

ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ АНТИАЛЕРГІЧНОЇ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

© А. С. Крвавич, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петріна, А. М. Кричковська,
В. П. Новіков

Національний університет «Львівська політехніка»

Резюме: у роботі представлено результати досліджень асортименту лікарських препаратів протиалергічної дії. Встановлено, що ринок вказаних препаратів формують в основному препарати іноземних виробників. Виявлено доцільність розробки нового фітопрепарату протиалергічної дії. Узагальнено дані щодо лікарських рослин, які застосовують при лікуванні алергічних захворювань шкіри, біологічно активних сполук та механізмів їхньої дії.

Ключові слова: протиалергічні препарати, маркетингові дослідження, фармацевтичний ринок, лікарська сировина, хімічний склад.

Вступ. Протягом останнього десятиріччя спостерігається тенденція до значного поширення алергічних захворювань (АЗ) у світі. Алергія – це незвична імунна реакція організму на екзогенні та ендогенні антигени. Важливу роль у розвитку алергії відводять стану нервової, ендокринної систем, а також патології шлунково-кишкового тракту [1]. На думку провідних спеціалістів, у наш час алергія набула характеру світової епідемії, від алергії страждає близько 30 % всього населення планети [8]. В Україні зареєстровано близько 25 % хворих на АЗ. Згідно з даними статистики в Україні розподіл пацієнтів із АЗ становить: поліноз – 7 %, алергічний риніт – 8 %, бронхіальна астма – 5 %, алергодерматози – 5 % [2]. Проблемною залишається ситуація з алергічними реакціями на лікарські засоби (ЛЗ). За останні роки зареєстровано понад 50 летальних випадків, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, а також багато випадків медикаментозного анафілактичного шоку, тяжких проявів непереносимості ЛЗ у вигляді синдромів Лаєла, Стівенса-Джонсона [7].

На сучасному етапі найефективнішою формою терапії алергічних захворювань шкіри (АЗШ) є комплексне лікування. При цьому застосовують як препарати загальної, так і місцевої дії. Арсенал протиалергічних ЛЗ, які застосовують місцево, представлений в основному кортикостероїдами в різних лікарських формах (46 %) [4]. Вони проявляють швидкий клінічний ефект, проте мають значну кількість побічних дій, що ускладнює лікування. Щодо застосування препаратів природного походження відомо, що рослинні екстракти та ефірні олії з антисептичною та протисвербіжною діями застосовують в народній ме-

дицині багатьох країн. Фітотерапія особливо ефективна при місцевому застосуванні [6]. Біопрепарати рослинного походження підсушують шкіру та відновлюють її природне рН, при цьому створюють несприятливі умови для росту чужорідних мікроорганізмів. Щодо профілактики та протирецидивного лікування, то тут рослинні засоби поза конкуренцією, їх застосування не спричиняє залежності, оскільки не порушуються природні процеси обміну. Фітотерапія, на думку багатьох лікарів та пацієнтів, забезпечує найприродніший захист організму [7]. Внаслідок зменшення природних запасів лікарської рослинної сировини (ЛРС), альтернативним джерелом біологічно активних речовин (БАР) є культура клітин і тканин лікарських рослин, яка має ряд переваг порівняно зі збором лікарської сировини в природі і вирощування інтактних рослин на полях.

Тому актуальним є проведення наукових досліджень з метою створення та вивчення нових ефективних та безпечних фітозасобів.

Методи дослідження. Об'єктами дослідження були групи ЛЗ за АТС-класифікацією, включені у Державний реєстр ЛЗ станом на 2012 рік та застосовуються для лікування АЗШ:

1. D02. Препарати з пом'якшувальною і захисною діями.
2. D04AA. Антигістамінні та протисвербіжні ЛЗ.
3. D07. Кортикостероїди, які використовують у дерматології.
4. D08. Антисептичні і дезінфікувальні засоби.
5. D11. Інші дерматологічні ЛЗ.

Також об'єктом досліджень обрано лікарські рослини, їх хімічний склад та фармакологічна дія, які мають протиалергічну активність і можуть

бути використані при розробці складу нового фітопрепарату для лікування АЗШ.

Методологія дослідження базувалася на аналізі маркетингової інформації. Як інформаційні джерела використовували довідкове видання Компендіум 2012р., інформаційно-пошукові системи та всевітню інтернет-мережу. Під час роботи застосовано статистичний, логічний і графічний методи.

Таблиця 1. Перелік лікарських засобів місцевої дії, які застосовують для лікування алергічних захворювань шкіри

Результати й обговорення. На першому етапі дослідження проаналізовано та виділено препарати місцевої дії, які проявляють протиалергічну, пом'якшувальну та протизапальну дію, симптоматичні, антисептичні та протисвербіжні ЛЗ [15]. Перелік цих лікарських засобів представлено в таблиці 1.

Аналіз даних таблиці 1 підтвердив, що арсенал ЛЗ, які використовують для лікування АЗШ,

	Назва препарату	Лікарська форма	Виробник вітчизняний	Виробник закордонний	Діюча речовина
<i>D04AA. Антигістамінні та протисвербіжні ЛЗ</i>					
1	Феністил-гель	Гель		Швейцарія	Диметинден
2	Дермадрин	Мазь		Італія	Дифенгідрамін
3	Псило-бальзам	Гель		Німеччина	Дифенгідрамін
4	Ірикар	Мазь Крем		Німеччина	Матрична настойка Cardiospermum
5	Меновазан	Мазь	«Віола»		Новокаїн, анестезин
6	Димосифон	Капсули	«Імунал»		Димосифон
7	Кетоцин	Мазь	«Черв. зірка»		Кетотифену гідрофумарат
<i>D07. Кортикостероїди, які використовують в дерматології</i>					
8	Латикорт	Мазь		Польща	Гідрокортизон
9	Локоїд-Крело	Емульсія		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
10	Локоїд-Ліпокрем	Крем		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
11	Локоїд	Крем		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон
12	Фокорт-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Триамцинолон
13	Фторокорт	Мазь		Угорщина	Триамцинолон
14	Целесто-дерм	Мазь		Бельгія/США	Бетаметазон
15	Бетаметазон	Крем	«Артеріум»		Бетаметазон
16	Синафлан	Мазь	«Фітофарм»		Флуоцинолуацетоні
17	Флуцар-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Флуоцинолуацетоні
18	Флуцар	Гель		Польща	Флуоцинолуацетоні
19	Момедерм	Мазь		Польща	Мометазон
20	Елозон	Крем		Росія	Мометазон
21	Адвантан	Мазь Крем		Італія/ Німеччина	Метил преднізолону ацепонат
22	Стерокорт	Крем	«Фітофарм»		Метил преднізолону ацепонат
23	Кутівейт	Крем Мазь		Польща	Флутиказон
24	Делор	Крем Мазь		Йорданія	Клобетазол
25	Дермовейт	Крем Мазь		Німеччина	Клобетазол
26	Кловейт	Крем Мазь		Польща	Клобетазол
27	Лоринден А	Мазь		Польща	Флуметазол+антисептики
28	Лоринден С	Мазь		Польща	Флуметазол+антисептики
29	Тримістин-Дарниця	Мазь	«Дарниця»		Триамцинолон+ антисептики

	Назва препарату	Лікарська форма	Виробник вітчизняний	Виробник закордонний	Діюча речовина
30	Бетаметазон-Дарниця	Крем	«Дарниця»		Бетаметазол+антисептики
31	Оксикорт	Мазь		Польща	Гідрокортизон+антибіотики
32	Пімафукорт	Крем Мазь		Нідерланди/ Італія	Гідрокортизон+антибіотики
33	Бета дерм	Крем Мазь		Польща	Бетаметазон+антибіотики
34	Тридерм	Крем Мазь		Бельгія	Бетаметазон+антибіотики
35	Фузидерм-Б	Крем		Йорданія	Бетаметазон+антибіотики
36	Флуцинар	Мазь		Польща	Флуоцинол+антибіотики
37	Кремген	Мазь	«Сперко»		Флуоцинол+антибіотики
38	Преднікарб-Дарниця	Мазь	«Дарниця»		Преднізолон
39	Бетасалік	Мазь	«Артеріум»		Бетаметазон
40	Триакутан	Крем	«Артеріум»		Бетаметазон
41	Елокон-С	Мазь		Португалія	Мометазон
42	Дипросалік	Мазь		Бельгія	Бетаметазондипропіонат
<i>D11. Інші (решта) дерматологічні ЛЗ</i>					
43	Протопік	Мазь		Ірландія/ Японія	Такролімус
44	Елідел	Крем		Швейцарія	Пімекролімус
45	Псорикап	Крем	"Київмед-препарат"		Піритіон цинк
<i>D08. Антисептичні і дезінфікувальні засоби</i>					
46	Ілон	Мазь		Німеччина	Терпентинова олія
<i>D02. Препарати з пом'якшуючою і захисною дією</i>					
47	Судокрем	Крем		Ірландія	Цинку оксид
48	Ексіпал	Лосьйон		Швейцарія	Сечовина
49	Карбодерм	Крем	«Дарниця»		Сечовина

можна поділити на три основні групи: антигістамінні, кортикостероїди, симптоматичні. Серед зазначених груп найчастіше використовують кортикостероїди як засоби, що пригнічують алергічні реакції негайного типу (50 %). Симптоматичні ЛЗ, що усувають прояви алергії та антигістамінні препарати також представлені на ринку в достатній кількості (33 % і 17 % відповідно).

Проведений аналіз асортименту ЛЗ, які застосовують для лікування АЗШ, зареєстрованих на фармацевтичному ринку України, показав, що обсяг ЛЗ протиалергічної дії закордонного виробництва переважає вітчизняні та, відповідно, становить 67 % проти 33 %.

Ліки природного походження, які проявляють протисвербіжну, протизапальну, бактерицидну, в'язучу, седативну дію у формі мазей, кремів, гелів, практично відсутні у даному переліку (за винятком "Ірикару", "Ілону"). Тому актуально є розробка фітопрепаратів місцевої дії, які здатні

покращити перебіг захворювання та дозволять зменшити алергічні прояви дії синтетичних препаратів [3, 4, 5, 7].

Зазначимо, що потреба у лікарських препаратах із рослинної сировини залишається дуже високою. Це пов'язано з низкою їх переваг, а саме: можливістю тривалого використання, м'якою терапевтичною дією, доступністю та нетоксичністю.

При лікуванні АЗШ використання досвіду народної медицини на практиці показує, що фітотерапія дозволяє значно зменшити обсяг медикаментозної терапії [1]. Важливою особливістю лікарських рослин є те, що вони швидше й активніше включаються в біохімічні процеси людського організму, ніж хімічні, чужі для організму синтетичні засоби. Широкий спектр дії фітопрепаратів пояснюється багатокомпонентністю складу БАР та одночасною присутністю сполук різної природи.

На другому етапі дослідження нами було проведено мета-аналіз спеціальної літератури (наукових першоджерел), з метою скринінгу лікарської рослинної сировини, яку застосову-

ють в лікуванні та профілактиці АЗШ. Логіко-структурний аналіз дозволив визначити характерні БАР, які входять до складу ЛРС та мають антиалергічну активність (табл. 2).

Таблиця 2. Хімічний склад лікарських рослин

№ за/п	Лікарські рослини		БАР									
	Українська назва	Латинська назва	Ефірні олії	Вуглеводи	Сапоніни	Дубильні реч.	Орг. к-ти	Хінони	Слизі	Флаваноїди	Вітамін С	Вітамін Е
1	Аір тростиновий	<i>Acorus calamus</i>										
2	Алое вера	<i>Aloe vera</i>										
3	Алтея лікарська	<i>Althaea officinalis</i>										
4	Аніс звичайний	<i>Pimpinella anisum</i>										
5	Барбарис звичайний	<i>Berberis vulgaris</i>										
6	Береза звичайна	<i>Betula alba</i>										
7	Валеріана лікарська	<i>Valeriana officinalis</i>										
8	Вероніка лікарська	<i>Veronica officinalis</i>										
9	Глід криваво-червоний	<i>Crataegus sanguinea</i>										
10	Горіх волоський	<i>Juglans regia</i>				д						
11	Гравілат міський	<i>Geum urbanum</i>										
12	Димяка лікарська	<i>Fumaria officinalis</i>										
13	Ефедра двоколоса	<i>Ephedra distachya</i>										
14	Золототисячник малий	<i>Centaurium erythraea</i>										
15	Конюшина лучна	<i>Trifolium pratense</i>										
16	Косарики	<i>Gladiolus imbricatus</i>										
17	Кріп запашний	<i>Anethum graveolens</i>										
18	Кропива жалка	<i>Urtica urens</i>										
19	Кульбаба лікарська	<i>Taraxacum officinale</i>										
20	Лопух справжній	<i>Arctium majus</i>										
21	Майоран садовий	<i>Majorana hortensis</i>										
22	Материнка звичайна	<i>Origanum vulgare</i>										
23	Меліса лікарська	<i>Melissa officinalis</i>										
24	Мильнянка лікарська	<i>Saponaria officinalis</i>										
25	Нагідки лікарські	<i>Calendula officinalis</i>										
26	Оман високий	<i>Inula helenium</i>										
27	Осика	<i>Populus tremula</i>										
28	Перстач прямостоячий	<i>Potentilla erecta</i>										
29	Ромашка аптечна	<i>Matricaria chamomilla</i>										
30	Фіалка триколірна	<i>Viola tricolor</i>										

Примітка: □ – відсутні; ■ – присутні.

Вивчивши хімічний склад деяких лікарських рослин, які найчастіше використовують при АЗШ, можна помітити, що в них переважають такі речовини, як флаваноїди, полісахариди, дубильні речовини, фенольні сполуки, органічні кислоти, а також вітаміни [17].

Флаваноїди потужні інгібітори вивільнення гістаміну із стимульованих антигеном базофілів

і опасистих клітин тканин [5], що має важливе значення в усуненні алергічної реакції організму, крім цього, флаваноїди мають антиоксидантну дію.

Дубильні речовини використовують при захворюваннях шкіри, таких, як кропивниця чи дерматити, що можуть виникнути при алергії. Ці речовини діють місцево, зменшують притік крові до

тканин, в результаті чого шкірний покрив стає «тугішим», ущільнюється і зменшується запальний процес. Також дубильні речовини разом з катехінами мають антиоксидантну активність. Таку дію проявляє екстракт оману високого, квіток липи та бузини, листя смородини, мильнянки лікарської, перстачу прямостоячого [11, 13].

Полісахариди підвищують стійкість організму до впливу багатьох алергенів. Досліджено протиалергічну дію глюкорибіну (полісахариду, виділеного з листя смородини) [12]. Встановлено, що багато БАР лікарських рослин мають здатність значно підвищувати природний механізм очищення організму від циркулюючих імунних комплексів. Так, пектиновий полісахарид, який міститься в коренях і кореневищі ласкавцю серпоподібного (*Bupleurum falcatum*), стимулює зв'язування макрофагами імунних комплексів глюкозооксидаза-антиглюкозооксидаза, що є важливим фактором в процесі гальмування алергічної реакції [7].

Хінони, окрім протизапальної, антибактеріальної, антиоксидантної властивостей, є ще і УФ-фільтром [8].

Відомо, що при лікуванні АЗШ застосовуються імуностимулятори. Серед природних лікарських речовин, які стимулюють неспецифічну резистентність організму, можна назвати рослинні поліфеноли та рослинні флавоноїдні глікозиди, які здатні пригнічувати активність ферменту ДНК-полімерази в клітинах, інфікованих вірусами герпесу 1- та 2-го типу та СНІД. Такі лікарські рослини, як ехінацея пурпурова (*Echinacea purpurea*), женьшень (*Panax ginseng*), родіола рожева (*Rhodiola rosea*), аралія маньчжурська (*Aralia manshurica*), елеутерокок колючий (*Eleutherococcus senticosus*), обліпіха звичайна (*Hippophaë rhamnoides*), солодець гладкий (*Glycyrrhiza glabra*), люцерна звичайна (*Medicago sativa*), левзея звичайна (*Leuzea carthamoides*), оман високий (*Inula helenium*), ялівець звичайний (*Juniperus communis*), цикорій звичайний (*Cichorium intybus*), перстач прямостоячий, (*Potentilla erecta*) та багато інших вважають природними імуномодуляторами [16].

Трава деревію збільшує кількість тромбоцитів у крові. Протиалергічна дія трави дозволяє з

успіхом застосовувати деревій при діатезах, екземі, кропивниці, бронхіальній астмі [13].

Протизапальну та репаративну дії мають такі рослини: вільха звичайна (*Alnus glutinosa*), ромашка аптечна (*Matricaria chamomilla*), солодець гладкий (*Glycyrrhiza glabra*), осика (*Populus tremula*). Встановлено, що лікувальна дія ромашки аптечної пов'язана, головним чином, з наявністю у рослині ефірної олії. Головна складова ефірної олії — хамазулен, який проявляє чітко виражену протиалергічну, протизапальну, місцево анестезувальну дії, а також посилює процеси репаративної регенерації [10].

Висновки. На підставі проведеного маркетингового дослідження виявлено, що фармацевтичний ринок України є малонасиченим відносно препаратів природного походження. Сегмент протиалергічних препаратів фармацевтичного ринку України в основному представлений продукцією зарубіжних виробників. Зазначене відкриває нові перспективи для вітчизняних виробників щодо можливостей розширення асортименту протиалергічних фітопрепаратів та їх лікарських форм.

Важливим джерелом екологічно чистої сировини лікарських рослинних препаратів є біомаса культивованих клітин. Особливо актуально це для рослин, що становлять практичну цінність, наприклад, продуцентів хімічних сполук з біологічною активністю. Для таких видів розмноження *in vitro* може сприяти збереженню їх природних популяцій. Значення методів культури *in vitro* в програмах зі збереження рослинних ресурсів та їх переваги порівняно з традиційними способами відзначені неодноразово. Як ЛРС для розробки та дослідження нового фітопрепарату, який проявляв би протиалергічну, протисвербіжну, протизапальну, тонізуючу дії, можна рекомендувати такі лікарські рослини: косарика черепитчаста (*Gladiolus imbricatus*), перстач прямостоячий (*Potentilla erecta*), оман високий (*Inula helenium*), мильнянка лікарська (*Saponaria officinalis*), димяка лікарська (*Fumaria officinalis*), береза бородавчаста (*Betula pendula*), нагідки лікарські (*Calendula officinalis*), фіалка триколірна (*Viola tricolor*), вероніка лікарська (*Veronica officinalis*).

Література

1. Болотная Л. А. Аллергическая и токсико-аллергическое осложнение в дерматокосметологической практике / Л. А. Болотная // Дерматология та венерология. – 2005. – № 2. – С. 11–17.
2. Йохансон Г. Всемирная организация аллергии: руководство по профилактике аллергии и аллергической астмы / Г. Йохансон // Аллергология и иммуноло-

гия. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 81–91.

3. Пухлик Б. М. Алергічні захворювання: навчальний посібник / Б. М. Пухлик. – Вінниця : НОВА КНИГА, 2004. – 240 с.

4. Яковлева Н. Ю. Ефективність і дія настоянки ехінацеї пурпурної та фламікару в комплексній терапії дітей з харчовою алергією : автореф. дис. на здобуття наук.

ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / Н. Ю. Яковлева. – К., 1998. – 18с.

5. Чекман І. С. Клініко-фармакологічні властивості протиалергічних препаратів / І. С. Чекман, О. В. Шумейко, О. В. Тяжка // Ліки. – 2004. – № 1–2. – С. 24–31.

6. Кабишев К. Э. Фитопрепараты в отечественной дерматологической практике / К. Э. Кабишев // Вестник Воронежского государственного университета. Серия : Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 1. – С. 189–204.

7. Куцык Р. В. Лекарственные растения и перспективы антиаллергической терапии (обзор литературы) / Р. В. Куцык, Б. М. Зузук, Л. М. Куровец // Провизор. – 1998. – № 8. – С. 28–32.

8. Представники роду *Juglans* як джерело одержання біологічно активних речовин / Б. Я. Литвин, Н. Є. Стадницька, Р. Т. Конечна, А. С. Крвавич // Вісник НУ «Львівська політехніка». Хімія, технологія речовин та їх застосування. – 2011. – № 700. – С.117–121.

9. Исследование воздействия эмолиента, снижающего потребность в кортикостероидах в большой группе детей в возрасте до 1 года, страдающих атопическим дерматитом / M. Josse, V. Mengeaud, V. Durosier [та ін.] // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2012. – № 7. – С. 53–55.

10. Решетняк Н. В. Експериментальне вивчення протизапальної та репаративної дії густого екстракту з кори

вільхи клейкої : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. фармац. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Н. В. Решетняк ; нац.. Фармац. ун-т. – Х. , 2009. – 19с.

11. Иванова В. Д. Дослідження антиоксидантних властивостей екстрактів з нетрадиційної рослинної сировини / В. Д. Иванова, Н. С. Каряка // Наукові праці НУХТ. – 2011. – №37. – С.89–96.

12. Яковлева Л. В. Вивчення антиалергічних властивостей та нешкідливості рослинного препарату «Мазь глюкокортибину» / Л. В. Яковлева, В. В. Чікіткіна, О. А. Рубан // Вісник фармації. – 2008. – № 2 (54). – С. 50–53.

13. Комендар В. І. Лікарські рослини Карпат / В. І. Комендар // Ужгород : Видавництво «Карпати», 1971 р.

14. Грибова Н. Ю. Антиоксидантная активность фенольных фракций экстрактов лекарственных растений / Н. Ю. Грибова, Е. И. Хижан, Т. А. Филиппенко [та ін.] // Вісник Донецького університету, Сер. А: Природничі науки. – 2008. – № 1. – С. 289 – 294.

15. Компендиум 2012 – лекарственные препараты / под ред. В. И. Коваленко, А. П. Викторова. – К. : Морион, 2012. – 2270 с.

16. Викторова А. П. Фитопрепараты : рациональный подход к медицинскому применению / А. П. Викторова // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 3. – С. 3 – 12.

17. Гродзінський А. М. Енциклопедичний довідник / А. М. Гродзінський. – К. : Голов. ред. УРЕ, 1990. – 544 с.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ АНТИАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

А. С. Крвавич, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петрина, А. М. Крычковская, В. П. Новиков

Национальный университет “Львовская политехника”

Резюме: в работе представлены результаты исследований ассортимента лекарственных препаратов противоаллергического действия. Установлено, что рынок указанных препаратов формируют в основном препараты иностранных производителей. Обнаружена целесообразность разработки нового фитопрепарата противоаллергического действия. Обобщены данные по лекарственным растениям, применяемых при лечении аллергических заболеваний кожи, биологически активных соединений и механизмов их действия.

Ключевые слова: противоаллергические препараты, маркетинговые исследования, фармацевтический рынок, лекарственное растительное сырье, химический состав.

RESEARCH PROSPECTS OF CREATION THE ANTIALLERGIC TRANSDERMAL PHARMACEUTICAL FORM FROM A MEDICAL PLANT MATERIAL

A. S. Krvavych, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina, A. M. Krychkovska, V. P. Novikov

National University “Lviv Polytechnic”

Summary: the paper presents the results of research range of medications with antiallergic action. We set that antiallergic drugs of foreign producers mainly form the market. It was detected the feasibility of developing a new phytodrugs with antiallergic action. Data on medicinal plants used in the treatment of allergic skin diseases, bioactive compounds and mechanisms of their action were summarized.

Key words: antiallergic drugs, marketing research, pharmaceutical market, medical plant material, chemical composition.