in this dosage form belongs to toxicity class V (practically non-toxic substances). It has been established that rectal suppositories of amiodarone hydrochloride do not exhibit local irritating and allergenic effects of both cellular (allergic dermatitis) and anaphylactic type.

Key words: arrhythmia, amiodarone hydrochloride, soft drugs, suppositories, carrier base, surfactants, release, toxicity, safety

Актуальність. Серцево-судинні захворювання посідають перше місце серед причин інвалідизації та загибелі людини. Високий рівень захворюваності та летальності від хвороб серцево-судинної системи значною мірою визначається широкою поширеністю різних форм патології серця та насамперед ішемічної

хвороби серця. У промислово розвинених країнах вона зустрічається у 15–20 % дорослого населення і часто є причиною раптової смерті у 2/3 пацієнтів, які померли від серцево-судинних захворювань. Близько половини хворих, які страждають на ці хвороби, стають інвалідами у працездатному віці.

Постійно збільшується захворюваність і смертність від них серед людей до 35 років (Mensah et al., 2019; Roth et al., 2020).

Перебіг більшості серцево-судинних захворювань часто ускладнюється виникненням порушень ритму серця, які можуть переходити до шлуночкової тахікардії та фібриляції. Це призводить до повної дезорганізації роботи серця та зумовлює практично негайне припинення кровообігу. Крім того, фібриляція є найбільш вірогідною причиною раптової смерті в разі захворювань серця та судин, оскільки лише в окремих випадках спонтанно переходить у нормальний ритм. При цьому надзвичайно зростає ризик раптової смерті хворих поза стаціонаром, де ефективність реанімаційних заходів значно нижча, ніж в умовах клініки. У зв'язку із цим удосконалення фармакологічних методів, усунення та попередження аритмій є важливим напрямом у боротьбі з розладами ритму серця. Механізми розвитку аритмій різні, тому для їх лікування потрібні лікарські засоби із широким спектром антиаритмічної дії (AlMahameed et al., 2019; Nazarian et al., 2019).

Одним з найбільш ефективних та вивчених з них є аміодарон, який вже понад 30 років з успіхом застосовується в лікуванні як шлуночкових аритмій, так і мерехтіння передсердь (Mujović et al. 2020; Carucci et al., 2018).

На вітчизняному фармацевтичному ринку аміодарону гідрохлорид представлений у формі таблеток, які містять 200 мг діючої речовини вітчизняного («Аміодарон-Дарниця» – «ЗАТ ФФ Дарниця»; «Аміодарон» – «Лекхім», Харків; «Аритміл» – Борщагівський ХФЗ; «Аміодарон» – ЗАТ «Київський вітамінний завод»; «Кордарон» – «Санофі-Авентіс Україна»; «Ротаритміл» – ТОВ «Трокас фарма Україна», Київ; «Кардіодарон-Здоров'я» – ФК «Здоров'я», Харків) або імпортного («Аміокордин» – KRKA, Словенія) походження. Також у вітчизняній медичній практиці використовують ін'єкційний розчин аміодарону гідрохлориду 50 мг/мл виробництва Борщагівського ХФЗ («Аритміл»), ФК «Здоров'я» («Кардіодарон-Здоров'я») та словенської фармацевтичної фірми KRKA («Аміокордин»).

Ефект від застосування парентерального розчину аміодарону спостерігається значно швидше, що робить його надзвичайно цінним для усунення фібриляції передсердь на догоспітальному етапі. Згідно з чинними рекомендаціями з діагностики та лікування цих патологічних станів European Society of Cardiology (ESC) 2016 р., препарат є одним з основних фармакотерапевтичних засобів доказової

медицини для відновлення синусового ритму (Dan et al., 2018; Lévy et al., 2022).

Чутливим недоліком ін'єкційної форми аміодарону гідрохлориду є необхідність його внутрішньовенного струминного введення на 5%-му розчині глюкози з подальшою інфузією, що обмежує її застосування рамками стаціонару. З іншого боку, натомість його парентерального застосування (особливо у великих дозах) досить часто розвивається артеріальна гіпотензія. Також, досить частим ускладненням цього способу введення є флебіти (до 16 %) (Henriques et al., 2019; Koller et al., 2021).

За перорального призначення аміодарон повільно та неповністю всмоктується і шлунково-кишковому тракту, досягаючи максимальних концентрацій у плазмі через 3–7 годин після приймання. Біодоступність таблетованої форми аміодарону становить 30–80%, решта прийнятої внутрішньої дози під час першого проходження метаболізується в слизовій оболонці кишечника та печінки, де він перетворюється переважно на дезетиламідарон, який, хоча й виявляє антиаритмічну активність, проте характеризується більшою токсичністю. Також у разі перорального приймання великих доз аміодарону часто розвиваються диспепсичні явища (Nahhas et al., 2019; Pollak et al., 2023).

Альтернативою пероральному використанню аміодарону є ректальний шлях його введення, що дає можливість завдяки підвищенню біодоступності лікарської речовини знизити дозу активного фармацевтичного інгредієнта й мінімізувати ризики виникнення небажаних побічних реакцій з боку організму пацієнта (Stielow et al., 2019; Bialik et al., 2021).

Властивості, стабільність, біологічна доступність і фармакотерапевтична ефективність супозиторіїв залежать від виду основи, природи інших допоміжних речовин, використаної технології тощо (Woerdenbag et al., 2023; Sayyad et al., 2022).

Метою цієї роботи є вивчення впливу допоміжних речовин, які використовуються в технології виготовлення супозиторіїв (основ-носіїв і поверхнево-активних речовин), на біофармацевтичні властивості ректальної лікарської форми аміодарону і проведення її фармакотехнологічної оцінки.

Матеріали та методи дослідження. Як носії для ректальної лікарської форми аміодарону гідрохлориду досліджували супозиторні основи та поверхнево-активні речовини, які широко застосовуються в промисловому й аптечному виробництві м'яких лікарських форм і описані в літературі (Chale et al., 2019; Purohit et al., 2018). Супозиторії готували методом виливання, зміст аміодарону гідрохлориду в усіх

дослідах становив 0,15 г. На першому етапі до складу експериментальних лікарських форм вводили 2 % поверхнево-активних речовин. Дослідження проводили за планом двофакторного дисперсійного аналізу з подальшими спостереженнями (Грошовий, 2008).

Під час виготовлення супозиторіїв аміодарон гідрохлорид з урахуванням його розчинності до складу ліпофільних носіїв вводили за типом суспензії, ретельно подрібнюючи лікарську речовину з рівною кількістю спирту етилового, потім із частиною основи й подальшим додаванням отриманої суміші до всієї розплавленої основи. В поліетиленоксидній основі активний фармацевтичний інгредієнт і поверхнево-активні речовини розчиняли після попереднього нагріву до 70–75 °C.

Як параметр оптимізації вибрали вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних як перший етап визначення біологічної доступності. Вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв вивчали методом рівноважного діалізу за Кривчинським (Редькіна, 2018) за температури $37 \pm 0,5$ °C через целофанову напівпроникну мембрану – плівку «Купрофан» на дев'ятипозиційній станції з дифузійними осередками Franz Cells (виробник PermeGear Inc., США). Стабільність підтримки температури забезпечували за допомогою циркуляційного занурювального термостата Haake SC 100, США. Як діалізне середовище використовували фосфатний буферний розчин pH 4,5 з подальшим спектрофотометричним визначенням аміодарону гідрохлориду, що вивільнився через 60 хвилин.

Фармакотехнологічну оцінку нової ректальної лікарської форми аміодарону гідрохлориду проведено відповідно до наказу МОЗ України № 944 від 14.12.2009 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів». Дослідження виконані на достатній кількості експериментальних тварин, і всі маніпуляції були проведені відповідно до Положення про використання тварин у біомедичних дослідках (Страсбург, 1986 р., зі змінами, внесеними у 1998 р.), Загальними етичними принципами експериментів на тваринах (Київ, 2001), які узгоджені з положеннями Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей.

У дослідженнях були використані білі нелінійні щури самці 200–260 г, отримані з віварію ГУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України». Для визначення гострої токсичності щурам за допомогою атравматичного зонда в пряму кишку вводили максимально допустимий об'єм супозиторної маси

(попередньо нагрітої до рідкого стану на водяній бані) за t не вище ніж 37 °C – 1,0–2,0 мл. Протягом 14 діб відзначали загибель тварин та їхню поведінку.

Дослідження алергізуючої та шкірно-подразнювальної дії супозиторіїв з аміодарону гідрохлоридом проводили на білих безпородних щурах самцях методами нашкірних аплікацій та кон'юнктивальних проб.

Оцінку активної шкірної анафілаксії лікарської форми проводили згідно з рекомендаціями ДФЦ МОЗ України через 6, 12 та 24 годин після її нанесення в балах за індексом Weigle.

Також у щурів вимірювався артеріальний тиск методом плетизмографії за допомогою Transonic Animal Research Flowmeter T-106 Series (США).

Результати дослідження розраховували із застосуванням стандартного статистичного пакета ліцензійної програми STATISTICA® для Windows 6.0 (StatSoftInc., AXXR712D833214FAN5), а також SPSS 16.0, Microsoft Office Excell 2003. Нормальність розподілу оцінювали за критерієм Shapiro-Wilk. Дані представлені у вигляді середнього значення. Достовірність відмінностей між середніми значеннями визначали за критерієм Стюдента за нормального розподілу. У разі розподілу, відмінного від нормального, або аналізу порядкових змінних використовували критерій U Mann-Whitney. Для порівняння незалежних змінних більш ніж у двох вибірках застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) за нормального розподілу або критерій Kruskal-Wallis для розподілу, відмінного від нормального. Для всіх видів аналізу статистично значущими вважали відмінності $p < 0,05$ (95 %).

Результати дослідження їх обговорення. Матриця планування експерименту й результати визначення концентрації аміодарону гідрохлориду в діалізатах, вивільненого із супозиторіїв ректальних через 60 хвилин, наведені в табл. 1.

У табл. 2 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Як впливає з наведених даних, чинник А (вид основи) і чинник В (вид ПАР) статистично значущо впливають на вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). При цьому вплив виду основи-носія ректальної лікарської форми значно вище, ніж виду поверхнево-активних речовин. Також статистично значуща взаємодія між цими фармацевтичними чинниками, хоча її вплив порівняно з іншими досліджуваними факторами мінімальний.

Перевірка відмінності середніх результатів значущих чинників за допомогою множинного рангового критерію Дункана [10 РЕДЬКІНА] дала можливість побудувати такі ряди переваг:

Таблиця 1

Матриця планування та результати визначення концентрації (%) вивільненого аміодарону гідрохлориду із супозиторних композицій (інтервал 60 хв)

Фактор А (основа)	Фактор В (поверхнево-активні речовини)				Сума
	в1	в2	в3	в4	
a1	1) 1,37 1,41 1,50 4,28	2) 1,96 2,88 3,03 7,87	3) 8,88 6,09 6,67 21,64	4) 1,09 0,9 0,71 2,70	36,49
a2	5) 1,73 1,73 1,73 5,19	6) 7,18 7,08 5,93 20,19	7) 7,28 5,13 6,76 19,17	8) 3,02 2,84 2,95 8,81	53,36
a3	9) 1,72 1,71 4,64 8,07	10) 2,23 2,15 2,24 6,62	11) 6,41 7,18 10,93 24,52	12) 1,57 1,47 1,52 4,56	43,77
a4	13) 38,14 50,96 35,18 124,28	14) 57,45 56,89 57,93 172,27	15) 62,58 64,66 63,7 190,94	16) 41,51 44,31 42,87 128,69	616,18
Сумма	141,82	206,95	256,27	144,76	749,8

* А – супозиторні основи: а₁ – твердий жир; а₂ – масло какао; а₃ – заводська жирова основа (ЗЖО) (суміш гідрогенізованого жиру, парафіну і масла какао в співвідношенні 60 : 10 : 30); а₄ – суміш поліетиленоксидів (ПЕО) з молекулярною масою 1500 і 400 в співвідношенні 9 : 1;

В – вид ПАР: в₁ – емульгатор № 1; в₂ – моногліцериди дистильовані (МГД); в₃ – твін-80; в₄ – без емульгатора.

Таблиця 2

Дисперсійний аналіз результатів експериментальних даних з визначення вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторних основ (інтервал 60 хв)

Джерело мінливості	Сума квадратів	Число ступенів свободи	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Фактор А	20 435,2	3	6811,73	1256,78	2,9
Фактор В	751,75	3	250,58	46,23	2,9
АВ-взаємодія	536,6	9	59,62	11	2,23
Похибка	173,31	32	5,42	–	
Загальна сума	33 609,36	47	–	–	

За фактором А (вид основи-носія)

а₄ ПЕО основа > а₂ масло какао > а₃ ЗЖО > а₁ твердий жир

За фактором В (вид поверхнево-активних речовин)

в₃ Твін 80 > в₂ МГД > в₄ Без ПАР (емульгатор № 1)

Таким чином, найбільш швидке вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних забезпечує поліетиленоксидна основа в композиції з твіном-80.

Матриця планування й результати визначення концентрації аміодарону гідрохлориду, що вивільнився із супозиторіїв з різним вмістом твіну-80 через 60 хвилин, представлені в табл. 3.

У табл. 4 представлено дисперсійний аналіз отриманих результатів.

Дисперсійний аналіз результатів показав значний вплив концентрації поверхнево-активних речовин (твіну-80) на вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторних композицій ($F_{\text{експ.}} > F_{\text{табл.}}$). Проведено перевірку розходження середніх значень результатів вивільнення діючої речовини за допомогою множинного рангового критерію Дункана. При цьому було встановлено, що за впливом концентрації твіну-80 на інтенсивність вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних їх можна розташувати в такий ряд переваги:

5 % > 3 % (2 %) > 1 % > 0,5 %

Таблиця 3

Матриця планування й результати визначення вивільнення амідарону гідрохлориду (%) із супозиторіїв ректальних з різним вмістом поверхнево-активних речовин

№ з/п	Концентрація твіну-80 в супозиторіях, % (фактор А)	Номера випробувань			Сума	Середнє
		1	2	3		
1	0,5	41,18	40,79	42,47	124,44	41,48
2	1	57,29	56,65	52,89	166,83	55,61
3	2	62,58	64,66	63,7	190,94	63,65
4	3	64,58	66,75	65,47	196,8	65,6
5	5	76,84	77,72	77,08	231,64	77,21
Сума					910,65	

Таблиця 4

Дисперсійний аналіз результатів визначення вивільнення амідарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних залежно від концентрації поверхнево-активних речовин (твіну-80)

Джерело мінливості	Число ступенів свободи	Сума квадратів	Середній квадрат	F _{експ.}	F _{табл.}
Вид основи-носія	4	2102,1	525,53	295,24	3,5
Помилка	10	17,81	1,78		
Загальна сума	14	2119,91			

Результати досліджень свідчать про наявність прямопропорційної залежності між концентрацією поверхнево-активних речовин в супозиторіях з амідарону гідрохлоридом і показниками фармацевтичної доступності ректальної лікарської форми. Вищенаведені дані вказують на доцільність введення до складу ректальних супозиторіїв амідарону гідрохлориду 5 % твіну-80, унаслідок чого саме ця концентрація поверхнево-активної речовини відібрана для подальшого вивчення.

Результати визначення гострої токсичності супозиторіїв з амідарону гідрохлоридом за одноразового ректального введення білим безпородним щурам через 2 тижні спостереження свідчать, що одноразове ректальне введення максимально допустимого об'єму 1,0 мл розплавленого супозиторію ректально щурам у дозі 750 мг/кг не викликає загибелі жодної із 6 тварин групи протягом 14 діб. Отримані дані лежать у руслі уявлень про токсичність активного фармацевтичного інгредієнту лікарської форми. Так, ЛД₅₀ субстанції амідарону гідрохлориду за внутрішньошлункового введення щурам становить 4810 мг/кг, а за внутрішньовенного введення – 269,9 мг/кг (Ghiciuc et al., 2021). Протягом першої доби після введення препарату в щурів спостерігається сонливість, гіподинамія, блідість шкірних покривів, часто поверхневе дихання. Також відзначається деяке зниження артеріального тиску. Амідарон має антигіпертензивну дію, що пов'язано зі зниженням вазомоторної симпатичної модуляції, підвищенням чутливості вагального серцевого барорефлексу та

зменшенням гіпертрофії серця. Крім того, не можна заперечувати антигіпертензивний ефект, зумовлений зниженням скоротливості серця, хоча цей ефект слабкий і минущий як у фізіологічних, так і в патологічних станах (Simovic et al. 2022). Однак із другої доби стан тварин нормалізувався, артеріальний тиск стабілізувався. Маса тіла тварин не відрізнялася від значень контрольних тварин.

Під час вивчення можливої місцево-подразнювальної дії супозиторіїв з амідарону гідрохлоридом у 2 із 10 тварин на 1-шу добу спостереження було зареєстровано почервоніння слизової кон'юнктиви (табл. 5). На 2-гу та 3-тю добу після внесення препарату у всіх тварин не було виявлено позитивної реакції з боку слизової оболонки ока, що свідчить про відсутність ірритативної дії цієї лікарської форми.

Таким чином, супозиторії з амідарону гідрохлоридом не виявляють місцево-подразнювальної дії.

Як показали результати досліджень, щоденне нанесення на вистрижену ділянку бічної поверхні тулуба тварин (4 x 4 см) 0,5 мл маси супозиторіїв з амідарону гідрохлоридом (підігрітою до температури 36–37 °C) протягом 5 діб та подальшого одноразового нанесення 0,3 мл підігрітої до температури 36–37 °C супозиторної маси не викликало розвитку анафілактичного шоку. Через 6, 12 та 24 години після нанесення 0,3 мл маси ректальної лікарської форми амідарону гідрохлориду ознаки анафілактичного шоку були відсутні. Таким чином, супозиторії з амідарону гідрохлоридом за 5-добового введення не викликають алергічних реакцій анафілактичного типу.

Таблиця 5

Результати дослідження місцево-подразнювальної дії (кон'юнктивальна проба) супозиторіїв з аміодарону гідрохлоридом

№ з/п	Час дослідження, доба					
	1		2		3	
	контроль	супозиторії з аміодарону г/х	контроль	супозиторії з аміодарону г/х	контроль	супозиторії з аміодарону г/х
	Оцінка в балах					
1	0	1	0	0	0	0
2	0	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0

Примітка: 0 балів – немає змін у слизовій кон'юнктиві; 1 бал – легке почервоніння кон'юнктиви.

Оцінка алергізуючої активності методом нашкірних апікацій супозиторіїв з аміодарону гідрохлоридом показала, що нанесення 20 повторних нашкірних апікацій супозиторної маси, прогрітої до 37 °С, протягом 4 тижнів (по 5 разів на тиждень) не викликає алергічних реакцій за клітинним типом і не призводить до виникнення алергічних дерматитів.

Висновки

1. За результатами проведеного дослідження встановлено, що вид основи-носія, вид поверхнево-активних речовин та їх концентрація чинять значущий вплив на вивільнення аміодарону гідрохлориду з ректальних супозиторіїв.

2. Виявлено, що найбільший вплив на вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних чинить вид основи-носія.

3. Дисперсійний аналіз отриманих результатів довів, що поліетиленоксидна основа з додаванням

п'яти відсотків твіну-80 забезпечує оптимальне вивільнення аміодарону гідрохлориду із супозиторіїв ректальних.

4. Запропонований склад супозиторіїв з аміодарону гідрохлоридом 0,15 г на гідрофільному носії за одноразового ректального введення щурам у максимально можливого обсязі 1,0 мл (750 мг/кг) не викликає летальності. Таким чином, розроблена технологія отримання ректальної лікарської форми не призводить до збільшення токсичності активного фармацевтичного інгредієнта. Аміодарону гідрохлорид у цій лікарській формі належить до V класу токсичності (практично нетоксичні речовини).

5. Встановлено, що супозиторії ректальні аміодарону гідрохлориду не проявляють місцево-подразнювальної та алергізуючої дії як за клітинним (алергічні дерматити), так і за анафілактичним типом.

ЛІТЕРАТУРА

- AlMahameed S.T., Ziv O. Ventricular Arrhythmias. *Medical Clinics*. 2019. Vol. 103 (5). P. 881–895. DOI: 10.1016/j.mcn.2019.05.008.
- Bialik M., Kuras M., Sobczak M., et al. Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (11). P. 5500–5563. DOI: 10.3390/ijms22115500.
- Chale G.R., Jeughale A.S. Suppository: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2019. Vol. 8 (7). P. 1986–1982. https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1559645222.pdf.
- Capucci A., Cipolletta L., Guerra F. et al. Emerging pharmacotherapies for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2018. Vol. 23 (1). P. 25–36. DOI: 10.1080/14728214.2018.1446941.
- Dan G.-A., Martinez-Rubio A., Agewall S., et al. Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*. 2018. Vol. 20 (5). P. 731–732. DOI: 10.1093/europace/eux373.
- Ghiciuc C.M., Shlegelm M.R., Vasile C. Study on Acute Toxicity of Amiodarone New Complexes With Cyclodextrin. *Front Pharmacol*. 2021. Vol. 12 (4). P. 640705. DOI: 10.3389/fphar.2021.640705.

- Henriques J., Sousa J., Veiga F., et al. Process analytical technologies and injectable drug products: Is there a future? *International Journal of Pharmaceutics*. 2019. Vol. 554 (10). P. 21–35. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.070.
- Koller A.K., Krebs S., Dörje F. Medication Safety in Intravenous Therapy: A Compatibility Study of Clonidine with Drugs Frequently Used in Intensive Care. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13 (11). P. 21–33. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010021.
- Lévy S., Steinbeck G., Santini L. Management of atrial fibrillation: two decades of progress — a scientific statement from the European Cardiac Arrhythmia Society. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2022. Vol. 65. P. 287–326. DOI: 10.1007/s10840-022-01195-z.
- Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- Mensah G.A., Roth G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019. Vol. 74 (20). P. 2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.
- Mujović N., Dobrev D., Marinković M., et al. The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacological Research*. Vol. 151. P. 104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
- Nahhas A.F., Braunberger T.L., Hamzavi I.H. An Update on Drug-Induced Pigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019. Vol. 20 (1). P. 75–96. DOI: 10.1007/s40257-018-0393-2.
- Nazarian S., Markman T.M. Treatment of ventricular arrhythmias: What's New? *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2019. Vol. 29 (5). P. 249–261. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.014.
- Pollak P.T., Abraldes J.G. Chapter 4 – Drugs at the crossroads of heart and liver. *Cardio-Hepatology*, 2023. Vol. 4. P. 31–64. DOI: 10.1016/B978-0-12-817394-7.00001-2.
- Purohit T.J., Hanning S.M., Wu Z. Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2018. Vol. 23 (10). P. 942–952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766.
- Редькіна Є. А., Гладишев В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О. Вивчення впливу допоміжних речовин на вивільнення клопідогрелю з ректальних супозиторіїв. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 11 (1). С. 74–78. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717.
- Roth G.A., Mensah G.A., Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*, 2020. Vol. 76 (25). P. 2980–2981. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
- Sayyad S.T., Anwar M.K.M., Pathan M.G., et al. A review on formulation of conventional drug delivery system and novel drug delivery system. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2022. Vol. 13 (1). P. 603–622. https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/104417714/230102_20ready-libre.pdf?1689925300.
- Simovic S., Jeremic J., Srejavic I., et al. The effects of chronic, dose-dependent administration of dronedarone and amiodarone on cardiodynamics and oxidative stress parameters of isolated rat heart with hypertension. *EP Europace*. 2022. Vol. 24 (1). P. euac053.601. DOI: 10.1093/europace/euac053.601.
- Stielow M., Witczyńska A., Kubryń N. The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. *Molecules*. 2023. Vol. 28 (24). P. 8038–8051. DOI: 10.3390/molecules28248038.
- Woerdenbag H., Visser J.C., Kauss T., et al. Rectal and Vaginal. *Practical Pharmaceutics*. 2023. Vol. 16. P. 405–437. DOI: 10.1007/978-3-031-20298-8_19.

REFERENCES

- AlMahameed, S.T., & Ziv, O. (2019). Ventricular Arrhythmias. *Medical Clinics*, 103 (5), 881 – 895. DOI: 10.1016/j.mena.2019.05.008.
- Bialik, M., & Kuras, M. & Sobczak, M. & Oledzka, E. (2021). Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (11), 5500–5563. DOI: 10.3390/ijms22115500.
- Chale, G.R., & Jeughale, A.S. (2019). Suppository: A review. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (7), 1986–1982. Retrieved from https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1559645222.pdf.
- Capucci, A., Cipolletta, L. & Guerra, F. & Giannini, I. (2018). Emerging pharmacotherapies for the treatment of atrial fibrillation. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 23 (1), 25–36. DOI: 10.1080/14728214.2018.1446941.
- Dan, G.-A., Martinez-Rubio, A., Agewall, S., Boriani, G., Borggrefe, M., Gaita, F., Gelder, I., Gorenek, B., Kaski, J.C., & Kjeldsen, K. (2018). Antiarrhythmic drugs—clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *EP Europace*, 20 (5), 731–732. DOI: 10.1093/europace/eux373.
- Ghiciuc, C.M., Shleghm, M.R., Vasile, C., Tantar, G., Creteanu, A., & Ochiuz L. (2021). Study on Acute Toxicity of Amiodarone New Complexes With Cyclodextrin. *Front Pharmacol.*, 12 (4). DOI: 10.3389/fphar.2021.640705.
- Henriques, J., Sousa, J., Veiga, F., Cardoso, C., & Vitorino, C. (2019). Process analytical technologies and injectable drug products: Is there a future? *International Journal of Pharmaceutics*, 554 (10), 21–35. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.10.070.
- Koller, A.K., Krebs, S., & Dörje, F. (2021). Medication Safety in Intravenous Therapy: A Compatibility Study of Clonidine with Drugs Frequently Used in Intensive Care. *Pharmaceutics*, 13 (1), 21–33. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010021.
- Lévy, S., Steinbeck, G., Santini, L., Nabauer, M., Maceda, D.P., Kantharia, B.K., Saksena, S., & Cappato, R. (2022). Management of atrial fibrillation: two decades of progress — a scientific statement from the European Cardiac Arrhythmia Society. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 65, 287–326. DOI: 10.1007/s10840-022-01195-z.
- Groshovii, T.A., Martsenyuk, V.P., Kucherenko, L.I. & Vronskaia L.P. (2008). *Matematichne planuvannya eksperimentu pru provedenni naukovykh doslidzen v farmatsii* [The mathematical planning of experiment is during realization of scientific researches in pharmacy]. Ternopil, TDMU, 368 p.

- Mensah, G.A., Roth, G.A., & Fuster, V. (2019). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, 74 (20), 2529–2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.009.
- Mujović, N., Dobrev, D., Marinković, M., Russo, V., & Potpara, T.S. (2020). The role of amiodarone in contemporary management of complex cardiac arrhythmias. *Pharmacological Research*, 151, 104521. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104521.
- Nahhas, A.F., Braunberger, T.L., & Hamzavi, I.H. (2019). An Update on Drug-Induced Pigmentation. *American Journal of Clinical Dermatology*, 20 (1), 75–96. DOI: 10.1007/s40257-018-0393-2.
- Nazarian, S., & Markman, T.M. (2019). Treatment of ventricular arrhythmias: What's New? Trends in Cardiovascular Medicine, 29 (5), 249–261. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.09.014.
- Pollak, P.T., & Abalde, J.G. (2023). Chapter 4 – Drugs at the crossroads of heart and liver. *Cardio-Hepatology*, 4, 31–64. DOI: 10.1016/B978-0-12-817394-7.00001-2.
- Purohit, T.J., Hanning, S.M., & Wu, Z. (2018). Advances in rectal drug delivery systems. *Pharmaceutical Development and Technology*, 23 (10), 942–952. DOI: 10.1080/10837450.2018.1484766.
- Redkina, E.A., Gladyshev, V.V., Burlaka, B.S., & Puchalska, I.O. (2018). *Vývchtnnia vplyvu dopomizhnykh rechovyn na vyvilnen-nia klopido-greliu z rektalnykh suposytoriiv* [Study of the effect of excipients on the release of clopidogrel from rectal suppositories]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyki – Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*, 11 (1), 74–78. DOI: 10.14739/2409-2932.2018.1.123717.
- Roth, G.A., Mensah, G.A., & Fuster, V. (2020). The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *Journal of the American College of Cardiology*, 76 (25), 2980–2981. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
- Sayyad, S.T., Anwar, M.K.M., Pathan, M.G., Shaikh, A.I.B., Sarode, R.S., & Kute, V.G. (2022). A review on formulation of conventional drug delivery system and novel drug delivery system. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (1), 603–622. Retrieved from https://d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net/104417714/230102_20ready-libre.pdf?1689925300.
- Simovic, S., Jeremic, J., Srejovic, I., Davidovic, G., Zivkovic, V., & Mitrovic, S., et al. (2022). The effects of chronic, dose-dependent administration of dronedarone and amiodarone on cardiodynamics and oxidative stress parameters of isolated rat heart with hypertension. *EP Europace*, 24 (1), euac053.601. DOI: 10.1093/europace/euac053.601.
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023). The Bioavailability of Drugs – The Current State of Knowledge. *Molecules*, 28 (24), 8038–8051. DOI: 10.3390/molecules28248038.
- Woerdenbag, H., Visser, J.C., Kauss, T., & Sznitowska, M. (2023). Rectal and Vaginal. *Practical Pharmaceutics*, 16, 405–437. DOI: 10.1007/978-3-031-20298-8_19.

Стаття надійшла до редакції 28.02.2025.

Стаття прийнята до друку 24.04.2025.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Гладишев В. В. – ідея, дизайн дослідження;

Перебудов О. В. – збір та аналіз даних;

Лисянська Г. П. – коректування статті;

Харапонова О. Б. – участь у написанні статті;

Гнітько І. В. – участь у написанні статті;

Бессараб Г. І. – участь у написанні статті;

Гладишева С. А. – участь у написанні статті;

Курінний А. В. – участь у написанні статті.

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