

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Рік заснування – 1993

ВІСНИК
ФАРМАЦІЇ



NEWS OF
PHARMACY



ВЕСТНИК
ФАРМАЦИИ

2019 – № 1 (97)

Харків
НФаУ

Головний редактор

Т. Г. Ярних, д-р фармац. наук, професор

Головний науковий консультант

А. А. Котвіцька, д-р фармац. наук, професор

Заступник головного редактора

Р. В. Сагайдак-Нікітюк, д-р фармац. наук, професор

Відповідальний секретар

Г. Б. Юр'єва, канд. фармац. наук, доцент

Редакційна колегія:

О. В. Атаман, д-р мед. наук, проф.; Л. О. Бобрицька, д-р фармац. наук, проф.;
Л. І. Вишневська, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Власов, д-р фармац. наук, проф.;
Є. В. Гладух, д-р фармац. наук, проф.; І. С. Гриценко, д-р хім. наук, проф.;
Д. І. Дмитрієвський, д-р фармац. наук, проф.; С. М. Дроговоз, д-р мед. наук, проф.;
І. І. Заморський, д-р фармац. наук, проф.; Т. В. Ільїна, д-р фармац. наук, проф.;
Л. Ю. Клименко, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Ковальов, д-р фармац. наук, проф.;
С. М. Коваленко, д-р фармац. наук, проф.; С. В. Колісник, д-р фармац. наук, проф.;
А. М. Комісаренко, д-р фармац. наук, проф.; Н. М. Кононенко, д-р мед. наук, проф.;
О. М. Кошовий, д-р фармац. наук, проф.; А. С. Немченко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. П. Половко, д-р фармац. наук, проф.; О. А. Рухмакова, д-р фармац. наук, доц.;
С. Г. Таран, д-р фармац. наук, проф.; В. М. Толочко, д-р фармац. наук, проф.;
Н. І. Філімонова, д-р мед. наук, проф.; О. С. Шпичак, д-р фармац. наук, проф.;
С. Ю. Штриголь, д-р мед. наук, проф.; В. П. Черних, д-р фармац. наук,
д-р хім. наук, проф., акад. НАН України (*науковий консультант*);
Raal Ain, PhD (м. Тарту, Естонія); Del Bubba Massimo, PhD (м. Флоренція, Італія);
Andrzej K. Gzella, д-р фармац. наук, проф. (м. Познань, Польща)

З 2002 року Chemical Abstracts Service здійснює відбір та розміщення електронних версій рефератів журналу "Вісник фармації" на своїй веб-сторінці: <http://www.cas.org> (код журналу: VFIAA2). Журнал "Вісник фармації" входить до реферативної бази даних Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського, Українського реферативного журналу "Джерело", ВИНІТИ РАН та індексується у наукометричних базах Index Copernicus та eLIBRARY.RU.

Рекомендовано ученою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 4 від 22.04.2019 р.)

Адреса для листування: 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет, редакція журналу "Вісник фармації", тел./факс (0572) 68-09-60.
E-mail: newspharm-journal@nuph.edu.ua, press@nuph.edu.ua. Сайт журналу: <http://nphj.nuph.edu.ua>

Наказ ректора Національного фармацевтичного університету № 143 від 28.03.2019 р. «Про створення наукового електронного видання»

Підписано до друку 22.05.2019 р. Формат 60x84 1/8.

Редактори О. Ю. Гурко, А. Л. Краснікова; комп'ютерна верстка О. О. Воробйов.

ISSN 2415-8844 (Online)



Шановні колеги!

Фармацевтичний сектор галузі охорони здоров'я сьогодні представлений потужним науковим та кадровим потенціалом, конкурентоспроможним виробництвом, розвинутою мережею аптечних закладів, професійним інформаційним полем, активними громадськими організаціями, контрольно-аналітичною службою, діяльність яких спрямована на розбудову та удосконалення сучасної вітчизняної фармації, визнаної світом.

Фармація є однією з найважливіших складових системи охорони здоров'я, від якої залежить розвиток гармонійного суспільства та держави, досягнення галузі в цілому, збереження добробуту та здоров'я нації. Відданість благородній справі, фаховий досвід, високий професіоналізм та глибокі знання фармацевтичних працівників відзначені й на державному рівні.

Указом Президента України у 1999 році було засновано професійне свято – День фармацевтичного працівника, 20-річний ювілей якого ми святкуватимемо у 2019 році. Це свято об'єднує усіх, хто служить державі та людям. Суспільство покладає на нас особливо відповідальні завдання, очікує компетентності, ініціативи і творчого підходу до справи. Кожен із нас на своєму робочому місці допомагає людям самовідданою працею.

Національний фармацевтичний університет впродовж десятиліть є ініціатором та організатором проведення масштабних фармацевтичних форумів, зустрічей, конференцій міжнародного рівня. НФаУ став Alma Mater для багатьох поколінь провізорів та фармацевтів і на ділі реально довів, що є найавторитетнішим закладом вищої освіти фармацевтичного профілю, адже він такий єдиний в Україні, має висококваліфікований кадровий потенціал і потужну матеріальну базу, завжди був і залишається осередком гідної фармацевтичної освіти.

Тому сьогодні, готуючись до проведення урочистостей з нагоди нашого професійного свята – Дня фармацевтичного працівника України, запрошую всіх вас, шановні колеги, долучитися до цієї святкової події. Будемо надзвичайно раді вітати вас на Слобожанщині у славетному місті Харкові – фармацевтичній столиці нашої країни. Завдяки вашій копткій та відданій праці ми вже багато чого досягли, але прагнемо до удосконалення і не зупиняємось на досягнутому. Розвиток усіх секторів фармацевтичної галузі України, дотримання високих стандартів якості, розкриття професійного потенціалу сприятимуть удосконаленню якості надання професійних послуг.

Упевнена, що саме спільними зусиллями ми і в подальшому сприятимемо розвитку та ефективній розбудові фармацевтичного сектора і нашої держави!

*З повагою,
голова організаційного комітету
ректор Національного фармацевтичного
університету*

Алла Анатоліївна Котвіцька



Організаційний комітет запрошує вас взяти участь в урочистостях та роботі науково-практичної конференції за міжнародною участю «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», присвячених **20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України** (посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.), що відбудуться **20 вересня 2019 року** у м. Харкові на базі Національного фармацевтичного університету.

Метою конференції є підведення підсумків, обговорення реалій та формування векторів і перспектив розвитку фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я.

Організатори конференції: Міністерство охорони здоров'я України, Міністерство освіти і науки України, Харківська обласна державна адміністрація, Харківська обласна рада, Харківська міська рада, ГО «Харківська обласна асоціація фармацевтичних працівників», Національний фармацевтичний університет.

Більш детальну інформацію щодо участі у конференції ви можете отримати на сайті Національного фармацевтичного університету: <http://nuph.edu.ua/nauka/>.

Оргкомітет конференції:

61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53, Національний фармацевтичний університет.

Відповідальний секретар оргкомітету: Кононенко Надія Миколаївна.

Тел.: +38(057) 706-30-71, 706-30-66

E-mail: pharm20jubilee@nuph.edu.ua

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

UDC 615.454.1: 615.262.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.2240>

I. M. Grubnik, Ye. V. Gladukh, N. Yu. Bevz, V. V. Grinenko

National University of Pharmacy, Ukraine

Development of quality control methods of active ingredients of the gel with the venotonic action

Aim. To develop quality control methods of biologically active substances of liquid extracts from *Aesculus hippocastanum* seeds and *Delphinium elatum* roots, which are the main components of the new dosage form in the form of the gel with the venotonic action.

Materials and methods. Identification of the main biologically active substances of plant extracts was carried out by chemical reactions and thin layer chromatography in the solvent system of chloroform – glacial acetic acid – methanol – water (15 : 8 : 3 : 2) using standard samples of escin and allantoin as reference samples. Detection of chromatograms was performed by treating with phosphotungstic acid solution. The quantitative determination was carried out by absorption spectrophotometry in the visible range. Calculation of the quantitative content was performed by the standard method.

Results and discussion. By chemical reactions biologically active substances of polyphenolic structure were found in the gel studied. The presence of escin and allantoin in the gel composition was confirmed by the method of thin layer chromatography compared to standard samples. The quantitative determination of the amount of triterpene saponins calculated with reference to escin was performed by spectrophotometry in the visible range, and it was from 32 mg to 42 mg in the gel.

Conclusions. The results obtained when performing chemical reactions, the method of thin-layer chromatography and the quantitative determination by absorption spectrophotometry allow recommending the dosage form studied for standardization by the amount of triterpene saponins calculated with reference to escin.

Key words: gel; liquid extract from *Aesculus hippocastanum* seeds; liquid extract from *Delphinium elatum* roots; quality control methods

I. M. Грубник, Є. В. Гладух, Н. Ю. Бевз, В. В. Гриненко

Національний фармацевтичний університет, Україна

Розробка методик контролю якості діючих інгредієнтів гелю венотонізуючої дії

Мета роботи. Розробка методик контролю якості біологічно активних речовин рідких екстрактів насіння гіркокаштану і коренів живокосту – основних складових нової лікарської форми у вигляді гелю венотонізуючої дії.

Матеріали та методи. Ідентифікацію основних біологічно активних речовин рослинних екстрактів проводили хімічними реакціями і методом тонкошарової хроматографії в системі розчинників хлороформ – оцтова кислота льодяна – метанол – вода (15 : 8 : 3 : 2), використовуючи як зразки порівняння СЗ есцину і СЗ алантоїну. Детектування хроматограм здійснювали обробкою розчином фосфорновольфрамової кислоти. Кількісне визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії у видимій ділянці. Розрахунок кількісного вмісту проводили методом стандарту.

Результати та їх обговорення. Хімічними реакціями виявлено у досліджуваному гелі біологічно активні сполуки поліфенольної будови. Методом тонкошарової хроматографії у порівнянні зі стандартними зразками підтверджено у складі гелю наявність есцину і алантоїну. Кількісне визначення суми тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин проводили методом спектрофотометрії у видимій ділянці, яка складає у гелі від 32 мг до 42 мг.

Висновки. Результати, отримані при виконанні хімічних реакцій, методу тонкошарової хроматографії та кількісного визначення методом абсорбційної спектрофотометрії, дозволяють рекомендувати стандартизацію досліджуваної лікарської форми за сумою тритерпенових сапонінів у перерахунку на есцин.

Ключові слова: гель; рідкий екстракт насіння гіркокаштану звичайного; рідкий екстракт кореневищ з коренями живокосту лікарського; методики контролю якості

И. М. Грубник, Е. В. Гладох, Н. Ю. Бевз, В. В. Гриненко
Национальный фармацевтический университет, Украина

Разработка методик контроля качества действующих ингредиентов геля венотонизирующего действия

Цель работы. Разработка методик контроля качества биологически активных веществ жидких экстрактов семян каштана конского обыкновенного и корней окопника – основных составляющих новой лекарственной формы в виде геля венотонизирующего действия.

Материалы и методы. Идентификацию основных биологически активных веществ растительных экстрактов проводили химическими реакциями и методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей хлороформ – кислота уксусная ледяная – метанол – вода (15 : 8 : 3 : 2), используя в качестве образцов сравнения СЗ эсцина и СЗ аллантаина. Детектирование хроматограмм осуществляли после обработки раствором фосфорновольфрамовой кислоты. Количественное определение проводили методом абсорбционной спектрофотометрии в видимой области. Расчет количественного содержания проводили методом стандарта.

Результаты и их обсуждение. Химическими реакциями в исследуемом геле обнаружены биологически активные соединения полифенольного строения. Методом тонкослойной хроматографии в сравнении со стандартными образцами доказано наличие эсцина и аллантаина в составе геля. Количественное определение суммы тритерпеновых сапонинов в пересчете на эсцин проводили методом спектрофотометрии в видимой области, а их количество в геле должно быть от 32 мг до 42 мг.

Выводы. Результаты, полученные при выполнении химических реакций, метода тонкослойной хроматографии и количественного определения методом абсорбционной спектрофотометрии позволяют рекомендовать стандартизировать исследуемую лекарственную форму по сумме тритерпеновых сапонинов в пересчете на эсцин.

Ключевые слова: гель; жидкий экстракт семян каштана конского обыкновенного; жидкий экстракт корневищ с корнями окопника лекарственного; методики контроля качества

Introduction. To date, drugs for external use are becoming more widespread. Among them a particular place is occupied by soft dosage forms such as gels, ointments, creams and others. A special attention among soft dosage forms should be given to gels that have high rheological properties, the penetrating ability and ease of use.

It should be noted that the composition of gels includes both chemical substances and medicinal herbal products as active pharmaceutical ingredients.

At the Department of Industrial Drugs Technology of the National University of Pharmacy a new dosage form in the form of a gel with the marked anti-inflammatory, membrane-stabilizing and antithrombotic activity has been developed [1]. The pharmacological effect of the dosage form proposed is achieved due to the presence of two plant extracts – a liquid extract from *Aesculus hippocastanum* seeds and a liquid extract from *Delphinium elatum* roots.

For the further use of the dosage form in medical practice the prerequisite is to develop methods for quality control of biologically active substances that are part of the gel. From the literature [2, 3] it is known that *Symphytum officinale* L. contains a complex of compounds, among them, mainly, the urea derivative – allantoin, alkaloids of the pyrolysidine series, polyphenols and polysaccharides. *Aesculus hippocastanum* L. contains a mixture of triterpenic saponins with the general name of escin, hydroxycumarins, flavonoids, allantoin, amino acids [4]. Escin is used in chronic and venous insufficiency of varicose and post-traumatic genesis and diseases associated with the functional impairment of the blood supply. Allantoin, in turn, has an effect on the skin regeneration repair [1].

Materials and methods. The experimental batch of “Zhivitan” gel, the liquid extract from *Aesculus hippocastanum* seeds, the liquid extract from *Delphinium ela-*

tum roots, excipients of the gel, allantoin RS (ISP (Switzerland) GmbH, p.14200043484, 99), and escin RS (batch 661115, manufacturer of JSC “Halychpharm”), phosphatotungstic acid (batch 20 of 04.2018, manufacturer Belarus) were used in the work.

Reagents meeting the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine [5], measuring glassware of class A, an “Asus” analytical balance (Poland), an Evolution 60s spectrophotometer (USA) were also applied.

Quality control methods were previously developed on model mixtures for which the extracts studied and gel excipients were used.

To identify the biologically active substances (BAS) of plant extracts in the gel composition some chemical reactions and thin layer chromatography were used.

Method of BAS determination by chemical reactions. Shake 1.0 g of the gel with 70 % ethyl alcohol when heating on a water bath, then cool and dilute the solution to the volume of 25.0 ml with the same solvent. Filter the resulting solution and use the filtrate to carry out chemical reactions.

Reaction on tannins: to 1 ml of the aqueous extract of the gel studied add iron chloride (III); a green color of the solution is observed, and gradually a green precipitate forms.

Reactions on substances of the flavonoid structure:

- to 1 ml of the alcohol extract from the gel studied add 2-3 drops of potassium hydroxide alcoholic solution; gradually a yellow color forms;
- to 1 ml of the alcohol extract from the gel studied add 2-3 drops of the concentrated hydrochloric acid and metallic magnesium powder; gradually a pink color forms.

Method of BAS determination by thin-layer chromatography. Use chromatographic plates “Silica gel 60” (Merk Company No. 1.05553).

Test solution. Shake 1.0 g of the gel with 70 % ethyl alcohol when heating on a water bath, cool and dilute the solution to the volume of 25.0 ml with the same solvent. Filter the resulting solution.

Reference solution A. Dissolve 0.01 g of escin *RS* previously dried to constant weight at a temperature of 100-105 °C in 70 % alcohol while heating on a water bath, cool and dilute the solution to the volume of 10.0 ml with the same solvent.

Reference solution B. Dissolve 0.01 g of allantoin *RS* in the mixture of methanol and water (1 : 1) and dilute the solution to the volume of 10.0 ml with the same mixture of solvents.

On the start line of the chromatographic plate apply 1 cm strips of 10 µl of the test solution and 10 µl (10 µg) of the reference solution. Dry the plate in air and place in a chamber with a mixture of solvents: chloroform – glacial acetic acid – methanol – water (15 : 8 : 3 : 2). When the solvent front is 14 cm from the start line, remove the plate from the chamber, dry in air for 15 min and spray with the solution of 100 g/l of phosphatungstic acid in 96 % alcohol. Keep the plate in a drying chamber at the temperature of 120 °C for 5 min and examine in daylight. Treat chromatograms with iodine vapors and examine again in daylight.

On the chromatogram of the test solution the main spots similar by color should be detected at the level of spots on the chromatogram of reference solutions A and B. On the chromatogram of the test solution the additional spots are allowed (Scheme).

The quantitative assessment of BAS extracts was carried out by determination of the quantitative content of saponins calculated with reference to escin by the method of absorption spectrophotometry in ultraviolet and visible spectrum ranges by the following method.

Test solution. Place approximately 10.00 g of the gel in a 100 ml separating funnel containing 10 ml of 0.1 M solution of hydrochloric acid, add 1 g of sodium chloride, 20 ml of ether, shake vigorously for 5 min and leave to complete separation of the layers. Combine the lower aqueous layer with the previous one, add 30 ml of the mixture of chloroform – 96 % alcohol (5 : 2), stir vigorously for 2 min, and leave until complete settling of layers. Then place a gentle chloroform layer in a 250 ml conical flask with a sieve. Repeat the extraction twice with the same mixture of solvents in portions of 20 ml and 10 ml, adding them to the previous extract. Evaporate the chloroform-alcohol extracts to a dry residue under vacuum on a water bath at the temperature of 50 °C. Dissolve the dry residue when heating on a water bath

in 25 ml of 96 % alcohol. Transfer the solution to a 50.0 ml volumetric flask. Rinse the flask with the dry residue by two 10 ml portions of 96 % alcohol and add them to the solution of the dry residue, dilute the solution to the volume of 50.0 ml with 96% alcohol and mix. To 2.0 ml of the resulting solution carefully add 8.0 ml of the concentrated sulfuric acid and mix.

Reference solution. Dissolve 0.0300 g of escin *RS* previously dried to constant weight at a temperature of 100-105 °C in 50 ml of 96 % alcohol when heating on a water bath, cool, dilute the solution to the volume of 100.0 ml with 96 % alcohol and mix. The shelf life of the solution is 1 month when stored in a cool place in a well-sealed container. To 2.0 ml of the solution obtained carefully add 8.0 ml of the concentrated sulfuric acid dropwise and mix.

In 30 min the optical density of the test solution and the reference solution was measured on an Evolution 60S spectrophotometer (USA) at a wavelength of 405 nm in a cell with the layer thickness of 10 mm. As a compensation solution the mixture of 2.0 ml of 96 % alcohol and 8.0 ml of the concentrated sulfate acid was used.

The content of saponins (x) in the gel, mg, calculated with reference to escin was calculated by the formula:

$$x = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 2 \cdot 1000 \cdot P}{A_0 \cdot m_1 \cdot 2 \cdot 10 \cdot 100 \cdot 100}$$

where: A_1 – is the optical density of the test solution; A_2 – is the optical density of the reference solution; m_1 – is the sample weight of the gel, g; m_0 – is the sample weight of escin *RS*, g; P – is the content of escin in escin *RS*, %.

The content of the amount of saponins in the gel should be from 32 mg to 42 mg calculated with reference to escin.

Results and discussion. The extract of *Delphinium elatum* contains more allantoin, while the extract of *Aesculus hippocastanum* has escin, therefore, it is advisable to standardize the “Zhivitan” gel studied exactly by these BAS [2-4].

To identify BAS of the extracts *Delphinium elatum* and *Aesculus hippocastanum* in the gel studied the chemical reactions were carried out. Due to these reactions it was proven that the dosage form contained compounds of the phenol structure.

The presence of saponins with the triterpene structure was confirmed by thin-layer chromatography. Plates with a silica gel “Silica gel 60” were used as a stationary phase, as a mobile phase such system of solvents as chloroform – ice acetic acid – methanol – water (15 : 8 : 3 : 2) was applied. Plates were viewed in daylight after treating with phosphatungstic acid solution and heating at 120°C. A spot was observed on the chromatogram of the alcohol extract studied from the gel (a pale violet coloration) at the level of the spot on the chromatogram with the escin solution corresponding to the color with R_f of about 0.53. After treating the chromatogram with iodine vapors a spot was observed on the test solution at the level of the spot on the chromatogram with the solution of allantoin corresponding to the color with R_f of about 0.62.

The top part of the plate		
Escin: a pale violet zone	Allantoin: a yellow zone	a yellow zone a pale violet zone a grayish-yellow zone a grayish-yellow zone
Reference solution A	Reference solution B	Test solution

Scheme

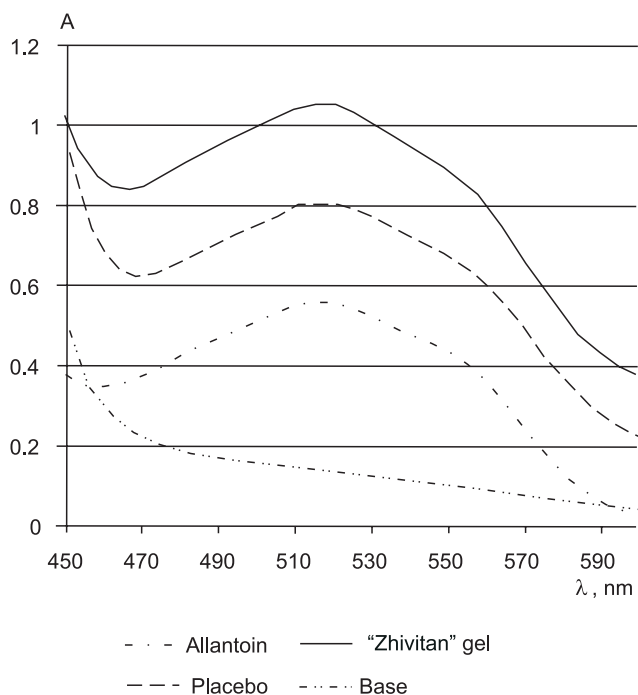


Fig. 1. Absorption spectra of 1 – the dosage form studied; 2 – placebo; 3 – 0.0008 % solution of allantoin; 4 – the base after the reaction of formation of phenylhydrazone of glyoxalic acid

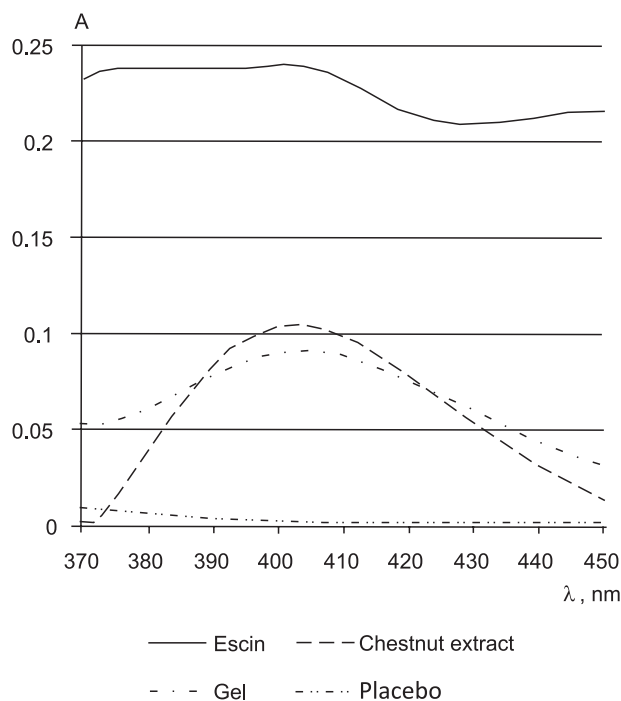


Fig. 2. Absorption spectra after reaction with the concentrated sulfuric acid: 1 – escin; 2 – gel extract; 3 – chestnut extract; 4 – placebo

It was decided to standardize the gel by the quantitative content of allantoin containing both in the extract of *Delphinium elatum* rhizomes with roots and the extract from *Aesculus hippocastanum* seeds. For the quantitative determination of allantoin in plant products the method of absorption spectrophotometry in the visible range is used, it is based on alkaline hydrolysis of allantoin to allantoic acid. Further oxidation of the reaction mixture and addition of the phenylhydrazine solution results in a red coloration of glyoxalic acid phenylhydrazone with the absorption maximum at 518 nm [6]. When using this method for the quantitative determination of “Zhivitan” gel under study it was found that the reaction occurred, and the resulting colored product had the absorption maxi-

um at the wavelength of 518 nm. It has been determined that the extract of *Aesculus hippocastanum* prevented the quantitative determination, after addition of the same reagents it formed a colored product at the same wavelength of 518 nm, probably due to the presence of allantoin. The base of the gel is polyethylene oxide; therefore, its components also form coloration in these conditions (Fig. 1).

Thus, in this case, the method is not specific.

A more successful attempt was made to standardize the dosage form studied by the quantitative content of saponins calculated with reference to escin. The literature describes the methods for the quantitative determination of escin in *Aesculus hippocastanum* L. extracts

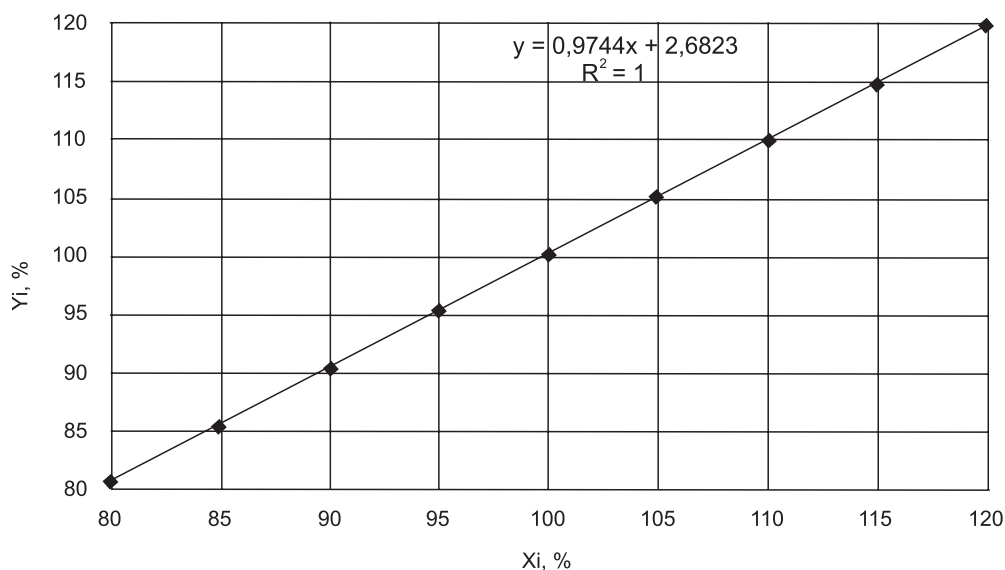


Fig. 3. The graph of the linear dependence of the optical density on the concentration of the amount of saponins in normalized coordinates

Table

Parameters		Value	Criterion 1	Criterion 2	Conclusion
Precision	ΔZ	1.02	≤ 1.60		
Accuracy	$ Z_m - 100 $	0.16	≤ 0.51		Maintained by the first criterion

by liquid chromatography [7, 8]. For this purpose a well-known method for the spectrophotometric quantitative determination of triterpene saponins in the *Aesculus hippocastanum* extract in the visible range was used [9]. According to the method proposed to determine the quantitative content of the amount of saponins first lipophilic substances were removed from the extract studied and complexes of saponins with sterols were destroyed by treating with the ester in the acidic medium. It was found that under the action of acid, except destruction of saponin complexes, the precipitation of the base and its extraction into the ethereal layer occurred. Subsequently, saponins were extracted from the aqueous layer with a mixture of alcohol and chloroform (2 : 5). The chloroform-alcohol extraction was evaporated to a dry residue under vacuum on a water bath at the temperature of 50°C. The dry residue was dissolved in ethyl alcohol, the concentrated sulfuric acid was slowly added dropwise, and in 30 min the absorption spectra of the resulting solutions in the range from 300 nm to 450 nm were recorded (Fig. 2).

In the case of studying the absorption spectrum of escin after the reaction with sulfuric acid it was found that there were two absorption peaks at the wavelengths of 320 nm and 380 nm the shoulder in the range of 392-405 nm (Fig. 3).

In the case of the reaction with the chestnut extract used for the manufacture of the experimental batch of "Zhivitan" gel and the extract from the dosage form the absorption spectra were characterized by the presence of maxima at the wavelength of 405 nm. The placebo practically did not affect the absorption of the solutions studied since the background absorption effect was 0.95 %, it was $\leq \Delta_{As}$ 1.60 %.

According to the results obtained in the study of the linearity of the method it was found that in the range of the method application selected there was a directly proportional relationship between the concentration of the amount of saponins in the sample and the optical density (Fig. 3).

A high correlation coefficient ($0.9996 > 0.9981$) indicates the linearity of the method within the entire range of concentrations of 80-120 %. To check the range of application of the method (accuracy and precision) the amount of saponins in the gel calculated with reference to escin (in the range of 80-120 % of the nominal concentration) was determined (Table).

The experimental results of determining the precision of the method are characterized by the tolerance spread of values in relation to the mean and relatively low standard deviation over the entire range of the concentrations under study.

Conclusions and prospects for further research

1. The methods of identification and the quantitative determination of medicinal plant products in the gel dosage form have been developed.

2. Identification of the biologically active substances of the liquid extract from *Aesculus hippocastanum* seeds and the liquid extract from *Delphinium elatum* roots has been proposed to perform by chemical reactions and thin layer chromatography.

3. The quantitative assessment of biologically active substances of gel has been proposed to perform using the method of absorption spectrophotometry by the amount of triterpene saponins calculated with reference to escin.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

- Гонтова, Т. М. Амінокислотний склад густих екстрактів з трави та коренів живокосту шорсткого / Т. М. Гонтова // Актуальні питання фарм. і мед. науки та практики. – 2013. – № 2 (12). – С. 4–6.
- Державна фармакопея України : в 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.
- Рыбаченко, А. И. Хромато-спектрофотометрическое определение сапонина эсцина в аэрозольном препарате / А. И. Рыбаченко, А. Г. Башура // Тезисы IV съезда фармацевтов. – Казань, 1986. – 321 с.
- Ткачева, О. В. Исследование репаративной активности нового комбинированного фитогеля «Живитан»® / О. В. Ткачева, Л. В. Яковлева, И. М. Грубник // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2. – С. 66–69.
- Determination of four major saponins in skin and endosperm of seeds of horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) using high performance liquid chromatography with positive confirmation by thin layer chromatography / Z. H. M. Abudayeh, K. M. Al Azzam, A. Naddar et al. // Adv. Pharm. Bull. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 587–591. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.079>
- Neagu, E. Phytochemical study of some *Symphytum officinale* extracts concentrated by membranous procedures / E. Neagu, G. Paun, L. G. Radu // U. P. B. Sci. Bull., Series B. – 2011. – Vol. 73, № 3. – P. 65–74.
- New HPLC method for quality control of β -escin in *Aesculus hippocastanum* L. hydroalcoholic extract / P. A. De Almeida, M. C. Alves, H. C. Polonini et al. // Lat. Am. J. Pharm. – 2013. – Vol. 32, № 7. – P. 1082–1087.
- Optimization of extraction process of escin from dried seeds of *Aesculus hippocastanum* L. by Derringer's desirability function / Z. Vujic, D. Novovic, I. Ascis, D. Antic // J. of Animal&Plant Sci. – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 2514–2521.
- Is comfrey root more than toxic pyrrolizidine alkaloids? Salvanolic acids among antioxidant polyphenols in comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots / A. Trifan, E. W. Opitz, R. Josuran et al. // Food and Chem. Toxicol. – 2018. – Vol. 112. – P. 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.051>

REFERENCES

1. Hontova, T. M. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevychnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2 (12), 4–6.
2. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. (2015). DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 2–e vyd., Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», T.1, 1128.
3. Rybachenko, A. Y., Bashura, A. H. (1986). *Khromato-spektrofotometrycheskoe opredelenye saponyna estsyna v aerosolnom preparate*. Kazan, 321.
4. Tkacheva, O. V., Yakovleva, L. V., Grubnyk Y. M. (2013). *Razrabotka y rehystratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2, 66–69.
5. Abudayeh, Z. H. M., Al Azzam, K. M., Naddaf, A., Karpiuk, U. V., & Kislichenko, V. S. (2015). Determination of Four Major Saponins in Skin and Endosperm of Seeds of Horse Chestnut (*Aesculus Hippocastanum* L.) Using High Performance Liquid Chromatography with Positive Confirmation by Thin Layer Chromatography. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5 (4), 587–591. <https://doi.org/10.15171/apb.2015.079>
6. Neagu, E., Paun, G., Radu L. G. (2011). Phytochemical study of some *Symphytum officinale* extracts concentrated by membranous procedures. *Sci. Bull., Series B.*, 73 (3), 65–74.
7. De Almeida, P. A., Alves, M. C., Polonini H. C., ... Dutra L. S. (2013). New HPLC method for quality control of β -escin in *Aesculus hippocastanum* L. hydroalcoholic extract. *Lat. Am. J. Pharm.*, 32 (7), 1082–1087.
8. Vujic, Z., Novovic, D., Ascis, I. (2013). Antic Optimization of extraction process of escin from dried seeds of *Aesculus hippocastanum* L. by Derringer's desirability function. *Journal of Animal&Plant Sciences*, 17 (1), 2514–2521.
9. Trifan, A., Opitz, S. E. W., Josuran, R., Grubelnik, A., Esslinger, N., Peter, S., ... Wolfram, E. (2018). Is comfrey root more than toxic pyrrolizidine alkaloids? Salvianolic acids among antioxidant polyphenols in comfrey (*Symphytum officinale* L.) roots. *Food and Chemical Toxicology*, 112, 178–187. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.051>

Information about authors:

Grubnik I. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy.

E-mail: igor4761178@gmail.com

Gladukh Ye. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Industrial Pharmacy, National University of Pharmacy. E-mail: glad_e@i.ua

Bevz N. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: nata.bevz.60@gmail.com

Grinenko V. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: grynenko77@gmail.com

Відомості про авторів:

Грубник І. М., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: igor4761178@gmail.com

Гладух Є. В., д-р фармацевт. наук, професор, завідувач кафедри промислової фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: glad_e@i.ua

Бевз Н. Ю., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com

Гриненко В. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: grynenko77@gmail.com

Сведения об авторах:

Грубник И. М., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: igor4761178@gmail.com

Гладух Е. В., д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой промышленной фармации, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: glad_e@i.ua

Бевз Н. Ю., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com

Гриненко В. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: grynenko77@gmail.com

Надійшла до редакції 29.10.2018 р.

N. V. Popova¹, V. I. Litvinenko², O. V. Kaidanska¹, M. M. Boyko³, D. O. Alferova¹

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² State Scientific Center of Medicines, Ukraine

³ Belgorod National Research University, Russia

The analysis of serotonin derivatives from safflower seeds

Safflower, or American saffron, or wild saffron, or thistle (*Carthamus tinctorius* L.) is found both in the wild form as a weed and in the cultivated form. About 200 chemical components have been isolated from various organs of safflower, including coumarins, flavonoids, steroids, glycosides, pigments and fatty oils. To date, safflower is used as a dietary supplement with the antidiabetic, antihypertensive, antioxidant, anti-inflammatory, reparative and other types of activity. Taking into account the above-mentioned properties of the plant further pharmacognostic studies of safflower is relevant.

Aim. To analyze serotonin derivatives in domestic varieties of safflower.

Materials and methods. For the preliminary analysis of serotonin derivatives in the alcoholic extract from safflower seeds the paper and thin layer chromatographies (TLC and PC) were used. For further studies of the chemical composition of the alcoholic extract obtained the high-performance liquid chromatography reversed-phase, UV- and mass-spectroscopy were used.

Results and discussion. Using the preliminary chromatographic analysis (TLC and PC) of the safflower seed extracts two substances with an indole heterocycle were identified. On the chromatogram of the HPLC method two dominant substances were detected, for which the UV- and mass-spectra were determined. These compounds were identified as N-feruloylserotonin and N-cumaroylserotonin.

Conclusions. For the first time serotonin derivatives have been identified from seeds of domestic varieties of safflower.

Key words: safflower; N-feruloylserotonin; N-cumaroylserotonin

Н. В. Попова¹, В. І. Литвиненко², О. В. Кайданська¹, М. М. Бойко³, Д. О. Алферова¹

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² ДП «Державний науковий центр лікарських засобів», Україна

³ Белгородський державний національний дослідницький університет, Росія

Аналіз похідних серотоніну в насінні сафлору красильного

Сафлор красильний або американський шафран, або дикий шафран, або красильний чортополох (*Carthamus tinctorius* L.) зустрічається як у дикому вигляді як бур'ян, так і культивується. З різних органів сафлору красильного виділено близько 200 хімічних компонентів, серед яких кумарини, флавоноїди, стероїди, глікозиди, пігменти та жирні олії. На теперішній час сафлор красильний використовується в якості дієтичних добавок з антидіабетичною, антигіпертензивною, антиоксидантною, протизапальною, репаративною та іншими видами активності. З огляду на вищевказані властивості рослини подальші фармакогностичні дослідження сафлору красильного є актуальними.

Метою даної роботи був аналіз похідних серотоніну в спиртовому екстракті з насіння сафлору красильного.

Матеріали та методи. Для попереднього аналізу похідних серотоніну в спиртовому екстракті з насіння сафлору красильного використовували хроматографію на папері та хроматографію в тонкому шарі сорбенту. Для подальшого вивчення хімічного складу отриманого екстракту використовували метод високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, УФ- та мас-спектроскопію

Результати та їх обговорення. За допомогою попереднього хроматографічного аналізу (ТШХ та ПХ) екстрактів насіння сафлору красильного вдалося ідентифікувати дві речовини з індольним гетероциклом. На хроматограмі методу ВЕРХ були виявлені дві домінуючі речовини, для яких були встановлені УФ- та мас-спектри. Дані сполуки були ідентифіковані як N-феруоїлсеротонін та N-кумароїлсеротонін.

Висновки. Вперше ідентифіковані похідні серотоніну у вітчизняних сортах насіння сафлору красильного.

Ключові слова: сафлор красильний; N-феруоїлсеротонін; N-кумароїлсеротонін

Н. В. Попова¹, В. И. Литвиненко², О. В. Кайданская¹, Н. Н. Бойко³, Д. А. Алферова¹

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина

² ГП «Государственный научный центр лекарственных средств», Украина

³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия

Анализ производных серотонина в семенах сафлора красильного

Сафлор красильный или американский шафран, или дикий шафран, или красильный чертополох (*Carthamus tinctorius* L.) встречается как в диком виде как сорняк, так и культивируется. Из различных частей сафлора красильного выделено около 200 химических компонентов, среди которых кумарини, флавоноиды, стероиды, гликозиды, пигменты и жирные масла. На сегодняшний день сафлор красильный используется в качестве диетических добавок с антидиабетической, антигипертензивной, антиоксидантной, противовоспалительной, репаративной и другими видами активности. Учитывая вышеуказанные свойства растения, дальнейшие фармакогностические исследования сафлора красильного являются актуальными.

Целью данной работы был анализ производных серотонина в спиртовом экстракте из семян сафлора красильного.

Матеріали і методи. Для попереднього аналізу производних серотоніну в спиртовому екстракті із насіння сафлора красильного використовували хроматографію на бумазі і хроматографію в тонкому шарі сорбента. Для подальшого вивчення хімічного складу отриманого екстракту використовували метод високоефективної рідинної хроматографії з оберненою фазою, УФ- і мас-спектроскопією.

Результати і їх обговорення. С допомогою попереднього хроматографічного аналізу (ТСХ і БХ) екстрактів насіння сафлора красильного вдалося ідентифікувати два речовини з індольним гетероциклом. На хроматограмі методу ВЕЖХ було виявлено два домінуючі речовини, для яких були встановлені УФ- і мас-спектри. Дані сполучення були ідентифіковані як N-феруілсеротонін і N-кумарілсеротонін.

Висновки. Вперше ідентифіковані производні серотоніну в вітчизняних сортах насіння сафлора красильного.

Ключові слова: сафлор красильний; N-феруілсеротонін; N-кумарілсеротонін

Introduction. Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) is an annual or biennial plant from the family *Asteraceae*. Plants are to 150 cm tall. It is an oil-bearing crop well-known in the world and Ukraine. A number of scientific and selection organizations of Ukraine are engaged in creation of varieties of this culture [1, 2]. The plant attracts the attention due to the interesting composition of fatty oils of seeds, in which the share of linolenic acid accounts more than 70 %, as well as the flavonoid composition of flowers [1, 3].

Such class of compounds from seeds of safflower as serotonin derivatives (Fig. 1), which have a number of biological activities – from high antioxidant to analgesic and others, is also of interest [4, 5].

The aim of the work was to analyze serotonin derivatives in domestic varieties of safflower.

Materials and methods. The seeds of safflower were used for the analysis. The safflower was grown at the Botanical Garden of the National University of Pharmacy (NUPh). It was dried and standardized according to the requirements of GACP [6].

The seeds of safflower were ground to a particle size of 0.5-1 mm, the exact weight of the raw material was collected, and the extraction was performed. It was initially treated with n-hexane, then the extraction was performed with 70 % alcohol (1 : 30). The extract obtained was used both for the preliminary chromatographic analysis and for chromatography-mass spectrometry.

For the preliminary analysis of serotonin derivatives the paper chromatography (Filtrak No. 11) and the thin-layer chromatography (Sorbfil, Merck plates) were used in the following solvent systems: hexane – acetone (8 : 2); butanol – acetic acid – water (4 : 1 : 2); 15 % acetic acid [7].

To detect the desired compounds the chromatograms were treated with reagents that were specific to the indole

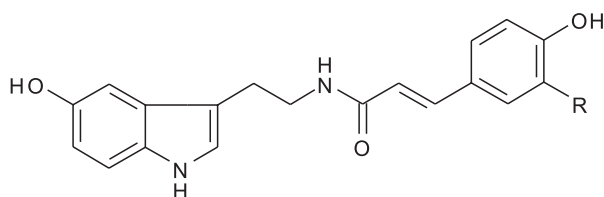


Fig. 1. The structural formulas of serotonin derivatives (R= H – N-feruloylserotonin; R = OCH₃ – N-cumaroylserotonin)

heterocycle. After passing of solvents the TLC plates and paper chromatograms were studied in the visible and UV light before and after treatment with reagents [7].

The plant extracts obtained were analyzed by HPLC-MS in a liquid chromatograph system [8].

To study the chemical composition of the extract obtained the reversed-phase high-performance liquid chromatography was used. The chromatographic studies were performed on an “Agilent Technologies 1200 Infinity” chromatograph manufactured in the USA with an Agilent 1200 autosampler, a vacuum microdegassing device, a gradient pump and a thermostat of the same series. Electronic ranges of absorption were recorded using a spectrophotometric detector with an Agilent 1200 series diode array (the wavelength range from 200 to 400 nm, a cuvette with an optical path length of 10 mm, the volume of 13 ml), the scanning step was 2 nm. A more detailed method of analysis is described in [8].

The “Agilent Chem-Station” software was used for recording and processing spectral data and chromatograms.

The following solvents were used to prepare the mobile phases: ultrapure water (for liquid chromatography), ethyl alcohol 96 % for medical purposes, formic acid.

Results and discussion. The preliminary chromatographic analysis (TLC and PC) of safflower seeds extracts allowed identifying at least two substances with an indole heterocycle. These compounds had blue fluorescence in UV light, which varied in ammonia vapors like hydroxycinnamic acids. The results of HPLC-MS analysis of the extracts of safflower seeds are presented in Fig. 2-4.

The HPLC chromatogram (Fig. 2) revealed two dominant substances (designated by us as FS – N-feruloylserotonin and CS – N-cumaroylserotonin), for which the UV and mass spectra shown in Fig. 2-4 were determined.

The above results regarding the UV-spectrum and the molecular weight in Fig. 3-4 for compounds FS and CS were in good agreement with the literature data. Thus, these compounds were identified as N-feruloylserotonin and N-cumaroylserotonin.

Moreover, the results of the HPLC analysis of the ethanol extract showed that the relative area of N-feruloylserotonin was 45.1 %, and for N-cumaroylserotonin – 40.6 %.

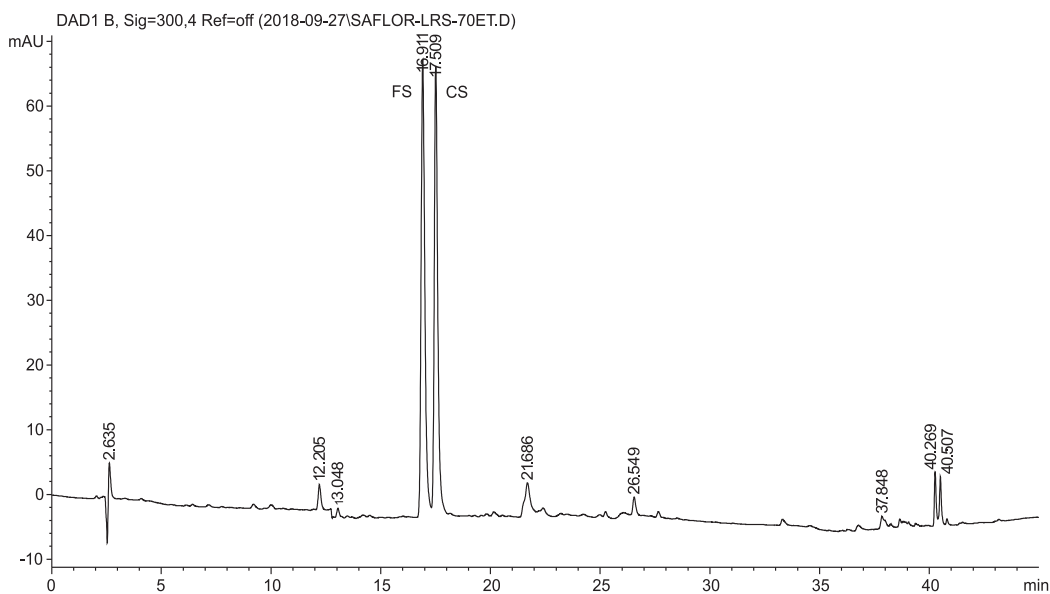


Fig. 2. The HPLC chromatogram of the ethanol extract of safflower seeds ($\lambda = 300 \text{ nm}$)

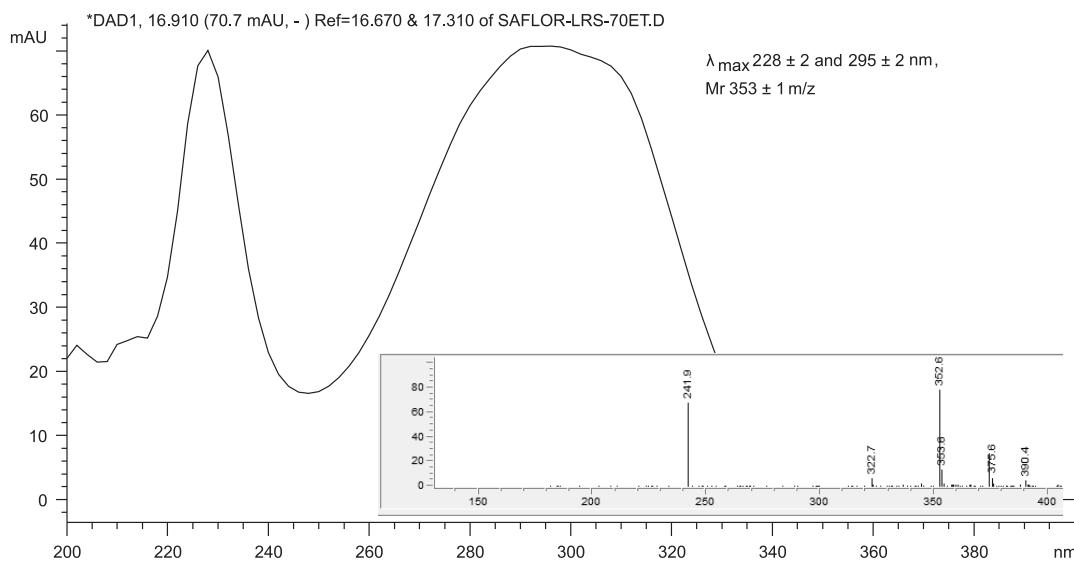


Fig. 3. The UV- and mass-spectrum of compound FS

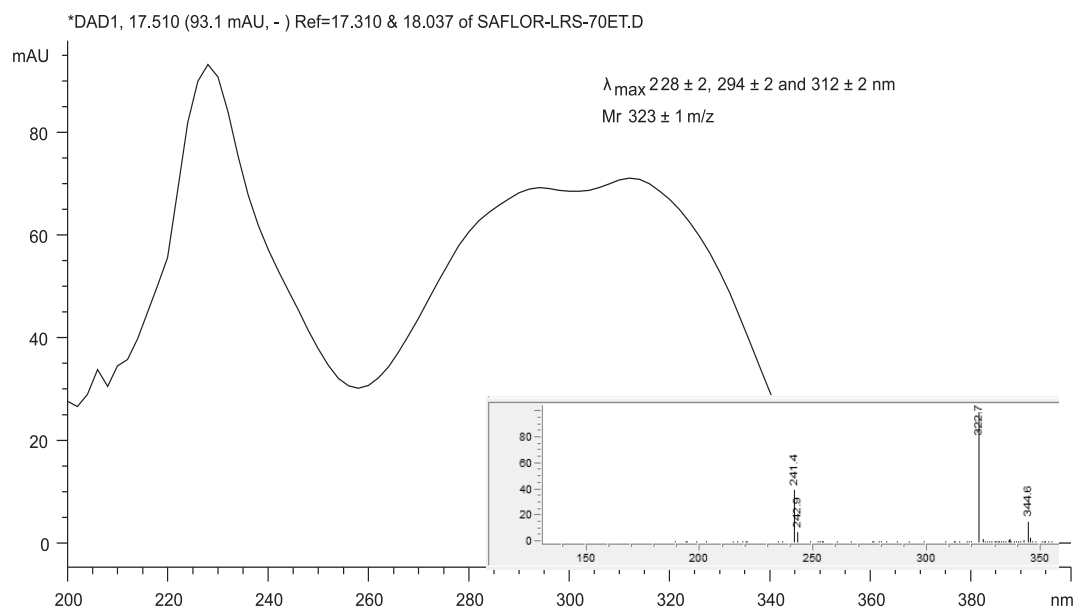


Fig. 4. The UV- and mass-spectrum of compound CS

Conclusions and prospects for further research

1. For the first time the analysis of the composition of serotonin derivatives in domestic varieties of safflower seeds has been performed.

2. Two compounds – N-feruloylserotonin and N-coumaroylserotonin have been identified.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Попова, Н. В. Лекарственные растения мировой флоры / Н. В. Попова, В. И. Литвиненко. – Х. : Диска-плюс, 2016. – 540 с.
2. Барашовець, О. В. Дослідження різних груп фенольних сполук квіток сафлору красильного / О. В. Барашовець, Н. В. Попова // Фітотерапія. Часопис. – 2017. – № 1. – С. 39–42.
3. Рижій, сафлор, кунжут. Стратегія виробництва олійної сировини в Україні (малопоширені культури) / І. А. Шевченко, О. І. Поляков, К. В. Ведмедева, І. Б. Комарова; Інститут олійних культур Національної академії аграрних наук України. – Запоріжжя : СТАТУС, 2017. – 40 с.
4. Preparative Separation of N-Feruloyl Serotonin and N-(p-Coumaroyl) Serotonin from Safflower Seed Meal Using High-Speed Counter-Current / Qiulong Zhang, Na Hu, Wencong Li et al. // *Chromatography J. of Chromatographic Sci.* – 2015. – Vol. 53 – P. 1341–1345. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv018>
5. Asgarpanah, J. Phytochemistry, Pharmacology and Medicinal Properties of *Carthamus tinctorius* L. / J. Asgarpanah, N. Kazemivash // *Chin. J. Integr. Med.* – 2013. – № 19 (2). – P. 153–159. <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1354-5>
6. WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants // World Health Organization Geneva – 2003. – 72 p.
7. Шаршунова, М. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: в 2-х ч. / М. Шаршунова, В. Шварц, Ч. Михалец. – М. : Мир, 1980. – 622 с.
8. Studying the polyphenolic structure of *Laurus Nobilis* L. leaves / E. T. Zhilyakova, O. O. Novikov, D. I. Pisarev et al. // *Indo Am. J. of Pharmac. Sci.* – 2017. – № 4 (09). – P. 3066–3074. <http://doi.org/10.5281/zenodo.910685>

REFERENCES

1. Popova, N. V., Litvinenko, V. I. (2016). *Lekarstvennyye rasteniia mirovoi flory*. Kharkov: Disa-plus, 540.
2. Barashovets, O. V., Popova, N. V. (2017). *Fitoterapiia. Chasopys*, 1, 39–42.
3. Shevchenko, I. A., Poliakov, O. I., Vedmedieva, K. V., Komarova, I. B. (2017). *Ryzhii, saflor, kunzhut. Stratehiia vyrobnytstva oliinoi syrovyny v Ukraini (maloposhiyreni kultury)*. Instytut oliinykh kultur Natsionalnoi akademii ahrarnykh nauk Ukrainy. Zaporizhzhia: STATUS, 40.
4. Zhang, Q., Hu, N., Li, W., Ding, C., Ma, T., Bai, B., ... Ding, C. (2015). Preparative Separation of N-Feruloyl Serotonin and N-(p-Coumaroyl) Serotonin from Safflower Seed Meal Using High-Speed Counter-Current Chromatography. *Journal of Chromatographic Science*, 53 (8), 1341–1345. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmv018>
5. Asgarpanah, J., & Kazemivash, N. (2013). Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 19 (2), 153–159. <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1354-5>
6. *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants*. (2003). Geneva: World Health Organization, 72.
7. Sharshunova, M., Shvartc, V., Mikhaletc, Ch. (1980). *Tonkosloinaia khromatografiia v farmatsii i klinicheskoi biokhimi*. Moscow: Mir, 622.
8. Zhilyakova, E. T., Novikov, O. O., Pisarev, D. I., Malyutina, A. Y., Boyko, N. N. (2017). Studying the polyphenolic structure of *Laurus Nobilis* L. leaves. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (09), 3066–3074. <http://doi.org/10.5281/zenodo.910685>

Information about authors:

Popova N. V., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, head of the Department of Nutritiology and Pharmaceutical Bromatology, National University of Pharmacy. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua

Litvinenko V. I., Doctor of Chemistry (Dr. habil.), professor, head of the Sector of Chemistry and Technology of Phenolic Medicines, State Scientific Center of Medicines

Kaidanska O. V., postgraduate student of the Department of Nutritiology and Pharmaceutical Bromatology, National University of Pharmacy

Boyko M. M., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Pharmaceutical Technology Department, Belgorod National Research University, Russia

Alferova D. O., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Nutritiology and Pharmaceutical Bromatology, National University of Pharmacy

Відомості про авторів:

Попова Н. В., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua

Литвиненко В. І., д-р хім. наук, професор, завідувач сектора хімії і технології фенольних препаратів ДП «ДНЦЛЗ»

Кайданська О. В., аспірант кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології, Національний фармацевтичний університет

Бойко М. М., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармацевтичної технології, Белгородський державний національний дослідницький університет, Росія

Алферова Д. О., канд. фармац. наук, доцент кафедри нутриціології та фармацевтичної броматології, Національний фармацевтичний університет

Сведения об авторах:

Попова Н. В., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой нутрициологии и фармацевтической броматологии,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: bromatology@nuph.edu.ua

Литвиненко В. И., д-р хим. наук, профессор, заведующий сектором химии и технологии фенольных препаратов ГП «ГНЦЛЗ»

Кайданская О. В., аспирант кафедры нутрициологии и фармацевтической броматологии, Национальный фармацевтический университет

Бойко Н. Н., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия

Алферова Д. А., канд. фармац. наук, доцент кафедры нутрициологии и фармацевтической броматологии, Национальный фармацевтический университет

Надійшла до редакції 25.10.2018 р.

UDC 547.732:543.242.3:543.42.062:543.257

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.2247>

S. P. Karpova, M. Ye. Blazheyevskiy, O. O. Mozgova, M. M. Ivashura

National University of Pharmacy, Ukraine

The kinetic spectrophotometric method for the determination of azlocillin in solutions

Aim. To develop the method for the quantitative determination of azlocillin.

Materials and methods. The study object was Securopen® – a powder of azlocillin (Azl) sodium in vials for preparation of the solution for injections (*Azlocillin*, 1.0 g). Peroxomonosulfate acid as triple potassium salt $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ (Oxone®) of “extra pure” qualification was used as an oxidant.

Results and discussion. The kinetics of the conjugated reactions of S-oxidation and perhydrolysis of Azlocillin (Azl) with potassium peroxomonosulfate in the alkaline medium has been studied by the increase of the forming product light absorbance at 275 nm. The conditions have been optimized, and the procedure of the quantitative analysis of Azl by the kinetic spectrophotometric method has been developed using potassium peroxomonosulfate as a reagent. RSD = 2.02 %.

Conclusions. The results of the drug analysis obtained by the developed and standard methods are in good agreement with each other; $\delta = +0.49$ %.

Key words: *oxidation; azlocillin; validation; potassium peroxomonosulphate; spectrophotometry*

С. П. Карпова, М. Є. Блажеєвський, О. О. Мозгова, М. М. Івашура
Національний фармацевтичний університет, Україна

Кінетико-спектрофотометричний метод визначення азлоциліну у розчинах

Мета. Метою даної роботи була розробка методики кількісного визначення азлоциліну.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був Securopen® – порошок натрію азлоциліну у флаконах для приготування розчину для ін'єкцій (Азлоцилін 1,0 г). Як окисник використовували пероксомоносульфатну кислоту у вигляді потрійної калієвої солі $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ кваліфікації “extra pure” (Oxone®).

Результати та їх обговорення. Вивчена кінетика спряжених реакцій S-окиснення та пергідролізу азлоциліну з калію пероксомоносульфатом у лужному середовищі за світлопоглинанням утворюваного продукту при 275 нм. Оптимізовані умови та розроблена методика кількісного визначення азлоциліну кінетичним методом з використанням калію пероксомоносульфату. RSD = 2,02 %.

Висновки. Результати аналізу препарату, одержані за новоопрацьованою та чинною методиками, добре узгоджуються між собою; $\delta = +0,49$ %.

Ключові слова: *окиснення; азлоцилін; валідація; калію пероксомоносульфат; спектрофотометрія*

С. П. Карпова, Н. Е. Блажеевский, Е. А. Мозговая, М. Н. Ивашура
Национальный фармацевтический университет, Украина

Кинетико-спектрофотометрический метод определения азлоциллина в растворах

Цель. Целью данной работы была разработка методики количественного определения азлоциллина.

Материалы и методы. Объектом исследования был Securopen® – порошок натрия азлоциллина во флаконах для приготовления раствора для инъекций (Азлоциллин 1,0 г). Как окислитель использовали пероксомоносульфатную кислоту в виде тройной калиевой соли $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ квалификации “extra pure” (Oxone®).

Результаты и их обсуждение. Изучена кинетика сопряженных реакций S-окисирования и пергидролиза азлоциллина с пероксомоносульфатом калия в щелочной среде по светопоглощению образующегося продукта при 275 нм. Оптимизированы условия и разработана методика количественного определения азлоциллина кинетическим методом с использованием пероксомоносульфата калия. RSD = 2,02 %.

Выводы. Результаты анализа препарата, полученные с помощью разработанной и стандартной методик, хорошо согласуются между собой; $\delta = +0,49$ %.

Ключевые слова: *окисление; азлоциллин; валідація; пероксомоносульфат калия; спектрофотометрия*

Introduction. Azlocillin (Azl) is an acylampicillin antibiotic with the extended spectrum of activity and greater *in vitro* potency than carboxypenicillins. The activity of Azl and mezlocillin, new semisynthetic ureidopenicillins, was studied and compared to that of other known β -lactam antibiotics [1].

Different methods, such as biological, chemical and physicochemical are recommended for its quantitative

determination. Biological methods are based on the direct antibiotic biological action on a test-microorganism sensitive to the given antibiotic. Disadvantages of the biological methods are the long-lasting procedure and the dependence of precision of the results on the external factors [2].

The extensive literature survey proposes various methods for the quantitative determination of penicillin

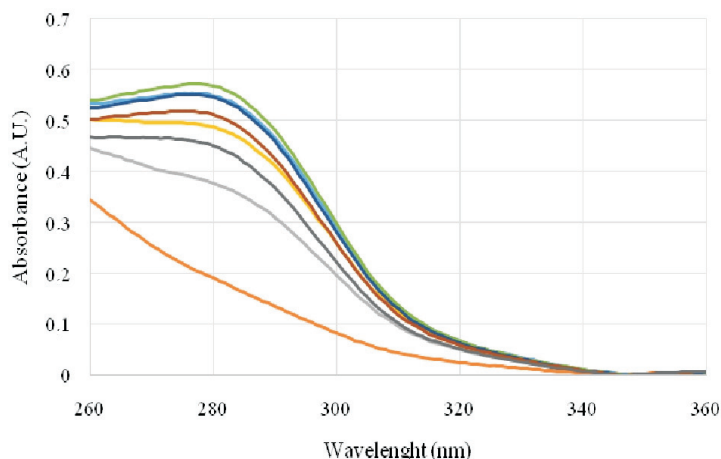


Fig. 1. UV absorption spectra of the system of $2 \cdot 10^{-4}$ mol/l Azl with $2 \cdot 10^{-3}$ mol/l potassium caroate in 0.01 mol/L of NaOH as a function of time (min): 1-3; 2-7; 3-11; 4-15; 5-19; 6-23; 7-27; 8-31

family preparations, such as HPLC, spectrophotometry, extraction photometry, iodometry, different variants of voltammetry, electrokinetic capillary chromatography and densitometry, kinetic analysis [3-11].

The **aim** of this study was to develop the method for the quantitative determination of azlocillin.

Materials and methods. All materials were of analytical reagent grade, and the solutions were prepared with double-distilled water.

The Azl sodium salt substance (CAS Number 37091-65-9) was used in the experiment. Azl sodium is the sodium salt form of Azl, a semi-synthetic agent, the extended spectrum acylampicillin with the antibacterial activity. Azl binds to penicillin-binding proteins located inside the bacterial cell wall, thereby inhibiting the cross-linkage of peptidoglycans, which are critical components of the bacterial cell wall. This prevents the synthesis of the proper bacterial cell wall, and results in weakening the bacterial cell wall and eventually leading to cell lysis. Its chemical structure is (2*S*,5*R*,6*R*)-3,3-dimethyl-7-oxo-6-[[[(2*R*)-2-[[2-oxoimidazolidinyl]carbonyl]amino]-2-phenylacetyl]amino]-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate ($C_{20}H_{22}N_5NaO_6S$) [12].

Securopen[®] – a powder of Azl sodium in vials for preparation of the solution for injections (*Azlocillin*, 1.0 g), manufacturer Bayer, Switzerland, was studied in the present work.

The procedure for preparing the Azl sodium standard solution was as follows. 500 mg of the Azl sodium standard substance was transferred to a 100 ml volumetric flask, dissolved in 50 ml of double distilled water, and the solution was diluted to the volume with double distilled water.

Potassium peroxomonosulfate was used as an oxidant in the view of a triple potassium salt ($2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$) of the “extra pure” grade. Its commercial name is Oxone[®] with the content of active Oxygen of 4.5 %. It is available, has good solubility and stability in water. It was proposed for the cefadroxil kinetic spectrophotometric determination as an analytical reagent. The standard electrode potential for redox semi-reaction $HSO_5^- + 2H^+ + 2e^- \rightarrow HSO_4^- + H_2O$ is 1.8 V [13-15].

The procedure for preparing the potassium peroxomonosulfate standard solution was as follows. 0.615 mg of Oxon was transferred in a 100 mL volumetric flask and diluted to the volume with double distilled water at 20 °C. The solution of potassium caroate was standardized iodometrically.

Processing of the results was carried out by the “tangent method” (the differential version). The rate was estimated by the slope of the linear section of the kinetic curve $A - \text{time}$ ($tg\alpha_{azl}, \text{min}^{-1}$).

The method on the initial rates (tangent method) was used to collect kinetic data (usually at 275 nm) following by appearance of the product of the perhydrolysis reaction of Azl. The solution of sodium hydroxide was thermostated in the cell compartment, and then the mixtures of solutions of Azl with the solutions of potassium peroxomonosulfate (the incubation time of 1 min) were added to the cell. The resulting solution was mixed thoroughly and put into a spectrophotometer. The precision of the rate determination was usually $\pm 2-5\%$.

Aliquots of 0.50-10.00 mol L⁻¹ of the Azl test solutions studied were pipetted into a 50 mL volumetric flask containing 5 mL of $2 \cdot 10^{-2}$ mol L⁻¹ $KHSO_5$ solution and mixed well. 5 mL of 0.06 mol L⁻¹ NaOH solution was added to the flask, diluted to the volume and mixed well. The stopwatch was switched on after addition of the alkaline solution. The increase in absorbance of the solution obtained at 275 nm was recorded as a function of time for 10 min against the reagent blank. It showed the dependence of the Azl alkaline solution absorption against time at 275 nm. They have linear dependence for the first 10-15 min. The initial rate of the reaction at different concentrations was obtained from the slope of the tangent to absorbance time curves. The calibration graph was constructed by plotting the tangent of the initial rate of the reaction versus the concentration of Azl ($C, \mu\text{g mL}^{-1}$).

Results and discussion. The electronic spectra of the interaction product of Azl with reagents depending on time are shown in Fig. 1.

The results of the experiment showed that the order of mixing had its impact on the kinetics and the yield of

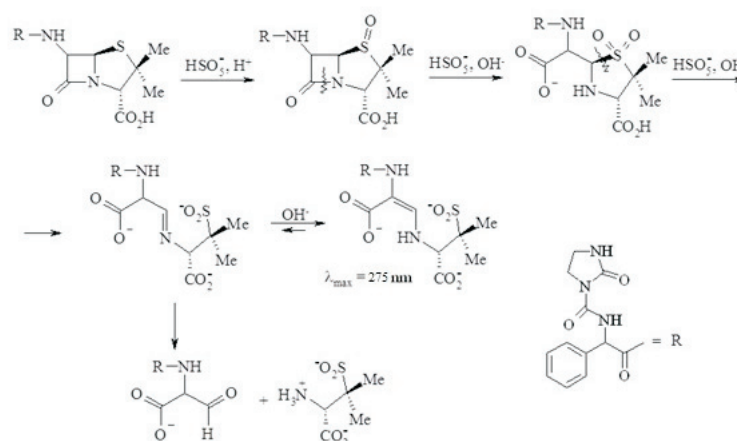


Fig. 2. The scheme of peroxo acid oxidation and perhydrolysis conjugated reactions of Azl

Table 1

Determination of Azl by the kinetic method using KHSO_5 as an oxidizing agent

Taken, g	Determined by the kinetic method,* $\bar{X} \pm \Delta\bar{X}$	RSD (%)	$\delta = \frac{x-a}{a} \cdot 100\%$	Recovery of the kinetic method (%)
1.346	1.36 ± 0.029	2.92	+ 2.03	101.04
2.827	2.84 ± 0.041	1.39	+ 0.46	100.46
5.498	5.55 ± 0.052	0.72	+ 0.95	100.95

Notes: * Average of seven determinations (P = 0.95).

the reaction. The highest rate of the product accumulation was observed only after prior mixing of the sample of Azl under study with potassium peroxomonosulfate, and therefore, with the alkaline solution. The maximum activity of potassium caroate in the reaction was achieved in the concentration of $2 \cdot 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$.

The theoretical scheme of transformation of the reaction product is given in Fig. 2.

The calibration plot for kinetic determination of Azl in the optimal conditions given in Fig. 3 shows that the tga linear concentration dependence was observed within the Azl content in the solution – $1\text{-}50 \mu\text{g mL}^{-1}$. This was a precondition for the possibility of using the kinetic method in the analysis.

The results obtained by the recommended procedure were for seven replicate titrations of mixtures containing three species in various concentrations. It is seen that Azl can be determined successively with good accuracy and reproducibility (Tab. 1).

The procedure of Azlocillin assay in vials was as follows. Azl sodium (ca 500 mg) was weighed accurately, dissolved in water and diluted to 100 ml. The content of the mixture was mixed well. 3.0 mL of the solution obtained was transferred in a 50 mL volumetric flask, further the calibration graph was constructed. The resulting solution was measured every minute photometrically in a quartz cuvette at 275 nm against distilled water (compensation solution) for the first 15 min, and the absorbance kinetic curves against time were constructed. The slope of the linear section of the kinetic curve, tga , was determined.

The results of the Azl quantitative determination are given in Tab. 2. The method proposed has good accuracy, RSD = 2.02 %.

The content of $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{NaO}_6\text{S}$, g, in one vial (X_{Azl}) was calculated using the equation:

$$X_{Azl} = \frac{a_{st} \cdot \text{tga} \cdot \bar{a}}{a \cdot \text{tga}_{st}}$$

where: a_{st} – is the sample weight of the working standard of Azl, g; tga_{st} – is the slope ratio of the kinetic curve in the experiment with the working standard of Azl, min^{-1} ; a – is the sample weight of the Azl powder studied, g; \bar{a} – is the average weight of the vial, g;

Table 2

The results of of the Azlocillin quantitative determination in Securopen® dosage form using potassium peroxomonosulfate (P = 0.95, n = 7)

Nominal Azl mass, g	Actual		Metrological characteristics
	g	%	
SECUROPEN® Bayer (Germany)			
1.001*	1.0018	100.08	$\bar{x} = 1.0072$ (100.62 %) $S = \pm 0.01138$ $S_{\bar{x}} = \pm 0.0043$ $\Delta\bar{x} = \pm 0.01054$ RSD = 1.13 % $\epsilon = \pm 1.05\%$ $\delta = + 0.62\%$
	1.0129	101.19	
	0.9956	99.46	
	1.0258	102.48	
	1.0105	100.95	
	1.0113	101.03	
	0.9928	99.18	

Notes: *The content of Azl in the preparation was controlled by the independent method of iodometric titration [3].

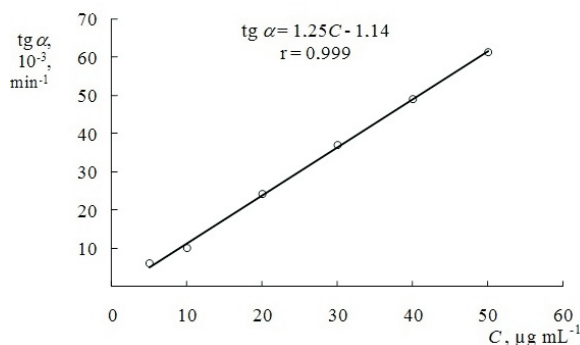


Fig. 3. The calibration plot for the kinetic determination of Azl using potassium peroxomonosulfate

$\text{tg } \alpha$ – is the slope ratio of the kinetic curve in the experiment with the Azlocillin solution, min^{-1} .

Conclusions and prospects of further research.

The reaction kinetics of peroxyacidic oxidation and perhydrolysis of Azlocillin with potassium peroxomonosulfate in the alkaline medium has been studied. As an oxidizing agent the potassium triple salt of peroxymonosulfuric acid, $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$, syn. “Oxone”, was used. The procedure has been developed, and the possibility of the quantitative determination of Azlocillin in Securopen[®] preparation based on the results of the kinetic spectrophotometric method with potassium peroxomonosulfate as a reagent has been shown. RSD = 2.02 %, $\delta = +0.49$ %.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

- Aлексеев, В. Г. Тест–определение пенициллинов в лекарственных формах с использованием солей меди (II) / В. Г. Алексеев, С. В. Лапшин // *Вопр. биол., мед. и фармац. химии.* – 2007. – № 1. – С. 27–30.
- Блажеєвський, М. Є. Полярнографічне визначення пеницилінів з використанням пероксикислотного окиснення / М. Є. Блажеєвський // *Укр. хим. журн.* – 2005. – Т. 71, № 10. – С. 90–93.
- U.S. Pharmacopoeia 30–NF25, National Formulary 25, Pharmacopoeial Convention : Rockville. – 2008. – 2137 p.
- Karpova, S. P. Development and validation of uv spectrophotometric area under curve method quantitative estimation of piperacillin / S. P. Karpova, M. Y. Blazheyevskiy, O. O. Mozgova // *Int. J. Pharm. Sci. Res.* – 2018. – Vol. 9, № 8. – P. 3556–3560. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9\(8\).3556-60](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9(8).3556-60)
- Evangelopoulou, E. Development and validation of an HPLC method for the determination of six penicillin and three amphenicol antibiotics in gilthead seabream (*Sparus Aurata*) tissue according to the European Union Decision 2002/657/EC / E. Evangelopoulou, V. Samanidou // *Food Chem.* – 2013. – Vol. 136, № 3–4. – P. 1322–1329. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.044>
- Quantitative determination of azlocillin by iodometric method using potassium peroxomonosulfate / S. P. Karpova, M. Ye. Blazheyevskiy, Y. Yu. Serdiukova, O. O. Mozgova // *Asian J. of Pharmac.* – 2018. – Vol. 12, № 2. – P. 508–511. <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2383>
- Liu, K. Assay detection for azlocillin sodium and sulbactam sodium for injection by HPLC / K. Liu, D. Sun, Y. Zhao // *Chin. J. Pharm. Anal.* – 2008. – Vol. 28, №9. – P. 1568–1570.
- Khare, B. Spectrophotometric determination of antibiotic drug penicillin in pharmaceutical samples using 2,6 dichlorophenol indophenol, N–bromocaprolactam and N–chlorosuccinimide / B. Khare, K. Khare // *Int. J. Rec. Res. Phys. Chem. Sci.* – 2017. – Vol. 4. – P. 1–7.
- Singh, D. Spectrophotometric determination of penicillins in pure and pharmaceutical formulations using Folin–Ciocalteu reagent / D. Singh, G. Maheshwari // *Drug Test Anal.* – 2010. – Vol. 2. – P. 503–506. <https://doi.org/10.1002/dta.157>
- Sallach, J. Development and comparison of four methods for the extraction of antibiotics from a vegetative matrix / J. Sallach, D. Snow, L. Hodges // *Envir. Toxicol. Chem.* – 2016. – Vol. 35. – P. 889–897. <https://doi.org/10.1002/etc.3214>
- Svorc, L. Voltammetric determination of penicillin V in pharmaceutical formulations and human urine using a boron-doped diamond electrode / L. Svorc, J. Sochr // *Bioelectrochem.* – 2012. – Vol. 88. – P. 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2012.04.004>
- Dubenska, L. Voltammetric methods for the determination of pharmaceuticals / L. Dubenska, M. Blazhejevskiy, S. Plotycya // *J. Meth. Obj. Chem. Anal.* – 2017. – Vol. 12. – P. 61–75.
- Hubicka, U. Simultaneous identification and quantitative determination of selected aminoglycoside antibiotics by thin–layer chromatography and densitometry/ U. Hubicka, J. Krzek, H. Woltynska // *J. AOAC Int.* – 2009. – Vol. 92. – P. 1068–1075.
- Blazheyevskiy, M. Ye. Voltammetric determination of magnesium monoperoxyphthalate in pure substance and disinfectant “Dismozon pur” / M. Ye. Blazheyevskiy, O. O. Mozgova // *Manag. Econom. Qual. Assurance. Pharm.* – 2015. – Vol. 4. – P. 4–11.
- Fluorescence sensing of peracetic acid by oxidative cleavage of phenylselenyl ether of 4–hydroxynaphthalimide / J. H. Baek, M. G. Choi, D. B. Kim, N. Ye. Kim // *Tetrahed. Lett.* – 2018. – Vol. 59, № 13. – P. 1254–1257. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.048>

REFERENCES

- Alekseev, V. G., Lapshin, S. V. (2007). *Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii*, 1, 27–30.
- Blazheievskiy, M. Ye. (2005). *Ukrainskyi khimichnyi zhurnal*, 71 (10), 90–93.
- U.S. Pharmacopoeia 30–NF25, National Formulary 25. (2008). Pharmacopoeial Convention : Rockville, 2137.
- Karpova, S. P., Blazheyevskiy, M. Y., Mozgova, O. O. (2018). Development and validation of uv spectrophotometric area under curve method quantitative estimation of piperacillin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9 (8), 3556–3560.
- Evangelopoulou, E. N., & Samanidou, V. F. (2013). Development and validation of an HPLC method for the determination of six penicillin and three amphenicol antibiotics in gilthead seabream (*Sparus Aurata*) tissue according to the European Union Decision 2002/657/EC. *Food Chemistry*, 136 (3–4), 1322–1329. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2012.09.044>
- Karpova, S. P., Blazheyevskiy, M. Ye., Serdiukova, Y. Yu., Mozgova, O. O. (2018). Quantitative determination of azlocillin by iodometric method using potassium peroxomonosulfate. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 12 (2), 508–511. <https://doi.org/10.22377/ajp.v12i02.2383>

7. Liu, K., Sun, D., Zhao, Y. (2008). Assay detection for azlocillin sodium and sulbactam sodium for injection by HPLC. *Chin. J. Pharm. Anal*, 28 (9), 1568–1570.
8. Khare, B., Khare, K. (2017). Spectrophotometric determination of antibiotic drug penicillin in pharmaceutical samples using 2,6 dichlorophenol indophenol, N-bromocaprolactam and N-chlorosuccinimide. *Int. J. Rec. Res. Phys. Chem. Sci*, 4, 1–7.
9. Singh, D. K., & Maheshwari, G. (2010). Spectrophotometric determination of penicillins in pure and pharmaceutical formulations using Folin–Ciocalteu reagent. *Drug Testing and Analysis*, 2 (10), 503–506. <https://doi.org/10.1002/dta.157>
10. Sallach, J. B., Snow, D., Hodges, L., Li, X., & Bartelt–Hunt, S. (2015). Development and comparison of four methods for the extraction of antibiotics from a vegetative matrix. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 35 (4), 889–897. <https://doi.org/10.1002/etc.3214>
11. Švorc, L., Sochr, J., Rievaj, M., Tomčík, P., & Bustin, D. (2012). Voltammetric determination of penicillin V in pharmaceutical formulations and human urine using a boron–doped diamond electrode. *Bioelectrochemistry*, 88, 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.bioelchem.2012.04.004>
12. Dubenska, L., Blazhejevskiy, M., Plotycya, S. (2017). Voltammetric methods for the determination of pharmaceuticals. *J. Meth. Obj. Chem. Anal*, 12, 61–75.
13. Hubicka, U., Krzek, J., Woltyńska, H. (2009). Simultaneous identification and quantitative determination of selected aminoglycoside antibiotics by thin–layer chromatography and densitometry. *J. AOAC Int*, 92, 1068–1075.
14. Blazhejevskiy, M. Ye., Mozgova, O. O. (2015). Voltammetric determination of magnesium monoperoxyphthalate in pure substance and disinfectant “Dismozon pur”. *Manag. Econom. Qual. Assurance. Pharm*, 4, 4–11.
15. Baek, J. H., Choi, M. G., Kim, D. B., Kim, N. Y., Kang, E., Ahn, S., & Chang, S.–K. (2018). Fluorescence sensing of peracetic acid by oxidative cleavage of phenylselenenyl ether of 4-hydroxynaphthalimide. *Tetrahedron Letters*, 59 (13), 1254–1257. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.02.048>

Informations about authors:

Karpova S. P., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: za9594506@gmail.com

Blazhejevskiy M. Ye., Doctor of Chemistry (Dr. habil), professor of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>

Mozgova O. O., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: elena.mozgovaya25@gmail.com

Ivashura M. M., Candidate of Agricultural Sciences (Ph. D), teaching assistant of the Physical and Colloid Chemistry Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: ivashurakari@gmail.com

Відомості про авторів:

Карпова С. П., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна.

E-mail: za9594506@gmail.com

Блажеєвський М. Є., д-р хім. наук, професор кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна.

E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>

Мозгова О. О., канд. фармацевт. наук, асистент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна.

E-mail: elena.mozgovaya25@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0875-7035>

Івашура М. М., канд. сільськогосп. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет, Україна.

E-mail: ivashurakari@gmail.com

Сведения об авторах:

Карпова С. П., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина.

E-mail: za9594506@gmail.com

Блажеевский Н. Е., д-р хим. наук, профессор кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина.

E-mail: blazejowski@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8032-347X>

Мозговая Е. А., канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет, Украина.

E-mail: elena.mozgovaya25@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0875-7035>

Ивашура М. Н., канд. сельскохозяйств. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет,

Харьков, Украина. E-mail: ivashurakari@gmail.com

Надійшла до редакції 15.11.2018 р.

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

УДК 615.322:615.454:57.013:001.891-022.53

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.1>

В. І. Гриценко, Л. С. Кієнко, Л. О. Бобрицька, М. М. Миґа

Національний фармацевтичний університет, Україна

Фізико-хімічні дослідження порошків рослинних екстрактів з метою створення м'якої лікарської форми для терапії дерматологічних захворювань

Останніми роками проблема збільшення кількості захворювань шкіри має стійку тенденцію до зростання. Тому актуальним питанням сучасної фармацевтичної науки є створення нових ефективних фітозасобів для лікування дерматологічних захворювань.

Мета роботи. Дослідження фізико-хімічних характеристик порошків сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської і кореня софори жовтуватої.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали порошки сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської та кореня софори жовтуватої. Дослідження розчинності та мікроскопію проводили за методиками Державної фармакопеї України.

Результати та їх обговорення. Порошок листя шавлії лікарської є дрібнодисперсним і практично не розчинним у більшості розчинників; розмір частинок коливається від 0,1 до 1,6 мкм. Найбільш рівномірний їх розподіл простежується у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400. Розмір частинок екстракту софори жовтуватої коливається від 0,1 до 0,8 мкм. Це дозволяє віднести його до дрібнодисперсних порошків. Екстракт софори жовтуватої має найбільшу розчинність у воді очищеній та гліцерині. Рівномірний розподіл частинок спостерігається в більшості розчинників.

Висновки. Проведено визначення розчинності рослинних екстрактів. За результатами мікроскопічних досліджень визначено розмір їх частинок.

Ключові слова: рослинні екстракти; фізико-хімічні властивості; мікроскопічний аналіз; м'яка лікарська форма

V. I. Hrytsenko, L. S. Kienko, L. O. Bobrytska, M. M. Myga
National University of Pharmacy, Ukraine

Physicochemical studies of powders of plant extracts with the aim of creation of a soft dosage form for the treatment of dermatological diseases

In recent years, the problem of increasing the number of skin diseases has a steady tendency to increase. Therefore, the topical issue of modern pharmaceutical science is the creation of new effective herbal medicinal products for the treatment of dermatological diseases.

Aim. To study physicochemical characteristics of powders of dry plant extracts of *Salvia officinalis* leaves and *Sophora flavescens* root.

Materials and methods. The objects of the study were powders of dry plant extracts of *Salvia officinalis* leaves and *Sophora flavescens* root. The study of solubility and microscopy were carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Results and discussion. The powder of *Salvia officinalis* leaves is finely dispersed and practically insoluble in most solvents; the particle size ranges from 0.1 to 1.6 microns. The most uniform distribution of particles is observed in purified water, 96 % ethanol and PEO-400. The particle size of the extract of *Sophora flavescens* ranges from 0.1 to 0.8 microns. This makes it possible to refer it to dispersed powders. The extract of *Sophora flavescens* has the highest solubility in purified water and glycerin. The uniform distribution of particles is observed in most solvents.

Conclusions. The solubility of dry plant extracts has been determined. According to the results of microscopic studies the particle size has been found.

Key words: plant extracts; physicochemical properties; microscopic analysis; soft dosage form

В. И. Гриценко, Л. С. Киенко, Л. А. Бобрицкая, М. М. Мыга
Национальный фармацевтический университет, Украина

Физико-химические исследования порошков растительных экстрактов с целью создания мягкой лекарственной формы для терапии дерматологических заболеваний

В последние годы проблема увеличения количества заболеваний кожи имеет устойчивую тенденцию к росту. Поэтому актуальным вопросом современной фармацевтической науки является создание новых эффективных фитопрепаратов для лечения дерматологических заболеваний.

Цель работы. Исследование физико-химических характеристик порошков сухих растительных экстрактов листьев шалфея лекарственного и корня софоры желтоватой.

Материалы и методы. Объектами исследования стали порошки сухих растительных экстрактов листьев шалфея лекарственного и корня софоры желтоватой. Исследование растворимости и микроскопию проводили по методикам Государственной фармакопеи Украины.

Результаты и их обсуждение. Порошок листьев шалфея лекарственного является мелкодисперсным и практически не растворимым в большинстве растворителей; размер частиц колеблется от 0,1 до 1,6 мкм. Наиболее равномерное распределение частиц прослеживается в воде очищенной, этаноле 96 % и ПЭО-400. Размер частиц экстракта софоры желтоватой колеблется от 0,1 до 0,8 мкм. Это позволяет отнести его к мелкодисперсным порошкам. Экстракт софоры желтоватой имеет наибольшую растворимость в воде очищенной и глицерине. Равномерное распределение частиц наблюдается в большинстве растворителей.

Выводы. Проведено определение растворимости сухих растительных экстрактов. По результатам микроскопических исследований определен размер их частиц.

Ключевые слова: растительные экстракты; физико-химические свойства; микроскопический анализ; мягкая лекарственная форма

Вступ. Незважаючи на значні досягнення сучасної медицини та широкий асортимент фармакологічних засобів за останні десятиліття спостерігається тенденція до збільшення кількості хворих на дерматологічні захворювання [1]. Головними факторами розвитку шкірних захворювань є генетична схильність, збільшення чисельності алергенів, погіршення екології. Багатовіковий досвід застосування лікарських рослин та зростаючий попит серед пацієнтів на фітопрепарати дозволяють стверджувати про перспективність використання фітозасобів у фармакотерапії захворювань шкіри. Тому одним з головних завдань сучасної фармації є створення і впровадження у медичну практику високоєфективних, доступних та якісних лікарських засобів на основі лікарської рослинної сировини. Перевагами таких препаратів є фізіологічна сумісність з організмом, широкий спектр терапевтичної активності біологічно активних сполук рослинної сировини, високий фармакологічний профіль безпеки, низький рівень побічних ефектів, можливість використання в педіатричній практиці, у вагітних жінок та в період лактації впродовж тривалого часу [2, 3].

Аналіз літературних джерел показав, що серед лікарської рослинної сировини широким спектром біологічно активних речовин (БАР) володіють шавлія лікарська та софора жовтувата. Терапевтичні властивості екстракту листя шавлії лікарської обумовлені наявністю великої кількості активних сполук: алкалоїдів, флавоноїдів (до 5 %), дубильних речовин (до 10 %), ефірної олії (0,8-2,5 %), фенолів, вітамінів В, Р, аскорбінової, нікотинової кислот, кумаринів, дитерпенових та тритерпенових кислот [4, 5]. Наведені БАР чинять протизапальний, ранозагоювальний, бактерицидний, тонізуючий, антисептичний ефекти, зменшують больовий синдром [6].

Основні активні компоненти сухого екстракту кореня софори жовтуватої – фенольні сполуки (флаванони, хінони, халкони, кумарини), матрин, оксиматрин, софоридин, оксисофоридин, алкалоїди, флавоноїди [7, 8]. Окрім цього, софора жовтувата містить 3,3 % алкалоїдів та 1,5 % флавоноїдів.

Відмічено, що екстракт кореня софори жовтуватої пригнічує надмірне вироблення транскрипційного фактора NF-κB (матрин, оксиматрин). Також екстракт інгібує протеїнкіназний комплекс ERK/RSK2, який блокує передачу сигналу про виникнення запалення з цитокінів, таких як інтерлейкін-6 [9]. За рахунок наявних груп БАР софора жовтувата чинить протизапальну, антибактеріальну, болезаспокійливу, протисвербіжну види дії. Саме завдяки оптимальній комбінації лікарських рослин можливе досягнення максимального фармакотерапевтичного ефекту фітопрепарату.

Метою нашої роботи стало дослідження фізико-хімічних характеристик порошків сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської і кореня софори жовтуватої з метою створення м'якої лікарської форми для терапії дерматологічних захворювань.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали порошки сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської та кореня софори жовтуватої.

Мікроскопічний аналіз проводили за допомогою лабораторного мікроскопу «Konus-Akademy», оснащеного відеокамерою ScopeTek DCM510. Для візуалізації отриманих зображень використовували програмне забезпечення ScopePhoto™ (version 3.0.12.498).

Розчинність та микроскопію проводили за методиками Державної фармакопеї України [10].

Результати та їх обговорення. Дослідження розчинності порошків сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської та кореня софори жовтуватої пока-

Результати розчинності порошків рослинних екстрактів

Розчинник	Розчинність	
	сухий екстракт листя шавлії лікарської	сухий екстракт кореня софори жовтуватої
Гліцерин	розчинний (1 : 20)	розчинний (1 : 15)
ПЕО-400	практично не розчинний (1 : 12000)	практично не розчинний (1 : 11000)
Олія кукурудзяна	практично не розчинний (1 : 11000)	мало розчинний (1 : 7000)
Пропіленгліколь	практично не розчинний (1 : 12000)	мало розчинний (1 : 8000)
Етанол 96 %	практично не розчинний (1 : 11000)	мало розчинний (1 : 9000)
Вода очищена	розчинний (1 : 15)	розчинний (1 : 20)

зали, що їх розчинність залежить від виду розчинника. Результати розчинності порошків рослинних екстрактів наведені в таблиці.

Як видно з даних таблиці, порошок екстракту листя шавлії лікарської практично не розчинний в ПЕО-400, олії кукурудзяній, пропіленгліколі (ПГ) та етанолі 96 %. Розчинність порошку екстракту кореня софори жовтуватої збільшувалась в ряду ПЕО-400 – етанол 96 % – ПГ – олія кукурудзяна – вода очищена – гліцерин.

За результатами проведених досліджень порошку сухого екстракту листя шавлії лікарської було встановлено, що розмір частинок у досліджуваних розчинниках коливається від 0,1 до 1,6 мкм (рис. 1).

Як видно з рис. 1а і 1б, найменший розмір частинок екстракту листя шавлії спостерігається в суспензіях з водою очищеною (0,1-0,4 мкм) та гліцерином (0,3-0,8 мкм). У даних розчинниках екстракт являє собою дрібнодисперсний порошок розміром від 0,1 до 0,8 мкм.

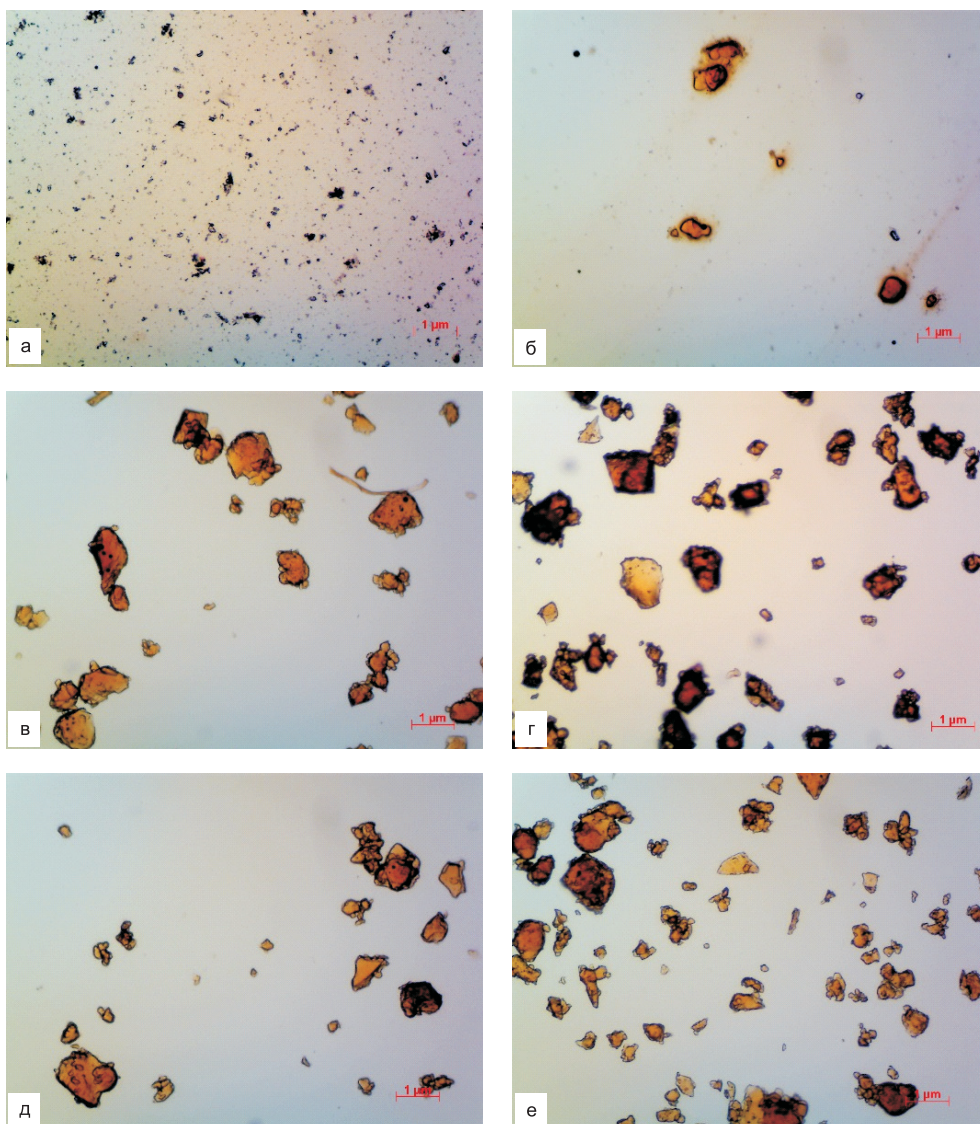


Рис. 1. Суспензії сухого екстракту листя шавлії лікарської в різних розчинниках: а – вода очищена; б – гліцерин; в – олія кукурудзяна; г – етанол 96 %; д – ПГ; е – ПЕО-400

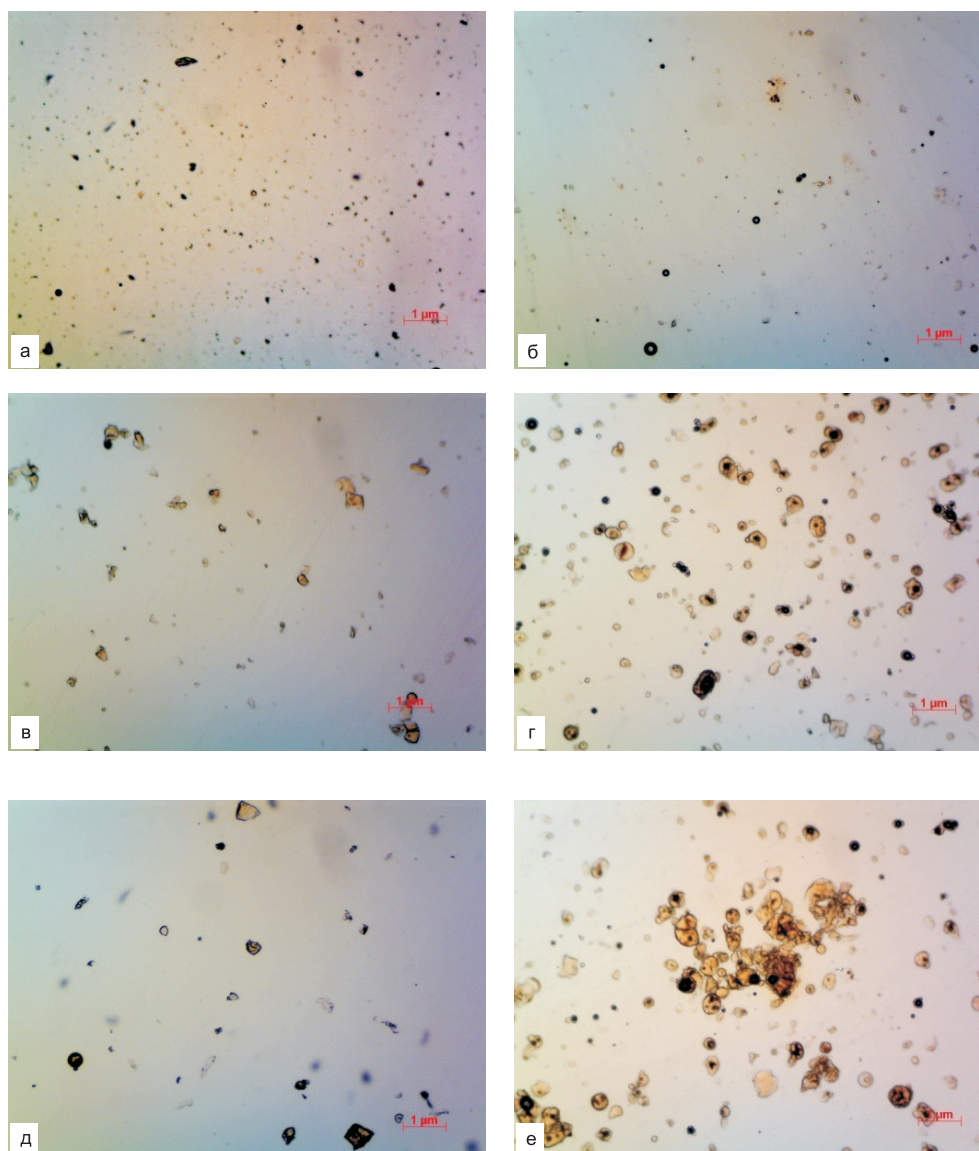


Рис. 2. Суспензії сухого екстракту кореня софори жовтуватої в різних розчинниках: а – вода очищена; б – гліцерин; в – олія кукурудзяна; г – ПГ; д – етанол 96 %; е – ПЕО-400

Встановлено, що в олії кукурудзяній (рис. 1в) та етанолі 96 % (рис. 1г) частинки мають приблизно однаковий розмір (0,7-1,3 мкм та 0,5-1,3 мкм відповідно).

На рис. 1д і 1е наведені фотографії частинок порошку екстракту листя шавлії лікарської в ПГ і в ПЕО-400. Аналіз даних показав, що розмір частинок коливається від 0,3-1,5 мкм до 0,4-1,6 мкм. Результати проведених досліджень розподілу частинок свідчать, що найбільш рівномірний розподіл простежується у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400.

Аналіз результатів досліджень розміру частинок порошку сухого екстракту кореня софори жовтуватої в різних розчинниках показав: розмір частинок коливається від 0,1 до 0,8 мкм, що дозволяє віднести його до дрібнодисперсних порошоків (рис. 2).

За результатами мікроскопічних досліджень порошку сухого екстракту кореня софори жовтуватої у воді очищеній (рис. 2а) і гліцерині (рис. 2б) встановлено, що екстракт являє собою дрібнодисперсний порошок з розміром частинок 0,1-0,2 мкм.

Як видно з рис. 2в-2д, частинки порошку в олії кукурудзяній, етанолі 96 % та ПГ мають приблизно однаковий розмір, що становить 0,1-0,6 мкм. Найбільший розмір частинок порошку спостерігається в розчиннику ПЕО-400 (0,4-0,8 мкм).

Результати проведених мікроскопічних досліджень порошку сухого екстракту софори жовтуватої показали, що розміри частинок збільшувались в ряду вода очищена – гліцерин – олія кукурудзяна – ПГ – етанол 96 % – ПЕО-400. Рівномірний розподіл частинок спостерігається в більшості розчинників.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Досліджені фізико-хімічні характеристики порошоків сухих рослинних екстрактів листя шавлії лікарської і кореня софори жовтуватої.

2. Результати досліджень розчинності сухих екстрактів показали, що порошок листя шавлії лікарської є дрібнодисперсним і практично не розчинний в більшості розчинників; розмір частинок коливається від 0,1 до 1,6 мкм. Найбільш рівномірний розпо-

діл частинок простежується у воді очищеній, етанолі 96 % та ПЕО-400.

3. Результати мікроскопічних досліджень розміру частинок екстракту софори жовтуватої довели, що розмір частинок коливається від 0,1 до 0,8 мкм. Це дозволяє віднести його до дрібнодисперсних порошків. Екстракт софори жовтуватої має найбільшу розчин-

ність у воді очищеній та гліцерині. Рівномірний розподіл частинок спостерігається в більшості розчинників.

4. Проведені дослідження будуть враховані при розробці технології м'якої лікарської форми, а саме при введенні рослинних екстрактів до її складу.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Дерматология в клинической практике / пер. с англ., под ред. Н. Н. Потеева. – М. : Практическая медицина, 2011. – 208 с.
2. Болотная, Л. А. Рациональный выбор средств наружной терапии осложненных дерматозов / Л. А. Болотная // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. – 2010. – № 3 (38). – С. 47–51.
3. Пошук альтернативних природних джерел біологічно активних речовин / А. С. Кривавич, Р. Т. Конечна, І. В. Павлюк та ін. // Вчені записки Таврійського нац. ун-ту ім. В. І. Вернадського. – 2013. – № 4, Т. 26 (65). – С. 276–280.
4. Особенности химического состава видов родов *Salvia L.* / В. С. Доля, С. Д. Тржецинский, В. И. Мозуль, Н. И. Третьяк // Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики. – 2013. – № 3 (13). – С. 83–85.
5. Изучение состава биологически активных веществ сухих экстрактов эхинацеи узколистной и шалфея лекарственного / В. М. Косман, О. Н. Пожарицкая, А. Н. Шиков, В. Г. Макаров // Химия растит. сырья. – 2012. – № 1. – С. 153–160.
6. Ніженковська, І. В. Шавлія лікарська – сучасні аспекти застосування (огляд літератури) / І. В. Ніженковська, О. О. Цуркан, К. В. Седько // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 2. – С. 58–61.
7. Фенольные соединения *Sophora flavescens Soland*, произрастающей в России / Д. Н. Оленников, Л. М. Танхаева, Н. А. Панкрушина, Д. В. Санданов // Химия растит. сырья. – 2012. – № 4. – С. 101–108.
8. Санданов, Д. В. Фармакологические свойства *Sophora flavescens Soland* и ее применение в народной и традиционной медицине / Д. В. Санданов, А. Б. Шоболова // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77), ч. 2. – С. 268–270.
9. Attenuation of ERK/RSK-2 driven NF- κ B gene expression and cancer cell proliferation by kurarinone, a lavandulyl flavanone isolated from *Sophora flavescens* / W. V. Berghe, A. De Naeyer, N. Dijsselbloem et al. // *Endocr. Metab. Immune Disord Drug Targets*. – 2011. – Vol. 11. – P. 247–261. <https://doi.org/10.2174/187153011796429790>
10. Державна фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – 1128 с.

REFERENCES

1. Potekaeva, N. N. (2011). *Dermatologiya v klinicheskoy praktike*. Moscow : Prakticheskaja meditsina, 208.
2. Bolotnaya, L. A. (2010). *Ukrainskiy zhurnal dermatologii, venerologii, kosmetologii*, 3 (38), 47–51.
3. Kravavych, A. S., Konechna, R. T., Pavliuk, I. V., Stadnytska, N. Ye., Novikov, V. P. (2013). *Vcheni zapysky Tavriiskoho natsionalnoho universytetu im. V. I. Vernadskoho*, 4, 276–280.
4. Dolya, V. S., Trzhetsinskiy, S. D., Mozul, V. I., Tretyak, N. I. (2013). *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychoi nauky ta praktyky*, 3 (13), 83–85.
5. Kosman, V. M., Pozharitskaia, O. N., Shikov, A. N., Makarov, V. G. (2012). *Khimiia rastitel'nogo syria*, 1, 153–160.
6. Nizhenkovska, I. V., Tsurkan, O. O., Sedko, K. V. (2014). *Fitoterapiia. Chasopys*, 2, 58–61.
7. Olennikov, D. N., Tankhayeva, L. M., Pankrushina, N. A., Sandanov, D. V. (2012). *Khimiia rastitel'nogo syria*, 4, 101–108.
8. Sandanov, D. V., Shobolova, A. B. (2011). *Biulleten VSNTS SO RAMN*, 1 (77), 268–270.
9. Vanden Berghe, W., De Naeyer, A., Dijsselbloem, N., David, J.-P., De Keukeleire, D., & Haegeman, G. (2011). Attenuation of ERK/RSK2-Driven NF- κ B Gene Expression and Cancer Cell Proliferation by Kurarinone, a Lavandulyl Flavanone Isolated from *Sophora flavescens* Ait. Roots. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets*, 11 (3), 247–261. <https://doi.org/10.2174/187153011796429790>
10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2-е vyd., 1. (2015). Kharkiv : Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 1128.

Відомості про авторів:

Гриценко В. І., д-р фармацевт. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: nika.gritsenko@gmail.com

Києнко Л. С., аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: kienko.pharm@gmail.com

Бобрицька Л. О., д-р фармацевт. наук, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: lora2015dm@gmail.com

Мига М. М., аспірант кафедри фармакогнозії, Національний фармацевтичний університет. E-mail: myhamykhailo@gmail.com

Information about authors:

Hrytsenko V. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: nika.gritsenko@gmail.com

Kienko L. S., postgraduate student of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: kienko.pharm@gmail.com

Bobrytska L. O., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor of the Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy.

E-mail: lora2015dm@gmail.com

Myga M. M., postgraduate student of the Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy. E-mail: myhamykhailo@gmail.com

Информация об авторах:

Гриценко В. И., д-р фармацевт. наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: nika.gritsenko@gmail.com

Киенко Л. С., аспирант кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: kienko.pharm@gmail.com

Бобрицкая Л. А., д-р фармацевт. наук, профессор кафедры заводской технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: lora2015dm@gmail.com

Мыга М. М., аспирант кафедры фармакогнозии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: myhamykhailo@gmail.com

Надійшла до редакції 22.10.2018 р.

О. С. Бурдак¹, Г. І. Борщевський², М. І. Борщевська², С. В. Олійник¹

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² ПАТ «Фармак», Україна

Перспективи створення противірусного лікарського препарату на основі сировини синтетичного походження

Мета роботи. Визначення перспективи створення лікарського препарату на основі інозину пранобексу шляхом наукового аналізу характеристики та асортименту противірусних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з проблематики застосування речовини синтетичного походження інозину пранобексу в сучасній фармако-терапії епідемічного паротиту, вірусу герпесу людини, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра, вірусу вітряної віспи, вірусу грипу та парагрипу. Результати зібрані та оброблені за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення міркувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих робіт стосовно розробки і застосування проти-вірусних препаратів та систематизації зібраних даних.

Результати та їх обговорення. Речовина синтетичного походження інозин пранобекс чинить пряму противірусну дію, зумовлену здатністю зв'язуватися із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної РНК (порушення транскрипції та трансляції) і призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів. Також препаратам на основі цієї субстанції властива індукція інтерферонуутворення. Імуномодуючі властивості інозину пранобексу зумовлені здатністю субстанції підсилювати диференціювання пре-Т-лімфоцитів, стимулювати індуквану мітогенами проліферацію Т- та В-лімфоцитів, підвищувати функціональну активність Т-лімфоцитів, а також їх здатність до утворення лімфокінів. Стимулюється синтез інтерлейкіну-1, експресія мембранних рецепторів та здатність реагувати на лімфокіни і хемотаксичні фактори. За рахунок широкого спектра фармакологічної дії інозин пранобекс стимулює переважно клітинний імунітет, що особливо ефективно в умовах клітинного імунодефіциту. Встановлено також, що застосування інозину пранобексу сприяє зменшенню вираженості симптомів інфекції герпесу, тривалості захворювання; крім того, досліджувана субстанція здатна потенціювати противірусну дію інтерферону, ацикловіру та інших противірусних препаратів. Вищезазначене доводить актуальність використання інозину пранобексу як для лікування, так і для профілактики гострих і хронічних вірусних інфекцій.

Висновки. Висвітлені актуальні питання лікування і профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій на сучасному етапі. Наведено класифікацію та особливості механізму дії поширених противірусних препаратів. Проведено порівняння вітчизняних та світових даних щодо спектра застосування та фармакологічної безпеки інозину пранобексу. Висвітлені дослідження свідчать про перспективність створення виробництва субстанції синтетичного походження – інозину пранобексу в Україні. Розробка противірусного препарату на його основі суттєво скоротить економічні витрати промислового виробництва та зможе гарантувати якість лікарського засобу, підтвержену клінічними дослідженнями.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції; противірусні препарати; інозину пранобекс

O. S. Burdak¹, G. I. Borschevsky², M. I. Borschevska², S. V. Oleinik¹

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² PJSC "Farmak", Ukraine

Prospects for the creation of an antiviral drug based on the raw material of synthetic origin

Aim. To determine the prospects for the creation of a drug based on inosine pranobex using scientific analysis of the characteristics and range of antiviral drugs at the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods. The material of the article was literary sources of electronic and printed publications on the problems of the use of the substance of synthetic origin – inosine pranobex in modern pharmacotherapy of epidemic mumps, herpes virus human, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, chickenpox virus, influenza virus and parainfluenza. The results were collected and processed using the analytical-comparative, logical and systematic methods of research and the analysis of scientific publications of scientists from different countries of the world, explanation of the reasons and the conceptual position of the authors of the works analyzed on the development and application of antiviral drugs and systematization of the data collected.

Results and discussion. The substance of synthetic origin, inosine pranobex, has a direct antiviral effect due to its ability to bind to the ribosomes of infected cells, slows down the synthesis of viral RNA (transcriptional and translational impairment) and leads to inhibition of replication of RNA and DNA-genomic viruses. Induction of interferon formation is also characteristic for the drugs on the basis of this substance. The immunomodulating properties of inosine pranobex are due to the ability of the substance to enhance the differentiation of pre-T-lymphocytes, stimulate mitogen-induced proliferation of T-and B-lymphocytes, increase the functional activity of T-lymphocytes, as well as their ability to form lymphokines. The synthesis of interleukin-1, the expression of membrane receptors and the ability to respond to lymphokines and chemotactic factors are stimulated. Due to the wide range of the pharmacological action, inosine pranobex stimulates mainly cellular immunity, which is especially effective under conditions of cellular immunodeficiency. It has been also found that the use of inosine pranobex helps to reduce the severity of symptoms of herpes infection, duration of the disease; in addition, the substance studied can enhance the antiviral effect of interferon, acyclovir and other antiviral drugs. The above facts prove the relevance of the use of inosine pranobex both for the treatment and prevention of acute and chronic viral infections.

Conclusions. The article highlights the current issues of the treatment and prevention of acute respiratory viral infections at the present stage. The classification and features of the mechanism of action of common antiviral drugs are given. A comparison has been made between domestic and international data on the spectrum of application and the pharmacological safety of inosine pranobex. The studies indicate the prospects of creating production of the substance of synthetic origin – inosine pranobex in Ukraine. The development of an antiviral drug based on it will significantly reduce the economic costs of industrial production and will be able to guarantee the quality of the medicinal product confirmed by clinical studies.

Key words: acute respiratory viral infections; antiviral drugs; inosine pranobex

А. С. Бурдак¹, Г. И. Борщевский², М. И. Борщевская², С. В. Олейник¹

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина

² ПАО «Фармак», Украина

Перспективы создания противовирусного лекарственного препарата на основе сырья синтетического происхождения

Цель работы. Определение перспективы создания лекарственного препарата на основе инозина пранобекса путем научного анализа характеристики и ассортимента противовирусных препаратов на фармацевтическом рынке Украины.

Материалы и методы. Материалом статьи служили литературные источники электронных и печатных изданий по проблематике применения вещества синтетического происхождения инозина пранобекса в современной фармакотерапии эпидемического паротита, вируса герпеса человека, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, вируса ветряной оспы, вируса гриппа и парагриппа. Результаты собраны и обработаны с помощью аналитико-сравнительного, логического и системного методов исследования и анализа научных публикаций ученых разных стран мира, изложения соображений и концептуальной позиции авторов проанализированных работ по разработке и применению противовирусных препаратов и систематизации собранных данных.

Результаты и их обсуждение. Вещество синтетического происхождения инозина пранобекс имеет прямое противовирусное действие, обусловленное способностью связываться с рибосомами пораженных вирусом клеток, замедляет синтез вирусной РНК (нарушение транскрипции и трансляции) и приводит к подавлению репликации РНК и ДНК-геномных вирусов. Также препарат на основе этой субстанции свойственна индукция интерферонобразования. Иммуномодулирующие свойства инозина пранобекса обусловлены способностью субстанции усиливать дифференцирование пре-Т-лимфоцитов, стимулировать индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышать функциональную активность Т-лимфоцитов, а также их способность к образованию лимфокинов. Стимулируется синтез интерлейкина-1, экспрессия мембранных рецепторов и способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. За счет широкого спектра фармакологического действия инозин пранобекс стимулирует преимущественно клеточный иммунитет, что особенно эффективно в условиях клеточного иммунодефицита. Установлено также, что применение инозина пранобекса способствует уменьшению выраженности симптомов инфекции герпеса, длительности заболевания; кроме того, исследуемая субстанция способна усиливать противовирусное действие интерферона, ацикловира и других противовирусных препаратов. Вышеупомянутое доказывает актуальность использования инозина пранобекса как для лечения, так и для профилактики острых и хронических вирусных инфекций.

Выводы. Освещены актуальные вопросы лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций на современном этапе. Приведена классификация и особенности механизма действия распространенных противовирусных препаратов. Проведено сравнение отечественных и мировых данных по спектру применения и фармакологической безопасности инозина пранобекса. Освещенные исследования свидетельствуют о перспективности создания производства субстанции синтетического происхождения – инозина пранобекса в Украине. Разработка противовирусного препарата на его основе существенно сократит экономические затраты промышленного производства и сможет гарантировать качество лекарственного средства, подтвержденное клиническими исследованиями.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; противовирусные препараты; инозина пранобекс

Вступ. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) або гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), а саме так прийнято називати застуди, складають більше 50 % від загальної кількості всіх захворювань. Це зумовлено, в першу чергу, інфекційною природою таких хвороб, здатних швидко розповсюджуватися в колективі, а по-друге, – різноманітням мікроорганізмів, в тому числі вірусів, які викликають хвороби. Саме тому назва захворювання і включає термін «вірусні». До таких захворювань відносяться грип, парагрип, аденовірусні, риновірусні, ентеровірусні та інші інфекції [1]. За даними ВООЗ гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щороку вражають кожного третього жителя планети, складаючи 75 %, а під час епідемій – близько 90 % від усіх випадків інфекцій-

ної патології. Грип та ГРВІ посідають перше місце серед причин тимчасової непрацездатності населення та часто є причиною розвитку хронічної патології серця, легень, нирок та інших органів [1, 2].

Група препаратів, що використовуються фахівцями для профілактики і лікування гострих респіраторних інфекцій, постійно зростає, однак істотного прогресу в результатах лікування поки що не спостерігалося.

У зв'язку з цим актуальним питанням фармації і медицини є розробка нових технологій лікарських препаратів і методів лікування, що поєднують безпеку і ефективність проведеної терапії.

Аналіз останніх досліджень і публікацій свідчить про те, що окремі аспекти з розробки лікарських

засобів противірусної дії знайшли відображення в опублікованих роботах провідних науковців сучасності: проф. Дроговоз С. М., проф. Тихонова О. І., проф. Ярних Т. Г., проф. Стрельникова Л. С., проф. Давтян Л. Л., проф. Гладуха Є. В., проф. Зупанця І. А., проф. Казаринова М. О., проф. Грошового Т. А. та ін., які проводили дослідження щодо аналізу та пошуку нових ефективних, безпечних лікарських препаратів для лікування грипу, парагрипу, аденовірусних, риновірусних, ентеровірусних та інших інфекцій [3, 4]. Сучасними українськими вченими досліджені загальні характеристики противірусних препаратів, особливості процесу розробки генеричних препаратів. Проте питання з вивчення та виробництва противірусного препарату з власного активного фармацевтичного інгредієнта в умовах сучасного українського повсякдення не стало предметом аналізу та розробки в технології лікарських препаратів [5, 6].

Мета – визначення перспективи створення лікарського препарату на основі інозиту пранобексу шляхом наукового аналізу характеристики та асортименту противірусних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з проблематики застосування речовини синтетичного походження інозину пранобексу в сучасній фармакотерапії епідемічного паротиту, вірусу герпесу людини, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра, вірусу вітряної віспи, вірусу грипу та парагрипу. Результати зібрані та оброблені за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення міркувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих робіт стосовно розробки і застосування противірусних препаратів та систематизації зібраних даних.

Результати та їх обговорення. Оптимальним методом імунопрофілактики та імунотерапії респіраторних інфекцій вважається специфічна вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції, застосування імуномодуляторів мікробного походження (бактеріальних лізатів), використання препаратів з комбінованими імуностимулюючою і противірусною дією [3, 4, 7].

Проте, на відміну від антибактеріальної терапії, противірусна має значно менший асортимент лікарських засобів. Це зумовлено тим, що підходи до противірусної терапії визначаються рядом особливостей:

- противірусні препарати повинні чинити мінімальний негативний вплив на клітини організму;
- ефективність противірусних препаратів багато в чому залежить від захисних сил самого організму;
- у практичній медицині фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до застосованих хіміопрепаратів;
- зазвичай застосування противірусних препаратів обмежене недостатніми знаннями їх фармакокінетики.

На сьогодні не існує єдиної класифікації противірусних засобів. Зазвичай противірусні препарати поділяють за хімічним складом та механізмом дії. А у повсякденній клінічній практиці вказані лікарські засоби прийнято поділяти за спрямованістю дії та особливостями клінічного використання (табл. 1) [8, 9].

Більш ніж 50 років тому були доведені імуномодулюючі властивості пуринів, які є одними з основних речовин для забезпечення нормальної життєздатності клітин людини. Вони постійно присутні в організмі, вони щодня надходять з їжею і беруть участь у багатьох фізіологічних життєво важливих процесах в ядрі клітин. Найбільш відомим представником речовин цього класу є нуклеозид аденозин. Аденозин може розщеплюватися ферментом діаміназою, в результаті чого утворюється новий метаболіт інозин [10].

Інозину пранобекс – синтетичний противірусний препарат з імуномодулюючою дією. Це комплексна сполука інозину та солі 4-амінобензойної кислоти з N, N-диметиламіно-2-пропанолом – допоміжним компонентом, що підвищує доступність інозину для лімфоцитів (рис.). Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні препарату з рибосомами уражених вірусом клітин, що приводить до гальмування синтезу матричних РНК-вірусів, що приводить до пригнічення реплікації вірусів. Інозину пранобекс чинить імуномодулюючий ефект, подібний до дії гормонів тимусу. Препарат посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює проліферацію Т- та В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, посилює вироблення інтерлейкіну-2 лімфоцитами, стимулює синтез інтерлейкіну-1 та гальмує синтез інтерлейкіну-4, стимулює виробництво власних інтерферонів. До інозину пранобексу чутливі віруси кору, епідемічного паротиту, вірус герпесу людини, цитомегаловіруси, вірус Епштейна-Барра, вірус вітряної віспи, віруси грипу та парагрипу, аденовірус [11, 12].

У США інозину пранобекс був зареєстрований в 80-х роках ХХ ст. під назвою «Methisoprinol». У теперішній час інозину пранобекс наявний на фармацевтичних ринках 70 країн світу під різними торговими назвами. В таблиці нижче представлений асортимент препаратів на основі інозину пранобексу, зареєстрованих в Україні (табл. 2) [10, 13].

Інозину пранобекс володіє одночасно імуностимулюючим ефектом і неспецифічною противірусною дією, активний відносно широкого спектра вірусів і може бути використаний для емпіричної терапії та лікування мікст-інфекцій. За 45 років використання в медицині зібрано достатньо аргументів, які дозволяють рекомендувати препарат для лікування різних вірусних інфекцій, в тому числі у дітей. У ряду клінічних досліджень була показана висока ефективність і безпека інозину пранобексу при респіраторних захворюваннях у дітей, в тому числі у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями і фоновими алергічними захворюваннями [14, 15].

Таблиця 1

Класифікація та механізм дії протівірусних препаратів

Класифікація	Механізм дії	Препарати
Протигрипозні	Блокують іонні M ₂ -канали вірусу грипу А, що порушує здатність вірусу проникати в клітини і вивільнювати в них вірусний геном	Ремавір, ремантадин, амантадин
Нуклеозидні аналоги	Приєднуються безпосередньо до зворотної транскриптази поблизу її каталітичної ділянки, перешкоджаючи перетворенню РНК ВІЛ на ДНК	Делавірдин, певірапін, ефавірепц (стокріп)
Нуклеозидні аналоги, інгібітори зворотної транскриптази	Нуклеозидні аналоги мають дещо змінену структуру натуральних нуклеозидів. Вони внутрішньоклітинно під дією клітинних ферментів перетворюються на активні трифосфатні форми, які зворотна транскриптаза ВІЛ помилково використовує замість натуральних нуклеозидотрифосфатів для ДНК, що порушує подальше збільшення цього ланцюга та реплікацію вірусної ДНК	Діданозин, зальцитабін, ставудін, ламівудин, абакавір, комбівір
Індуктори інтерферонів	Стимулюють синтез ендогенного інтерферону в організмі	Тилорон, циклоферон
Інтерферони	Блокують синтез вірус-специфічних білків	Інтерферон-α, інтерферон-β, інтерферон-γ, інтерферон-Α2α, інтерферон-Α2b, інтерферон-Α2c
Інгібітори ВІЛ-протеїнази	Інгібують ВІЛ-протеїназу, яка відповідає за розщеплення вірусних білків-попередників в інфікованій клітині, необхідні для остаточного формування вірусних часток, що призводить до утворення дефектних вірусних часток, неспроможних інфікувати клітину	Ампренавір, тапранавір, лотшавір, саквінавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір
Протигерпетичні	Фосфорилуються в інфікованій клітині з утворенням трифосфатних похідних, які інгібують синтез вірусної ДНК-полімерази і внаслідок цього блокують синтез вірусної ДНК	Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, фамцикловір, відарабін, цитарабін

В експериментальних дослідженнях на культурах клітин було встановлено, що інозин пранобекс має протівірусну дію щодо вірусів грипу А і В. Причому слід зазначити, що інгібуючий вплив препарату на репродукцію вірусів грипу виявлений як при попередній обробці культури клітин (так званий профілактичний режим), так і при внесенні препарату безпосередньо після інфікування клітин (терапевтичний режим). Також при цьому було виявлено і дозозалежний ефект. Інозину пранобекс пригнічував репродукцію як вірусів грипу типу А (H1N1 і

H3N2), так і грипу типу В. Але варто зауважити, що інгібуючий вплив інозину пранобексу на репродукцію вірусів грипу типу А було виражено сильніше, ніж на репродукцію вірусу грипу типу В [14, 16].

Достовірно встановлено терапевтичний ефект інозину пранобексу при ГРВІ. У рандомізованому порівняльному дослідженні, проведеному у 175 дітей у віці від 2 до 16 років, хворих на ГРВІ, було показано, що застосування інозину пранобексу в дозі 50 мг/кг в 3 прийоми впродовж 5-7 днів сприяло більш швидкому зменшенню симптомів захворювання в порівнянні з контролем. Бактеріальні ускладнення з боку ЛОР-органів (отит, гайморит, етмоїдит) у дітей, які отримували інозину пранобекс, при інших рівних умовах реєструвалися достовірно рідше, ніж у контрольній групі [1, 17, 18].

Крім того, було проведено вивчення ефективності інозину пранобексу в лікуванні активної форми хронічної Епштейна-Барра вірусної інфекції у дітей з рецидивуючими ГРВІ. В результаті застосування інозину пранобексу відзначена більш низька частота і тривалість ГРВІ в порівнянні зі стандартною терапією. Також у групі дітей, які отримували інозину пранобекс, спостерігалось більш швидке зникнення серологічних маркерів реплікації вірусу Епштейна-

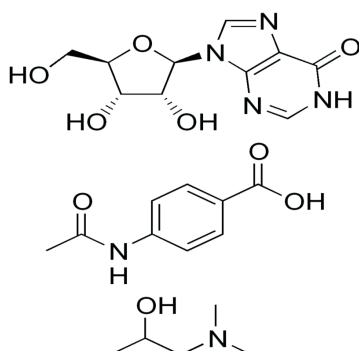


Рис. Структурна формула інозину пранобексу

Лікарські засоби з діючою речовиною інозину пранобексом, зареєстровані в Україні

Назва препарату	Лікарська форма	Виробник	Заявник
Нормомед 500 мг	таблетки	ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», Російська Федерація	ТОВ «Рік-Фарм», Україна
Нормомед 50 мг/мл	сироп	AVS Farmaceutici S.p.A., Італія	Ісмаїлов Іскандар Халіуллович, Р.Ф.
Неопринозин 250 мг/5 мл	сироп	ТОВ «Афлофарм Фармація Польська», Польща	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
Гропрінозин® 500 мг	таблетки	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Гропрінозин®-Ріхтер 250 мг/5 мл	сироп	Гедеон Ріхтер Румунія А.Т., Румунія	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Новірин® 50 мг/мл	сироп	AVS Farmaceutici S.p.A., Італія	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
Новірин 500 мг	таблетки	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
Ізопринозин 500 мг	таблетки	Lusomedicamenta sociedade tecnica farmaceutica, s.a., Португалія	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
Гроприм 500 мг	таблетки	ТОВ «Астрафарм», Україна	ТОВ «Астрафарм», Україна
Гропівірин 500 мг	таблетки	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна

Барра та відновлення вмісту в крові інтерферону гамма та інтерлейкіну. Побічні ефекти при призначенні інозину пранобексу не зазначалися [15, 19, 20].

Інозину пранобекс володіє і протизапальним ефектом за рахунок вибіркового пригнічення прозапальних цитокінів, у тому числі фактора некрозу пухлини (TNF- α) і інтерлейкіну (IL-1 β). Інозин пранобекс також інгібує продукцію радикалів супероксиду стимульованими нейтрофілами, проявляючи антиоксидантну дію [18, 19].

Враховуючи те, що інозину пранобекс ініціює секрецію IFN- α і стимулює природні механізми імунного захисту організму із залученням таких клітинних компонентів, як Т-лімфоцити, Т-хелпери, НК-клітини і макрофаги, вважається, що застосування інозину пранобексу можна вважати патогенетично обґрунтованим в якості протирецидивуючої терапії при інфекції герпесу [2, 11].

Даний факт підтверджено низкою клінічних досліджень. Було показано, що при використанні інозину пранобексу у хворих з рецидивуючим генітальним герпесом відзначено швидке і виражене зменшення суб'єктивних відчуттів (печіння, хворобливості, психологічного дискомфорту). На 3-4-й день лікування спостерігалось відторгнення кірки, на 4-5-й день – повна епітелізація ерозій, до 7-8-го дня в середках зберігалась лише легка гіперемія. При рецидивах лабіального герпесу повне загоєння зон ураження зменшувалося на 2-3 дні раніше в порівнянні з застосуванням традиційних засобів (мазі ацикловір та ін.) [7, 14, 21].

Порівняльний аналіз даних, відображених в амбулаторних картах пацієнтів, показав, що застосування інозину пранобексу у дітей всіх вікових груп сприяло скороченню тривалості практично всіх симпто-

мів захворювання: пропасниці, інтоксикації і катаральних проявів у носоглотці. Спостерігалось скорочення загальної тривалості захворювання, яка у більшості дітей, які отримували інозину пранобекс, не перевищувала 6-8 днів у порівнянні з дітьми контрольної групи. Слід зазначити, що тривалість захворювання менше 5 днів спостерігалась тільки у дітей основної групи [14, 19].

Зважаючи на такий широкий спектр дії субстанції інозину пранобексу, застосування даної сполуки набуває популярності у фахівців різного профілю, про що свідчить поява на фармацевтичному ринку генеричних препаратів у формі таблеток по 500 мг та сиропу з концентрацією 50 мг/мл.

Незважаючи на такий асортимент лікарських препаратів, які представлені на фармацевтичному ринку України, на сьогодні окрім ЛЗ Гропівірин, таблетки ПАТ «Фармак» зареєстровано лише два лікарських засоби вітчизняних виробників – АТ «Київський вітамінний завод» та ТОВ «Астрафарм». Крім того, важливим аспектом залишається не просто випуск генеричного препарату, а й можливість виробництва такого продукту із власного активного фармацевтичного інгредієнта. Тому розробка та удосконалення технології субстанції інозину пранобексу є перспективним напрямком у технології лікарських препаратів. Такий підхід не лише дозволить зробити продукт більш рентабельним та економічно вигідним, а й зможе гарантувати якість вітчизняного препарату, що підтверджується не лише хімічними, фізико-хімічними, а й клінічними дослідженнями.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Наведені сучасні проблеми лікування вірусних захворювань різної етіології. Висвітлено спектр фармакологічної дії інозину пранобексу, а саме:

- протівірусна, імуномодулююча, протизапальна, антиоксидантна.
- Розглянуто характеристику та асортимент протівірусних препаратів з діючою речовиною інозину пранобексом на фармацевтичному ринку України.
 - Показано перспективність створення вітчизняного виробництва субстанції інозину пранобексу з метою подальшої розробки на її основі лікарського препарату у формі таблеток.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Печінка, А. М. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування / А. М. Печінка, М. І. Дземан // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 5 (79). – С. 94–103.
- Kovalev, V. M. Grounding of semisolid medicinal forms production on nature components / V. M. Kovalev, T. G. Yarnykh, V. V. Kovalev // Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці : матер. всеукр. наук.–практ. конф. з міжнародною участю (29–30 березня 2018 р., м. Харків) / за ред. акад. УАН О. І. Тихонова. – Х. : Вид-во «Оригінал», 2018. – С. 185–190.
- Проблема застосування імунотерапії вторинних імунодефіцитних станів в медичній практиці / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. В. Олійник, О. С. Кран // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. III Міжнар. наук.–практ. конф. (14–15 березня 2019 р.) / у 2–х т. – Х. : НФаУ, 2019. – Т. 1. – С. 218–225.
- Levachkova, L. V. Antivirals : today and the prospects of development in Ukraine / L. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, O. M. Litvinova // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 18–22.
- Карпенко, І. А. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною протівірусною та антимікробною дією / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Косметологія та аромологія : етапи становлення і майбутнє : зб. наук. праць міжнар. наук.–практ. конф. (22–23 лютого 2018 р.). – Х. : НФаУ, 2018. – С. 57–59.
- Рухмакова, О. А. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу / О. А. Рухмакова, И. А. Карпенко, Т. Г. Ярних // Фармацевтичні та медичні науки : актуальні питання : матер. міжнар. наук.–практ. конф., Дніпро, 13–14 квітня 2018 р. – Дніпро : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. – С. 98–103.
- Грипп у детей : клинико–эпидемиологические особенности и новые возможности терапии / Е. Н. Сергиенко, Е. П. Шмелева, И. Г. Германенко, Н. В. Грибкова // Новости медицины и фармации в мире. – 2010. – № 3. – С. 12–13.
- Дослідження фармакотехнологічних властивостей сумішей активних фармацевтичних інгредієнтів з допоміжними речовинами капсул «Апі–Імуно–Віт» імуномодулюючої дії / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Б. Т. Кудрик, О. С. Шпичак // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матер. VI наук.–практ. конф. за міжнар. участю (25–26 жовтня 2018 р., м. Харків). – Х., 2018. – С. 140–143.
- Аналіз фармринку протівірусних дитячих препаратів / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Г. М. Мельник, Ю. А. Драп // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань : матер. I Міжнар. наук.–практ. конф., (11–12 квіт. 2013 р.) – Х. : ЕСЕН, 2013. – С. 283–284.
- Дослідження в області розробки лікарських засобів для лікування генітального герпесу / Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, В. М. Чушенко, О. М. Літвінова // Фармація XXI століття : тенденції та перспективи : матер. VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13–16 верес. 2016 р.). – Х., 2016. – Т. 1. – С. 303.
- Šalapová, E. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections : analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo–controlled, double-blind study / E. Šalapová, J. Beran, M. Špajdel. // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>
- Majewska, A. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV–2, HPIV–4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV–2, HAdV–5) in vitro / A. Majewska, W. Lasek, G. Młynarczyk // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2015. – Vol. 67. – P. 107–113.
- Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.drlz.com.ua/>
- Мынбаев, О. А. Инозин, производный пуринов – натуральный высокоэффективный иммуномодулирующий агент у трудных больных с нарушениями в иммунной системе / О. А. Мынбаев, И. Б. Манухин, В. Н. Царев // Новости медицины и фармации. – 2010. [Електронний ресурс] – Режим доступу : https://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715
- Денисенко, В. Б. Эффективность применения инозина пранобекса у часто болеющих детей с хронической вирусной инфекцией Эпштейна–Барра : результаты рандомизированного исследования / В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян, А. В. Григорян // Вопр. современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 16–21.
- Krastev, Z. Isoprinosine induces a rapid lympho-mononuclear response in adult participants / Z. Krastev, D. Jelev, R. Ivanova // Med. Inform. – 2015. – Vol. 2. – P. 80–85. <https://doi.org/10.18044/medinform.201521.80>
- Козловский, А. А. Опыт применения препарата Гропринозин при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей / А. А. Козловский, И. В. Пыrkova // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 11–13.
- Rukhmakova, O. A. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils / O. A. Rukhmakova, I. A. Karpenko, T. G. Yarnykh // Asian J. of Pharmac. and Clinical Res. – 2018. – Vol. 11, Issue. 8. – P. 85–87. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.24948>
- Нормативно–директивні документи МОЗ України. [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22805>
- Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes / W. Lasek, M. Janyst, R. Wolny et al. // Acta Pharm. – 2015. – Vol. 65. – P. 171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>
- Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients / Y. You, L. Wang, Y. Li et al. // J. Dermatol. – 2015. – Vol. 42. – P. 596–601. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12845>

REFERENCES

1. Pechinka, A. M., Dzeman, M. I. (2010). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (79), 94–103.
2. Kovalev, V. M., Yarnykh, T. H., Kovalev, V. M. (2018). Grounding of semisolid medicinal forms production on nature components. *Zastosuvannya metodiv likuvannya i apipreparativ u medychnii, farmatsevtichnii ta kosmetychnii praktysi : materialy vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z Mizhnarodnoiu uchastiu* (29-30. 03. 2018). Kharkiv : “Oryhinal”, 185–190.
3. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Oliinyk, S. V., Kran, O. S. (2019). “*Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*” : materialy III Mizhnar. nauk –prakt. konf. (14–15.03.2019). Kharkiv : NFaU, 1, 218–225.
4. Levachkova, L. V., Yarnykh, T. G., Litvinova, O. M. (2014). Antivirals : today and the prospects of development in Ukraine. *Ukrains'kij biofarmacevtichnij zhurnal*, 6, 18–22.
5. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. H., Karpenko, I. A. (2018). *Kosmetolohiia ta aromolohiia : etapy stanovlennia i maibutnie : zbirnyk naukovykh prats Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* (22–23.02.2018). Kharkiv : NFaU, 57–59.
6. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. H., Karpenko, I. A. (2018). *Farmatsevtichnii ta medychni nauky : aktualni pytannia: mater. mizhnar. nauk.–prakt. konf.*, (13–14.04. 2018). Dnipro : Orhanizatsiia naukovykh medychnykh doslidzhen “Salutem”, 98–103.
7. Sergienko, E. N., Shmeleva, E. P., Germanenko, I. G., Gribkova, N. V. (2010). *Novosti medycyny i farmatsii v mire*, 3, 12–13.
8. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Kudryk, B. T., Shpychak, O. S. (2018). *Aktualni problemy rozvytku haluzевой ekonomiky ta lohistyky : materialy VI naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* (25–26.10.2018). Kharkiv, 140–143.
9. Yarnykh, T. H., Rukhmakova, O. A., Melnyk, H. M., Drap, Yu. A. (2013). *Funktsionalni kharchovi produkty – diietychni dobavky – yak diievyi zasib riznoplanovoi profilaktyky zakhvoriuvan : materialy I Mizhnar. nauk.–prakt. konf.*, (11–12.04.2013). Kharkiv : ESEN, 283–284.
10. Yarnykh, T. H., Levachkova, Yu. V. Chushenko, V. M. Litvinova, O. M. (2016). *Farmatsiia KhKhI stolittia : tendentsii ta perspektyvy : materialy VIII Nats. zizdu farmatsevtiv Ukrainy*, (13–16.09.2016). Kharkiv, 303.
11. Beran, J., Šalapová, E., & Špajdel, M. (2016). Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infectious Diseases*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>
12. Majewska, A., Lasek, W., Mlynarczyk, G. (2015). Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV–2, HPIV–4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV–2, HAdV–5) in vitro. *Med. Dosw. Mikrobiol*, 67, 107–113.
13. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at : <http://www.drlz.com.ua/>
14. Mynbaev, O. A., Manukhin, I. B., Tcarev, V. N. (2010). *Novosti medycyny i farmatsii*. Available at : https://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715
15. Denisenko, V. B., Simovanian, E. N., Grigorian, A. V. (2011). *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2, 16–21.
16. Krastev, Z., Jelev, D., & Ivanova, R. (2015). Isoprinosine Induces a Rapid Lympho-Mononuclear Response in Adult Participants. *Journal of Medical and Dental Practice*, 2 (1), 80–85. <https://doi.org/10.18044/medinform.201521.80>
17. Kozlovskii, A. A., Pyrkova, I. V. (2011). *Medycinskie novosti*, 4, 11–13.
18. Rukhmakova, O. A., Karpenko, I. A., Yarnykh, T. G. (2018). Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (8), 85. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.24948>
19. *Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy*. (n.d.). Available at : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22805>
20. Lasek, W., Janyst, M., Wolny, R., Zapała, L., Bocian, K., & Drela, N. (2015). Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharmaceutica*, 65 (2), 171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>
21. You, Y., Wang, L., Li, Y., Wang, Q., Cao, S., Tu, Y., ... Hao, F. (2015). Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*, 42 (6), 596–601. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12845>

Відомості про авторів:

Бурдак О. С., аспірант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Борщевська М. І., д-р фармац. наук, професор, керівник Департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак». E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Борщевський Г. І., д-р фармац. наук, начальник лабораторії розробки технологій фармацевтичних препаратів, ПАТ «Фармак»
Олійник С. В., канд. фармац. наук, асистент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Information about authors:

Burdak O. S., postgraduate student of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Borshchevska M. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor, head of the Department of Biotechnology, PJSC “Farmak”. E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Borshchevsky G. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), head of the Laboratory of Technology Development of Pharmaceuticals, PJSC “Farmak”
Oleinik S. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy.
E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Сведения об авторах:

Бурдак А. С., аспирант кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Борщевская М. И., д-р фармац. наук, профессор, руководитель Департамента по биотехнологии, ОАО «Фармак». E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Борщевский Г. И., д-р фармац. наук, начальник лаборатории разработки технологий фармацевтических препаратов, ПАО «Фармак»
Олейник С. В., канд. фармац. наук, ассистент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Надійшла до редакції 23.04.2019 р.

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

UDC 339.13.021:615.262

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.2237>

O. V. Lebedynets, Sv. M. Kovalenko, S. V. Breusova

National University of Pharmacy, Ukraine

Marketing research of the contemporary market of parapharmaceuticals based on wine

Nowadays, eco-trends are spreading widely in various fields, as well as in parapharmacy. Enotherapy or wine therapy is promising and little studied. Enotherapy is engaged in studying the healing properties of wines. As part of modern cosmetics the grapeseed oil, grape extracts, as well as natural red wine are actively used.

Aim. To analyze the modern parapharmaceutical market of Ukraine and European countries in order to create new parapharmaceuticals with the antioxidant, anti-inflammatory, regenerative effect.

Materials and methods. The logical and analytical methods for analyzing the data of the specialized literature and the regulatory framework, as well as the data on the parapharmaceuticals presented at the Ukrainian market were used in the work.

Results and discussion. The analysis of the Ukrainian market conducted has determined that parapharmaceuticals, which include red or white wine and their extracts, are mainly represented by foreign products. The most widespread formulations with wines and their extracts are masks, creams and sera in the form of emulsions, gels or cream-gels. In Ukraine, there is a sufficient raw material base of wine materials; therefore, the production of such products is relevant and promising.

Conclusions. The variety of existing products based on wine is not sufficiently widespread; therefore, a promising direction is creation of new domestic parapharmaceuticals with the antioxidant, anti-inflammatory and regenerative effect.

Key words: *enotherapy; parapharmaceutical; cosmetic product; extract of wine*

O. V. Лебединець, С. М. Коваленко, С. В. Бреусова

Національний фармацевтичний університет, Україна

Маркетингові дослідження сучасного ринку парафармацевтичних засобів на основі вина

У теперішній час активно поширюється еко-напрямок у різних галузях, а також і у парафармації. Перспективною та мало вивченою є енотерапія або винотерапія. Енотерапія займається вивченням цілющих властивостей вин. У складі сучасних косметичних засобів активно використовується олія виноградних кісточок, екстракти винограду, а також натуральне червоне вино.

Мета роботи. Аналіз сучасного парафармацевтичного ринку України та країн Європи для створення нових парафармацевтичних засобів із антиоксидантною, протизапальною, регенеруючою дією.

Матеріали та методи. В роботі використовувалися логічний і аналітичний методи для аналізу даних спеціальної літератури та нормативно-правової бази, а також дані про парафармацевтичні препарати, представлені на ринку України.

Результати та їх обговорення. Проведений аналіз ринку України встановив, що парафармацевтичні засоби, до складу яких входить червоне або біле вино та їх екстракти, в основному представлені препаратами закордонного виробництва. Найпоширенішими формами випуску є маски, креми та сироватки у вигляді емульсій, гелів або крем-гелів. В Україні існує достатня сировинна база вино матеріалу, тому виробництво таких препаратів є актуальним та перспективним.

Висновки. Асортимент існуючих препаратів на основі вина не достатньо поширений, тому перспективним напрямком є створення нових вітчизняних парафармацевтичних засобів з антиоксидантною, протизапальною та регенеруючою активністю.

Ключові слова: *енотерапія; парафармацевтичний засіб; косметичний засіб; екстракт вина*

O. V. Лебединец, С. Н. Коваленко, С. В. Бреусова

Национальный фармацевтический университет, Украина

Маркетинговые исследования современного рынка парафармацевтических средств на основе вина

В наше время активно распространяется эко-направление в различных областях, а также и в парафармации. Перспективной и мало изученной является энотерапия или винотерапия. Энотерапия занимается изучением целебных свойств вин. В составе современных косметических средств активно используются масло виноградных косточек, экстракты винограда, а также натуральное красное вино.

Цель работы. Анализ современного парафармацевтического рынка Украины и стран Европы для создания новых парафармацевтических средств с антиоксидантным, противовоспалительным, регенерирующим действием.

Материалы и методы. В работе использовались логический и аналитический методы для анализа данных специальной литературы и нормативно-правовой базы, а также данные о парафармацевтических препаратах, представленных на рынке Украины.

Результаты и их обсуждение. Проведенный анализ рынка Украины установил, что парафармацевтические средства, в состав которых входит красное или белое вино и их экстракты, в основном представлены препаратами зарубежного производства. Наиболее распространенными формами выпуска являются маски, кремы и сыворотки в виде эмульсий, гелей или крем-гелей. В Украине существует достаточная сырьевая база вино-материала, поэтому производство таких препаратов является актуальным и перспективным.

Выводы. Ассортимент существующих препаратов на основе вина недостаточно распространен, поэтому перспективным направлением является создание новых отечественных парафармацевтических средств с антиоксидантной, противовоспалительной и регенерирующей активностью.

Ключевые слова: энотерапия; парафармацевтическое средство; косметическое средство; экстракт вина

Introduction. Nowadays, eco-trends are spreading widely in various fields, as well as in parapharmacy. Enotherapy or wine therapy is promising and little studied. It is common in certain regions of France, Italy, and the United States [1, 2, 3]. Enotherapy is engaged in studying the healing properties of wines. Enotherapy, in its modern sense, is based on the use of products derived from grape vine – fresh grapes, juice, wine, grapeseed oil, grapeseed extract, grape vinegar, grape yeast [4, 5, 6].

Wine therapy is used in parapharmacy for manufacturing a variety of products that exhibit the pronounced regenerating, anti-inflammatory, rejuvenating effect, improve the blood circulation and help with cellulite and obesity.

Natural red wine is the richest source of antioxidants, resveratrol, flavonoids, tannins, polyphenols, organic acids, vitamins, among which there is ascorbic acid, vitamin P and vitamins of group B. Red wine also contains iron and other essential microelements [7, 8].

As part of modern cosmetics, the grapeseed oil is actively used; it contains a special “youth hormone”, grape extracts, as well as natural red wine.

Cosmetic products based on red wine:

- stimulate metabolic processes in tissues and production of collagen;
- regenerate tissues;
- promote elimination of toxins and wastes;
- smooth wrinkles and tighten the skin;
- nourish and vitaminize the skin;
- protect the skin from negative environmental factors;
- stimulate and strengthen the skin;
- improve the face color.

The antioxidant properties of red wine, as well as its ability to stimulate the synthesis of collagen, made it an irreplaceable component of anti-aging cosmetics. Wine is also great for controlling cellulite and reducing the volume of subcutaneous fat cells [9, 10, 11].

One of the most important therapeutic substances in the red wine composition is resveratrol. Due to its antioxidant and estrogen-like activity the collagen synthesis is stimulated and prevents its damage. Therefore, it is reasonable to use this component, first of all, in anti-aging cosmetics [11, 12].

The aim of work is to analyze the modern parapharmaceutical market of Ukraine and European countries in order to create new parapharmaceuticals with the antioxidant, anti-inflammatory, regenerative effect.

Materials and methods. The logical and analytical methods for analyzing the data of the specialized literature and the regulatory framework, as well as the data on the parapharmaceuticals presented at the Ukrainian market were used in the work.

Results and discussion. The analysis of the Ukrainian market conducted has determined that parafarmaceuticals, which include red or white wine and their extracts, are mainly represented by foreign products of France, the USA, Greece, South Korea, etc. [12, 13, 14]. At the Ukrainian market there is only one domestic product of the concern “Fresh Up”, a body cream and biologically active additive based on bioflavonoids of grapes.

The most widespread formulations with wines and their extracts are masks, (21.3 %), face creams (19.1 %), body creams (12.8 %) and sera (14.9 %) in the form of emulsions, gels or cream-gels. The range of parapharmaceuticals is not wide enough; therefore, development of new products for skin and body care based on the extract of red wine is promising [7, 12, 14].

The analysis of the market of parafarmaceuticals included red or white wine and their extracts was conducted. The results of these studies are presented in Table.

As it can be seen from the data in Tab. 1 and Fig. 1, parafarmaceuticals based on the wine extract are mainly produced by the countries where vineyards are rather widespread, such as France (17 %), the United States (11 %), Greece (11 %), South Korea (17 %), while domestic products are practically absent.

In our country, vineyards occupy about 60 thousand hectares – 1 % of all agricultural land (0.1 % of the country's territory), therefore, there is a sufficient raw material base for the wine material for developing enotherapy and parafarmaceuticals based on wine.

Unfortunately, at the Ukrainian market there is only one domestic product of the “Fresh Up” company – a body cream and biologically active additive on the basis of bioflavonoids of grapes.

Table

The market analysis of parapharmaceutical products based on white and red wine and their extracts

Name	Producer	Active substances	Action
1	2	3	4
Line "Wine Secret": Mask; Cream; Serum; Tonic lotion; Body balm; Body scrub	Algologie, Laboratoires D'Armor S.A.S., France	Extract of "Optivegetol Vin" wine, grapeseed oil	Smooths the skin; improves the skin tone and elasticity; moistens
Line Caudalie: Serum for skin brightness; Day/night cream	Caudalie, France	Extract of red wine; viniferin; resveratrol; vine water	Calms, moistens; improves the face tone; reduces pigmentation
Line "Dry and normal skin care": protective day cream; rejuvenating serum-cream; tonic-punch; evening nourishing cream. Line "Greasy and combined skin care": protective day cream; rejuvenating serum-gel; tonic-cup; moistening gel. Line of "SPA-effect": phytococktail for removing eyes make-up; hands and nails cream and moistening body cream-gel; multiactive reviving cocktail-mask. Line of "Lift-Active": rejuvenating cream for eyes; lifting mask for face and neck; recuperative face cream; cream exfoliant	Magie Rouge, France	Red wine extract; grapeseed oil	Moistens, regenerates the skin; antioxidant effect; strengthens and rejuvenates the skin; regulates functioning of sebaceous glands; prevents appearance of skin rash; considerably diminishes the depth of wrinkles; activates the cellular metabolism
Line of "Beauty Nectar Nature's": shower gel; body scrub; cleansing cream; recuperative face cream; recuperative face serum	Nature'sNature's, Italy	Must; Kianti wine; vine water; red wine leaves extract	Antioxidant; strengthens the vascular walls; considerably diminishes the depth of wrinkles; activates the cellular metabolism
Line of "Chateau of de of Beaute": serum; fluid; recuperative cream	Christina, Israel	Wine extract resveratrol	Antioxidant; inhibits the process of skin aging; whitens; stimulates the synthesis of collagen; rejuvenates
Line of "D'vine": cleansing gel; cleansing milk; antioxidant, regenerating, strengthening, antiacne sera; tonic spray; moistening and detox masks; face/eyes rejuvenating, moistening cream; body care cream. Line for men: face and body creams, shaving balsam	D'vine Vinotherapy, the USA	White and red wine extracts (risling, lambrusco, savignon, pinot gris, chablis, bardeau, pinot-noir, gamet noir, chardonnet)	Moistens, regenerates skin; antioxidant effect; strengthens and rejuvenates the skin; regulates functioning of sebaceous glands; prevents appearance of skin rash
Line of "Red wine resveratrol": rejuvenating face cream; natural cream for a zone around eyes; face scrub; mask	100 % Pure, the USA	Resveratrol; red wine extract; muscadine peels extract	Anti-inflammatory; antioxidant; activates the synthesis of collagen; rejuvenates
Line of "Wine Elixir": mask "Instantaneous lifting"; night/day anti-wrinkle cream; eyes and lips care cream	Apivita, Greece	Red wine extract; vitamins; wheat proteins	Improves the skin resiliency and its elasticity; reduces the number of wrinkles; tones up the skin
Line "Santorini Korres white wine": shower gel; body milk	Korres, Greece	Santorini white wine extract; vitamins; almond oil	Moistens actively; restores elasticity; makes the skin velvety and tender
Line on the basis of white wine: scrub gomagel. Line on the basis of pink wine: peeling gomagel; "Vinous". Line on the basis of red wine: anti-aging peeling gomagel; warming-up gel-mask	"Shokonat", Russia	Dry white wine; pink wine; red wine (Cahors); grapeseed oil	for normal/ dry/aging skin care; cleanses the skin deeply; improves its structure; regenerates and nourishes; provides epitelization
"Magie Rouge" recuperative cream with a lifting effect	"Resbio" Ltd., Russia	Red wine extract; grapeseed oil	Rejuvenates; restores elasticity of the skin

Continuation of Table

1	2	3	4
Body moistening cream Chantal	Business concern "Fresh-Up", Ukraine	Extract of wine	Softens and nourishes the skin; promotes tone and elasticity
Line "Vinous": peeling soap; shower gel; shower peeling; bath oil; shampoo; hair balsam	MANUFATURA, Czech Republic	Wine; grapeseed extract	Antioxidant; assists in regeneration of the skin; regenerates hair bulbs; prevents fragility of hair, makes it elastic
Collagen mask for eyes with red wine	Beauty Face, Poland	Extracts of red wine, grapeseed oil	Activates the synthesis of elastin and collagen; promotes the cellular metabolism; smoothes out wrinkles; reduces swelling; antioxidant effect
Face mask. Red wine Mondsub	Guanchzhou Cosmetics, China	Red wine extract; grapeseed oil	Antioxidant; tones up; stimulates the synthesis of collagen; assists in elimination of toxins; feeds and vitaminizes the skin
Color Synergy Effect Sheet Mask Purple is a tissue mask on the basis of red wine and whortleberry	Deoproce, South Korea	Red wine extract; whortleberry	Rejuvenates; antioxidant; prevents regular aging; activates the synthesis of collagen
Anti-aging night mask on the basis of Holika white wine	Holika, South Korea	White wine extract	Activates regeneration of cells; evens out the skin tone; whitens the skin; assists in elimination of toxins; increases turgor and elasticity
Line of "Wine Line": peeling gel toner – Wine of peeling jelly softener; peeling gel scrub – Wine of peeling jelly scrub; night gel mask – Wine of jelly sleeping pack; Hydrogel mask – Wine of jelly mask set	Innisfree, South Korea	Wine extract; tartaric acid	Superficial peeling; whitens; antioxidant; stimulates the synthesis of collagen; rejuvenates

Parapharmaceutical products based on the wine extract are presented by different formulations: body/face creams, sera, masks, tonics, body/face scrubs, shower gels, conditioning agents for hair (Fig. 2).

The data in Fig. 2 shows that facial care products on the basis of the wine extract are 72.3 %, while body care products are 25.5 %. Almost every professional manufacturer of cosmetic products (Algologie, Saudalie, Magie Rouge, Nature's, Christina, D'vine Vinotherapy, 100 % Pure) included a face mask, a serum and a cream with the regenerating, rejuvenating effect. Cosmetic products

for body care – scrubs, creams and shower gels are presented mainly as care agents for home use.

The most widespread formulations with wines and their extracts are masks, (21.3 %), face creams (19.1 %), and body (12.8 %) and sera (14.9 %) in the form of emulsions, gels or cream gels. There are few products for removing facial makeup (gels for washing, milk, foam), for toning of the skin (tonics, lotions), exfoliants for the body and face skin. The hair care products are manufactured by only one company – Manufaktura. The introduction of wine or the wine extract into cleansing agents will al-

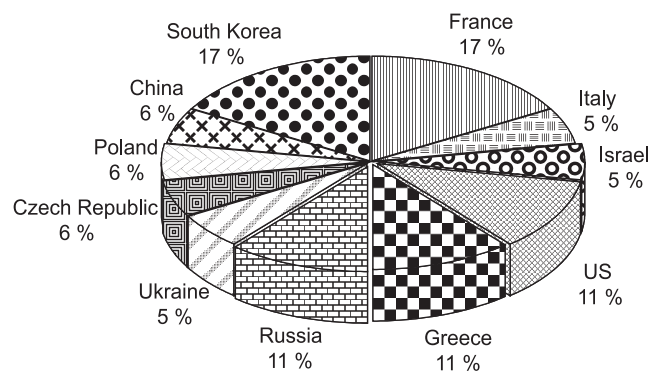


Fig. 1. Countries-manufacturers of parapharmaceuticals based on wine

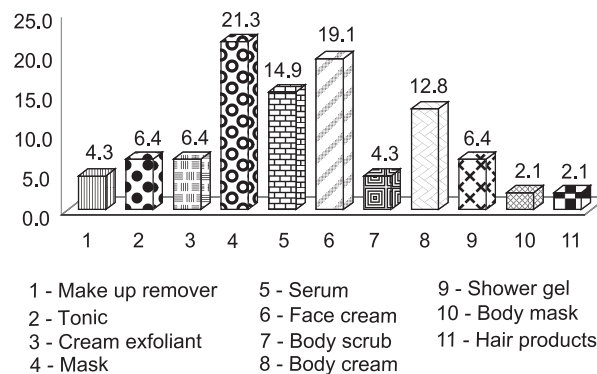


Fig. 2. Formulations of parapharmaceuticals based on wine

low producing agents with a weak keratolytic effect due to the content of approximately 0.4 % of organic acids (lactic, citric, malic, acetic, succinic, etc.).

The variety of parapharmaceuticals is not wide enough; therefore, it is promising to develop new products for skin and body care based on the extract of red wine.

Conclusions and prospects for further research.

Based on the analysis of the market it has been found that cosmetic and parapharmaceutical products based on wine are mainly of imported origin. In Ukraine, there

is a sufficient raw material base of wine materials; therefore, the production of such products is relevant and promising.

The variety of existing products based on wine is not sufficiently widespread; therefore, a promising direction is creation of new domestic parapharmaceuticals with the antioxidant, anti-inflammatory and regenerative effect.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Johnson, H. *The World Atlas of Wine* / H. Johnson, J. Robinson // London : Mitchell Beazley, 2007. – 400 p.
2. Parker, R. M. *Parker's Wine Buyer's Guide* / R. M. Parker, P.–A. Rovani. – N–Y: Simon and Schuster Inc., 2008. – 1513 p.
3. Robinson. *The Oxford Companion to Wine* / Robinson. – London : Oxford Univ. Pr., 2006. – 819 p.
4. Алиев, Р. З. Новые стандарты на производство вин контролируемых наименований по происхождению / Р. З. Алиев // Виноделие и виноградарство. – 2002. – № 3. – С. 7.
5. Горюшкіна, Т. Б. Виноградні вина. Хімічний склад та методи визначення / Т. Б. Горюшкіна, С. В. Дзядевич // Біотехнол. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 24–38.
6. Іукурідзе, Е. Ж. Вина контрольованих найменувань за походженням – новий статус якості в Україні / Е. Ж. Іукурідзе // Пищевая наука и технол. – 2015. – № 1 (30). – С. 6–12. <https://doi.org/10.15673/2073-8684.30/2015.38361>
7. DSTU 4806:2007. *Wines. General technical conditions.* – Available at : https://dnaop.com/html/33854/doc-ДСТУ_4806-2007
8. DSTU 2164-93 *Grape wines. Terms and definitions.* – Available at : https://national_standards_ukr.academic.ru/18788/doc-ДСТУ_2164-93
9. Calull, M. Determination of carboxylic acids, sugars, glycerol and ethanol in wine and grape must by ion-exchange high-performance liquid chromatography with refractive index detection / M. Calull, R. M. Marce, F. Borrull // *J. Chromatogr.* – 1992. – Vol. 590, № 2. – P. 215–222. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)85384-6](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)85384-6)
10. Somers, T. C. The Wine Spectrum. Spectral characteristics of lignin and soluble phenolics in the near infrared – a comparative study / T. C. Somers // *Intern. J. of Remote Sensing.* – 2002. – Vol. 23. – P. 3039–3055.
11. Ho, P. Effect of skin contact oxygenation of musts on the composition of white port wines. / P. Ho, F. S. S. Rogerson // *Sci. Alim.* – 1999. – Vol. 19, № 6. – P. 687–699.
12. Varietal and geographic classification of French red wines in terms of pigments and flavonoid compounds / P. Etievant et al. // *J. Sci. Food Agric.* – 1988. – Vol. 42. – P. 39–54. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740420106>
13. Institut national de l'origine et de la qualite. – Available at : <http://www.inao.gouv.fr>.
14. Полищук, Т. Н. Об основах организации производства вин высшей категории качества в Украине / Т. Н. Полищук // Вісник Одеського держ. екол. ун-ту. – 2013. – Вип. 16 – С. 39–44.

REFERENCES

1. Johnson, H., Robinson, J. (2007). *The World Atlas of Wine*. London: Mitchell Beazley, 400.
2. Parker, R. M., Rovani, P.–A. (2008). *Parker's Wine Buyer's Guide*. New York, Simon and Schuster Inc., 1513.
3. Robinson. (2006). *The Oxford Companion to Wine*. London: Oxford Univ. Pr., 819.
4. Aliev, R. Z. (2002). *Vinodelie i vinogradarstvo*, 3, 7.
5. Goryushkina, T. B., Dzyadevy`ch, S. V. (2008). *Biotexnologiya*, 1 (2), 24–38.
6. Iukuridze, E. Zh. (2015). *Pyshchevaia nauka y tekhnolohiya*, 1 (30), 6–12. <https://doi.org/10.15673/2073-8684.30/2015.38361>
7. DSTU 4806:2007. *Wines. General technical conditions.* (n.d.). Available at: https://dnaop.com/html/33854/doc-ДСТУ_4806-2007
8. DSTU 2164-93 *Grape wines. Terms and definitions.* (n.d.). Available at: https://national_standards_ukr.academic.ru/18788/doc-ДСТУ_2164-93
9. Calull, M., Marcé, R. M., & Borrull, F. (1992). Determination of carboxylic acids, sugars, glycerol and ethanol in wine and grape must by ion-exchange high-performance liquid chromatography with refractive index detection. *Journal of Chromatography A*, 590 (2), 215–222. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)85384-6](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)85384-6)
10. Somers, T. C. (2002). The Wine Spectrum. Spectral characteristics of lignin and soluble phenolics in the near infrared – a comparative study. *International Journal of Remote Sensing*, 23, 3039–3055.
11. Ho, P., Rogerson, F.S.S. (1999). Effect of skin contact oxygenation of musts on the composition of white port wines. *Sci. Alim*, 19 (6), 687–699.
12. Etiévant, P., Schlich, P., Bertrand, A., Symonds, P., & Bouvier, J.-C. (1988). Varietal and geographic classification of French red wines in terms of pigments and flavonoid compounds. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 42 (1), 39–54. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2740420106>
13. Institut national de l'origine et de la qualite. (n.d.). Available at: <http://www.inao.gouv.fr>.
14. Polishchuk, T. N. (2013). *Visnik Odes'kogo derzhavnogo ekologichnogo universitetu*, 16, 39–44.

Information about authors:

Lebedynets O. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Cosmetology and Aromalogy, National University of Pharmacy.

E-mail: olga_wb@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9121-6522>

Kovalenko Sv. M., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Commodity Science, National University of Pharmacy.

E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-0473-685x>

Breusova S. V., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Commodity Science, National University of Pharmacy.

E-mail: breusova@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0568-2015>

Відомості про авторів:

Лебединець О. В., канд. фармацевт. наук, асистент кафедри косметології і ароматології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: olga_wb@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9121-6522>

Коваленко С. М., д-р фармацевт. наук, професор кафедри товарознавства, Національний фармацевтичний університет. E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-0473-685x>

Бреусова С. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри товарознавства, Національний фармацевтичний університет. E-mail: breusova@ukr.net.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0568-2015>

Сведения об авторах:

Лебединец О. В., канд. фармацевт. наук, ассистент кафедры косметологии и ароматологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: olga_wb@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9121-6522>

Коваленко С. М., д-р фармацевт. наук, профессор кафедры товароведения, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: svetlana_kovalenko77@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-0473-685x>

Бреусова С. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры товароведения, Национальный фармацевтический университет. E-mail: breusova@ukr.net.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0568-2015>

Надійшла до редакції 22.10.2018 р.

А. А. Котвицкая¹, И. В. Кубарева¹, Л. А. Карпенко¹, Н. Б. Гавриш¹, Н. В. Чмыхало¹,
В. И. Крупеня¹, В. Ф. Забашта²

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина

² КУОЗ «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», Украина

Анализ фармацевтической составляющей системы экстренной медицинской помощи в Украине

Цель работы – определение роли фармацевтической составляющей экстренной медицинской помощи в Украине.

Материалы и методы. Для реализации поставленных задач исследования использовались методы информационного поиска, контент-анализа, приемы сравнения и обобщения.

Результаты и их обсуждение. Исследована организационная структура экстренной медицинской помощи Украины. Детализировано, что субподчиненными структурными подразделениями Управления экстренной медицинской помощи и медицины катастроф при МЗ Украины являются отдел догоспитальной и госпитальной экстренной медицинской помощи и отдел координации и обеспечения медицинской помощи во время антитеррористических операций, чрезвычайного и военного положения. Охарактеризована методика формирования перечня лекарственных средств для оснащения службы медицины катастроф, в основу которого заложены нормативы комплекта медицинского оснащения для оказания медицинской помощи при чрезвычайных ситуациях, разработанного Всемирной организацией здравоохранения. Конкретизировано формирование ведомственного резерва лекарственных средств и медицинских изделий, при этом установлено, что пополнение, пополнение и замена лекарственных средств осуществляется за счет отечественных производителей и импортных поставок активных фармацевтических ингредиентов, перечень которых в совокупности охватывает около 60 фармакологических групп специфического и широкого спектра действия. Проведен анализ деятельности фармацевтической составляющей Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф в различных режимах функционирования.

Выводы. Результаты проведенного исследования фармацевтической составляющей системы экстренной медицинской помощи в Украине и детализация ее организационной структуры позволяют подчеркнуть актуальность комплектации мобильных формирований службы медицины катастроф нормативными запасами лекарственных средств и медицинского оборудования, эффективность использования которого в условиях режимов повышенной готовности и/или чрезвычайных ситуаций обеспечит комплекс мероприятий, направленных на своевременное, полное и бесперебойное обеспечение медицинским, санитарно-хозяйственным и специальным имуществом лечебных учреждений, медицинских формирований и населения страны.

Ключевые слова: фармацевтическая составляющая; медицина катастроф; экстренная медицинская помощь; чрезвычайные ситуации; лекарственные средства

A. A. Kotvitska¹, I. V. Kubareva¹, L. A. Karpenko¹, N. B. Havrysh¹, N. V. Chmyhalo¹, V. I. Krupenya¹,
V. F. Zabashta²

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² Communal Health Organization "Emergency Medical Center and Disaster Medicine", Ukraine

The analysis of the pharmaceutical component of the emergency medical care system in Ukraine

Aim. To determine the role of the pharmaceutical component of emergency medical care in Ukraine.

Materials and methods. Methods of information search, content-analysis, methods of comparison and generalization were used to carry out the research tasks.

Results and discussion. The organizational structure of emergency medical care in Ukraine has been studied. It has been detailed that sub-subordinated structural units of the Department of Emergency Medical Care and Disaster Medicine at the Ministry of Health of Ukraine are the Department of Pre-hospital and Hospital Emergency Medical Care, as well as the Department of Coordination and Provision of Medical Care during antiterrorist operations, emergency and martial law. The methodology of forming a list of medicines for the provision of medical services for disasters has been described; it is based on the standards of a set of medical equipment for medical assistance in emergencies, developed by the World Health Organization. The formation of a departmental reserve of medicines and medical products has been specified. At the same time, it has been determined that the supply, replenishment and replacement of medicines is carried out at the expense of domestic manufacturers and imports of active pharmaceutical ingredients, which list in total covers approximately 60 pharmacological groups of a specific and wide spectrum of action. The analysis of the pharmaceutical component of the Emergency Medical Center and Disaster Medicine in various modes of operation has been performed.

Conclusions. The results of the study of the pharmaceutical component of the emergency medical care system in Ukraine and detalization of its organizational structure make it possible to emphasize the validity of the complete set of mobile medical service formations of disaster medicine with normative stocks of medicines and medical equipment, which effectiveness in the conditions of higher-preparedness regimes and/or emergency situations will provide a complex of measures aimed at timely, complete and safe caretaking the medical, sanitary, and specialty property of medical institutions, medical formations and the population of the country.

Key words: *pharmaceutical component; disaster medicine; emergency medical care; emergency situations; medicines*

A. A. Котвіцька¹, І. В. Кубарєва¹, Л. А. Карпенко¹, Н. Б. Гавриш¹, Н. В. Чмыхало¹, В. І. Крупеня¹, В. Ф. Забашта²

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² КЗОЗ «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Україна

Аналіз фармацевтичної складової системи екстреної медичної допомоги в Україні

Мета роботи – визначення ролі фармацевтичної складової екстреної медичної допомоги в Україні.

Матеріали та методи. Для реалізації поставлених завдань дослідження використовувались методи інформаційного пошуку, контент-аналізу, прийоми порівняння та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Досліджено організаційну структуру екстреної медичної допомоги в Україні. Деталізовано, що субпідлеглими структурними підрозділами Управління екстреної медичної допомоги та медицини катастроф при МОЗ України є відділ догоспітальної і госпітальної екстреної медичної допомоги та відділ координації та забезпечення медичної допомоги під час антитерористичних операцій, надзвичайного та воєнного стану. Охарактеризована методика формування переліку лікарських засобів для оснащення служби медицини катастроф, в основу якого закладені нормативи комплексу медичного обладнання для надання медичної допомоги при надзвичайних ситуаціях, розроблених ВООЗ. Конкретизовано формування відомчого резерву лікарських засобів і медичних виробів, при цьому встановлено, що наповнення, поповнення і заміна лікарських засобів здійснюються за рахунок вітчизняних виробників і імпортних поставок активних фармацевтичних інгредієнтів, перелік яких у сукупності охоплює близько 60 фармакологічних груп специфічного і широкого спектра дії. Проведено аналіз діяльності фармацевтичної складової Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф у різних режимах функціонування.

Висновки. Результати проведеного дослідження фармацевтичної складової системи екстреної медичної допомоги в Україні та деталізація її організаційної структури дозволяють підкреслити актуальність комплектації мобільних формувань служби медицини катастроф нормативними запасами лікарських засобів і медичного обладнання, ефективність використання якого в умовах режимів підвищеної готовності і/або надзвичайних ситуацій забезпечать комплекс заходів, спрямованих на своєчасне, повне і безперебійне забезпечення медичним, санітарно-господарським і спеціальним майном лікарняних закладів, медичних формувань і населення країни.

Ключові слова: *фармацевтична складова; медицина катастроф; екстрена медична допомога; надзвичайні ситуації; лікарські засоби*

Введение. Согласно данным статистики в мире ежегодно гибнет более 2 млн человек и около 200 тыс. получают повреждения, вследствие которых до 10 тыс. становятся инвалидами. В Украине только за последние пять лет произошло около тысячи (944) чрезвычайных ситуаций (ЧС), при которых пострадало более пяти тысяч человек и погибло 1263 человека. Только в 2018 году зарегистрировано 128 ЧС (из них техногенных – 37,5%; природных – 60% и социального характера – 2%), при которых погибло 168 человек (в т. ч. 40 детей) и пострадало 839 человек (в т. ч. 401 ребенок).

Для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций во многих странах создана служба медицины катастроф (СМК). В соответствии с положениями Закона Украины «Об экстренной медицинской помощи», который определяет организационно-правовые основы обеспечения граждан Украины и других лиц, находящихся на ее территории, экстренной медицинской помощью (ЭМП), в том числе при возникновении ЧС и ликвидации их последствий ([1], ст. 5, 7) и «Кодекса гражданской защиты Украины», который регулирует отношения, связанные с защитой населения, территорий, окружающей среды и имущества от ЧС, реагирование на них, функциониро-

вание единой государственной системы гражданской защиты, и определяет полномочия органов государственной власти, Совета Министров ([2], гл. 5 ст. 23 п. 9), в Украине также создана и функционирует система ЭМП, в состав которой входит СМК [1, 2].

Неотъемлемой частью системы ЭМП является ее фармацевтическая составляющая – аптеки, склады и базы резервов медицинского имущества, от функционирования которых зависит организация бесперебойного снабжения СМК.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы является определение роли фармацевтической составляющей ЭМП в Украине.

Материалы и методы. В процессе исследования использовались методы информационного поиска, контент-анализа, приемы сравнения, обобщения.

Результаты и их обсуждение. СМК в Украине входит в состав Центра экстренной медицинской помощи и медицины катастроф (ЦЭМП и МК), положение о котором было принято Постановлением Кабинета Министров № 1116 от 21.11.2012 г. «Об утверждении Типового положения о центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф», организационная структура которого представлена на рисунке [3].

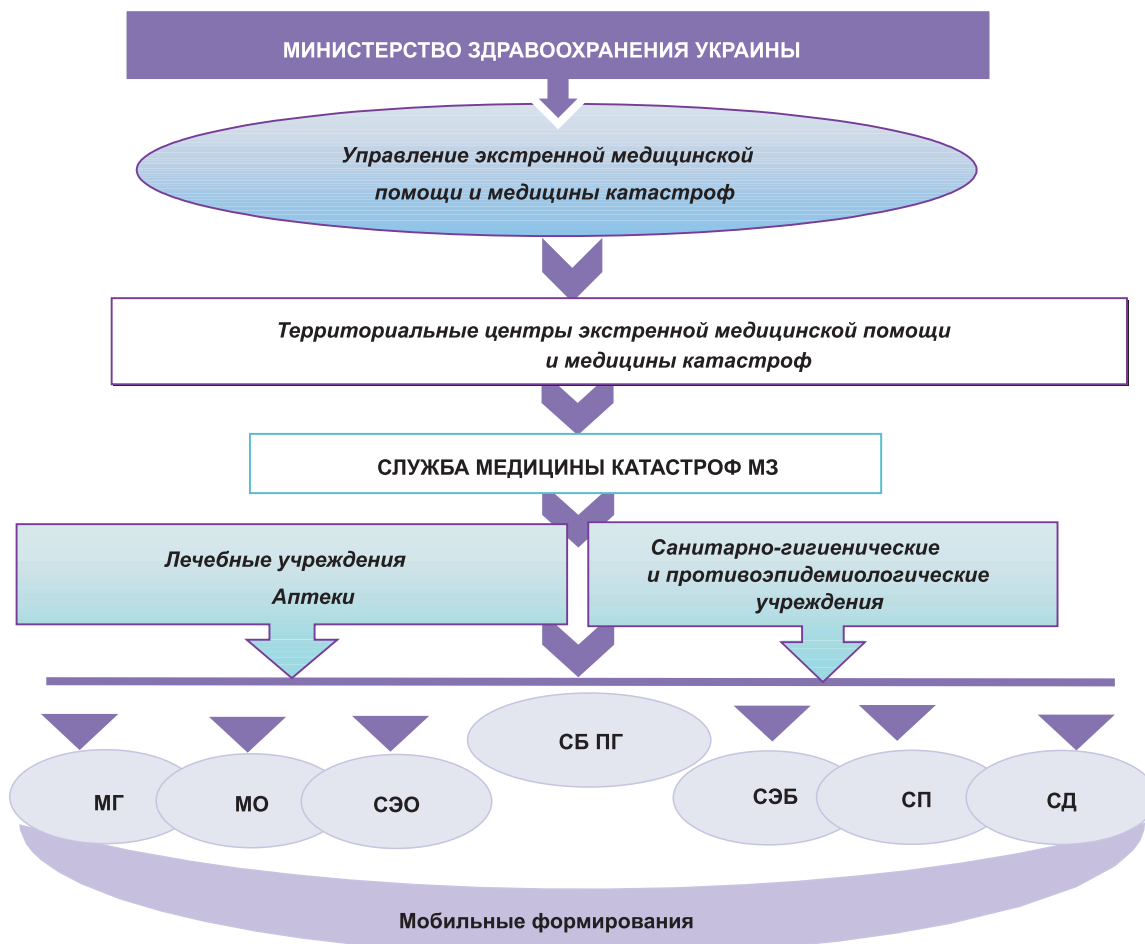


Рис. Организационная структура СМК Украины (МГ – мобильные госпитали, МО – медицинские отряды, СЭО – санитарно-эпидемиологические отряды, СБ ПГ – специализированные бригады постоянной готовности, СЭБ – санитарно-эпидемиологические бригады, СП – санитарные посты, СД – санитарные дружины)

Следует отметить, что основными субподчиненными подразделениями Управления экстренной медицинской помощи и медицины катастроф при МЗ Украины являются отдел догоспитальной и госпитальной экстренной медицинской помощи и отдел координации и обеспечения медицинской помощи во время антитеррористических операций, чрезвычайного и военного положения. Наличие мобильных формирований утверждено Постановлением Кабинета Министров Украины от 21.11.012 г. № 1116, их комплектация осуществляется подготовленными медицинскими работниками, имеющими в распоряжении необходимые запасы лекарственных средств (ЛС) и медицинских изделий (МИ).

Непосредственно для оснащения СМК предусмотрен перечень ЛС (готовых к употреблению в индивидуальной дозировке) из основных фармакологических групп как специфического, так и широкого спектра действия, перевязочные средства и предметы ухода за больными. Перечень ЛС и изделий медицинского назначения утвержден приказом МЗ Украины № 331 от 10.08.2001 (с изменениями от 09.09.2006). В основу данного перечня заложены нормативы комплекта медицинского оснащения для оказания медицинской помощи в ЧС, разработанного Всемирной организацией здравоохранения, состоящего из основ-

ного и дополнительного наборов. В состав основного набора в расчете для 1000 чел. на 3 месяца включены 12 наименований лекарственных средств (ЛС) 11 фармакологических групп, а в состав дополнительного набора на 10000 чел. на 3 месяца – 55 наименований около 40 фармакологических групп [4].

Фармацевтическое обеспечение (ФО) в условиях ЧС может быть представлено как система организационно-экономических, медико-фармацевтических и социально-общественных мероприятий, реализация которых осуществляется под контролем органов государственной (региональной) власти и с участием фармацевтических работников – представителей фармацевтических учреждений и предприятий [4].

Непосредственное формирование ведомственного резерва ЛС и МИ является прерогативой Украинского научно-практического центра ЭМП и медицины катастроф (локация – центральный склад специального медицинского снабжения). Наполнение, пополнение и замена ЛС осуществляются, в основном, за счет отечественных производителей и частично за счет импортных поставок активных фармацевтических ингредиентов, перечень которых в совокупности охватывает около 60 фармакологических групп как специфических, так и широкого спектра действия [5].

Резерв ЛС центрального склада МЗ України являється базовим для формування неснижаемого запаса ЛС регіональних резервів (локація – склад/база, аптека в кожному обласному центрі України) з найближчої деталізацією, як варіант, на районні та міські бази, аптеки. Таким чином, склад/база, аптека як організаційна структура і як один із органів медичного забезпечення ЦЕМПіМК приймає на себе наступні обов'язки:

- вивчення прогнозованої обстановки, визначення та планування потреби в ЛС та іншого медичного майна за закріпленою номенклатурою, їх замовлення, отримання, контроль якості та строків придатності;
- накопичення запасу медичного майна в аптеці, його зберігання, розв'язання асистентських, асептичних блоків для приготування екстемпоральної рецептури;
- обґрунтований та законний отпуск готових ЛС та екстемпоральної рецептури;
- проведення предметно-кількісного та суммарного обліку медичного майна;
- розробка поточної та річної звітності по медичному забезпеченню.

Організаційна структура фармацевтичної складової ЦЕМПіМК та характеристика основних її функцій наведені в табл. 1.

Дана організаційна структура фармацевтичної складової СМК залежить від можливості виникнення ЧС, або в разі її виникнення за рішенням Кабінету Міністрів України в межах конкретної території функціонує в 3-х режимах:

- *повсякденного функціонування (ПФ)* (в умовах нормальної ситуації);
- *підвищеної готовності (ПГ)* (в разі суттєвого погіршення виробничо-промислової, радіаційної, хімічної, біологічної (бактеріологічної), сейсмічної, гідрогеологічної та гідрометеорологічної ситуації, наявності можливості виникнення ЧС техногенного та природного характеру);

- *чрезвычайной ситуации (ЧС)* (порушення нормальних умов життя та діяльності людей на об'єкті або території, викликане аварією, катастрофою, стихійним лихом, епідемією, епізоотією, епіфітотією, великим пожегою, застосуванням засобів ураження, які спричинили або можуть спричинити людські та матеріальні втрати).

З урахуванням вищезазначеного на наступному етапі роботи нами проведено комплексний аналіз діяльності фармацевтичної складової ЦЕМПіМК за всіх обговорених вище режимів з залученням експертів ЦЕМПіМК м. Харків (табл. 2).

Таким чином, можна констатувати, що в режимі повсякденного функціонування ФО працює практично по всіх представлених напрямках (крім позицій 17-19); в час режиму підвищеної готовності, в частині *стихійних лих*, фахівці фармації можуть розраховувати на участь у формуванні та реалізації доступності лікарських засобів місцевому населенню; участь у наданні невідкладної допомоги переміщеним особам, а також у наданні допомоги у проведенні комплексної імунізації (фармацевтична складової) в час епідемій захворювань. В час *техногенних катастроф* фармацевти (провізор) можуть виступати як відповідальні першої лінії на місці події або другої лінії по догляду за постраждалими. *Режим ЧС* обмежує діяльність фармацевтів до функцій «Приймання, облік, отпуск», що обумовлено такими факторами як характер, масштаб та інтенсивність ЧС, змінюваність людських втрат і, нарешті, рівень інформованості населення та його готовність до дій, мінімізуючи паніку, впоратися з якою на першому етапі повинні та можуть тільки фахівці-лікарі, рятувальники [6, 7].

Фармацевтична складової другого етапу ліквідації наслідків ЧС складається з медичного забезпечення, яке представляє собою комплекс заходів, спрямованих на своєчасне, повне та безперервне забезпечення медичним, са-

Таблиця 1

Організаційна структура фармацевтичної складової ЦЕМПіМК та основні функції її персоналу

Структурне підрозділення ЦЕМПіМК	Персонал, здійснює фармацевтичне забезпечення	Основні функції фармацевтичного персоналу
Аптека ЦЕМПіМК	Завідуючий – провізор, фармацевти (1-2 осіб)	формування замовлення; отримання медичного майна; контроль (якість, строк придатності); випуск медичного майна; оновлення резерву ЛС та МІ
Склад резерву медичного майна	Провізор, фармацевт, середній мед. персонал (фельдшер, медсестра)	накопичення, оновлення резерву ЛС та МІ згідно з нормативами на 500 постраждалих
Аптека (пункт поповнення) відділення екстреної медичної допомоги	Фельдшер	створення 3-х денного запасу резерву ЛС та МІ, його підтримка

Таблица 2

Анализ деятельности фармацевтической составляющей ЦЭМП и МК в различных режимах функционирования

№ п/п	Вид деятельности	Режим функционирования		
		ПФ	ПГ	ЧС
1	Приобретение и накопление медицинского имущества, в том числе наркотических и психотропных препаратов	+	+/-	По необходимости
2	Прием ЛС и МИ	+	+	+
3	Хранение ЛС и МИ	+	+/-	-
4	Учет ЛС и МИ	+	+/-	+
5	Отпуск ЛС и МИ структурным подразделениям ЭМП Центра для оказания помощи населению и помощи при дорожно-транспортных происшествиях	+	-	-
6	Отпуск ЛС и МИ структурным подразделениям ЭМП Центра для оказания помощи при ЧС	-	+	+
7	Обновление запасов ЛС и МИ на складе резерва	+	+/-	-
8	Передача медицинского имущества на пункт пополнения мед. имущества структурного подразделения Центра	+	-	-
9	Передача ЛС и МИ, выведенных из резерва в структурные подразделения Центра для дальнейшего использования в условиях повседневной деятельности	+	-	-
10	Совместно со специалистами по гражданской защите: анализ структуры ЧС; прогнозирование медико-санитарных потерь; составление совместно с врачами протоколов лекарственного обеспечения для оказания медицинской помощи в условиях ЧС, в условиях ПФ	+	+/-	-
11	Составление на основе протоколов и прогноза санитарных потерь номенклатуры резерва ЛС и МИ и определение потребности	+	-	-
12	Информирование медицинского персонала о схемах фармакотерапии, о противопоказаниях и осложнениях при применении лекарственных средств	+	+	+
13	Прогнозирование потребности в медицинском имуществе	+	+	-
14	Уточнение укомплектованности резервов и неприкосновенных запасов, обеспеченности формирований и учреждений медицинским имуществом	+	+	-
15	Уточнение количества медицинского имущества, которое подлежит вывозу в район ЧС, расчет потребности в транспорте	-	+	+
16	Упаковка мед. имущества в транспортную тару	+	+	-
17	Изъятие мед. имущества из резервов, отпуск (доставка) его для использования в район (зону) ЧС	-	-	+
18	Предоставление заявок в соответствующие органы управления на дополнительное медицинское имущество, необходимое для полной ликвидации медико-санитарных последствий ЧС	-	-	+
19	Учет медицинского имущества, которое поступило в зону ЧС	-	-	+
20	Отчет по использованию медицинского имущества при ликвидации последствий ЧС	По необходимости	+	+

нитарно-хозяйственным и специальным имуществом учреждений, формирований и населения страны.

В результате проведенного исследования определена организационная структура фармацевтической составляющей системы ЭМП в Украине, в частности СМК, и определены основные функции персонала ЦЭМП и МК по ФО населения в различных режимах функционирования СМК.

Выводы и перспективы дальнейших исследований

1. Исследована фармацевтическая составляющая системы ЭМП в Украине и детализирована ее организационная структура.

2. Установлено, что одной из основных составляющих системы ЭМП в Украине в условиях ЧС является обеспечение населения ЛС и МИ с целью

минимизации медико-санитарных последствий ЧС – функция, которую берет на себя как фармацевтическая составляющая ЦЭМПМК, так и медицинский персонал.

3. Результаты исследования позволяют подчеркнуть актуальность комплектации мобильных формирований СМК нормативными запасами ЛС и медицинского оборудования, эффективность использова-

ния которого в условиях режимов повышенной готовности и/или чрезвычайных ситуаций обеспечат комплекс мероприятий, направленных на своевременное, полное и бесперебойное обеспечение медицинским, санитарно-хозяйственным и специальным имуществом лечебных учреждений, медицинских формирований и население страны.

Конфликт интересов: отсутствует.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ

1. Про екстрену медичну допомогу : закон України від 05.07.2012 р. № 5081–VI. [Електронний ресурс] – Режим доступу : <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5081-17>
2. Кодекс гражданской защиты Украины от 02.10.2012 р. № 5403–VI. [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://kodeksy.com.ua/ka/kgou.htm>
3. Об утверждении Типового положения о центре экстренной медицинской помощи и медицины катастроф : постановление КМУ от 21.11.2012 г. № 1116. [Электронный ресурс] – Режим доступа : http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=56920
4. Олійник, П. В. Теоретичні і методологічні засади організації фармацевтичного забезпечення населення в умовах надзвичайних ситуацій : автореф. дис. ... д-ра фармацев. наук : спец. 15.00.01 «Технологія ліків, організація фармацевтичної справи та судова фармація» / П. В. Олійник. – Львів, 2016. – 42 с.
5. Олійник, П. В. Екстремальна медицина: організація роботи аптек в умовах надзвичайних ситуацій : підручник / П. В. Олійник, Т. Г. Калинюк ; за ред. Т. Г. Калинюка. – К. : Медицина, 2010. – 448 с.
6. Call to action : Integrating student pharmacists, faculty, and pharmacy practitioners into emergency preparedness and response / L. J. Woodward, B. S. Bray, D. Williams, C. M. Terriff // J. Am. Pharm. Assoc. – 2010. – Vol. 50, Issue 2. – P. 158–164. <https://doi.org/10.1331/japha.2010.09187>
7. Pharmacists' opinion regarding level of involvement in emergency preparedness and response / C. A. Pedersen, B. R. Canaday, W. M. Ellis et al. // J. Am. Pharm. Assoc. – 2003. – Vol. 43, Issue 6. – P. 694–701. <https://doi.org/10.1331/154434503322642624>

REFERENCES

1. *Zakon Ukrainy "Pro ekstrenu medychnu dopomohu"* vid 05.07.2012 r. № 5081–VI. (2012). Available at : <http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5081-17>
2. *Kodeks grazhdanskoj zashchity Ukrainy* ot 02.10.2012 r. № 5403–VI (2012). Available at : <http://kodeksy.com.ua/ka/kgou.htm>
3. *Postanovlenie KМУ "Ob utverzhenii Tipovogo polozeniiia o tcentre ekstrennoi meditsinskoj pomoshchi i meditsiny katastrof"* ot 21.11.2012 g. № 1116. (2012). Available at : http://base.spinform.ru/show_doc.fwx?rgn=56920
4. Oliinyk, P. V. (2016). Teoretychni i metodolohichni zasady orhanizatsii farmatsevychnoho zabezpechennia naseleennia v umovakh nadzvychainykh sytuatsii. *Extended abstract of Doctor's thesis*. Lviv, 42.
5. Oliinyk, P. V., Kalyniuk, T. H. (2010). *Ekstremalna medytsyna : Orhanizatsiia roboty aptek v umovakh nadzvychainykh sytuatsii*. Kyiv : Medytsyna, 448.
6. Woodard, L. J., Bray, B. S., Williams, D., & Terriff, C. M. (2010). Call to action: Integrating student pharmacists, faculty, and pharmacy practitioners into emergency preparedness and response. *Journal of the American Pharmacists Association*, 50 (2), 158–164. <https://doi.org/10.1331/japha.2010.09187>
7. Pedersen, C. A., Canaday, B. R., Ellis, W. M., Keyes, E. K., Pietrantonio, A., Rothholz, M. C., ... Tucker, T. L. (2003). Pharmacists' Opinions Regarding Level of Involvement in Emergency Preparedness and Response. *Journal of the American Pharmacists Association*, 43 (6), 694–701. <https://doi.org/10.1331/154434503322642624>

Відомості про авторів:

Котвицька А. А., д-р фармацевт. наук, професор, ректор Національного фармацевтичного університету. E-mail: socpharm@nuph.edu.ua.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Кубарева І. В., канд. фармацевт. наук, проректор з науково-педагогічної (виховної) роботи, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: socpharm@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6617-2575>

Карпенко Л. А., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: karpenko_2015@ukr.net.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0473-1102>

Гавриш Н. Б., канд. наук із соціальних комунікацій, завідувач бібліотеки, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет.
E-mail: okilus05@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4827-8434>

Чмыхало Н. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: nadiiachmuhalo@gmail.com

Крупеня В. І., канд. мед. наук, доцент кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет. E-mail: krupenya@ukr.net

Забашта В. Ф., директор КЗОЗ «Центр екстреної медичної допомоги і медицини катастроф»

Information about authors:

Kotvitska A. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, rector of the National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: socpharm@nuph.edu.ua.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Kubareva I. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), vice-rector on scientific and pedagogical (educational) work, National University of Pharmacy, Ukraine.
E-mail: socpharm@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6617-2575>

Karpenko L. A., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Ukraine.
E-mail: karpenko_2015@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0473-1102>

Havrysh N. B., Candidate of Social Communication Sciences (Ph. D), head of the Library, associate professor of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy, Ukraine. E-mail: okilus05@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4827-8434>

Chmyhalo N. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy, Ukraine.
E-mail: nadiiachmuhalo@gmail.com

Krupenya V. I., Candidate of Medicine (Ph. D), associate professor of the Social Pharmacy Department, National University of Pharmacy, Ukraine.
E-mail: krupenya@ukr.net

Zabashta V. F., head of Communal Health Organization "Emergency Medical Center and Disaster Medicine"

Сведения об авторах:

Котвицкая А. А., д-р фармацевт. наук, профессор, ректор Национального фармацевтического университета. E-mail: socpharm@nuph.edu.ua.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Кубарева И. В., канд. фармацевт. наук, проректор по научно-педагогической (воспитательной) работе, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: socpharm@nuph.edu.ua. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6617-2575>

Карпенко Л. А., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры социальной фармации, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: karpenko_2015@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0473-1102>

Гавриш Н. Б., канд. наук по социальным коммуникациям, заведующий библиотекой, доцент кафедры социальной фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: okilus05@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4827-8434>

Чмыхало Н. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры социальной фармации, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: nadiiachmuhalo@gmail.com

Крупеня В. И., канд. мед. наук, доцент кафедры социальной фармации, Национальный фармацевтический университет. E-mail: krupenya@ukr.net

Забашта В. Ф., директор КУОЗ «Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»

Надійшла до редакції 12.11.2018 р.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.1/2: 33 (075.8)

<https://doi.org/10.24959/nphj.19.2241>

Л. В. Яковлєва, О. О. Герасимова, С. С. Шершньова, Н. О. Матяшова

Національний фармацевтичний університет, Україна

Клініко-економічний аналіз фармакотерапії пацієнтів з хронічним панкреатитом у закладі охорони здоров'я м. Дружківки

Мета роботи – визначення відповідності фармакотерапії пацієнтів з хронічним панкреатитом (ХП) медико-технологічним документам за допомогою клініко-економічного аналізу.

Матеріали та методи. Проаналізовано 94 історії хвороби пацієнтів з ХП віком від 25 до 65 років, які проходили лікування в терапевтичному відділенні одного із закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Дружківка. Період дослідження – 2015-2017 роки. Клініко-економічний аналіз призначеної даним пацієнтам фармакотерапії проводили за допомогою ABC-, VEN- та частотного аналізів.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що більшість призначених лікарських засобів (ЛЗ) рекомендована клінічними протоколами для фармакотерапії основного (ХП) та супутніх захворювань, діагностованих у досліджуваних пацієнтів, та наявна в Державному формулярі лікарських засобів України (ДФЛЗУ) (відповідно, 80,25 % та 91,36 %). На ЛЗ, присутні у вищезазначених документах, припадає більшість усіх лікарських призначень (відповідно, 67,50 % та 94,72 %). На них витрачена більшість грошових коштів, пов'язаних з фармакотерапією пацієнтів з ХП (відповідно, 60,00 % та 87,17 %).

Висновки. Співставлення результатів ABC-, VEN- та частотного аналізів показало, що основні напрямки фармакотерапії пацієнтів з ХП в терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківка відповідають чинним на момент дослідження клінічним протоколам надання медичної допомоги пацієнтам з ХП та супутніми захворюваннями, які були діагностовані у досліджуваних пацієнтів, а вибір торгових найменувань ЛЗ здійснювався переважним чином відповідно до ДФЛЗУ. Але значна кількість лікарських призначень та значна частина витрат пов'язана з другорядними ЛЗ, відсутніми в клінічних протоколах (відповідно, 32,50 % призначень та 40,00 % витрат). Тому в цілому реальна фармакотерапія пацієнтів з ХП у терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківка не є раціональною з клінічної та економічної точок зору і потребує подальшої корекції відповідно до даних медико-технологічних документів. Оптимізація фармакотерапії пацієнтів з ХП у даному відділенні та грошових коштів на її проведення можлива за рахунок виключення зі схем лікування витратного та відсутнього в клінічних протоколах та ДФЛЗУ засобу, що впливає на травну систему та метаболічні процеси, «Солкосерил». На нього припадає 0,83 % всіх лікарських призначень та витрачено 5,70 % від загальної суми витрат на ЛЗ.

Ключові слова: хронічний панкреатит; клініко-економічний аналіз; ABC-аналіз; VEN-аналіз; частотний аналіз

L. V. Iakovlieva, O. O. Gerasymova, S. S. Shershnova, N. O. Matiashova

National University of Pharmacy, Ukraine

Clinical and economic analysis of pharmacotherapy of patients with chronic pancreatitis in the Druzhkovka healthcare institution

Aim. To determine the pharmacotherapy compliance of patients with chronic pancreatitis (CP) to medical and technological documents using clinical and economic analysis.

Materials and methods. 94 case histories of patients with CP from the age of 25 to 65 who were treated at the therapeutic department of one of the Druzhkovka healthcare institutions (HCI) were analyzed. The research period was within 2015-2017. The clinical and economic analysis of pharmacotherapy of these patients was performed using ABC, VEN and frequency analyses.

Results and discussion. It was determined that the majority of prescribed medicines were recommended by clinical protocols for use in the pharmacotherapy of the main CP and concomitant diseases diagnosed in the patients studied. These medicines are present in the State Formulary of Ukraine (SFU) (80.25 % and 91.36 %, respectively). The medicines that were present in the above documents were prescribed in most cases of all medical indications (67.50 % and 94.72 %, respectively). Most of the costs related to pharmacotherapy of patients with CP were spent on these medicines (60.00 % and 87.17 %, respectively).

Conclusions. Comparison of the results of ABC-, VEN- and frequency analyses showed that the main directions of pharmacotherapy of patients with CP in the therapeutic department of one of the Druzhkovka HCl corresponded to the clinical protocols of medical care for patients with CP and concomitant diseases at the time of the study, and the choice of trademarks of medicines was carried out, preferably, in accordance with the SFU. However, a significant number of medical prescriptions and a considerable part of the costs were related to the secondary drugs, which were absent in clinical protocols (32.50 % of prescriptions and 40.00 % of costs, respectively). Therefore, in general, the real pharmacotherapy of patients with CP in the therapeutic department of one of the Druzhkovka HCl is not rational from the clinical and economical point of view and needs further correction in accordance with the given medicotechnological documents. Optimization of pharmacotherapy of patients with CP in this department and money for its implementation are possible due to the exclusion of Solcoseril, a drug affecting the digestive system and metabolic processes, which is expensive and absent in clinical protocols and the SFU, from the treatment regimens. It was prescribed in 0.83% of all cases, and 5.70% of the total cost of medicines was spent on it.

Key words: *chronic pancreatitis; clinical and economic analysis; ABC- analysis; VEN-analysis; frequency analysis*

Л. В. Яковлева, О. А. Герасимова, С. С. Шершнева, Н. А. Матяшова
Национальный фармацевтический университет, Украина

Клинико-экономический анализ фармакотерапии пациентов с хроническим панкреатитом в учреждении здравоохранения г. Дружковка

Цель работы – определение соответствия фармакотерапии пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) медико-технологическим документам с помощью клинико-экономического анализа.

Материалы и методы. Проанализировано 94 истории болезни пациентов с ХП в возрасте от 25 до 65 лет, которые проходили лечение в терапевтическом отделении одного из учреждений здравоохранения (УЗ) г. Дружковка. Период исследования – 2015-2017 гг. Клинико-экономический анализ назначенной данным пациентам фармакотерапии проводили с помощью ABC-, VEN- и частотного анализов.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что большинство назначенных лекарственных средств (ЛС) рекомендовано клиническими протоколами для фармакотерапии основного (ХП) и сопутствующих заболеваний, которые были диагностированы у исследуемых пациентов, и присутствует в Государственном формуляре лекарственных средств Украины (ГФЛСУ) (соответственно, 80,25 % и 91,36 %). На ЛС, присутствующие в вышеуказанных документах, пришлось большинство всех врачебных назначений (соответственно, 67,50 % и 94,72 %). На них затрачено большинство денежных средств, связанных с фармакотерапией пациентов с ХП (соответственно, 60,00 % и 87,17 %).

Выводы. Сопоставление результатов ABC-, VEN- и частотного анализов показало, что основные направления фармакотерапии пациентов с ХП в терапевтическом отделении одного из УОЗ г. Дружковка соответствуют действующим на момент исследования клиническим протоколам предоставления медицинской помощи пациентам с ХП и сопутствующими заболеваниями, которые были диагностированы у исследуемых пациентов, а выбор торговых наименований ЛС осуществлялся, преимущественно, в соответствии с ГФЛСУ. Однако значительное количество врачебных назначений и значительная часть затрат связаны со второстепенными ЛС, отсутствующими в клинических протоколах (соответственно, 32,50 % назначений и 40,00 % затрат). Поэтому, в целом, реальная фармакотерапия пациентов с ХП в терапевтическом отделении одного из УОЗ г. Дружковка не является рациональной с клинической и экономической точки зрения и требует дальнейшей коррекции в соответствии с данными медико-технологических документов. Оптимизация фармакотерапии пациентов с ХП в данном отделении и денежных средств на ее проведение возможна за счет исключения из схем лечения затратного и отсутствующего в клинических протоколах и ГФЛСУ средства, которое влияет на пищеварительную систему и метаболические процессы, «Солкосерил». На него приходится 0,83 % всех врачебных назначений и затрачено 5,70 % от общей суммы затрат на ЛС.

Ключевые слова: *хронический панкреатит; клинико-экономический анализ; ABC-анализ; VEN-анализ; частотный анализ*

Вступ. Хронічний панкреатит (ХП) є найбільш поширеною патологією підшлункової залози в багатьох країнах світу, в тому числі і в Україні [1-5]. Так, у різних країнах Європи захворюваність на ХП становить від 4 до 8 випадків на 100 000 населення на рік, а поширеність захворювання – 250-500 хворих на 100 000 населення. Питома вага ХП у структурі захворювань органів травлення в Україні становить 10,5 % [3]. Приблизно у 30 % випадків у хворих на ХП розвиваються ускладнення, летальність становить 5,1 % [1]. Лікування ХП та його ускладнень супроводжується значними витратами. Так, у Великобританії вартість лікування ХП у стаціонарі становить приблизно 3,38 мільйонів євро на рік, не враховуючи персональні витрати хворого та робочі дні,

які були втрачені внаслідок непрацездатності [6]. А витрати на обслуговування пацієнтів з найпоширенішим ускладненням ХП – цукровим діабетом і складають у світі 465 млрд доларів на рік, тобто 10-15 % всього сукупного бюджету охорони здоров'я [7]. Вищезазначене вказує на необхідність оптимізації фармакотерапії хворих на ХП та витрат на її проведення.

Оцінка реальної фармакотерапії різних захворювань в Україні за допомогою клініко-економічних методів – ABC-, VEN- та частотного аналізів стала предметом досліджень багатьох вітчизняних науковців. Її результати відображені у наукових працях проф. Яковлевої Л. В. [8], проф. Котвіцької А. А. [9], проф. Немченко А. С. [10] та інших. У доступних джерелах літератури відсутні результати ABC-, VEN-

та частотного аналізу фармакотерапії хворих на ХП в клініках України. Враховуючи складну економічну ситуацію в нашій країні, а також проведення стандартизації медичної допомоги та впровадження формулярної системи в Україні, актуальною є оцінка реальної фармакотерапії хворих на ХП з клінічних та економічних позицій.

Мета роботи – визначення відповідності фармакотерапії пацієнтів з ХП медико-технологічним документам за допомогою клініко-економічного аналізу.

Матеріали та методи. Ретроспективний аналіз лікарських призначень проведено на основі 94 історій хвороб пацієнтів з ХП віком від 25 до 65 років, які проходили лікування в терапевтичному відділенні одного із закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) м. Дружківки. Період дослідження – 2015-2017 роки. Середня тривалість перебування пацієнтів в стаціонарі – 15 днів. Основний діагноз – ХП. В досліджуваних історіях хвороб, окрім ХП, були зазначені також 12 супутніх діагнозів: ішемічна хвороба серця (у 28 % хворих), серцева недостатність (у 26 %), хронічний холецистит (у 21 %), гіпертонічна хвороба (у 17 %), хронічний гепатит (у 11 %), хронічний гастрит (у 11 %), цукровий діабет II типу (у 9 %), жовчокам'яна хвороба (у 4 %), виразковий коліт (у 2%), пієлонефрит (у 2 %), сечокам'яна хвороба (у 2 %), езофагіт (у 2 %).

Клініко-економічний аналіз фармакотерапії пацієнтів з ХП в даному ЗОЗ проводили за допомогою ABC-, VEN- та частотного аналізів [11]. ABC-аналіз передбачає ранжування лікарських засобів (ЛЗ) залежно від частки витрат на кожен з них у загальній структурі витрат на ЛЗ з виділенням трьох груп: А – ЛЗ, на які припадає 80 % витрат, В – ті, що потребують 15 % коштів, С – ті, витрати на які складають 5 % від загальних витрат на всі досліджувані препарати. Частотний аналіз дозволяє оцінити частоту застосування того чи іншого ЛЗ при лікуванні пацієнтів з певним захворюванням, а VEN-аналіз передбачає розподіл ЛЗ за ступенем їх значущості для лікування захворювання на три групи: V (vital) – життєво необхідні, E (essential) – важливі, N (non-essential) – другорядні [11]. У даній роботі проводили два «формальних» VEN-аналізи: паралельно визначали наявність ЛЗ в чинних на момент дослідження документах Державному формулярі лікарських засобів України (ДФЛЗУ) (7-9 випуски, 2015-2017 роки) [12] та 13-ти українських клінічних протоколах надання медичної допомоги пацієнтам, хворим на ХП, та вищезазначені супутні захворювання [13]. При наявності ЛЗ у зазначених документах він отримував індекс «V», при відсутності – «N» [11]. Для визначення вартості курсу лікування лікарськими засобами, які призначались пацієнтам з ХП, використовували середньозважену роздрібну ціну на них у досліджуваній період в аптечній мережі України [14].

Результати та їх обговорення. За результатами аналізу історій хвороб пацієнтів з ХП було визначено 81 торгове найменування (ТН) ЛЗ (56 міжнародних непатентованих назв (МНН)) з 35 фармаколо-

гічних груп, що були використані для комплексної фармакотерапії.

Впродовж досліджуваного періоду в даному відділенні зареєстровано 720 призначень ЛЗ пацієнтам з ХП, що складає в середньому близько 7,6 ЛЗ на 1 хворого. Враховуючи те, що Наказ МОЗ України № 918 від 28.10.2010 р. [15] обмежує кількість призначень одному хворому до 3-4 ЛЗ, отримані результати вказують на поліпрагмазію та нераціональність призначень ЛЗ кожному окремому пацієнту з ХП в даному відділенні. Найбільша частота призначень встановлена для препаратів групи «Кровозамінники та перфузійні розчини» (9 МНН, 16 ТН, 28,61 % від загальної кількості призначень) та групи «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» (6 МНН, 8 ТН, 19,44 % призначень), які використовувались для патогенетичної терапії основного захворювання (ХП) та супутньої патології. Представники вищезазначених груп були серед ТН ЛЗ лідерами за частотою призначень (група «Кровозамінники та перфузійні розчини» – «Натрію хлорид», «Реосорбілакт», група «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» – «Но-шпа», «Платифілін-Здоров'я») (табл. 1). Значна частота призначень була також встановлена для діуретика «Фуросемід-Дарниця», що можна пояснити поширеністю супутніх серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХП, які лікувались у даному відділенні. Найчастіше у даному ЗОЗ м. Дружківка лікарі призначали вітчизняні ЛЗ. Ціна упаковки впливала на частоту призначень і у найбільш призначуваних ЛЗ була в низькому діапазоні цін: 10,83-88,57 грн (табл. 1). Серед них були препарати і з високою вартістю на курс лікування одного хворого: представники групи «Кровозамінники та перфузійні розчини» – «Натрію хлорид» та «Реосорбілакт» (відповідно, 142,29 грн та 661,61 грн).

Розподіл ТН ЛЗ за ABC-групами був наступним: група А – 14 ТН ЛЗ, на які витрачено 79,54 % коштів від загальної суми витрат на всі досліджувані ЛЗ; група В – 21 ТН ЛЗ (15,08 % витрат), група С – 46 ТН ЛЗ (5,38 % витрат).

Основні кошти, пов'язані з фармакотерапією пацієнтів з ХП, були витрачені на лікування основного захворювання (ХП). Так, лідерами за витратами були найчастіше призначувані ЛЗ групи «Кровозамінники та перфузійні розчини» (40,74 % витрат), а також ЛЗ групи «Інгібітори протеолізу» (14,79 % витрат; 1 МНН; 2 ТН). Зазначені препарати застосовуються при лікуванні загострень ХП: кровозамінники та перфузійні розчини – з метою детоксикації організму, інгібітори протеолізу – для інактивації протеолітичних ферментів та запобігання самоперетравленню підшлункової залози [16, 17]. Їх представники були лідерами за витратами серед ТН (група А – препарати групи «Кровозамінники та перфузійні розчини» «Реосорбілакт» та «Натрію хлорид», інгібітор протеолізу «Контрикал 10000») (табл. 2). Крім них значні

Таблиця 1

Препарати-лідери серед ТН за частотою призначень пацієнтам з ХП в терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківки

Місце у рейтингу	Торгове найменування, виробник	Форма випуску	Ціна упаковки, грн	Середня вартість курсу лікування 1 хворого, грн	Кількість призначень	% від загальної кількості призначень (n = 720)
1	Натрію хлорид, ТОВ «Юрія-Фарм»	р-н д/інф. 9 мг/мл пляшка 200 мл, № 1	10,83	142,29	72	10,00
2	Но-шпа®, CHINOIN Pharmaceutical and Chemical Works Private Co. Ltd.	р-н д/ін. 40 мг амп. 2 мл, № 25	49,15	13,58	44	6,11
3	Реосорбілакт®, ТОВ «Юрія-Фарм»	р-н д/інф. пляшка 200 мл, № 1	88,57	666,61	38	5,28
4	Фуросемід-Дарниця, ПрАТ «ФФ «Дарниця»	р-н д/ін. 10 мг/мл амп. 2 мл, № 10	19,63	19,52	36	5,00
5	Платифілін-Здоров'я, ТОВ «ФК«Здоров'я»	р-н д/ін. 2 мг/мл амп. 1 мл, № 10	39,46	40,25	30	4,17

витрати супроводжували застосування представника групи «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» – препарату «Баралгін» та блокатора H₂-гістамінових рецепторів «Квамател», який знижує кислотність шлункового соку (табл. 2). В усіх найбільш витратних ЛЗ, що призначались пацієнтам з ХП в даному ЗОЗ, вартість на курс лікування 1 хворого була високою: в діапазоні цін від 142,29 грн до 835,76 грн. Більшість з них – іноземного виробництва.

На першому місці у АВС- та частотному рейтингах посідали препарати групи «Кровозамінники та перфузійні розчини»: лідер за витратами – «Реосор-

білакт» (р-н д/інф. пляшка 200 мл, № 1; ТОВ «Юрія-Фарм»); майже 1/5 частина (18,28 %) від загальної суми витрат (табл. 2); лідер за частотою призначень – «Натрію хлорид» (р-н д/інф. 9 мг/мл пляшка 200 м № 1; ТОВ «Юрія-Фарм»; 10,00 % призначень) (табл. 1). Слід відмітити, що всі ТН-лідери за частотою призначень та за витратами застосовувались у парентеральних лікарських формах.

Результати «формального» VEN-аналізу дозволяють стверджувати, що більшість призначених ЛЗ рекомендована клінічними протоколами для фармако-терапії основного (ХП) та супутніх захворювань, що були зареєстровані у досліджуваних пацієнтів, та

Таблиця 2

Лікарські засоби групи А, що призначались пацієнтам з ХП в терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківки

Місце у рейтингу	Торгове найменування, виробник	Форма випуску	Ціна упаковки, грн	Середня вартість курсу лікування 1 хворого, грн	Кількість призначень	Сума витрат на ЛЗ, грн	% від загальної суми витрат
1	Реосорбілакт®, ТОВ «Юрія-Фарм»	р-н д/інф. пляшка 200 мл, № 1	88,57	666,61	38	25331,02	18,28
2	Контрикал® 10 000, Merkle GmbH	ліофіл. д/р-ну д/інф. 10000 АТр ОД фл., з розч. в амп. 2 мл, № 10	846,2	789,79	24	18954,88	13,68
3	Натрію хлорид, ТОВ «Юрія-Фарм»	р-н д/інф. 9 мг/мл пляшка 200 мл, № 1	10,83	142,29	72	10245,18	7,39
4	Баралгін®, AlexPharm GmbH	р-н д/ін. амп. 5 мл, № 5	152,71	353,78	24	8490,68	6,13
5	Квамател®, Gedeon Richter Ltd.	ліофіл. д/р-ну д/ін. 20 мг фл., з розч. в амп. 5 мл, № 5	286,22	835,76	10	8357,62	6,03

наявна в ДФЛЗУ (відповідно, 80,25 % та 91,36 %). За результатами VEN- та частотного аналізів переважна більшість всіх лікарських призначень прийшла на наявні в клінічних протоколах та ДФЛЗУ ЛЗ (відповідно, 67,50 % та 94,72 %). За результатами ABC- та VEN-аналізів на них витрачена більшість грошових коштів, пов'язаних з фармакотерапією пацієнтів з ХП (відповідно, 60,00 % та 87,17 %).

У клінічних протоколах були відсутні 16 МНН ЛЗ. Серед них допоміжний препарат для парентерального введення інших ЛЗ – натрію хлорид (4 ТН). На його частку прийшло 14,44 % всіх лікарських призначень та витрачено 8,68 % від загальної суми коштів. Крім натрію хлориду індекс N мали 15 МНН: інгібітор протеолізу аprotинін, МНН засобу, що впливає на травну систему та метаболічні процеси – «Солкосерил», препарати з групи «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» – платифілін та симетикон, протигрибковий засіб для системного застосування флуконазол, представники групи «Кровозамінники та перфузійні розчини» – натрію гідрокарбонат, кальцію хлорид, магнію сульфат, МНН препаратів «Реамберин», «Трисоль» та «ГПК», лікарський засіб для системного застосування лідокаїн, МНН антидіарейного мікробного засобу – «Хілак форте», засобу для пероральної регідратації – «Регідрон», засобу, що сприяє розчиненню сечових конкрементів – «Фітоліт». На частку зазначених 15 МНН прийшло 18,06 % лікарських призначень та витрачено 31,32 % грошових коштів від загальної суми витрат, що є нераціональним. У ДФЛЗУ були відсутні 7 ТН (8,64 % від номенклатури призначуванних ЛЗ): засіб, що сприяє розчиненню сечових конкрементів «Фітоліт», представник групи «Засоби, що застосовуються при функціональних розладах з боку шлунково-кишкового тракту» – «Спазган», вітаміни «Кокарніт» та «Вітаксон», гепатотропний засіб «Галстена», інші засоби, що впливають на травну систему, та метаболічні процеси – «Солкосерил», «Актовегін». Серед них є препарати рослинного походження («Фітоліт», «Галстена») та комбіновані препарати («Спазган», «Кокарніт», «Вітаксон»). Слід відмітити, що препарати «Актовегін» та «Солкосерил» були вилучені ще з 5-го випуску ДФЛЗУ [12].

На неформулярні препарати прийшло 5,28 % лікарських призначень та витрачено 12,83 % грошових коштів від загальної суми витрат, що є нераціональним та потребує корекції. Серед ЛЗ, відсутніх у клінічних протоколах надання медичної допомоги при ХП та вищезазначених 12-ти супутніх захворювань, не включені до ДФЛЗУ наступні ЛЗ: засіб, що впливає на травну систему та метаболічні процеси «Солкосерил», та засіб, що сприяє розчиненню сечових конкрементів «Фітоліт». На них прийшло 1,11 % всіх лікарських призначень і витрачено 5,83 % від загальної суми витрат. Слід відмітити, що серед них препарат «Солкосерил» є представником найбільш витратної групи А (за результатами ABC-аналізу). На його частку припадає 0,83 % всіх лікарських призначень та витрачено 5,70 % від загальної суми витрат.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Співставлення результатів ABC-, VEN- та частотного аналізів показало, що основні напрямки фармакотерапії пацієнтів з ХП у терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківки відповідають чинним на момент дослідження клінічним протоколам надання медичної допомоги пацієнтам з ХП та супутніми захворюваннями, які було діагностовано у досліджуваних пацієнтів, а вибір ТН ЛЗ здійснювався, переважним чином, відповідно до ДФЛЗУ. Але значна кількість лікарських призначень та значна частина витрат пов'язана з другорядними ЛЗ, відсутніми в клінічних протоколах (відповідно, 32,50 % призначень та 40,00 % витрат). Тому в цілому реальна фармакотерапія пацієнтів з ХП у терапевтичному відділенні одного з ЗОЗ м. Дружківки не є раціональною з клінічної та економічної точок зору і потребує подальшої корекції відповідно до даних медико-технологічних документів. Оптимізація фармакотерапії пацієнтів з ХП в даному відділенні та грошових коштів на її проведення можлива за рахунок виключення зі схем лікування витратного та відсутнього в клінічних протоколах та ДФЛЗУ засобу, що впливає на травну систему та метаболічні процеси, «Солкосерил». На нього припадає 0,83 % всіх лікарських призначень та витрачено 5,70 % від загальної суми витрат на ЛЗ.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Бабінець, Л. С. Хронічний панкреатит: діагностика і лікування, алгоритми динамічного спостереження лікарем загальної практики – сімейної медицини на засадах доказової медицини / Л. С. Бабінець // Здоров'я України. – 2012. – № 1 (23). – С. 61–63.
2. Мігенько, Б. О. Хронічний панкреатит та постхолецистектомічний синдром, підходи до лікування / Б. О. Мігенько // Вісник наук. досліджень. – 2015. – № 3. – С. 11–14.
3. Русин, В. І. Уміст вільних амінокислот сироватки крові у хворих із хронічним панкреатитом / В. І. Русин, Є. С. Сірчак, Н. Ю. Курчак // Гастроентерол. – 2013. – № 3 (49). – С. 123–126.
4. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Lévy, E. Dominguez-Muñoz, C. Imrie et al. // United Eur. Gastroenterol. J. – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. 345–354. <https://doi.org/10.1177/2050640614548208> <https://search.crossref.org/?q=10.1177%2F2050640614548208>
5. Morales, M. J. Chronic Pancreatitis : Current Concepts / M. J. Morales // SM Pancreat Disord Ther. – 2017. – Vol. 1, № 1. – P. 1001.
6. Halloran, Christopher. Хронічний панкреатит / Christopher Halloran // Внутренняя медицина. – 2009. – № 4 (16). [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.mif-ua.com/archive/article/10367>
7. Фактическая стоимость комплексного хирургического лечения больных нейроишемической формой синдрома диабетической стопы / В. А. Митиш, Ф. Т. Махкамова, Ю. С. Пасхалова та ін. // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 4. – С. 48–53.

8. Клініко–економічні аспекти фармакотерапії хворих на виразкову хворобу шлунка / Л. В. Яковлева, О. О. Герасимова, А. С. Горбачова, А. А. Красюк // Фармац. часопис. – 2015. – № 3. – С. 83–87. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4939>
9. Котвицька, А. А. Оцінка фармакотерапії хворих на кір в умовах стаціонару методами ABC–, VEN– та частотного аналізу / А. А. Котвицька, О. В. Кононенко // Фармац. журн. – 2015. – № 6. – С. 3–9.
10. Nemchenko, A. S. The study of the state of pharmaceutical provision for patients with cardiovascular diseases using ABC– and VEN–analyses / A. S. Nemchenko, V. N. Nazarkina, Yu. Ye. Kurylenko // Вісник фармації. – 2018. – № 3 (95). – С. 44–48. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2218>
11. Оцінка клінічної та економічної доцільності використання лікарських засобів у лікувально–профілактичному закладі (супровід формулярної системи) : метод. рек. / А. М. Морозов, Л. В. Яковлева, Н. В. Бездітко та ін. – Х. : Стиль–Издат, 2013. – 36 с.
12. Державний формуляр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/arkhiv-nakaziv-pro-zatverdzhennya-derzhavnogo-formulyara-likarskikh-zasobiv>
13. Пошукова система «Реєстр медико-технологічних документів» [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>
14. Компендиум OnLine довідник. [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/prices/>
15. Наказ МОЗ України № 918 від 28.10.2010 р. «Про затвердження методичних рекомендацій щодо моніторингу та оцінки дієвості формулярної системи на етапі її впровадження». [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20101028_918.html
16. Алгоритм дії лікаря при наданні медичної допомоги пацієнтам із хронічним панкреатитом // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 154–159.
17. Звягинцева, Т. Д. Хронический панкреатит : современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / Т. Д. Звягинцева, И. И. Шаргород // Східноєвропейський журн. внутрішньої та сімейної медицини. – 2015. – № 1. – С. 10–16.

REFERENCES

1. Babinets, L. S. (2012). *Zdorov'ia Ukrainy*, 1 (23), 61–63.
2. Mihenko, B. O. (2015). *Visnyk naukovykh doslidzen*, 3, 11–14.
3. Rusyn, V. I., Sirchak, Ye. S., Kurchak, N. Yu. (2013). *Hastroenterolohiia*, 3 (49), 123–126.
4. Lévy, P., Domínguez–Muñoz, E., Imrie, C., Löhr, M., & Maisonneuve, P. (2014). Epidemiology of chronic pancreatitis : burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterology Journal*, 2 (5), 345–354. <https://doi.org/10.1177/2050640614548208> <https://search.crossref.org/?q=10.1177%2F2050640614548208>
5. Morales, M. J. (2017). Chronic Pancreatitis: Current Concepts. *SM Pancreat Disord Ther.*, 1 (1), 1001.
6. Halloran, Christopher. (2009). *Vnutrenniaia medycyna*, 4 (16). Available at : <http://www.mif-ua.com/archive/article/10367>
7. Mitish, V. A., Mahkamova, F. T., Paskhalova, Yu. S., Gruzman, V. A., Margolina, I. I. & Sokov, S. L. (2015). *Hirurgija. Zhurnal imeni N. I. Pirogova – Surgery. Journal named after N. I. Pirogov*, 4, 48–53.
8. Yakovlieva, L. V., Herasymova, O. O., Horbachova, A. S. & Krasiuk, A. A. (2015). *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 83–87. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2015.3.4939>
9. Kotvitska, A. A. & Kononenko, O. V. (2015). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 3–9.
10. Nemchenko, A., Nazarkina, V., & Kurylenko, Y. (2018). The study of the state of pharmaceutical provision for patients with cardiovascular diseases using ABC– and VEN–analyses. *Vіsnyk farmacії*, 3 (95), 44–48. <https://doi.org/10.24959/nphj.18.2218>
11. Morozov, A. M., Yakovlieva, L. V., Bezditko, N. V., Mishchenko, O. Ya., Stepanenko, A. V., Zimenkovskiy, A. B. (2013). *Otsinka klinichnoi ta ekonomichnoi dotsilnosti vykorystannia likarskykh zasobiv u likuvalno–profilaktychnomu zakladi (suprovид formuliarnoi systemy) : metodychni rekomendatsii*. Kharkiv : Styl–Yzdat, 36.
12. *Derzhavnyi formuliar likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at : <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/arkhiv-nakaziv-pro-zatverdzhennya-derzhavnogo-formulyara-likarskikh-zasobiv>
13. *Poshukova systema “Reiestr medyko–tekhnolohichnykh dokumentiv”*. (n.d.). Available at : <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/>
14. *Kompendyum OnLine: dovidnyk*. (n.d.). Available at : <https://compendium.com.ua/prices/>
15. *Nakaz MOZ Ukrainy № 918 vid 28.10.2010 r. “Pro zatverdzhennia metodychnykh rekomendatsii shchodo monitorynhu ta otsinky diievosti formuliarnoi systemy na etapi yii vprovadzhenia”*. (2010). Available at : http://old.moz.gov.ua/ua/print/dn_20101028_918.html
16. Alhorytm dii likaria pry nadanni medychnoi dopomohy patsiiientam iz khronichnym pankreatytom. (2014). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 6 (104), 154–159.
17. Zviahyntseva, T. D. & Sharhorod, I. I. (2015). *East European Journal of Internal and Family Medicine*, 1, 10–16.

Відомості про авторів:

Яковлева Л. В., д-р фармац. наук, професор, завідувач кафедри фармакоєкономіки, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Герасимова О. О., канд. фармац. наук, доцент кафедри фармакоєкономіки, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0278-5705>

Шершньова С. С., студентка спеціальності «Клінічна фармація», Національний фармацевтичний університет

Матяшова Н. О., канд. фарм. наук, асистент кафедри фармакоєкономіки, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7657-6370>

Information about authors:

Iakovlieva L. V., Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor, head of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Gerasymova O. O., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0278-5705>

Shershnova S. S., Student of the specialty "Clinical Pharmacy", National University of Pharmacy.

Matyashova N. O., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7657-6370>

Сведения об авторах:

Яковлева Л. В., д-р фармац. наук, профессор, заведующая кафедрой фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9961-4664>

Герасимова О. А., канд. фармац. наук, доцент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0278-5705>

Шершнева С. С., студентка специальности «Клиническая фармация», Национальный фармацевтический университет

Матяшова Н. А., канд. фармац. наук, ассистент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7657-6370>

Надійшла до редакції 31.10.2018 р.

Ye. V. Bondarev

National University of Pharmacy, Ukraine

The study of the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the behavioral reactions and the physical endurance of rats on the model of acute local cold trauma

Aim. To study effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on behavioral actions and physical endurance on the model of acute local cold trauma (CT) in rats.

Materials and methods. Contact frostbite was modeled by V. V. Boyko method. The rectal temperature was determined in 40 min after the simulation of the local CT. The state of the central nervous system was assessed 1 hour after CT by behavioral reactions in the "open field" test. The motor activity, orienting research activity, emotional reactions and their vegetative support, number of fecal boluses and urinations were determined.

Results and discussion. It has been found that the drugs studied assist to normalization of the rectal temperature, as well as improve the dynamics of recovery of behavioral reactions and the physical activity in rats after acute local cold trauma.

Conclusions. On the model of forced swimming with a load after acute local trauma acetylsalicylic acid increased the time of the physical fatigue onset by 1.4 times, Glucosamine-C BCPP by 1.7 times and glucosamine hydrochloride by 1.66 times. Preparations of glucosamine showed the best protective effect.

Key words: local cold trauma; behavioral reactions; physical endurance; acetylsalicylic acid; glucosamine

Є. В. Бондарєв

Національний фармацевтичний університет, Україна

Дослідження впливу препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на поведінкові реакції та фізичну витривалість щурів на моделі гострої локальної холодової травми

Мета. На моделі гострої локальної холодової травми (відмороження) у щурів дослідити вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на поведінкові реакції та фізичну витривалість.

Матеріали та методи. Контактне відмороження моделювали за методом Бойко В. В. Ректальну температуру визначали цифровим термометром WSD-10 через 40 хв після моделювання локальної ХТ. Стан центральної нервової системи оцінювали через 1 годину після ХТ за поведінковими реакціями в тесті «відкрите поле». Визначали рухову активність, орієнтовно-дослідницьку діяльність, емоційні реакції та їх вегетативний супровід, визначали кількість фекальних болюсів та уринацій.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що досліджувані препарати сприяють нормалізації ректальної температури, позитивно впливають на динаміку відновлення поведінкових реакцій та фізичної витривалості у щурів після гострої локальної холодової травми.

Висновки. На моделі примусового плавання з навантаженням після гострої локальної холодової травми АСК збільшувала час настання фізичного виснаження в 1,4 рази, «Глюкозамін-С БХФЗ» – в 1,7 рази та Г г/х – в 1,66 рази. Препарати глюкозаміну виявили найкращий захисний ефект.

Ключові слова: локальна холодова травма; поведінкові реакції; фізична витривалість; ацетилсаліцилова кислота; глюкозамін

Е. В. Бондарев

Национальный фармацевтический университет, Украина

Исследование влияния препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на поведенческие реакции и физическую выносливость крыс на модели острой локальной холодовой травмы

Цель. На модели острой локальной холодовой травмы (отморожения) у крыс изучить влияние препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на поведенческие реакции и физическую выносливость.

Материалы и методы. Контактное обморожение моделировали по методу Бойко В. В. Ректальную температуру определяли цифровым термометром WSD-10 через 40 мин после моделирования локальной ХТ. Состояние центральной нервной системы оценивали через 1 час после ХТ по поведенческим реакциям в тесте «открытое поле». Определяли двигательную активность, ориентировочно-исследовательскую деятельность, эмоциональные реакции и их вегетативное сопровождение, определяли количество фекальных болюсов и уринаций.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что исследуемые препараты способствуют нормализации ректальной температуры, позитивно влияют на динамику восстановления поведенческих реакций и физическую трудоспособность у крыс после острой локальной холодовой травмы.

Выводы. На модели принудительного плавания с нагрузкой после острой локальной холодовой травмы ацетилсалициловая кислота увеличивала время наступления физического утомления в 1,4 раза, «Глюкозамин-С БХФЗ» – в 1,7 раза, а Г г/х – в 1,66 раза. Препараты глюкозамина проявили наилучший защитный эффект.

Ключевые слова: локальная холодовая травма; поведенческие реакции; физическая выносливость; ацетилсалициловая кислота; глюкозамин

Introduction. In the modern world people are affected by a large number of negative environmental factors. Emergency work, adverse climatic conditions, psychotechnogenic impacts, and combat actions are major stress-related factors [1-4]. The damage of the body with low environmental temperatures is very important. Cold traumas (CT) in the structure of injuries in peacetime are 3-10 % and accompanied by high disability of victims and mortality [5, 6].

The pathogenesis of the low body temperature affects changes in the central nervous, cardiovascular, endocrine, immune, respiratory, excretory systems, gastrointestinal tract and skin [7].

The arsenal of medicines with the frigoprotective action is rather narrow. In addition, most of these agents affect only one or more components of the pathogenesis of CT. Therefore, the search for new safe and effective frigoprotectors is important. Convincing evidence of the effectiveness of glucosamine hydrochloride (G h/ch) in CT was obtained. G h/ch and the dietary supplement Glucosamine-C BCPP containing G h/ch and ascorbic acid in acute CT has a distinct protective effect: reduces hypothermia, improves animal survival, the motor and physical activity, normalizes rheological properties of the blood, exceeding acetylsalicylic acid (ASA) – the known frigoprotector [8-10]. Under the conditions of CT ASA, Glucosamine-C BCPP and especially G h/ch exhibit distinct anti-inflammatory properties as evidenced by a significant decrease in interleukin IL-1b and an increase in the content of IL-10 [11]. On the acute CT model the highest frigoprotective effect was shown by G h/ch and Glucosamine-C BCPP when no inflammatory reactions and microcirculation disorders in the skin were observed; under the effect of G h/ch the histological structure of the skin was close to that in the intact control group [12].

After 14 days of taking the dietary supplement Glucosamine-C BCPP under the effect of cold during field exercises the cadets of the National Academy of the National Guard of Ukraine had a reduced risk of acute respiratory diseases, an increased adaptation of the organism to a long-lasting effect of low temperatures, an increased concentration of attention and mental working capacity [13].

G h/ch is an effective antihypothermic and antioxidant agent in the local CT [14]. The nootropic action of G h/ch [15] was revealed. This suggests the ability of G h/ch to improve behavioral reactions and physical endurance in CT. The clarification of this ability was the purpose of this study.

The aim of the work was to determine the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid on the body temperature, behavioral responses and physical endurance of rats in conditions of acute local CT.

Materials and methods. Experiments were done on 30 white outbred male rats weighing 200-250 g. Animals were kept on a standard diet of the vivarium with free access to water, with constant temperature and humidity. The protocol of the study is consistent with bioethical standards and corresponds to the "General ethical principles of animal experimentation" (Ukraine, 2001) and

is not in contradiction with the provisions of the "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes" (Strasbourg, 1986) [16].

Contact frostbite was modeled by V. V. Boyko method [17] under thiopental anesthesia (40 mg/kg) on the depilated area of the back skin 1.5 cm away from the spine. A copper plate of 3.5 × 3.0 cm pre-cooled in liquid nitrogen (-196 °C) was applied to the depilated skin for 3 min. This method allows obtaining cold skin lesions that are standard by area and depth and correspond to the III degree of frostbite by clinical classification. The rectal temperature was determined by a WSD-10 digital thermometer in 40 min after the simulation of the local CT.

The state of the central nervous system (CNS) was assessed 1 hour after CT by behavioral reactions in the "open field" test [18]. The motor activity, orienting research activity, emotional reactions and their vegetative support, number of fecal boluses and urinations were determined [16]. Physical endurance of animals was studied 20-30 min after the "open field" test on the model of forced swimming with a load (7.5 % of the body weight at the root of the tail). The criterion for the total exhaustion was the 10-second stay of animals under water and the inability to come to the surface to breath [5].

The following drugs and substances were used in the study: 0.9 % NaCl solution, Glucosamine-C BCPP (PJSC SPC "Borschagovsky CPP", Ukraine), glucosamine hydrochloride (G h/ch) substance (Sigma-Aldrich, Germany) and soluble ASA tablets (Bayer, Germany). They were administered as a water solution intragastrically (i/g) in the prophylactic mode 30 min before CT. Animals were divided into 5 groups: group 1 – intact control (IC) (n = 6), rats were injected NaCl (1 ml/100 g); group 2 – control pathology (CT) (n = 6), rats were injected NaCl (1 ml/100 g); group 3 – ASA (25 mg/kg) + CT (n = 6); group 4 – Glucosamine-C BCPP in the dose of 82.5 mg/kg corresponding to 50 mg/kg of G h/ch, + CT (n = 6); group 5 – G h/ch (50 mg/kg) + CT (n = 6). Doses of G h/ch of 50 mg/kg and ASA of 25 mg/kg are conventionally effective in CT [19].

The statistical processing of the results was carried out by the methods of variation statistics using "Statistica, V. 6.0" statistical program standard package with the calculation of the average value and its standard error, the significance of differences by Student's criterion (t) for the normal distribution. In its absence the non-parametric White's test was used. Differences were considered statistically significant if $p < 0.05$ [20].

Results and discussion. One hour after the end of the simulation of acute local CT a distinct hypothermia and a severe general condition of animals were observed (Tab. 1).

In all experimental groups a significant reduction in the rectal temperature ($p < 0.05$) was observed compared to the intact control group. Thus, in the group of CT it decreased on average by 1.8 °C, in the ASA group – by 1.58 °C, in the group of Glucosamine-C BCPP – by 1.4 °C and in the G h/ch group – by 1.22 °C. Under the effect of Glucosamine-C BCPP and G h/ch a tendency to re-

Table 1

Indicators of the rectal temperature in rats before and after CT under the effect of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid, t °C (M ± m, n = 6)

Period of observation	Animal groups				
	Intact control	Control pathology (CT)	ASA, 25 mg/kg	Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	G h/ch, 50 mg/kg
Before cold trauma	39.20 ± 0.07	39.07 ± 0.06	39.20 ± 0.09	39.23 ± 0.08	39.08 ± 0.06
30 min after cold trauma	–	37.4 ± 0.27*	37.62 ± 0.12*/**	37.78 ± 0.15*	37.98 ± 0.09*

Notes: * – significant in relation to the intact control, p < 0.05; ** – significant in relation to G h/ch, p < 0.05.

store the parameters of the rectal temperature compared to the group of intact animals. G h/ch had the best effect on temperature: the temperature was significantly higher (p < 0.05) compared to the ASA group.

The effect of acute local CT on the state of the CNS of rats after 3 days was characterized by a change in the parameters of behavioral reactions in the “open field” test (Tab. 2).

In the CT group there was a significant decrease in the locomotor, orienting research activity, vegetative support and emotional reactions (number of boluses and grooming acts) of rats, as well as the total activities compared to the intact control. This kind of change may indicate a significant inhibition of the CNS on the background of hypothermia and endotoxemia as a result of severe local CT.

After the administration of ASA, Glucosamine-C BCPP, and G h/ch these indicators were significantly lower than those in the intact control group, but there was a significant increase in the locomotor activity on the back-

ground of all drugs and the total activities under the effect of all drugs compared to the indicators of the CT group. It indicates an increase in the tone of the CNS. By a positive effect on the orienting research activity G h/ch significantly exceeded than ASA.

On the background of acute local CT the physical endurance of rats decreased by 1.7 times by the time of forced swimming with a load (Tab. 3). ASA, Glucosamine-C BCPP and G h/ch caused a positive effect on this indicator in relation to the CT group. ASA increased the time of fatigue by 1.4 times, Glucosamine-C BCPP – by 1.7 times, G h/ch – by 1.66 times. Taking into account the positive effect on this indicator Glucosamine-C BCPP and G h/ch reveal marked actoprotective properties.

Thus, the results of the study of the effect of glucosamine preparations on the rectal temperature, behavioral responses in the “open field” test and physical endurance in acute local CT indicate the positive effect of

Table 2

Indicators of behavioral and emotional reactions in the “open field” test in rats exposed to acute local cold trauma and effects of preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid (M ± m, n = 6)

Markers (for 3 min)	Intact control	Acute local cold trauma (stress)			
		Control pathology CT	ASA, 25 mg/kg	Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	G h/ch, 50 mg/kg
Locomotor activity					
Passed squares	52.83 ± 7.85	5.0 ± 1.24*	23.67 ± 4.45*/**	18.83 ± 5.01*/**	24.0 ± 3.45*/**
Orienting research activity					
Holes	16.67 ± 2.95	2.67 ± 0.96*/***	1.67 ± 0.72*/***	4.33 ± 1.17*	7.83 ± 1.17*/**
Postures	10.83 ± 1.94	1.33 ± 0.62*/***	2.50 ± 0.62*/***	4.33 ± 1.33*	7.33 ± 1.05**
Emotional reactions and vegetative support					
Fecal boluses	1.83 ± 0.48	0.33 ± 0.21*	0.50 ± 0.34*	0.83 ± 0.40	0.50 ± 0.22*
Urinations	0.33 ± 0.21	0 ± 0	0 ± 0	0.17 ± 0.17	0 ± 0
Grooming	0.83 ± 0.65	0 ± 0*	0.67 ± 0.67	2.17 ± 1.25	0.17 ± 0.17
The total activities					
In total	83.33 ± 11.54	9.33 ± 1.61*/***	29.0 ± 4.52*/**	30.67 ± 7.14*/**	39.83 ± 3.55*/**

Notes: * – significant in relation to the intact control, p < 0.05; ** – significant in relation to the control pathology; *** – significant in relation to the parameters of the G h/ch group, p < 0.05.

Physical endurance of rats on the model of forced swimming with a load and exposure to preparations of glucosamine and acetylsalicylic acid after acute local cold trauma ($M \pm m$, $n = 6$)

Animal groups	Time of full fatigue, seconds
Intact control	121.0 \pm 8.91
Control pathology (CT)	71.0 \pm 3.23*/***
ASA, 25 mg/kg	100.0 \pm 2.85**/**
Glucosamine-C BCPP, 82.5 mg/kg	121.67 \pm 3.37**
G h/ch, 50 mg/kg	118.0 \pm 2.70**

Notes: * – significant in relation to the intact control, $p < 0.05$; ** – significant in relation to the control pathology; *** – significant in relation to G h/ch, $p < 0.05$.

these agents on the CNS, the functional state of the skeletal muscles, and prove their frigoroprotective properties.

Restoration of the rectal temperature prevents severe disorders of the CNS. In acute local CT preparations of glucosamine have marked actoprotective properties. The results of the previous studies [21] on the positive effect of G h/ch on the parameters of the motor and research activity, the muscle tone, coordination of movements, and physical endurance of mice in acute general CT confirmed this study. Thus, the conclusion can be made that G h/ch has a marked frigoprotective effect for different types of CT (general and local).

Conclusions and prospects for further research

1. Preparations of glucosamine – Glucosamine-C BCPP and glucosamine hydrochloride – in acute local cold trauma (frostbite) prevent the decrease of the body temperature

in rats, while glucosamine hydrochloride significantly exceeds the effect of acetylsalicylic acid.

2. Acetylsalicylic acid, Glucosamine-C BCPP, and especially glucosamine hydrochloride, assist to normalization of behavioral reactions in rats after acute local cold trauma according to the results of the “open field” test.

3. On the model of forced swimming with a load glucosamine preparations significantly increase the physical endurance of rats compared to the group of cold trauma, while glucosamine hydrochloride by its actoprotective activity is significantly more effective than acetylsalicylic acid.

4. The results of experiments indicate that the use of glucosamine preparations as frigoprotectors in acute local cold trauma is promising.

Conflict of interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Закревский, Ю. Н. Особенности холодовой и комбинированной механо-холодовой травмы при морских катастрофах (обзор литературы) / Ю. Н. Закревский, Р. П. Матвеев // Медицина катастроф. – 2014. – № 4 (88). – С. 46–49.
2. Балодис, С. Чрезвычайные ситуации в нашей жизни / С. Балодис // Гражданская защита. – 2002. – № 4. – С. 32.
3. Будков, А. А. Особенности оказания медицинской помощи при отморожениях в советско-финской войне / А. А. Будков, С. Х. Кичемасов, М. П. Скворцов. // Воен.-мед. журн. – 2000. – С. 73–78.
4. Eglin, C. M. Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion / C. M. Eglin, M. J. Tipton // *Enr. J. Appl. Physiol.* – 2005. – Vol. 93 (5–6). – P. 624–629. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1239-6>
5. Локальная холодовая травма : вопросы патогенеза, оценки тяжести и лечения (обзор литературы) / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, М. Ю. Юрьева, О. В. Теплякова // Московский хирург. журн. – 2011. – Т. 17. – № 4. – С. 42–48.
6. Рошчін, А. Г. Медико-соціальні проблеми холодової травми серед населення України / Г. Г. Рошчін, Я. С. Кукурудз, І. Й. Сличко // Політравма. Сучасна концепція надання медичної допомоги. – 2006. – С. 20–21.
7. Бондарев, С. В. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на артеріальний тиск і показники ЕКГ за умов експериментальної холодової травми / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2017. – № 6 (56). – С. 31–36.
8. Бондарев, С. В. Вплив глюкозаміну гідрохлориду на стан центральної нервової системи та фізичну витривалість мишей після гострого загального охолодження / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Укр. біофарм. журн. – 2010. – № 5 (10). – С. 60–65.
9. Бондарев, С. В. Антигипотермические и антиоксидантные свойства глюкозамина гидрохлорида и ацетилсалициловой кислоты в условиях острой холодовой травмы / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Вестник фармации. Белоруссия. – 2016. – № 3 (73). – С. 92–97.
10. Бондарев, С. В. Состояние свертывающей системы крови под действием препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты в условиях локальной холодовой травмы / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Республиканский науч. журн. «Vestnik». Казахстан. – 2017. – № 2 (79). – С. 30–36.
11. Бондарев, С. В. Вміст інтерлейкінів IL-1b та IL-10 у крові за гострої холодової травми в щурів / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, Т. В. Горбач // Фармакол. та лікарська токсикол. – 2018. – № 1 (57). – С. 21–25.
12. Вплив препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на гістоструктуру шкіри щурів після гострої холодової травми / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз та ін. // Запорозький мед. журн. – 2018. – Т. 20, № 4 (109). – С. 568–573. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135381>
13. Защитные свойства диетической добавки «Глюкозамин–С БХФЗ» у курсантов в условиях полевых учений в зимний период / С. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз и др. // Вестник фармации. – 2018. – № 2 (80). – С. 64–69.

14. Бондарев, Є. В. Фригопротекторні та антиоксидантні властивості препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти в умовах гострої локальної холодової травми / Є. В. Бондарев // Укр. біофарм. журн. – 2018. – № 1 (54). – С. 18–24. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.153>
15. Бондарев, Є. В. Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду як засобу ноотропної дії / Є. В. Бондарев // Фармакол. та лікарська токсикол. – № 1 (37). – 2014. – С. 22–25.
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I / Под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2012. – 944 с.
17. Холодова травма : доклінічне вивчення лікарських препаратів з фригопротекторними властивостями: метод. рек. / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь, С. М. Дроговоз та ін. – Х., 2018. – 35 с.
18. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл.-кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : ВД «Авіценна», 2001. – 527 с.
19. Бондарев, Є. В. Скринінгове дослідження глюкозаміну гідрохлориду в якості засобу фригопротекторної дії / Є. В. Бондарев, С. Ю. Штриголь // Клін. фармація. – 2010. – Т. 14, № 4. – С. 47–49.
20. Мاستицкий, С. Э. Методическое пособие по использованию программы STATISTICA при обработке данных биологических исследований. – Мн : РУП «Институт рыбного хозяйства», 2009. – 76 с.

REFERENCES

1. Zakrevskii, Iu. N., Matveev, R. P. (2014). *Medicina katastrof*, 4 (88), 46–49.
2. Balodis, S. (2002). *Grazhdanskaia zashchita*, 4, 32.
3. Budkov, A. A., Kichemasov, S. Ch., Skvortcov, M. P. (2000). *Voенno–medetsinskii zhurnal*, 73–78.
4. Eglin, C. M., & Tipton, M. J. (2004). Repeated cold showers as a method of habituating humans to the initial responses to cold water immersion. *European Journal of Applied Physiology*, 93 (5–6), 624–629. <https://doi.org/10.1007/s00421-004-1239-6>
5. Vinnik, Iu. S., Salmina, A. B., Iureva, M. Iu., Tepliakova, O. V. (2011). *Moskovskii khirurgicheskii zhurnal*, 17 (4), 42–48.
6. Roshchin, H. H., Kukurudz, Ya. S., Slychko, I. Y. (2006). *Politравma. Suchasna kontseptsiiia nadannia medychnoi dopomohy*, 20–21.
7. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2017). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6 (56), 31–36.
8. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2010). *Ukraїns 'kij biofarmacevtičnij žurnal*, 5 (10), 60–65.
9. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2016). *Vestnik farmacii. Belorussiya*, 3 (73), 92–97.
10. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2017). *Respublikanskii nauchnyi zhurnal "Vestnik". Kazakhstan*, 2 (79), 30–36.
11. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Gorbach, T. V. (2018). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 57, 21–25.
12. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drohovor, S. M., & Larianovska, Y. B. (2018). Effect of glucosamine and acetylsalicylic acid preparations on the skin histostucture after acute cold trauma. *Zaporozhye Medical Journal*, 4. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.4.135381>.
13. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drogovoz, S. M. (2018). *Vestnik farmacii*, 2 (80), 64–69.
14. Bondarev, E. V. (2018). Antioxidant and frigoprotective properties of glucosamine preparations and acetylsalicylic acid under conditions of acute local cold trauma. *Ukraїns 'kij biofarmacevtičnij žurnal*, 1 (54), 18–24. <https://doi.org/10.24959/ubphj.18.153>
15. Bondarev, E. V. (2014). *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1 (37), 22–25.
16. Mironov, A. N. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniі lekarstvennykh sredstv*. Moscow : Grif i K, 944.
17. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu., Drogovoz, S. M. (2018). Kholodova travma : doklinichne vyvchennia likarskykh preparativ z fryhoprotektornymy vlastyvostiamy. *Metodychni rekomendatsii*. Kharkiv, 35.
18. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likars 'kih zasobiv : metodychni rekomendatsii*. Kyiv: "Avicena", 527.
19. Bondarev, E. V., Shtryhol, S. Yu. (2010). *Klinichna farmaciya*, 14 (4), 47–49.
20. Mastitskii, S. E. (2009). *Metodicheskoe posobie po ispolzovaniiu programmy STATISTICA pri obrabotke dannykh biologicheskikh issledovaniі*. Minsk : RUP "Institut rybnogo khoziaistva", 76.

Information about authors:

Bondarev Ye. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy.

E-mail: jck.bond@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Відомості про авторів:

Бондарев Є. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: jck.bond@gmail.com.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9958-0986>

Сведения об авторах:

Бондарев Е. В., канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет. E-mail: jck.bond@gmail.com.

ORCID: 0000-0002-9958-0986

Надійшла до редакції 26.10.2018 р.

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ “ВІСНИК ФАРМАЦІЇ”

Загальні вимоги до публікацій

Для публікації в журналі подаються статті, які відповідають всім встановленим вимогам, вказаним нижче, та які не були опубліковані раніше і не надсилалися до розгляду редакціям інших журналів.

Відповідальність за достовірність та оригінальність матеріалів несуть автори. Редколегія залишає за собою право скорочувати та редагувати статті.

Для того, щоб надіслати статтю до журналу та перевірити поточний статус своєї статті, необхідно увійти на сайт (<http://nphj.nuph.edu.ua/>) та зареєструватись як користувач.

До друку приймаються статті українською, російською та англійською мовами.

Обсяг статті – до 10-15 сторінок заданого формату.

Вимоги до змісту статті

Редколегія приймає до розгляду актуальні оригінальні статті, що містять результати досліджень із синтезу та аналізу біологічно активних речовин; досліджень лікарських рослин як джерел лікарських сполук встановленої хімічної природи з доведеною терапевтичною дією; досліджень з обґрунтування складу, розробки технології, контролю якості природних, синтетичних і комбінованих лікарських засобів; формування асортименту, реалізації, зберігання, обігу та споживання лікарських засобів; з оптимізації фармацевтичного забезпечення населення, контингентів хворих по окремих нозологічних формах; фармацевтичного ціноутворення; удосконалення форм і методів організації та управління фармації, що містять теоретичні або експериментальні результати досліджень, які не були опубліковані раніше.

Вимоги до структури статті

Автори повинні дотримуватись загального плану побудови статті, яка містить встановлені підрозділи, назви яких вказуються напівжирним шрифтом без крапки в кінці. Текст з нового рядка. Обов'язкові підрозділи:

Вступ. У вступі визначається постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Необхідно обов'язково зазначити аналіз останніх досліджень і публікацій. Потрібно проаналізувати літературні джерела, дотичні до теми статті, а також власні попередні публікації з цієї тематики, які окреслюють наукову проблему. У цьому підрозділі необхідно зазначити результати, які вдалося отримати авторам попередніх видань, та зазначити не вирішені проблеми.

Мета містить постановку завдання.

Матеріали та методи містять характеристику методів та методик, які повинні давати чітке уявлення про об'єктивність отриманих результатів.

Результати та їх обговорення містять результати досліджень, зроблених автором. Вони мають бути викладені чітко та вичерпно з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.

Висновки та перспективи подальших досліджень містять основні висновки з певного дослідження, його подальшого застосування, критичну оцінку недоліків вивчення проблеми та перспективи подальших досліджень у певному напрямку.

Конфлікт інтересів. Будь-які потенційні конфлікти інтересів повинні бути розглянуті якомога раніше на ранній можливій стадії. Приклади потенційних конфліктів інтересів: оплачені дослідження, консультації, заявки на патент, гранти або інше фінансування, особисті відношення авторів з іншими людьми або організаціями. Редакція повинна застосувати політику Elsevier щодо розкриття потенційних конфліктів інтересів між авторами і рецензентами, наприклад, керівні принципи ICMJE.

Перелік використаних джерел інформації, розташованих за згадуванням по тексту.

Представлення статей

До статті додаються відомості про авторів, які містять: прізвище, ім'я та по батькові (повністю), учене звання, учений ступінь; місце роботи та посаду, яку обіймає автор; назву країни, номери телефонів, E-mail для листування (без підкреслення), ORCID та Researcher ID (при наявності).

Вимоги до технічного оформлення статті

Текст статті друкується кеглем № 14, гарнітура – Times New Roman через 1,5 інтервали на аркуші формату А4 (ширина полів: зліва – 3 см, справа – 1 см, зверху та знизу – по 2 см) і починається з таких даних:

1. УДК (у лівому верхньому кутку).
2. Ініціали та прізвища авторів.
3. Місце роботи (назва організації, країна); кожна інформація подається з нового рядка). Якщо автори з різних організацій, то їх нумерують за допомогою нарядкового знаку.
4. Назва статті (напівжирним шрифтом) має містити 10-12 слів, але не більше 95 символів разом з пропусками.
5. Анотація подається трьома мовами (українською, англійською, російською), але спочатку мовою статті, в якій наведені наступні підрозділи: мета роботи, матеріали та методи, результати та їх обговорення, висновки, ключові слова. Усі підрозділи починаються з абзаців. Обсяг має бути не менше 1800 знаків. Рекомендовано будувати речення за зразком: “Виявлено...”, “Встановлено...”, “З'ясовано...”, “Оцінено вклад/вплив/роль...”, “Охарактеризовані закономірності...”, “Розглянуто...” тощо.
6. Словосполучення “*Ключові слова*” подається з абзацу мовою статті курсивом (ключові слова необхідні для пошукових систем і класифікації статей за темами). Англійські ключові слова для статей бажано авторам обирати з рубрикатора MeSH Національної бібліотеки медицини США <https://www.nlm.nih.gov/mesh/>. В інтересах автора вказати кількість ключових слів, необхідних для збільшення шансів знаходження статті

через пошукові системи. Словосполучення вважаються одним ключовим словом. Кількість ключових слів – 5-8. У назвах, резюме та ключових словах використання торгових марок має бути максимально обмежене. Лікарські препарати за текстом мають згадуватись за їх міжнародними непатентованими назвами. У випадках, коли виробник лікарського препарату важливий у контексті дослідження, у дужках після непатентованої назви згадується назва виробника.

7. Текст статті подається після анотації через інтервал, абзацний відступ – 1 см.

8. У статтях повинна використовуватись система одиниць СІ.

9. Посилання в тексті статті подаються у квадратних дужках із зазначенням порядкового номера в списку літератури. Номери джерел розділяють комою, напр.: [7, 8, 12]. Крапку в реченні ставлять після дужок, посилань.

10. Рисунки і таблиці оформлюються відповідно до ДСТУ 3008-95 та розташовуються в тексті строго в межах друкованого поля книжкової орієнтації сторінок. Уся текстова інформація на рисунках повинна бути чіткою та розбірливою і не містити зайвих деталей (наприклад, на графіках не допускають “вторинних” відміток на координатних осях тощо). Кожен рисунок має підпис (не поєднаний з рисунком), а таблиця – заголовок (вирівнювання по центру). Всі рисунки і таблиці повинні бути послідовно пронумеровані арабськими цифрами. Бажано додавати кольоровий ілюстративний матеріал у графічному форматі JPG, TIFF, PCX та ін. у вигляді додаткових окремих файлів з назвами gys1, gys2. Формули повинні мати наскрізну нумерацію з правого поля і подаватись додатково окремими файлами у форматі Corel Draw 13; Chem Win, ISISdraw; діаграми та рисунки – у форматі Excel або Corel Draw 13. Ширина графічного матеріалу повинна бути розміром до 17,4 см. Інформація, наведена у таблицях і на рисунках, не повинна дублюватись.

11. Перелік використаних джерел інформації (напівжирні літери) подається через інтервал по центру, нумерація джерел за порядком згадування у тексті, без абзацного відступу. Перелік повинен містити публікації за останні 10 років. Оформлення списку використаних джерел інформації має відповідати стандарту ДСТУ 7.1:2006 “Система стандартів з інформації, бібліотечної та видавничої справи. Бібліографічний запис. Бібліографічний опис. Загальні вимоги та правила складання”. Для спрощення процедури оформлення списку літератури за вимогами ВАК рекомендується використовувати ресурс <http://vak.in.ua/>. На кожну роботу у списку літератури повинно бути зроблено посилання у тексті статті.

Основу джерельної бази мають складати наукові статті, опубліковані у престижних журналах галузі впродовж останніх кількох років. Цитування монографій та доповідей конференцій не повинно складати значного відсотка джерельної бази. Слід обмежити посилання на неавторитетні веб-ресурси, методичні рекомендації, підручники, посібники, тези конференцій. Посилання на URL адреси мають обов’язково містити зазначення дати звернення до них. Автори повинні використовувати правила щодо скорочень назв видань у посиланнях за стандартами ISO/Medline/CAS. При наявності ідентифікатора DOI процитованих статей це слід вказувати.

12. Через інтервал подається список використаних джерел літератури українською та російською мовами, транслітерованій латиницею. Прізвища авторів, назви книг (журналів, конференцій), статей тощо транслітерують, а в квадратних дужках подають переклад назви англійською мовою (зазвичай в усіх статтях присутній авторський переклад назви статті та анотації). Іноземні джерела, викладені латиницею, залишають без змін. Для транслітерації джерел українською мовою рекомендується скористатися Постановою Кабінету Міністрів “Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею” від 27.01.2010 № 55 (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/55-2010-%D0%BF>), а також такими он-лайн сервісами: “Стандартна українська транслітерація” в режимі паспортний стандарт (<http://translit.kh.ua/?passport>) та “Публічна система транслітерації українського алфавіту латиницею” (<http://ukrlit.org/transliterationatsiia#source=0LHRltC70LjQvdGB0YzQutC40LkK0YLQt dGC0Y/QvdCw>). Для джерел російською мовою – “ТРАНСЛИТ СС” (<http://translit.cc>).

13. Відомості про авторів подаються трьома мовами, але спочатку мовою статті. Інформація має містити ПІБ автора, посаду, місце роботи, країну, електронну адресу (без підкреслення), ORCID та Researcher ID.

14. Статті, що не відповідають вимогам, не будуть прийняті редакцією в роботу та повертаються автору на доопрацювання. Статті, надіслані авторам на виправлення або доопрацювання, повинні бути повернені до редакції не пізніше, ніж через 3 дні після отримання. В авторській коректурі допускається виправлення помилок набору та правильності інформації. Після узгодження оригінал-макету всіма авторами та редакцією претензії з боку авторів редакція не приймає.

15. Після остаточного узгодження статті авторам відсилається **Договір про надання послуг з редакційної підготовки наукової статті до публікації у журналі “Вісник фармації”**. Цей договір з квитанцією про оплату необхідно повернути до видавничого центру НФаУ.

ЗМІСТ / CONTENTS / СОДЕРЖАНИЕ

ЗВЕРНЕННЯ РЕКТОРА НФаУ А. А. КОТВИЦЬКОЇ З НАГОДИ 20-ї РІЧНИЦІ ЗАСНУВАННЯ ДНЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПРАЦІВНИКА УКРАЇНИ	3
---	---

СИНТЕЗ ТА АНАЛІЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

I. M. Grubnik, Ye. V. Gladukh, N. Yu. Bevz, V. V. Grinenko DEVELOPMENT OF QUALITY CONTROL METHODS OF ACTIVE INGREDIENTS OF THE GEL WITH THE VENOTONIC ACTION	5
I. M. Грубник, Є. В. Гладух, Н. Ю. Бевз, В. В. Гриненко / Розробка методик контролю якості діючих інгредієнтів гелю венотонізуючої дії	
I. M. Grubnik, E. V. Gladukh, N. Yu. Bevz, V. V. Grinenko / Разработка методик контроля качества действующих ингредиентов геля венотонизирующего действия	
N. V. Popova, V. I. Litvinenko, O. V. Kaidanska, M. M. Boyko, D. O. Alferova THE ANALYSIS OF SEROTONIN DERIVATIVES FROM SAFFLOWER SEEDS	11
Н. В. Попова, В. І. Литвиненко, О. В. Кайданська, М. М. Бойко, Д. О. Алферова / Аналіз похідних серотоніну в насінні сафлору красильного	
N. V. Popova, V. I. Litvinenko, O. V. Kaidanskaya, N. N. Boyko, D. A. Alferova / Анализ производных серотонина в семенах сафлора красильного	
S. P. Karpova, M. Ye. Blazheyevskiy, O. O. Mozgova, M. M. Ivashura THE KINETIC SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF AZLOCILLIN IN SOLUTIONS	15
С. П. Карпова, М. Є. Блажеєвський, О. О. Мозгова, М. М. Івашура / Кінетико-спектрофотометричний метод визначення азлоциліну у розчинах	
S. P. Karpova, N. E. Blazhevskiy, E. A. Mozgovaya, M. N. Ivashura / Кинетико-спектрофотометрический метод определения азлоциллина в растворах	

ТЕХНОЛОГІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

V. I. Grytsenko, L. S. Kienko, L. O. Bobrytska, M. M. Myga ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРОШКІВ РОСЛИННИХ ЕКСТРАКТІВ З МЕТОЮ СТВОРЕННЯ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРИВАНЬ	20
V. I. Hrytsenko, L. S. Kienko, L. O. Bobrytska, M. M. Myga / Physicochemical studies of powders of plant extracts with the aim of creation of a soft dosage form for the treatment of dermatological diseases	
V. I. Grytsenko, L. S. Kienko, L. A. Bobrytskaya, M. M. Myga / Физико-химические исследования порошков растительных экстрактов с целью создания мягкой лекарственной формы для терапии дерматологических заболеваний	
O. S. Burdak, G. I. Borschevsky, M. I. Borschevska, S. V. Oleinik ПЕРСПЕКТИВИ СТВОРЕННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ НА ОСНОВІ СИРОВИНИ СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ	26
O. S. Burdak, G. I. Borschevsky, M. I. Borschevska, S. V. Oleinik / Prospects for the creation of an antiviral drug based on the raw material of synthetic origin	
A. S. Burdak, G. I. Borschevskiy, M. I. Borschevskaya, S. V. Oleinik / Перспективы создания противовирусного лекарственного препарата на основе сырья синтетического происхождения	

ОРГАНІЗАЦІЯ ТА ЕКОНОМІКА ФАРМАЦІЇ

O. V. Lebedynets, Sv. M. Kovalenko, S. V. Breusova MARKETING RESEARCH OF THE CONTEMPORARY MARKET OF PARAPHARMACEUTICALS BASED ON WINE	33
O. V. Лебединець, С. М. Коваленко, С. В. Бреусова / Маркетингові дослідження сучасного ринку парафармацевтичних засобів на основі вина	
O. V. Lebedynets, S. N. Kovalenko, S. V. Breusova / Маркетинговые исследования современного рынка парафармацевтических средств на основе вина	
A. A. Kotvitskaya, I. V. Kubareva, L. A. Karpenko, N. B. Gavrysh, N. V. Chmyhalo, V. I. Krupenya, V. F. Zabashta АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСЬКОЇ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ СИСТЕМИ ЕКСТРЕННОЇ МЕДИЦИНСЬКОЇ ПОМОЦІ В УКРАЇНІ	39
A. A. Kotvitska, I. V. Kubareva, L. A. Karpenko, N. B. Havrysh, N. V. Chmyhalo, V. I. Krupenya, V. F. Zabashta / The analysis of the pharmaceutical component of the emergency medical care system in Ukraine	
A. A. Котвицька, І. В. Кубарева, Л. А. Карпенко, Н. Б. Гавриш, Н. В. Чмихало, В. І. Крупеня, В. Ф. Забашта / Анализ фармацевтической складовой системы экстренной медицинской помощи в Украине	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

- Л. В. Яковлева, О. О. Герасимова, С. С. Шершньова, Н. О. Матяшова
КЛІНІКО-ЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ У ЗАКЛАДІ
ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я м. ДРУЖКІВКИ 46
L. V. Iakovlieva, O. O. Gerasymova, S. S. Shershnova, N. O. Matiasova / Clinical and economic analysis of pharmacotherapy
of patients with chronic pancreatitis in the Druzhkovka healthcare institution
Л. В. Яковлева, О. А. Герасимова, С. С. Шершнева, Н. А. Матяшова / Клинико-экономический анализ фармакотерапии
пациентов с хроническим панкреатитом в учреждении здравоохранения г. Дружковка
- Ye. V. Bondarev
THE STUDY OF THE EFFECT OF PREPARATIONS OF GLUCOSAMINE AND ACETYLSALICYLIC ACID
ON THE BEHAVIORAL REACTIONS AND THE PHYSICAL ENDURANCE OF RATS ON THE MODEL OF ACUTE
LOCAL COLD TRAUMA 53
Є. В. Бондарев / Дослідження впливу препаратів глюкозаміну та ацетилсаліцилової кислоти на поведінкові реакції
та фізичну витривалість щурів на моделі гострої локальної холодової травми
E. V. Bondarev / Исследование влияния препаратов глюкозамина и ацетилсалициловой кислоты на поведенческие
реакции и физическую выносливость крыс на модели острой локальной холодовой травмы
- ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ МАТЕРІАЛІВ ДО ПУБЛІКАЦІЇ В ЖУРНАЛІ "ВІСНИК ФАРМАЦІЇ" 58