

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210824

TARGETING THE BRAIN: VARIOUS APPROACHES AND SCIENCE INVOLVED

p. 4–16

Sanjib Bahadur, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: sanjib_pharmacist@yahoo.co.in

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9955-5561>

Tripti Naurange, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: triptinaurange@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9716-4041>

Pragya Baghel, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: pragyabaghel88@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4904-4552>

Manisha Sahu, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9146-3558>

Kamesh Yadu, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: k.yadu19962015@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3126-8803>

The brain targeting drug delivery system is the technique and process to deliver the drug into brain or central nerves system (CNS). The main problem arise during brain targeting in case of several brain related diseases and disorders such as CNS malignancy, brain abscess, multiple sclerosis, schizophrenia etc. selective and limiting permeation nature of barriers i.e. blood brain barrier (BBB) and blood cerebrospinal fluid barrier (BCSF), these two barriers only allow highly lipophilic molecule enters into brain and is one of the greatest clinical impediment of treatment of brain and CNS diseases and disorders. To treated this type of diseases and disorders drugs are targeted into brain and drug must be cross these two barriers they're by different types of approaches are used to delivered drug molecules.

Aim of research. *The main aim of this review paper is to compile all the approaches, strategies and techniques used for brain targeted drug delivery in a single paper/ article.*

Material and method. *To prepare this manuscript, various keywords were searched in different engines such as Google, Yahoo and Bing etc. The available information in public*

domain was collected and classified according to brain drug delivery system. This review deals with approaches and current strategies used to enhance the brain targeted drug delivery system. The approaches for brain targeting – invasive, non- invasive and miscellaneous techniques, by using these approaches enhance the drugs delivery and drugs are easily across BBB and BCSF.

Result. *The different type of approaches and strategies used to enhance the drug delivery into brain and CNS. All these techniques described in this paper are applied for overcoming the problems that arises during treatment of brain related diseases. This review paper has a list of different types of models (In-vitro and In-vivo) used in study of brain and CNS drug delivery.*

Conclusions. *Drug delivery to brain for treating a various diseases and disorders are very difficult and challenging because the delivery of drug molecules must be pass through the BBB and BCSF. Overcome this difficulties and challenges certain approaches and technique such as invasive, non-invasive, intranasal delivery of drug, ocular delivery of drug and focused ultrasound technique are used to brain targeting. They are help to penetrate the drug molecule through BBB and CSF very easily and enhance the efficacy of treatment. This review article covered current approaches and strategies of brain targeting drug delivery in past five to ten years. These approaches and strategies are used to the brain delivery of drug, proteins, peptides, amino acids, etc.*

Keywords: *blood brain barrier (BBB); blood cerebrospinal fluid barriers (BCSF) of central nerves system; brain targeted drug delivery*

References

- Dong, X. (2018). Current Strategies for Brain Drug Delivery. *Theranostics*, 8 (6), 1481–1493. doi: <http://doi.org/10.7150/thno.21254>
- Mulvihill, J. J., Cunnane, E. M., Ross, A. M., Duskey, J. T., Tosi, G., Grabrucker, A. M. (2020). Drug delivery across the blood–brain barrier: recent advances in the use of nanocarriers. *Nanomedicine*, 15 (2), 205–214. doi: <http://doi.org/10.2217/nmm-2019-0367>
- Bors, L., Erdő, F. (2019). Overcoming the Blood–Brain Barrier. *Challenges and Tricks for CNS Drug Delivery*. *Scientia Pharmaceutica*, 87 (1), 6. doi: <http://doi.org/10.3390/scipharm87010006>
- Saraiva, C., Praça, C., Ferreira, R., Santos, T., Ferreira, L., Bernardino, L. (2016). Nanoparticle-mediated brain drug delivery: Overcoming blood–brain barrier to treat neurodegenerative diseases. *Journal of Controlled Release*, 235, 34–47. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.05.044>
- Tyagi, A., Sharm, P. K., Malviya, R. (2018). Insignificance to Brain Targeting of Drugs. *Drug Design Development and Delivery Journal*, 1 (1). doi: <http://doi.org/10.31021/ddddj.20181105>

6. Serlin, Y., Shelef, I., Knyazer, B., Friedman, A. (2015). Anatomy and physiology of the blood–brain barrier. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 38, 2–6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.01.002>
7. Johanson, C. E., Stopa, E. G., McMillan, P. N. (2010). The Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier: Structure and Functional Significance. *The Blood-Brain and Other Neural Barriers*, 101–131. doi: http://doi.org/10.1007/978-1-60761-938-3_4
8. Neves, A. R., Queiroz, J. F., Weksler, B., Romero, I. A., Couraud, P.-O., Reis, S. (2015). Solid lipid nanoparticles as a vehicle for brain-targeted drug delivery: two new strategies of functionalization with apolipoprotein E. *Nanotechnology*, 26 (49), 495103. doi: <http://doi.org/10.1088/0957-4484/26/49/495103>
9. Brahmancar, D. M., Jaiswal, S. B. (2015). *Biopharmaceutics and pharmacokinetics a treatise*. Delhi, 544.
10. Deeksha, D., Malviya, R., Sharma, P. (2014). Brain Targeted Drug Delivery: Factors, Approaches and Patents. *Recent Patents on Nanomedicine*, 4 (1), 2–14. doi: <http://doi.org/10.2174/1877912304666140707184721>
11. Jones, H. C. (2006). *The Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier*. Edited by: Wei Zheng, Adam Chodobski. Chapman and Hall/CRC, Taylor and Francis Group, Boca Raton, Florida USA; 2005. *Cerebrospinal Fluid Research*, 3 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1743-8454-3-12>
12. Jadhav, K., Gambhire, M., Shaikh, I., Kadam, V., Pisal, S. (2007). Nasal Drug Delivery System-Factors Affecting and Applications. *Current Drug Therapy*, 2 (1), 27–38. doi: <http://doi.org/10.2174/157488507779422374>
13. Dhakar, R. C., Maurya, S. D., Tilak, V. K., Gupta, A. K. (2011). A review on factors affecting the design of nasal drug delivery system. *International Journal of Drug Delivery*, 1 (2), 194–208.
14. Sandipan, R. (2012). *Strategic Drug Delivery Targeted to the Brain: A Review*. Pelagia Research Library, 3 (1), 17.
15. Nagpal, K., Singh, S. K., Mishra, D. N. (2013). Drug targeting to brain: a systematic approach to study the factors, parameters and approaches for prediction of permeability of drugs across BBB. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10 (7), 927–955. doi: <http://doi.org/10.1517/17425247.2013.762354>
16. Thakur, S., Sharma, P. K., Malviya, R. (2017). A Review : Recent Strategies Involved in Brain Targeting Through Ocular Route-Patents and Application. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-Review-%3A-Recent-Strategies-Involved-in-Brain-and-Thakur-Sharma/ccc7b427b1f7342a547b5184a960366b192cc3d6>
17. Varsha, A., Om, B., Kuldeep, R., Bindiya, P., Riddhi, P. (2014). Poles apart inimitability of brain targeted drug delivery system in middle of NDDS. *International Journal of Drug Development and Research*, 6 (4), 15–27.
18. Slave, I., Cohen-Pfeffer, J. L., Gururangan, S., Krauser, J., Lim, D. A., Maldaun, M. et. al. (2018). Best practices for the use of intracerebroventricular drug delivery devices. *Molecular Genetics and Metabolism*, 124 (3), 184–188. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.05.003>
19. Atkinson, A. J. (2017). Intracerebroventricular drug administration. *Translational and Clinical Pharmacology*, 25 (3), 117. doi: <http://doi.org/10.12793/tcp.2017.25.3.117>
20. Mishra, N., Pant, P., Porwal, A., Jaiswal, J., Samad, M. A. S. T. (2016). Targeted drug delivery system: A Review. *American Journal of PharmTech Research*, 6 (1), 1–24.
21. Rhea, E. M., Salameh, T. S., Banks, W. A. (2019). Routes for the delivery of insulin to the central nervous system: A comparative review. *Experimental Neurology*, 313, 10–15. doi: <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.11.007>
22. Zeeshan, M., Mukhtar, M., Ul Ain, Q., Khan, S., Ali, H. (2020). Nanopharmaceuticals: A Boon to the Brain-Targeted Drug Delivery. *Pharmaceutical Formulation Design – Recent Practices*. doi: <http://doi.org/10.5772/intechopen.83040>
23. Yokel, R. A. (2020). Nanoparticle brain delivery: a guide to verification methods. *Nanomedicine*, 15 (4), 409–432. doi: <http://doi.org/10.2217/nmm-2019-0169>
24. Shakeri, S., Ashrafizadeh, M., Zarrabi, A., Rogharian, R., Afshar, E. G., Pardakhty, A. et. al. (2020). Multifunctional Polymeric Nanoplatforms for Brain Diseases Diagnosis, Therapy and Theranostics. *Biomedicines*, 8 (1), 13. doi: <http://doi.org/10.3390/biomedicines8010013>
25. Vassanelli, S. (2011). Brain-Chip Interfaces: The Present and The Future. *Procedia Computer Science*, 7, 61–64. doi: <http://doi.org/10.1016/j.procs.2011.12.020>
26. Eltorai, A. E. M., Fox, H., McGurrin, E., Guang, S. (2016). Microchips in Medicine: Current and Future Applications. *BioMed Research International*, 2016, 1–7. doi: <http://doi.org/10.1155/2016/1743472>
27. Patel, M. M., Goyal, B. R., Bhadada, S. V., Bhatt, J. S., Amin, A. F. (2009). Getting into the brain: Approaches to enhance brain drug delivery. *CNS Drugs*, 23 (1), 35–58. doi: <http://doi.org/10.2165/0023210-200923010-00003>
28. Rodriguez, A., Tatter, S., Debinski, W. (2015). Neurosurgical Techniques for Disruption of the Blood–Brain Barrier for Glioblastoma Treatment. *Pharmaceutics*, 7 (3), 175–187. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030175>
29. Bellavance, M.-A., Blanchette, M., Fortin, D. (2008). Recent Advances in Blood–Brain Barrier Disruption as a CNS Delivery Strategy. *The AAPS Journal*, 10 (1), 166–177. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-008-9018-7>
30. Neuwelt, E. A., Specht, H. D., Howieson, J. (1983). Osmotic blood-brain barrier modification: Clinical documentation by enhanced CT scanning and/or radionuclide brain scanning. *American Journal of Neuroradiology*, 4 (4), 907–913.
31. Xie, J., Shen, Z., Anraku, Y., Kataoka, K., Chen, X. (2019). Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies. *Biomaterials*, 224, 119491. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119491>
32. O'Reilly, M. A., Hynynen, K. (2012). Ultrasound enhanced drug delivery to the brain and central nervous system. *International Journal of Hyperthermia*, 28 (4), 386–396. doi: <http://doi.org/10.3109/02656736.2012.666709>
33. Meairs, S. (2015). Facilitation of Drug Transport across the Blood–Brain Barrier with Ultrasound and Microbubbles. *Pharmaceutics*, 7 (3), 275–293. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics7030275>
34. Fang, F., Zou, D., Wang, W., Yin, Y., Yin, T., Hao, S. et. al. (2017). Non-invasive approaches for drug delivery to the

brain based on the receptor mediated transport. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 1316–1327. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.056>

35. Pardridge, W. M. (1999). Non-invasive drug delivery to the human brain using endogenous blood–brain barrier transport systems. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 2 (2), 49–59. doi: [http://doi.org/10.1016/s1461-5347\(98\)00117-5](http://doi.org/10.1016/s1461-5347(98)00117-5)

36. Kristensen, M., Brodin, B. (2017). Routes for Drug Translocation Across the Blood-Brain Barrier: Exploiting Peptides as Delivery Vectors. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106 (9), 2326–2334. doi: <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.080>

37. Gao, H. (2016). Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 6 (4), 268–286. doi: <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.05.013>

38. Wong, K., Riaz, M., Xie, Y., Zhang, X., Liu, Q., Chen, H. et. al. (2019). Review of Current Strategies for Delivering Alzheimer's Disease Drugs across the Blood-Brain Barrier. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (2), 381. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms20020381>

39. Gabathuler, R. (2010). Approaches to transport therapeutic drugs across the blood–brain barrier to treat brain diseases. *Neurobiology of Disease*, 37 (1), 48–57. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.07.028>

40. Nikam, P. M., Gondkar, S. B., Saudagar, R. B. (2015). Brain Targeting Drug Delivery System: A Review. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 5 (4), 247. doi: <http://doi.org/10.5958/2231-5659.2015.00036.3>

41. Prokai-Tatrai, K., Szarka, S., Nguyen, V. (2011). “All in the Mind”? Brain-Targeting Chemical Delivery System of 17 β -Estradiol (Estredox) Produces Significant Uterotrophic Side Effect. *Pharmaceutica Analytica Acta*. doi: <http://doi.org/10.4172/2153-2435.s7-002>

42. Rautio, J., Kumpulainen, H., Heimbach, T., Oliyai, R., Oh, D., Järvinen, T., Savolainen, J. (2008). Prodrugs: design and clinical applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7 (3), 255–270. doi: <http://doi.org/10.1038/nrd2468>

43. Shirke, S., Shewale, S., Satpute, M. (2015). Prodrug Design : an Overview. *International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*, 5 (1), 232–241.

44. Lu, C.-T., Zhao, Y.-Z., Wong, H. L., Cai, J., Peng, L., Tian, X.-Q. (2014). Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *International Journal of Nanomedicine*, 9 (1), 2241–2257. doi: <http://doi.org/10.2147/ijn.s61288>

45. Samuel, D. S., Mathew, M. G. (2019). Methods of delivering drugs across blood–brain barrier. *Drug Invention Today*, 12 (1), 170–172.

46. Rautio, J., Laine, K., Gynther, M., Savolainen, J. (2008). Prodrug Approaches for CNS Delivery. *The AAPS Journal*, 10 (1), 92–102. doi: <http://doi.org/10.1208/s12248-008-9009-8>

47. Prokai-Tatrai, K., Prokai, L. (2011). Prodrug Design for Brain Delivery of Small- and Medium-Sized Neuropeptides. *Methods in Molecular Biology*. Humana Press, 313–336. doi: http://doi.org/10.1007/978-1-61779-310-3_21

48. Engineering, C. (2007). Colloidal Drug Carrier Learn more about Colloidal Drug Carrier The artificial cell design: liposomes. *Nanoneuroscience and Nanoneuropharmacology*.

49. Garcia-Garcia, E., Andrieux, K., Gil, S., Couvreur, P. (2005). Colloidal carriers and blood–brain barrier (BBB) translocation: A way to deliver drugs to the brain? *International Journal of Pharmaceutics*, 298 (2), 274–292. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.03.031>

50. Teleanu, D., Chircov, C., Grumezescu, A., Volceanov, A., Teleanu, R. (2018). Blood-Brain Delivery Methods Using Nanotechnology. *Pharmaceutics*, 10 (4), 269. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics10040269>

51. Avhad, P. S., Patil, P. B., Jain, N. P., Laware, S. G. (2015). A Review on Different Techniques for Brain Targeting. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 2 (3), 143–147.

52. Kaur, S., Kaur, P. (2019). Nanoparticles Characterization and Applications: An Overview. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*, 9 (2), 146–146. doi: <http://doi.org/10.35652/igjps.2019.92s44>

53. Hu, Y., Gaillard, P. J., de Lange, E. C. M., Hammarlund-Udenaes, M. (2019). Targeted brain delivery of methotrexate by glutathione PEGylated liposomes: How can the formulation make a difference? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 139, 197–204. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.04.004>

54. Akbarzadeh, A., Rezaei-Sadabady, R., Davaran, S., Joo, S. W., Zarghami, N., Hanifepour, Y. et. al. (2013). Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters*, 8 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1556-276x-8-102>

55. Singh, S. B. (2013). Novel Approaches for Brain Drug Delivery System-Review. *International Journal of Pharma Research & Review*, 2 (26), 36–44.

56. Gharbavi, M., Amani, J., Kheiri-Manjili, H., Danafar, H., Sharafi, A. (2018). Niosome: A Promising Nanocarrier for Natural Drug Delivery through Blood-Brain Barrier. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2018, 1–15. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/6847971>

57. Madhav, N. V. S., Saini, A. (2011). Niosomes: a Novel Drug Delivery System. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 1 (3), 498–511. Available at: <http://www.ijrpc.com/files/00035.pdf>

58. Qumbar, M., Ameenuzzafar, Imam, S. S., Ali, J., Ahmad, J., Ali, A. (2017). Formulation and optimization of lacidipine loaded niosomal gel for transdermal delivery: In-vitro characterization and in-vivo activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 255–266. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.06.043>

59. Upadhyay, R. K. (2014). Drug Delivery Systems, CNS Protection, and the Blood Brain Barrier. *BioMed Research International*, 2014, 1–37. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/869269>

60. Strambeanu, N., Demetrovici, L., Dragos, D., Lungu, M. (2014). Nanoparticles: Definition, Classification and General Physical Properties. *Nanoparticles' Promises and Risks*. Springer International Publishing, 3–8. doi: http://doi.org/10.1007/978-3-319-11728-7_1

61. Sahoo, S. K., Labhasetwar, V. (2003). Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discovery Today*, 8 (24), 1112–1120. doi: [http://doi.org/10.1016/s1359-6446\(03\)02903-9](http://doi.org/10.1016/s1359-6446(03)02903-9)
62. Surender, V., Deepika, M. (2016). Solid lipid nanoparticles: a comprehensive review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8 (8), 102–114. Available at: <http://www.jocpr.com/articles/solid-lipid-nanoparticles-a-comprehensive-review.pdf>
63. Yadav, N., Khatak, S., Singh Sara, U. V. (2013). Solid lipid nanoparticles- A review. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 5 (2), 8–18.
64. Mutyam Pallerla, S., Prabhakar, B. (2013). A review on solid lipid nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20 (2), 196–206.
65. Masserini, M. (2013). Nanoparticles for Brain Drug Delivery. *ISRN Biochemistry*, 2013, 1–18. doi: <http://doi.org/10.1155/2013/238428>
66. Joseph, E., Saha, R. N. (2013). Advances in Brain Targeted Drug Delivery: Nanoparticulate Systems. *Journal of PharmaSciTech*, 3 (1).
67. Bonferoni, M., Rossi, S., Sandri, G., Ferrari, F., Gavini, E., Rassa, G., Giunchedi, P. (2019). Nanoemulsions for “Nose-to-Brain” Drug Delivery. *Pharmaceutics*, 11 (2), 84. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020084>
68. Pagar, K. R., Darekar, A. B. (2019). Nanoemulsion: A new concept of Delivery System. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Science*, 9 (1), 39. doi: <http://doi.org/10.5958/2231-5659.2019.00006.7>
69. Chatterjee, B., Gorain, B., Mohananaidu, K., Sen-gupta, P., Mandal, U. K., Choudhury, H. (2019). Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges. *International Journal of Pharmaceutics*, 565, 258–268. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.05.032>
70. Pardeshi, C. V., Belgamwar, V. S. (2018). N,N,N-trimethyl chitosan modified flaxseed oil based mucoadhesive neuronanoemulsions for direct nose to brain drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 120, 2560–2571. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.09.032>
71. Gurpreet, K., Singh, S. K. (2018). Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80 (5), 781–789. doi: <http://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000422>
72. L. Shinde, R., B. Jindal, A., V. Devarajan, P. (2011). Microemulsions and Nanoemulsions for Targeted Drug Delivery to the Brain. *Current Nanoscience*, 7 (1), 119–133. doi: <http://doi.org/10.2174/1573413111794480282>
73. Shinde, R. L., Bharkad, G. P., Devarajan, P. V. (2015). Intranasal microemulsion for targeted nose to brain delivery in neurocysticercosis: Role of docosahexaenoic acid. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 363–379. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.08.008>
74. Jaiswal, P. L., Darekar, A. B., Saudagar, R. B. (2017). A recent review on nasal microemulsion for treatment of CNS disorder. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9 (4), 5. doi: <http://doi.org/10.22159/ijcpr.2017v9i4.20963>
75. Nayak, A. K., Dey, S., Pal, K., Banerjee, I. (2019). Iontophoretic drug delivery systems. *Bioelectronics and Medical Devices*. Elsevier, 393–420. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-08-102420-1.00022-4>
76. Sharma, K. (2017). Recent advancement in drug delivery system for brain: An overview. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 292–305. doi: <http://doi.org/10.20959/wjpps20177-9454>
77. Dixit, N., Bali, V., Baboota, S., Ahuja, A., Ali, J. (2007). Iontophoresis – An Approach for Controlled Drug Delivery: A Review. *Current Drug Delivery*, 4 (1), 1–10. doi: <http://doi.org/10.2174/1567201810704010001>
78. Green, P. G. (1996). Iontophoretic delivery of peptide drugs. *Journal of Controlled Release*, 41 (1-2), 33–48. doi: [http://doi.org/10.1016/0168-3659\(96\)01354-5](http://doi.org/10.1016/0168-3659(96)01354-5)
79. Chen, H., Yang, G. Z. X., Getachew, H., Acosta, C., Sierra Sánchez, C., Konofagou, E. E. (2016). Focused ultrasound-enhanced intranasal brain delivery of brain-derived neurotrophic factor. *Scientific Reports*, 6 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/srep28599>
80. Klibanov, A. L., McDannold, N. J. (2019). Moving toward Noninvasive, Focused Ultrasound Therapeutic Delivery of Drugs in the Brain: Prolonged Opening of Blood-Brain Barrier May Not Be Needed. *Radiology*, 291 (2), 467–468. doi: <http://doi.org/10.1148/radiol.2019190410>
81. Hynynen, K., Clement, G. (2007). Clinical applications of focused ultrasound – The brain. *International Journal of Hyperthermia*, 23 (2), 193–202. doi: <http://doi.org/10.1080/02656730701200094>
82. Burgess, A., Hynynen, K. (2013). Noninvasive and Targeted Drug Delivery to the Brain Using Focused Ultrasound. *ACS Chemical Neuroscience*, 4 (4), 519–526. doi: <http://doi.org/10.1021/cn300191b>
83. Erdő, F., Bors, L. A., Farkas, D., Bajza, Á., Gizurarson, S. (2018). Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Research Bulletin*, 143, 155–170. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.10.009>
84. Vyas, T., Shahiwala, A., Marathe, S., Misra, A. (2005). Intranasal Drug Delivery for Brain Targeting. *Current Drug Delivery*, 2 (2), 165–175. doi: <http://doi.org/10.2174/1567201053586047>
85. Lobaina Mato, Y. (2019). Nasal route for vaccine and drug delivery: Features and current opportunities. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118813. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118813>
86. Wang, Z., Xiong, G., Tsang, W. C., Schätzlein, A. G., Uchegbu, I. F. (2019). Nose-to-Brain Delivery. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370 (3), 593–601. doi: <http://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
87. Algin-Yapar, E. (2014). Nasal Inserts for Drug Delivery: An Overview. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (3), 459. doi: <http://doi.org/10.4314/tjpr.v13i3.22>
88. Djupesland, P. G. (2012). Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective – a review. *Drug Delivery and Translational Research*, 3 (1), 42–62. doi: <http://doi.org/10.1007/s13346-012-0108-9>

89. Nezhat, C. R., Nezhat, F. R., Metzger, D. A., Luciano, A. A. (1990). Adhesion reformation after reproductive surgery by videolaseroscopy. *Fertility and Sterility*, 53 (6), 1008–1011. doi: [http://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)53576-6](http://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)53576-6)

90. Marx, D., Williams, G., Birkhoff, M. (2015). Intranasal Drug Administration – An Attractive Delivery Route for Some Drugs. *Drug Discovery and Development – From Molecules to Medicine*. doi: <http://doi.org/10.5772/59468>

91. Khan, A. R., Liu, M., Khan, M. W., Zhai, G. (2017). Progress in brain targeting drug delivery system by nasal route. *Journal of Controlled Release*, 268, 364–389. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.09.001>

92. Sabir, F., Ismail, R., Csoka, I. (2020). Nose-to-brain delivery of anti-glioblastoma drugs embedded into lipid nano-carrier systems: status quo and outlook. *Drug Discovery Today*, 25 (1), 185–194. doi: <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.005>

93. Patel, A., Surti, N., Mahajan, A. (2019). Intranasal drug delivery: Novel delivery route for effective management of neurological disorders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 52, 130–137. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.04.017>

94. Crowe, T. P., Greenlee, M. H. W., Kanthasamy, A. G., Hsu, W. H. (2018). Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sciences*, 195, 44–52. doi: <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.12.025>

95. Bourganis, V., Kammona, O., Alexopoulos, A., Kiparissides, C. (2018). Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 128, 337–362. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.05.009>

96. Costa, C., Moreira, J. N., Amaral, M. H., Sousa Lobo, J. M., Silva, A. C. (2019). Nose-to-brain delivery of lipid-based nanosystems for epileptic seizures and anxiety crisis. *Journal of Controlled Release*, 295, 187–200. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.12.049>

97. Modarres, H. P., Janmaleki, M., Novin, M., Saliba, J., El-Hajj, F., Rezayati Charan, M. et al. (2018). In vitro models and systems for evaluating the dynamics of drug delivery to the healthy and diseased brain. *Journal of Controlled Release*, 273, 108–130. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.01.024>

98. Huang, B.-W., Gao, J.-Q. (2018). Application of 3D cultured multicellular spheroid tumor models in tumor-targeted drug delivery system research. *Journal of Controlled Release*, 270, 246–259. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.005>

99. Bahadur, S., Sahu, A. K., Baghel, P., Saha, S. (2019). Current promising treatment strategy for glioblastoma multi-form: A review. *Oncology Reviews*, 13 (2). doi: <http://doi.org/10.4081/oncol.2019.417>

100. Tambalo, M., Lodato, S. (2020). Brain organoids: Human 3D models to investigate neuronal circuits assembly, function and dysfunction. *Brain Research*, 1746, 147028. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.147028>

101. Li, Y., Chen, T., Miao, X., Yi, X., Wang, X., Zhao, H. et al. (2017). Zebrafish: A promising in vivo model for assessing the delivery of natural products, fluorescence dyes and drugs

across the blood-brain barrier. *Pharmacological Research*, 125, 246–257. doi: <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.08.017>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.211197

QUANTIFICATION OF ALBENDAZOLE IN TABLETS OF COMBINED COMPOSITION

p. 17–23

Kateryna Semchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: tolochko.kv@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3824-8899>

Liliia Vyshnevskya, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: atl@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

The aim. *Treatment of helminthiasis of the digestive system remains an actual task of the medicine and pharmacy worldwide. So, to meet the needs of the Ukrainian pharmaceutical market tablets based on albendazole and praziquantel were proposed. In order to establish the further production of the drug, studies were conducted on the development and validation of a method for the quantitative determination of one of the active substances – albendazole, in the presence of the second active substance praziquantel.*

Materials and methods. *The object of the study was samples of tablets under the conditional name “AP-helmin”. Albendazole was extracted from tablets with ethyl alcohol when heated, 0.1 M sodium hydroxide solution was added and the obtained sample was evaluated spectrophotometrically in the ultraviolet light (308 nm). The method was conducted meeting the requirements of State Pharmacopoeia of Ukraine, harmonized with the relevant European Pharmacopoeia techniques.*

Results. *The samples comply with the Bouguer-Lambert-Beer law in the concentration range 1×10^{-3} – 1.2×10^{-2} mg/ml, the correlation coefficient is ≥ 0.9998 . The studied method of quantitative determination of albendazole in the drug meets the criteria of acceptability for the range of determination ± 5.0 % by validation characteristics: specificity, linearity, precision, accuracy.*

The criterion of insignificance of the systematic error of the method is fulfilled – the systematic error of the method (0.24) is practically insignificant, that is, the method of analysis is characterized by sufficient correctness in the whole concentration range from 80 to 120 %. All the validation characteristics respond to the acceptance criteria.

Conclusions. *A method for the quantitative determination of albendazole in tablets “AP-helmin” by spectrophotometry in ultraviolet light (308 nm) was worked out. It was exper-*

imentally confirmed that the second active pharmaceutical ingredient (praziquantel) had no affect the accuracy of the results obtained

Keywords: *albendazole, tablets, quantitative analysis, praziquantel, spectrophotometry, UV, validation, anthelmintic drugs*

References

- Fylyptsova, O. V., Naboka, O. Y. (2016). Parazyti, patoheni y chelovek. Kharkiv: Polosataia typohrafyia, 212.
- Horlenko, O. M., Poliak-Tovt, V. M., Poliak, M. A. (2013). Helminthozy: epidemiolohiia, klinika, diahnostyka ta likuvannia. Problemy klinichnoi pediatrii, 2 (20), 10–14.
- Semchenko, K., Vyshnevska, L., Polovko, N. (2018). Study of anthelmintic activity and acute toxicity of medicine of combined composition. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 6 (16), 8–12. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.151428>
- Semchenko K. V., Vyshnevska L. I. (2019). Pat. No. 142220 UA. Antyhelminthnyi zasib na osnovi albendazolu ta prazykvantelu. MPK: A61K 31/4184, A61K 31/47, A61P 33/00. No. u 2019 10233; declared: 07.10.2019, published: 25.05.2020, Bul. No. 10.
- Semchenko K. V., Vyshnevska L. I. (2019). Antyhelminthnyi zasib na osnovi albendazolu ta prazykvantelu. MPK: (2019.1): A61K 31/4184, A61K 31/47, A61P 33/00. No. a201910236; declared: 07.10.2019.
- Patel, C., Coulibaly, J. T., Schulz, J. D., N'Gbeso, Y., Hattendorf, J., Keiser, J. (2020). Efficacy and safety of ascending dosages of albendazole against *Trichuris trichiura* in preschool-aged children, school-aged children and adults: A multi-cohort randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*, 22, 100335. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100335>
- Sajid, M., Zaheer, A., Muhammad, A., Sonia, H., Abrar, H., Naresh, K. (2015). Method Development and Validation for the Estimation of Anthelmintic Drug (Albendazole) in Tablet Preparations. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 32 (1), 284–287.
- Refat, M. S., Mohamed, G. G., Fathi, A. (2011). Spectrophotometric Determination of Albendazole Drug in Tablets: Spectroscopic Characterization of the Charge-transfer Solid Complexes. *Chinese Journal of Chemistry*, 29 (2), 324–332. doi: <http://doi.org/10.1002/cjoc.201190086>
- Swamy, N., Basavaiah, K. (2014). Simple and rapid spectrophotometric assay of albendazole in pharmaceuticals using iodine and picric acid as CT complexing agents. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50 (4), 839–850. doi: <http://doi.org/10.1590/s1984-82502014000400019>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2014). Kharkiv: Derzh. p-vo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
- European Pharmacopoeia (2020). Concil of Europe: EDQM.
- Soto, C., Contreras, D., Orellana, S., Yañez, J., Toral, M. I. (2010). Simultaneous Determination of Albendazole and Praziquantel by Second Derivative Spectrophotometry and Multivariate Calibration Methods in Veterinary Pharmaceutical Formulation. *Analytical Sciences*, 26 (8), 891–896. doi: <http://doi.org/10.2116/analsci.26.891>
- Baraka, M. M., Elsadek, M. E., Ibrahim, A. M. (2014). Spectrophotometric determination of albendazole in pure form and tablet form. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis and Medicinal Chemistry*, 2 (4), 276–294.
- Ahmed, D. A., Abdel-Aziz, O., Abdel-Ghany, M., Weshahy, S. A. (2018). Stability indicating determination of Albendazole in bulk drug and pharmaceutical dosage form by chromatographic and spectrophotometric methods. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (2), 161–165. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fjps.2018.02.001>
- Schulz, J. D., Neodo, A., Coulibaly, J. T., Keiser, J. (2019). Pharmacokinetics of Albendazole, Albendazole Sulfoxide, and Albendazole Sulfone Determined from Plasma, Blood, Dried-Blood Spots, and Mitra Samples of Hookworm-Infected Adolescents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 63 (4). doi: <http://doi.org/10.1128/aac.02489-18>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.214999

SCIENTIFIC AND PRACTICAL APPROACHES OF FORMATION OF LOGISTIC INNOVATIVE SYSTEMS IN PHARMACEUTICAL COMPANIES

p. 24–29

Olga Posilkina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4529-4332>

Elena Litvinova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: hlitvinova@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1578-7398>

Anastasiya Lisna, PhD, Associate Professor of Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3863-8889>

The aim of the work is to analyze and generalize the existing scientific approaches and substantiate the mechanisms of formation of the logistics innovation system of the pharmaceutical company, which is the most important condition for creating modern effective domestic drugs under optimal use of resources and time.

Materials and methods. Studies were conducted using databases on the Internet: the State Expert Center, the Ukrainian Patent Office, scientific and metric databases. It has used retrospective, logical, graphic research methods, content analysis.

Results. *The relevance of the implementation of the logistics concept of innovation management in domestic pharmaceutical companies is substantiated. A key aspect of this concept is the integration of individual parts of the innovation process through the maximum use of information exchange between participants in this process, active innovation, use of existing and creation of new knowledge, which become the main asset of innovation-oriented pharmaceutical company. The essence of the logistics innovation system of a pharmaceutical company is determined, the model of interrelations within the open logistics innovation system of a pharmaceutical company is substantiated. It is proved that with the help of a logistics innovation system it is possible to carry out planning, management, actualization of creation and implementation of innovative medicines at the optimal level of used resources and time for the implementation of relevant innovation projects. It is determined that the logistics innovation system of a pharmaceutical company is related to the management of incoming information and innovation flow (results of basic and applied research, data on clinical and preclinical study of medicines, pharmaceutical development), internal information and innovation flow (information exchange in the internal environment – resource, scientific and informational, organizational, personnel component), the initial information and innovation flow (information for government agencies, consumers, suppliers, the public, organizations interested in using the research results). These flows are integrated and relate to various aspects of the company's innovation.*

Conclusions. *Thus, in order to intensify and activate innovation in domestic pharmacy, it is promising to expand the scope of logistics methods for the development and implementation of innovative medicines. The purpose of the logistics innovation system is to provide the pharmaceutical company with the information necessary for completeness, relevance, reliability, timeliness at a rational cost of their provision, for effective management of material resources*

Keywords: *logistics innovation system, pharmaceutical company, innovative medicine, information and innovation flow*

References

1. Citeline Pharma R&D Annual Review (2019). Pharamaprojects, 32. Available at: <https://pharmaintelligence.informa.com/~/-/media/informa-shop-window/pharma/2019/files/whitepapers/pharma-rd-review-2019-whitepaper.pdf>
2. Mignani, S., Huber, S., Tomás, H., Rodrigues, J., Majoral, J.-P. (2016). Why and how have drug discovery strategies in pharma changed? What are the new mindsets? *Drug Discovery Today*, 21 (2), 239–249. doi: <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.09.007>
3. Schuhmacher, A., Gassmann, O., Hinder, M. (2016). Changing R&D models in research-based pharmaceutical companies. *Journal of Translational Medicine*, 14 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12967-016-0838-4>

4. Alex, A., Harris, C. J., Smith, D. A. (Eds.) (2016). *Attrition in the Pharmaceutical Industry: Reasons, Implications, and Pathways Forward*. John Wiley & Sons, 370.

5. Cook, D., Brown, D., Alexander, R., March, R., Morgan, P., Satterthwaite, G. et. al. (2014). Lessons learned from the fate of AstraZeneca's drug pipeline: a five-dimensional framework. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13 (6), 419–431. doi: <http://doi.org/10.1038/nrd4309>

6. Morore, J. F. (1997). *The Death of Competition: Leadership and Strategy in the Age of Business Ecosystems*. Harper Business, 320.

7. Suruvka-Marshalek, D. (2005). Vplyv sytuatsii zakupivli na protses upravlinnia lantsiuhom postavok. *Koncepcije i strategije logistyčne*. *Logistyka*, 3, 17–18.

8. Hryhorak, M. Yu., Savchenko, L. V. (Eds.) (2015). *Innovatsiina lohistyka: kontseptsii, modeli, mekhanizmy*. Kyiv: Lohos, 548.

9. Krykavskiy, Ye. V. (2013). Vprovadzhenia protsesnoho upravlinnia u lohistychnu diialnist farmatsevychnykh pidpriemstv. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*, 2, 9–16.

10. Posylkina, O. V., Sahaidak, R. V., Hromovik, B. P. (2004). *Farmatsevychna lohistyka*. Kharkiv: Vyd-vo NFAU, Zoloti storinky, 320.

11. Chernov, V., Dorokhov, O., Dorokhova, L. P. (2017). Fuzzy interaction modelling for participants in innovation development: approaches and examples. *Bulletin of the Transilvania University of Brasov*, 10 (2 (59)), 319–340.

12. Elfimova, I. F., Tokarev, R. S. (2018). Upravlenie innovatsionnoi deiatelnosti predpriatiia na osnove logisticheskogo podkhoda. *Ekonominfo*, 4, 1–6.

13. Chesboro, G. (2007). *Otkrytye innovatsii: sozdanie priblynykh tekhnologii*. Moscow: Pokolenie, 336.

14. Parfenova, S. L. (2014). Logisticheskii podkhod k upravleniiu potokami innovatsii. *Upravlenie naukoj i naukoimetrija*, 15, 148–159.

15. Bogazova, A. T. (2018). Informatcionno-logisticheskie sistemy kak innovatsionnii instrument upravleniia na predpriatiakh. *Dostizheniia nauki i obrazovaniia*, 12 (34), 1–3.

16. Pro vnesennia zmin do Poriadku provedennia ekspertyzy reiestratsiinykh materialiv na likarski zasoby, shcho podaiutsia na derzhavnu reiestratsiiu (perereiestratsiiu), a takozh ekspertyzy materialiv pro vnesennia zmin do reiestratsiinykh materialiv protiahom dii reiestratsiinoho posvidchennia ta zatverdzhennia Poriadku perevirky materialiv, dodanykh do zaiavy pro derzhavnu reiestratsiiu okremykh likarskykh zasobiv, shchodo yikh obsiahu (2015). *Nakaz MOZ Ukrainy No. 460. 23.07.2015*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1210-15#Text>

17. Nastanova. *Likarski zasoby. Farmatsevychna rozrobka (ICH Q8) ST-N MOZU 42-3.0:2011* (2011). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> Last accessed: 16.09.2020

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215101

IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DETERMINATION OF CLONIDINE BY HPLC METHOD

p. 30-36

Olena Mamina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: a_mamina@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Volodimir Kabachny, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: vikpharm@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

The aim of this work is identification and quantification of clonidine hydrochloride by a unified HPLC method, which allows to obtain reliable and reproducible research results.

Materials and methods. HPLC analysis was carried out on a microcolumn liquid chromatograph "Milichrome A-02" in conditions: reversed-phase variant, column with non-polar sorbent ProntoSil 120-5 C18 AQ, 5 µm; mobile phase in the mode of linear gradient – from eluent A (5 % acetonitrile and 95 % buffer solution) to eluent B (100 % acetonitrile) as during 40 min. The flow rate of the mobile phase has been formed 100 µl/min, injection volume – 4 µl. Multichannel detection of the substance was carried out using a UV detector at 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 and 300 nm; the optimal value of column temperature – 37–40 °C and pressure of pump – 2.8–3.2 MPa.

Results and its discussion. As a result of studies using a unified HPLC method, were obtained the retention parameters of clonidine hydrochloride and spectral relationships, which made it possible to include the results obtained in the database for the identification of antihypertensive drugs in the therapeutic monitoring of treatment with an individual drug, or comprehensive treatment of diseases of the cardiovascular system. The development of the quantitative determination of clonidine hydrochloride by HPLC on model solutions using various concentrations of the drug was carried out. The content of clonidine hydrochloride was determined according to the equation $S=0.5 \cdot 10^{-4} C+1.8 \cdot 10^{-3}$; the correlation coefficient was 0.9964. It is established that the relative uncertainty of the average result did not exceed ± 2.12 % when HPLC analysing of clonidine hydrochloride in model solutions.

Conclusions. Identification and quantification of clonidine hydrochloride by a unified HPLC method, which allows to obtain reliable and reproducible research results were conducted. The results of research by a unified HPLC method can be recommended for implementation in the practice of forensic bureaus, toxicological centers, clinical laboratories for the study of drugs in biological objects

Keywords: clonidine hydrochloride, analysis by a unified HPLC method

References

1. Mashkovskii, M. D. (2012). Lekarstvennye sredstva. Moscow: Novaia Volna, 1216.
2. Clarke, E. J. C. (2011). Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Materia. London: The Pharm. Press, 2463.
3. Wang, J. G., Belley-Coté, E., Burry, L., Duffett, M., Karachi, T., Perri, D. et. al. (2017). Clonidine for sedation in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Critical Care, 21 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13054-017-1610-8>
4. Hayden, J. C., Bardol, M., Doherty, D. R., Dawkins, I., Healy, M., Breatnach, C. V. et. al. (2019). Optimizing clonidine dosage for sedation in mechanically ventilated children: A pharmacokinetic simulation study. Paediatric Anaesthesia, 29 (10), 1002–1010. doi: <http://doi.org/10.1111/pan.13715>
5. Kowalczyk, W. J., Bertz, J. W., Moran, L. M., Phillips, K. A., Ghitza, U. E., Epstein, D. H., Preston, K. L. (2017). Clonidine Increases the Likelihood That Abstinence Can Withstand Unstructured Time in Buprenorphine-maintained Outpatients. Journal of Addiction Medicine, 11 (6), 454–460. doi: <http://doi.org/10.1097/adm.0000000000000345>
6. Nadzhami, O. L., Orestov, S. M., Klechikov, V. Z. (1995). Posmertnaia diagnostika otravlenii klofelinom: metodicheskoe posobie dlia vrachei-patologoanatomov i sudebno-meditsinskikh ekspertov. Saint Petersburg: Sankt-Peterburgskii gosudarstvennii meditsinskii universitet im. akad. I. P. Pavlova, 15.
7. Isbister, G. K., Heppell, S. P., Page, C. B., Ryan, N. M. (2017). Adult clonidine overdose: prolonged bradycardia and central nervous system depression, but not severe toxicity. Clinical Toxicology, 55 (3), 187–192. doi: <http://doi.org/10.1080/15563650.2016.1277234>
8. Cairns, R., Brown, J. A., Buckley, N. A. (2018). Clonidine exposures in children under 6 (2004–2017): a retrospective study. Archives of Disease in Childhood, 104 (3), 287–291. doi: <http://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316026>
9. Schmitt, C., Kervégant, M., Ajaltouni, Z., Tauber, M., Tichadou, L., de Haro, L. (2014). Clonidine poisoning in a child: a case report. Archives de Pédiatrie, 21 (11), 1213–1215. doi: <http://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.07.014>
10. Cates, A. L., Wheatley, S. M., Katz, K. D. (2018). Clonidine Overdose in a Toddler Due to Accidental Ingestion of a Compounding Cream. Pediatric Emergency Care, 34 (4), e79–e81. doi: <http://doi.org/10.1097/pec.0000000000000790>
11. Egorova, A. V., Fedosenko, A. A., Vitiukova, E. O., Kashutskii, S. N., Maltsev, G. V. (2014). Validatsiia metodyki VEZHKh opredeleniia ostatochnykh kolichestv klofelina gidrokhlorida s poverkhnosti farmoborudovaniia. Visnik ONU. KHimiia, 19 (3 (51)), 40–50.
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. (2011). DP «Nauko-vo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv: RIREH, 446–447.
13. Tang, F., Bada, H., Ng, C. M., Leggas, M. (2019). Validation of a HPLC/MS method for simultaneous quantification of clonidine, morphine and its metabolites in human plas-

ma. Biomedical Chromatography, 33 (7), e4527. doi: <http://doi.org/10.1002/bmc.4527>

14. De Nicolò, A., Avataneo, V., Rabbia, F., Sciandra, M., Tosello, F., Cusato, J. et al. (2017). UHPLC–MS/MS method with sample dilution to test therapeutic adherence through quantification of ten antihypertensive drugs in urine samples. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 142, 279–285. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.018>

15. Baram, G. I. (1996). Portable liquid chromatograph for mobile laboratories I. Aims. Journal of Chromatography A, 728 (1-2), 387–399. doi: [http://doi.org/10.1016/0021-9673\(95\)01271-0](http://doi.org/10.1016/0021-9673(95)01271-0)

16. Baram, G. I. (2005). Khromatograf “Milikhrom A-02”. Opredelenie veschestv s primeneniem baz dannykh «VEZHKH–UF». Novosibirsk: ZAO Institut khromatografii, 64.

17. Bioanalytical Method Validation. Guidance for Industry / U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) .Center for Veterinary Medicine (CVM) (2013). Biopharmaceutics. 28 Available at: <http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/UCM368107.PDF> Last accessed: 12.05.2018

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215185

DETERMINATION OF THE FATTY ACIDS COMPOSITION OF REFINED SUNFLOWER OIL AND POSSIBILITY OF ITS CHANGING DURING STORAGE PERIOD

p. 37–42

Lesia Savchenko, PhD, Associate Professor, Department of Quality, Standardization and Certification of Medicines, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: savchenkolesia@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9519-7085>

Liudas Ivanauskas, Doctor of Biomedical Sciences, Professor, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences, Mickevicius str., 9, Kaunas, Lithuania, 44307

E-mail: Liudas.Ivanauskas@lsmuni.lt

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

Tetyana Alekseeva, PhD, Associate Professor, Department Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: tetyanavyktorivna@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8898-2218>

Nataliya Harna, PhD, Associate Professor, Department Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: GarnayaN@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2918-4985>

Victoriya Georgiyants, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: vgeor@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8794-8010>

*Refined sunflower oil is an auxiliary component of many dosage forms made in pharmacy. For their preparation, pharmacies purchase oils from different manufacturers and have the right to use it throughout the shelf life. However, the question arises of maintaining the stability of the fatty acid composition of the oil because of the influence of various environmental factors. In previous studies, the authors investigated the change in the composition of basic fatty acids (FA) of sunflower oil during heating or long-term storage, but there are no studies of the full FA composition of sunflower oil, as well as an assessment of its dependence on the period of the oil using. **The aim.** Detailed study of the FA composition of refined sunflower oil from different manufacturers, assessment of the effect of the shelf life of the oil on its FA composition and its compliance with the requirements of the European Pharmacopoeia (EP).*

Materials and methods. The determination of the FA composition of seven samples of refined sunflower oil was carried out by gas chromatography with a flame ionization detector using the Rt-2560 column (100 m×0.25 mm×0.20 μm).

Results. The analysis of seven samples of refined sunflower oil showed the presence of 24 FA in most of them. Polyunsaturated FA predominate among them with a percentage of 52.45–60.86 %. The value of the fatty acids percentage in each groups (saturated, mono- and polyunsaturated fatty acids) are quite similar regardless of the oil shelf life at the time of the research. All test samples, except one, by the percentage content of the main FA correspond to EP requirements. The results of the quantitative content of the main FA of sunflower oil determining (palmitic, stearic, oleic, and linoleic) also indicate a similar FA composition of the studied samples.

Conclusions. The studied samples of sunflower oil refined in terms of the content of basic FAs meet the requirements of the EP. The obtained results indicate the high stability of the oil and the absence of a significant effect of the storage period on the FA composition

Keywords: refined sunflower oil, fatty acid composition, quality

References

1. Guidoni, M., de Christo Scherer, M. M., Figueira, M. M., Schmitt, E. F. P., de Almeida, L. C., Scherer, R. et al. (2019). Fatty acid composition of vegetable oil blend and in vitro effects of pharmacotherapeutic skin care applications. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 52 (2). doi: <http://doi.org/10.1590/1414-431x20188209>

2. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.

3. Sunflower oil, refined: in European Pharmacopoeia (2020). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 3948.

4. Gosudarstvennaia Farmakopeia SSSR (1961). Moscow: Gosudarstvennoe izdatelstvo meditsinskoi literatury MEDGIZ, 914.

5. DSTU 4492:2017. Oliia soniashnykova. Tekhnichni umovy (2018). Kyiv: DP “UkrNDNTs”, 25.

6. Kowalski, R. (2007). GC analysis of changes in the fatty acid composition of Sunflower and Olive oils heated with quercetin, caffeic acid, protocatechuic acid, and butylated hydroxyanisole. *Acta Chromatographica*, 18, 15–23.

7. Porto, B. L. S., Mendes, T. O., Franco, D. F., Martini, W. S., Bell, M. J. V., Oliveira, M. A. L. (2016). Chemical monitoring of canola, corn, olive, soybean and sunflower oils after thermal treatment at conventional temperatures in domestic stoves. *Revista do Instituto Adolfo Lutz*, 75 (1694), 11.

8. Kowalski, R., Kowalska, G., Pankiewicz, U., Sujka, M., Kałwa, K. (2017). GC analysis in evaluation of changes in fatty acids content of selected fats during storage and heating. *Bulgarian Chemical Communications*, 49 (4), 928–935.

9. Cihelkova, K., Zarubova, M., Hradkova, I., Filip, V., Šmidrkal, J. (2009). Changes of Sunflower Oil polyenoic fatty acids under high temperatures. *Czech Journal of Food Sciences*, 27, S13–S16. doi: <http://doi.org/10.17221/918-cjfs>

10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215287

A STUDY OF THE INFLUENCE OF THE TEST SAMPLE INHOMOGENEITY ON VARIABILITY IN ASSAY RESULTS OF DESLORATADINE IN FILM-COATED TABLETS

p. 43–51

Dmytro Leontiev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of Department, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: leontiev@yahoo.com

Vasyl Petrus, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61002, Engineer, Research and Implementation Laboratory, PJSC SIC «Borshchahivskiy CPP», Myru str., 17, Kyiv, Ukraine, 03134

E-mail: petrus.vasyl@gmail.com

Natalia Volovyk, PhD, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Phar-

macopoeial Center for the Quality of Medicines”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

E-mail: nvolovyk_rs@ukr.net

Oleksandr Gryzodub, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of State Pharmacopoeia of Ukraine, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicines”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

E-mail: o.gryzodub@gmail.com

Aim. The work aimed at metrological evaluation and management of the risk of inconsistency in the results of desloratadine assay in film-coated tablets.

Materials and methods. A pilot-scale batch of the pharmaceutical preparation Alerdez served as a study object. Spectrophotometric readings were performed on a UV-Vis spectrophotometer Lambda 25 at 282 nm. An analytical balance Mettler Toledo, pH-meter Metrohm, Class A volumetric pipettes and flasks were used for analysis. The test sample was prepared by manual tablet grinding.

Results and discussion. A trend of obtaining inconsistent assay results with a systematic shift towards an increase while taking test portions in sequence was observed. This may inform a test sample inhomogeneity, which may be reduced by increasing a test portion mass. An experiment design to study the impact of the test portion mass on the variability in assay results was laid down. A prognosis for the minimum test portion mass contributing to the mitigation of the risk of the test sample inhomogeneity was scientifically justified and experimentally verified. Acceptance criteria for the assessment of the test sample homogeneity by assay results were established based on the principle of insignificance and recommendations of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the target measurement uncertainty. A procedure for desloratadine assay intended to be used for the method transfer and routine analysis, as well as acceptance criteria for assay results, was developed. Their feasibility was experimentally proved during method transfer. The greater difference between the values obtained in the receiving unit compared to those collected in the sending unit was observed, yet the results met the acceptance criteria.

Conclusions. This paper provides comprehensive solutions that allow for minimizing the risk of variability in desloratadine assay results. The risk of aberrant assay results could be mitigated by using a test portion equivalent to the weight of four tablets (approx. 420 mg)

Keywords: desloratadine tablets, sample preparation, comminution, homogeneity acceptance criteria, assay result uncertainty

References

1. Nickerson, B. (2011). Sample Preparation of Pharmaceutical Dosage Forms: challenges and strategies for sam-

ple preparation and extraction. Boston: American Association of Pharmaceutical Scientists. doi: <http://doi.org/10.1007/978-1-4419-9631-2>

2. European Medicine Agency (1991). 3AQ11a. Specifications and Control Tests on the Finished Product. London, 83–94.

3. Bánfai, B., Ganzler, K., Kemény, S. (2007). Content uniformity and assay requirements in current regulations. *Journal of Chromatography A*, 1156 (1-2), 206–212. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.10.067>

4. The European Pharmacopoeia. 10th Ed. Suppl. 2. (2020). 2.9.40. Uniformity of dosage units. Available at: <https://pheur.edqm.eu/> Last accessed: 03.08.2020

5. Harrington, B., Nickerson, B., Guo, M. X., Barber, M., Giamalva, D., Lee, C., Scrivens, G. (2014). Sample Preparation Composite and Replicate Strategy for Assay of Solid Oral Drug Products. *Analytical Chemistry*, 86 (24), 11930–11936. doi: <http://doi.org/10.1021/ac503551r>

6. Leontev, D., Grizodub, A., Volovik, N., Petrus, V. (2018). Kriteriy priemlemosti minimalno dopustimogo chisla tabletok dlya rascheta rezultatov kolichestvennogo opredeleniya. *Nauchnyiy forum: meditsina, biologiya i himiya*, 1 (9), 72–78.

7. Leontev, D., Petrus, V., Grizodub, A., Volovik, N. (2018) Kolichestvennoe opredelenie i odnorodnost dozirovaniy edinit: efekty neodnorodnosti i obespechenie kachestva. *Farmakom*, 2, 45–55.

8. Benes, L. (2019). The Importance of Comminution in Pharmaceutical Analysis. *Drug Discovery and Pharmaceuticals*. Available at: <https://www.labmate-online.com/article/laboratory-products/3/fritsch-gmbh/the-importance-of-comminution-in-pharmaceutical-analysis/2540> Last accessed: 02.08.2020

9. Greco, G. (1985). III Segregation of Active Constituents from Tablet Formulations During Grinding: Effects on Coated Tablet Formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11 (9-10), 1889–1899. doi: <http://doi.org/10.3109/03639048509057705>

10. Ducette, Y. (1987). Variability of Assay Results for Hydralazine Hydrochloride Tablets Due to the use of Electric Mill Comminution During Sample Preparation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 13 (2), 289–302. doi: <http://doi.org/10.3109/03639048709040173>

11. Rossbach, M., Grobecker, K.-H. (1999). Homogeneity studies of reference materials by solid sampling - AAS and INAA. *Accreditation and Quality Assurance*, 4 (12), 498–503. doi: <http://doi.org/10.1007/s007690050422>

12. Volovyk, N., Leontiev, D., Gryzodub, O. (2019). The approach of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the homogeneity study of pharmacopoeial reference standards. *EDQM & USP*. Strasbourg, 13–14.

13. Takano, D. E. N., de Souza Reis, P. R., Singh, A. K., Lourenço, F. R. (2017). Estimation of uncertainty for measuring desloratadine in tablets formulation using UV spectrophotometry. *Measurement*, 101, 40–44. doi: <http://doi.org/10.1016/j.measurement.2017.01.018>

14. Derzhavna Farmakopeya Ukraini. Vol 1 (2015). Kharkiv: DP «Ukrayinskiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likarskih zasobiv», 1128.

15. Mohammad, Y., Pragati Kumar, B., Srinivas, R., Rehana, S. K. (2010). New UV spectrophotometric method for the de-termination of desloratadine in bulk and tablet dosage forms. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 3 (4), 241–243.

16. Hussain Raviteja, K., Nasare, M., Prasad, V. V. L. N., Diwan, P. V. (2014). UV Spectrophotometric Method for the Simultaneous Determination of Desloratidine and Pseudoephedrine HCl in Combined Dosage Form. *British Journal of Pharmaceutical Research*, 4 (4), 418–428. doi: <http://doi.org/10.9734/bjpr/2014/5615>

17. Ravi Challa, R., Naidu, N. (2016). Development and validation of stability indicating RP-HPLC method for Simultaneous determination of Desloratidine and Montelukast Sodium in pharmaceutical dosage form. *International Journal of Pharmacy and Analytical Research*, 5 (2), 294–309.

18. Mallapu Rani, E., Hindustan Abdul, A., Sreenivasulu, R., Rani M., Giri, M., Reddy, K. K. et. al. (2011). Spectrophotometric Determination of Desloratidine in Pharmaceuticals by Using Difference Spectrophotometric Method. *Journal of Pharmacy Research*, 4 (3), 730–731.

19. Roge, A., Shendarkar, G., Ghante, M., Ghiware, N. (2019). Development of Validated UV Spectrophotometric Stability Indicating Method for Estimation of Desloratidine from Its Tablet Dosage Form. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9 (3), 1174–1181.

20. Çğalar, S., & Öztun, A. (2007). A Sensitive Spectrophotometric Method for the Determination of Desloratidine in Tablets. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 90 (2), 372–375. doi: <http://doi.org/10.1093/jaoac/90.2.372>

21. The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (2005). VALIDATION OF ANALYTICAL PROCEDURES: TEXT AND METHODOLOGY Q2R1 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline.

22. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2016). Technical Report Series, No. 996. Annex 1: Good pharmacopoeial practices. Geneva: World Health Organization. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_web.pdf

23. The United States Pharmacopeia (2020). Desloratadine Tablets. Available at: <https://online.uspnf.com/uspnf/> Last accessed: 01.08.2020

24. Leontiev, D., Volovyk, N. (2016). Specificity of application of the uncertainty concept to the decision on compliance of medicines. *Arhiv za farmaciju*, 66, 207–208.

25. ISO 17034:2016 General requirements for the competence of reference material producers (2016). International Organization for Standardization.

26. The United States Pharmacopeia (2020). <1220> Analytical Procedure Lifecycle. *Pharmacopoeial Forum*, 46 (5).

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215397

DEVELOPMENT OF RP HPLC METHOD FOR AMINOCAPROIC ACID DETERMINATION IN A COMPLEX NASAL DRUG

p. 52–59

Lilia Nefedova, Postgraduate Student, Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: management@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9028-2571>

Rita Sahaidak-Nikitiuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: management@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9337-7741>

Mykola Blazheyevskiy, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: neorganic@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8032-347X>

Svetlana Barnatovych, PhD, Associate Professor, Department of Drug Technology, Organization and Economics of Pharmacy, Lugansk State Medical University, Budevlnykyv str., 32, Rubizhne, Ukraine, 93012

E-mail: tekhnology.kucherenko@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0752-3544>

The aim of this work was to develop a method of RP HPLC for the quantitative determination of aminocaproic acid in a complex nasal drug.

Materials and methods. A solution of aminocaproic acid and a solution of a complex model mixture containing aminocaproic acid were used for the study purposes. A method used for sample preparation was derivatization of aminocaproic acid with dansyl chloride. A method of quantitative determination was RP HPLC analysis with UV detection at 288 nm.

Results. The obtained data confirm the specificity, linearity, and correctness of the method proposed for quantitative analysis. Therewith, the correlation coefficient, limit of detection, limit of quantification and relative standard deviation (RSD) are $R=0.9998$, $LOD=4.6 \cdot 10^{-5}$ g/mL, $LOQ=1.4 \cdot 10^{-4}$ g/mL, and $RSD=1.16$ % respectively.

Conclusions. A method of RP HPLC for the quantitative determination of aminocaproic acid in a complex nasal drug has been developed and its validation assessment has been carried out according to the following validation parameters: specificity, accuracy, linearity, and precision (repeatability). Statistical processing of the obtained results shows that all the validation parameters studied are within the acceptance criteria

Keywords: RP HPLC, aminocaproic acid, dansyl chloride, complex nasal drug

References

1. Van Asten, L., Luna Pinzon, A., de Lange, D. W., de Jonge, E., Dijkstra, F., Marbus, S. et. al. (2018). Estimating severity of influenza epidemics from severe acute respiratory infections (SARI) in intensive care units. *Critical Care*, 22 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13054-018-2274-8>
2. Muscatello, D. J., Amin, J., MacIntyre, C. R., Newall, A. T., Rawlinson, W. D., Sintchenko, V. et. al. (2014). Inaccurate Ascertainment of Morbidity and Mortality due to Influenza in Administrative Databases: A Population-Based Record Linkage Study. *PLoS ONE*, 9 (5), e98446. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0098446>
3. Lum, M. E., McMillan, A. J., Brook, C. W., Lester, R., Piers, L. S. (2009). Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria. *Medical Journal of Australia*, 191 (9), 502–506. doi: <http://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02914.x>
4. Shaman, J., Karspeck, A. (2012). Forecasting seasonal outbreaks of influenza. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109 (50), 20425–20430. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.1208772109>
5. Moa, A., Muscatello, D., Chughtai, A., Chen, X., MacIntyre, C. R. (2019). Flucast: A Real-Time Tool to Predict Severity of an Influenza Season. *JMIR Public Health and Surveillance*, 5 (3), e11780. doi: <http://doi.org/10.2196/11780>
6. Zarychanski, R., Stuart, T. L., Kumar, A., Doucette, S., Elliott, L., Kettner, J., Plummer, F. (2010). Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection. *Canadian Medical Association Journal*, 182 (3), 257–264. doi: <http://doi.org/10.1503/cmaj.091884>
7. Săndulescu, O., Drăgănescu, A., Pițigoi, D. (2019). Influenza redefined – clinical and epidemiological insight. *Germs*, 9 (2), 60–60. doi: <http://doi.org/10.18683/germs.2019.1158>
8. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. (2010). *New England Journal of Medicine*, 362 (18), 1708–1719. doi: <http://doi.org/10.1056/nejmra1000449>
9. Kalil, A. C., Thomas, P. G. (2019). Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Critical Care*, 23 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2539-x>
10. Sellers, S. A., Hagan, R. S., Hayden, F. G., Fischer, W. A. (2017). The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 11 (5), 372–393. doi: <http://doi.org/10.1111/irv.12470>
11. Armstrong, S. M., Mubareka, S., Lee, W. L. (2013). The lung microvascular endothelium as a therapeutic target in severe influenza. *Antiviral Research*, 99 (2), 113–118. doi: <http://doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.05.003>
12. Nicholls, J. M., Bourne, A. J., Chen, H., Guan, Y., Peiris, J. M. (2007). Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses. *Respiratory Research*, 8 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1465-9921-8-73>

13. Zhigunova, A. K. (2014). Acute respiratory infections: main manifestations, mechanisms of development, symptomatic and pathogenetic therapy. *Ukrainian medical journal*, 1 (99), 61–66.
14. Compendium on-line. Available at: <http://compendium.com.ua> Last accessed: 12.09.2019
15. Lozitsky, V. P. (2008). Anti-Infectious Actions of Proteolysis Inhibitor ϵ -Aminocaproic Acid (ϵ -ACA). *National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH*, 193–198. doi: http://doi.org/10.1007/978-1-59745-569-5_20
16. Boyko, M., Nefedova, L., Sagaydak-Nikitjuk, R., Zhukovina, O., Osolodchenko, T., Lozitskiy, V. (2020). Pat. No. 118972 UA. Pharmaceutical composition for local treatment and prevention of upper respiratory tract infection diseases. MPK: A61K9/08, A61K9/12, A61K31/00, A61P31/02, A61P31/16, A61P37/04. No. u 201613542. declared: 28.12.2016; published: 11.09.17, Bul. No. 17.
17. Nefedova, L., Boyko, N., Starosila, D., Rybalko, S., Zhilyakova, E., Novikov, O. et. al. (2017). In vitro study of anti-influenza activity of para-aminobenzoic acid and prospects of nasal drug development on its base. *Annals of Mechnikov Institute*, 2, 20–22.
18. Nefedova, L. V., Sahaidak-Nikitiuk, R. V., Zhukovina, O. V., Ribalko, S. L., Starosila, D. B., Valovaja, K. G. (2019) In vitro study of anti-influenza activity of the combination of para-aminobenzoic acid and ϵ -aminocaproic acid. *Pharmacom*, 3, 35–40.
19. Zhang, L., Mao, S. (2017). Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (1), 1–8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>
20. Alexeeva, K. A., Pisarev, D. I., Malyutina, A. Y., Boyko, N. N. (2019). Development of methods for determination of specific impurities in the glutathione restored substance. *Pharmacy & Pharmacology*, 6 (6), 535–547. doi: <http://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-6-535-547>
21. State Pharmacopoeia of Ukraine (2001). Kharkiv: Rireg, Scientific and expert pharmacopoeia center, 556.
22. Barsukova, Yu. N., Melnikova, O. A., Melnikov, M. Yu. (2018) Development and validation of spectrophotometric technique of determination of aminocaproic acid in a multi-component hemostatic agent. *Drug development & registration*, 1 (22), 76–83.

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210824

ТАРГЕТОВАНА ДОСТАВКА ЛІКІВ В МОЗОК: СУЧАСНІ НАУКОВІ ПІДХОДИ (с. 4–16)

Sanjib Bahadur, Tripti Naurange, Pragma Baghel, Manisha Sahu, Kamesh Yadu

Система доставки ліків, націлена на мозок, - це метод і процес доставки ліків в мозок або центральну нервову систему (ЦНС). Основна проблема під час спрямування дії ліків на мозок, виникає у випадку захворювань та порушень його роботи, таких як злоякісні захворювання ЦНС, абсцес головного мозку, розсіяний склероз, шизофренія, тощо. Селективний та обмежувальний характер проникнення мають гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) та гематолікворний бар'єр (ГЛБ), вони пропускають лише високоліпофільну молекулу в мозок і є одними з найбільших клінічних перешкод для лікування захворювань мозку та ЦНС. Для лікування цього типу захворювань та розладів ліки спрямовуються на головний мозок, і препарати повинні проходити ці два бар'єри, тому існують різні за типом підходи до доставки молекул ліків.

Мета дослідження. Основною метою цього огляду є збір усіх підходів, стратегій та методів, що використовуються для доставки ліків, дія яких спрямована на мозок, в одному документі/статті.

Матеріали та методи. Для підготовки цього рукопису проводили пошук різних ключових слів у різних пошукових системах, таких як Google, Yahoo, Bing, тощо. Загальнодоступна інформація була зібрана та класифікована відповідно до системи доставки ліків в мозок. У цьому огляді розглядаються підходи та сучасні стратегії, що використовуються для вдосконалення системи доставки ліків, дія яких спрямована на мозок. Підходи до орієнтації на мозок – інвазивні, неінвазивні та різні методи, використовуючи ці підходи, покращують доставку ліків, і ліки легко долають ГЕБ та ГЛБ.

Результат. Різні типи підходів та стратегій використовуються для покращення доставки ліків у мозок та ЦНС. Всі ці методи, описані в цій роботі, застосовуються для подолання проблем, що виникають під час лікування захворювань мозку. Цей огляд містить перелік різних типів моделей (In-vitro та In-vivo), що використовуються для вивчення доставки ліків до головного мозку та ЦНС.

Висновки. Доставка ліків до головного мозку для лікування різних захворювань та розладів є дуже складною, оскільки доставка молекул ліків повинна проходити через ГЕБ та ГЛБ. Подолання цих труднощів і виклик певним підходам та методикам, таким як інвазивна, неінвазивна, інтраназальна доставка ліків, очна доставка ліків та зосереджена ультразвукова техніка, застосовуються для націлювання на мозок. Вони допомагають дуже легко проникнути молекулі ліків через ГЕБ та ГЛБ та підвищують ефективність лікування. У цій оглядовій статті висвітлено сучасні підходи та стратегії доставки ліків за останні 5–10 років. Ці підходи та стратегії використовуються для доставки мозку ліків, білків, пептидів, амінокислот, тощо

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), гематолікворний бар'єр (ГЛБ) центральної нервової системи, адресна доставка ліків в мозок

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.211197

КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ АЛЬБЕНДАЗОЛУ У ТАБЛЕТКАХ КОМБІНОВАНОГО СКЛАДУ (с. 17–23)

К. В. Семченко, Л. І. Вишневіська

Мета. Лікування гельмінтозів травної системи залишається актуальним завданням медицини та фармації у всьому світі. Отже, для задоволення потреб українського фармацевтичного ринку були запропоновані таблетки на основі альбендазолу та празиквантелу. З метою подальшого виробництва препарату були проведені дослідження щодо розробки та валідації методу кількісного визначення однієї з діючих речовин – альбендазолу, у присутності другої діючої речовини празиквантелу.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були зразки таблеток під умовною назвою «АП-гельмін». Альбендазол екстрагували з таблеток етиловим спиртом при нагріванні, додавали 0,1 М розчин гідроксиду натрію і отриманий зразок оцінювали спектрофотометрично в ультрафіолетовому світлі (308 нм). Дослідження проводили з урахуванням вимог Державної фармакопеї України, гармонізованих із відповідними методиками Європейської фармакопеї.

Результати. Зразки відповідають закону Бугера-Ламберта-Бера в діапазоні концентрації 1×10^{-3} – 1.2×10^{-2} мг/мл, коефіцієнт кореляції ≥ 0.9998 . Досліджувана методика кількісного визначення альбендазолу в лікарському засобі відповідає критеріям прийнятності для діапазону визначення $\pm 5,0$ % за валідаційними характеристиками: специфічність, лінійність, прецизійність, точність.

Критерій незначущості систематичної похибки методу виконаний – систематична похибка методу (0,24) практично незначна, тобто метод аналізу характеризується достатньою коректністю у всьому діапазоні концентрацій від 80 до 120 %. Усі характеристики перевірки відповідають критеріям прийнятності.

Висновки. *Опрацьовано спосіб кількісного визначення альбендазолу у таблетках «АП-гельмін» методом спектрофотометрії в ультрафіолетовому світлі (308 нм). Експериментально підтверджено, що другий активний фармацевтичний інгредієнт (празиквантел) не впливає на точність отриманих результатів*

Ключові слова: *альбендазол, таблетки, кількісний аналіз, празиквантел, спектрофотометрія, УФ, валідація, антигельмінні препарати*

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.214999

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАСАДИ ФОРМУВАННЯ ЛОГІСТИЧНИХ ІННОВАЦІЙНИХ СИСТЕМ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПАНІЯХ (с. 24–29)

О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, А. Г. Лісна

Метою роботи є аналіз й узагальнення існуючих наукових підходів і обґрунтування механізмів формування логістичної інноваційної системи фармацевтичної компанії, що є найважливішою умовою створення сучасних ефективних вітчизняних лікарських засобів (ЛЗ) за умов оптимального використання ресурсів і часу.

Матеріали та методи. Дослідження проводилися з використанням баз даних в мережі Інтернет: Державний експертний центр, Українське патентне відомство, науково-метричних баз. Використано ретроспективний, логічний, графічний методи дослідження, контент-аналіз.

Результати. Обґрунтована актуальність впровадження логістичної концепції управління інноваційною діяльністю у вітчизняних фармацевтичних компаніях. Ключовим аспектом цієї концепції є інтеграція окремих ланок інноваційного процесу за рахунок максимального використання інформаційного обміну між учасниками цього процесу, активне впровадження інновацій, використання наявних і створення нових знань, що стають головним активом інноваційно зорієнтованої фармацевтичної компанії (ФК). Визначена сутність логістичної інноваційної системи ФК, обґрунтована модель взаємозв'язків в межах відкритої логістичної інноваційної системи (ЛІС) ФК. Доведено, що за допомогою ЛІС можна здійснювати планування, управління, реалізацію створення та впровадження інноваційних ЛЗ при оптимальному рівні використовуваних ресурсів і часу на здійснення відповідних інноваційних проєктів. Визначено, що ЛІС ФК пов'язана з управлінням вхідним інформаційно-інноваційним потоком (результати фундаментальних та прикладних досліджень, дані щодо клінічного та доклінічного вивчення ЛЗ, фармацевтичної розробки), внутрішнім інформаційно-інноваційним потоком (інформаційний обмін у внутрішньому середовищі – ресурсна, науково-інформаційна, організаційна, кадрова складова), вихідного інформаційно-інноваційного потоку (інформація для державних уповноважених органів, споживачів, постачальників, громадськості, організацій, які зацікавлені в використанні результатів досліджень). Вказані потоки носять інтегральний характер та стосуються різних аспектів інноваційної діяльності компанії.

Висновки. Таким чином, з метою інтенсифікації та активізації інноваційної діяльності у вітчизняній фармацевтичній перспективним є розширення сфери застосування методів логістики щодо розробки та впровадження інноваційних ЛЗ. Метою ЛІС є забезпечення ФК інформацією необхідної повноти, релевантності, достовірності, своєчасності при раціональних витратах на їх забезпечення, для ефективного управління матеріальними ресурсами

Ключові слова: логістична інноваційна система, фармацевтична компанія, інноваційний лікарський засіб, інформаційно-інноваційний потік

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215101

ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА КІЛЬКІСНЕ ВИЗНАЧЕННЯ КЛОНІДИНУ ВЕРХ МЕТОДОМ (с. 30–36)

О. О. Маміна, В. І. Кабачний

Метою даної роботи є ідентифікація та кількісне визначення клонідину гідрохлориду уніфікованим методом ВЕРХ, що дозволяє отримати надійні та відтворювані результати досліджень.

Матеріали та методи. ВЕРХ-аналіз проводили на мікроколоночному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» в умовах: обернено-фазовий варіант, колонка з неполярним сорбентом Prontosil 120-5 C₁₈ AQ, 5 мкм; рухлива фаза у режимі лінійного градієнту – від елюенту А (5 % ацетонітрил і 95 % буферний розчин) до елюенту В (100 % ацетонітрил) протягом 40 хв. Швидкість потоку рухомої фази складала 100 мкл/хв, об'єм проби – 4 мкл. Багатоканальне детекту-

вання речовини проводили з використанням УФ-детектору при 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 і 300 нм; оптимальне значення температури колонки – 37–40 °С та тиску насоса – 2,8–3,2 МПа.

Результати та їх обговорення. В результаті досліджень з використанням уніфікованого методу ВЕРХ були встановлені параметри утримування клонідину гідрохлориду та спектральні відношення, що дозволило включити результати в базу даних для ідентифікації антигіпертензивних препаратів при терапевтичному моніторингу лікування індивідуальним препаратом або при комплексному лікуванні захворювань серцево-судинної системи. Проведена розробка кількісного визначення клонідину гідрохлориду методом ВЕРХ на модельних розчинах з використанням різних концентрацій препарату. Зміст клонідину гідрохлориду визначали за рівнянням $S=0,5 \cdot 10^{-4} Z + 1,8 \cdot 10^{-3}$; коефіцієнт кореляції склав 0,9964. Встановлено, що відносна похибка середнього результату не перевищувала + 2,12 % при ВЕРХ-аналізі клонідину гідрохлориду в модельних розчинах.

Висновки. Проведено ідентифікацію та кількісне визначення клонідину гідрохлориду за допомогою уніфікованого методу ВЕРХ, що дозволяє отримати надійні та відтворювані результати досліджень. Результати досліджень уніфікованим методом ВЕРХ можуть бути рекомендовані для впровадження в практику судово-медичних бюро, токсикологічних центрів, клінічних лабораторій з вивчення лікарських засобів на біологічних об'єктах

Ключові слова: клонідину гідрохлорид, аналіз уніфікованим методом ВЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215185

ВИВЧЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ СОНЯШНИКОВОЇ ОЛІЇ РАФІНОВАНОЇ ТА МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЗМІНИ ПРОТЯГОМ ЗБЕРІГАННЯ (с. 37–42)

Л. П. Савченко, L. Ivanauskas, T. В. Алексеева, Н. В. Гарна, В. А. Георгіянц

Соняшникова олія рафінована є допоміжним компонентом багатьох лікарських форм аптечного виготовлення. Для їх виготовлення аптеки закуповують олію у різних виробників та мають право її використання протягом всього терміну придатності. Однак, виникає питання збереження стабільності жирнокислотного складу олії під впливом різних факторів оточуючого середовища. В попередніх дослідженнях авторами досліджено зміни складу основних жирних кислот (ЖК) соняшникової олії при нагріванні чи тривалому зберіганні, однак дослідження повного ЖК складу соняшникової олії відсутні, як і оцінка його залежності від періоду використання олії.

Мета. Детальне вивчення ЖК складу соняшникової олії рафінованої різних виробників, оцінка впливу терміну зберігання олії на її ЖК склад та його відповідності вимогам Європейської Фармакопеї (ЄФ).

Матеріали і методи. Визначення ЖК складу семи зразків соняшникової олії рафінованої проводили методом газової хроматографії з полуменево-іонізаційним детектором з використанням колонки Rt-2560 (100 м×0.25 мм×0.20 μм).

Результати. Проведений аналіз семи зразків соняшникової олії рафінованої показав наявність 24 жирних кислот (ЖК) в більшості з них. Переважають серед них поліненасичені ЖК з відсотковим вмістом 52.45-60.86 %. Значення відсоткового вмісту ЖК в кожній з груп (насичені, моно- та поліненасичені ЖК) досить близькі незалежно від терміну зберігання олії на момент проведення досліджень. Всі досліджувані зразки, крім одного, за відсотковим вмістом основних ЖК відповідають вимогам ЄФ. Результати визначення кількісного вмісту основних ЖК соняшникової олії (пальмітинової, стеаринової, олеїнової та лінолевої) також свідчить про близькість ЖК складу досліджуваних зразків.

Висновки. Досліджувані зразки соняшникової олії рафінованої за вмістом основних ЖК відповідають вимогам ЄФ. Отримані результати свідчать про високу стабільність олії та відсутність значного впливу на ЖК склад періоду їх зберігання

Ключові слова: соняшникова олія рафінована, жирнокислотний склад, якість

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215287

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ НЕОДНОРІДНОСТІ ВИПРОБОВУВАНОВОГО ЗРАЗКА НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДЕЗЛОРАТАДИНУ В ТАБЛЕТКАХ, ВКРИТИХ ПЛІВКОВОЮ ОБОЛОНКОЮ (с. 43–51)

Д. А. Леонтєв, В. В. Петрус, Н. В. Воловик, О. І. Гриздуб

Мета. Робота присвячена метрологічній оцінці та управлінню ризиком неприйнятних результатів кількісного визначення дезлоратадину в таблетках, вкритих плівковою оболонкою.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження слугувала дослідно-промислова серія фармацевтичного препарату Алердєз. Спектрофотометричні показання знімали за допомогою УФ-ВІД спектрофотометра Lambda 25 при 282 нм.

Для аналізу використовували аналітичні ваги Mettler Toledo, рН-метр Metrohm та мірний посуд класу А. Випробовуваний зразок був приготований розтиранням таблеток вручну.

Результати та обговорення. Спостерігалась тенденція до отримання результатів кількісного визначення із систематичним зрушенням у бік збільшення під час послідовного взяття наважок. Це може свідчити про неоднорідність випробовуваного зразка, яку можна зменшити шляхом збільшення маси наважки. Для вивчення впливу маси наважки на варіабельність результатів аналізу було розроблено дизайн експерименту. Прогноз мінімальної маси наважки, яка сприяє зменшенню ризику неоднорідності випробовуваного зразка, був науково обґрунтований та експериментально підтверджений. На основі принципу незначущості та рекомендацій Державної фармакопеї України до цільової невизначеності результатів встановлено критерії прийнятності для оцінки однорідності випробовуваного зразка за результатами кількісного визначення. Розроблено аналітичну методику кількісного визначення дезлоратадину призначену для трансферу та рутинного аналізу, а також критерії прийнятності результатів аналізу. Їх придатність була експериментально підтверджена під час трансферу аналітичної методики. Різниця між значеннями, отриманими в приймаючій лабораторії, була більшою порівняно зі значеннями, отриманими в лабораторії, яка її передавала, проте результати задовольняли критеріям прийнятності.

Висновки. Стаття пропонує комплексні рішення, які дозволяють мінімізувати ризик мінливості результатів кількісного визначення дезлоратадину. Ризик отримання неприйнятних результатів аналізу можна знизити при використанні наважки, еквівалентної масі чотирьох таблеток (приблизно 420 мг)

Ключові слова: таблетки дезлоратадину, пробопідготовка, здібненість, критерії прийнятності однорідності, невизначеність результатів кількісного визначення

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.215397

РОЗРОБКА ОФ ВЕРХ МЕТОДУ АНАЛІЗУ АМІНОКАПРОНОВОЇ КИСЛОТИ В КОМПЛЕКСНОМУ НАЗАЛЬНОМУ ПРЕПАРАТІ (с. 52–59)

Л. В. Нефьодова, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, М. Є. Блажеєвський, С. В. Барнатович

Метою роботи була розробка ОФ ВЕРХ методу аналізу амінокапронової кислоти в комплексному назальному препараті.

Матеріали та методи. Для досліджень використовували розчин амінокапронової кислоти та розчин комплексної модельної суміші, що містить амінокапронову кислоту. Методом, що використовувався для приготування зразків, була дериватизація амінокапронової кислоти дансил хлоридом. Методом кількісного визначення був ОФ ВЕРХ-аналіз з УФ-детектуванням при 288 нм.

Результати. Отримані дані підтверджують специфічність, лінійність та правильність методу, запропонованого для кількісного аналізу. При цьому коефіцієнт кореляції, межа виявлення, межа кількісного визначення та відносне стандартне відхилення (RSD) становлять $R=0,9998$, $LOD=4,6 \cdot 10^{-5}$ з/мл, $LOQ=1,4 \cdot 10^{-4}$ з/мл та $RSD=1,16$ % відповідно.

Висновки. Розроблено метод ОФ ВЕРХ для кількісного визначення амінокапронової кислоти в складному назальному препараті та проведено його валідаційну оцінку за такими параметрами валідації: специфічність, достовірність, лінійність та точність (повторюваність). Статистична обробка отриманих результатів показує, що всі досліджувані параметри валідації відповідають критеріям прийнятності

Ключові слова: ОФ ВЕРХ, амінокапронова кислота, дансил хлорид, комплексна композиція