

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.279283

STUDY OF FACTORS AFFECTING THE *IN VITRO* RELEASE OF DEXPANTHENOL FROM SOLUTIONS AND TOPICAL SEMI-SOLID PREPARATIONS

p. 4–15

Olena Bezugla, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

E-mail: bezugla.op@gmail.comORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Anna Liapunova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7997-3929>

Igor Zinchenko, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>

Nikolay Lyapunov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>

The aim. To identify the factors influencing the *in vitro* release of dexpantenol (DP) from solutions and semi-solid preparations.

Materials and methods. Dispersed systems containing 5.0 % DP were studied: solutions that were Newtonian liquids and semi-solid preparations (creams, gels and ointment) with non-Newtonian flow behaviour. Rheological studies were performed by rotational viscometry. *In vitro* release tests were performed using vertical diffusion cells. The content of DP in the receptor medium was determined by liquid chromatography.

Results. It has been shown that the greatest values of release parameters of DP were characteristic of its aqueous solution; they decreased when propylene glycol (PG), macrogol 400 (M400), and poloxamer 338 (P338) were added but remained at a high enough level. The inclusion of cationic surfactant and cetostearyl alcohol (CSA) (0.5 : 4.5 % m/m) into the Newtonian liquid led to the formation of disperse system with a plastic flow behaviour and to significant decrease in the DP release. In the case of a cream containing a non-ionic surfactant and CSA, the release parameters of DP were also at a low level. The release of DP from the w/o emulsion-based ointment was minimal. Compared to DP aqueous solution, the rate of DP release from a carbomer-based gel decreased by 2.8 times; when 20 % of a mixture of PG and M400 (10 : 10 % m/m) was added to such a gel, the rate of drug release decreased by another 1.5 times. The

fastest and most complete release of DP was observed in the case of the P338-based disperse system, which transformed from a Newtonian liquid into a gel at 32 °C.

Conclusions. *In vitro* release of DP depended on the type of base; rapid and complete release of DP was characteristic of its aqueous solution, and minimal release was observed in the case of hydrophobic ointment. The use of CSA in combination with a surfactant or carbomer to create bases for semi-solid preparations with plastic flow behaviour was a considerable factor that significantly slowed down the release of DP from them. The greatest values of the release parameters of DP were observed in the case of a gel based on P338

Keywords: dexpantenol (DP), liquid, gel, cream, *in vitro* release test (IVRT)

References

1. The European Pharmacopoeia, 11th Edition (2022). EDQM. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-0>
2. Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., Boudon, S. (2017). Topical use of dexpantenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 28 (8), 766–773. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>
3. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 4912.
4. Gorski, J., Proksch, E., Baron, J. M., Schmid, D., Zhang, L. (2020). Dexpantenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals*, 13 (7), 138. doi: <https://doi.org/10.3390/ph13070138>
5. Cho, Y. S., Kim, H. O., Woo, S. M., Lee, D. H. (2022). Use of Dexpantenol for Atopic Dermatitis – Benefits and Recommendations Based on Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, 11 (14), 3943. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm11143943>
6. Klunk, C., Domingues, E., Wiss, K. (2014). An update on diaper dermatitis. *Clinics in Dermatology*, 32 (4), 477–487. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.003>
7. Oguz, A., Uslukaya, O., Alabalik, U., Turkoglu, A., Kapan, M., Bozdag, Z. (2015). Topical N-Acetylcysteine Improves Wound Healing Comparable to Dexpantenol: An Experimental Study. *International Surgery*, 100 (4), 656–661. doi: <https://doi.org/10.9738/int surg-d-14-00227.1>
8. Laffleur, F., Pschick, S., Barthelmes, J., Hauptstein, S., Bernkop-Schnurch, A. (2018). Impact of Surfactants on Skin Penetration of Dexpantenol. *Current Drug Delivery*, 15 (3), 351–356. doi: <https://doi.org/10.2174/1567201814666170503142707>
9. Sipos, E., Szász, N., Vancea, S., Ciurba, A. (2015). Evaluation and Selection of Gel Base for the Formulation of Dexpantenol Products. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (12), 1987–1992. doi: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v13i12.5>
10. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>
11. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to

qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 217–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>

12. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-2018-usp-41-the-national-formulary-nf-36/oclc/1013752699>

13. Draft guideline on quality and equivalence of topical products (2018). CHMP/QWP/708282/2018. Available at: www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products

14. Bezuglaya, E., Ivashchenko, H., Lyapunov, N., Zinchenko, I., Liapunova, A., Stolper, Y. et al. (2021). Study of factors affecting the in vitro release of diclofenac sodium from hypromellose-based gels. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (33), 12–31. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243040>

15. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>

16. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharm. Press, 1296.

17. Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls. Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (1997). Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 37.

18. Derzhavna Farmakopeia Ukraini. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 1128.

19. Derzhavniy reestr likarskikh zasobiv Ukrayini. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>

20. Carbopol® Ultrez 21 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-297) (2002). Cleveland: Lubrizol, 4.

21. Lyapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, O., Lysokobylka, O., Stolper, Y. (2022). Effect of the composition of emulsifiers and the dispersion medium on the properties of bases for semi-solid preparations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 29–45. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266001>

22. Derzhavna Farmakopeia Ukraini. Dopovnennia 4 (2020). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 600.

23. Liapunov, N. A., Ivanov, L. V., Bezuglaya, E. P., Zhdanov, R. I., Tsimbal, L. V. (1992). A study of aggregates of surface-active substances (SAS) using the spin probe method. *Pharmaceutical Journal*, 5-6, 40–45.

24. Bezuglaya, E., Lyapunov, N., Chebanov, V., Liapunov, O. (2022). Study of the formation of micelles and their structure by the spin probe method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 4–18. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263054>

25. Pleguezuelos-Villa, M., Merino-Sanjuán, M., Hernández, M. J., Nacher, A., Peris, D., Hidalgo, I. et al. (2019). Relationship between rheological properties, in vitro release and

in vivo equivalency of topical formulations of diclofenac. *International Journal of Pharmaceutics*, 572, 118755. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118755>

26. Raghavan, L., Brown, M., Michniak-Kohn, B., Sammeta, S., Langley, N., Michniak-Kohn, B., Osborne, D. W. (Eds.) (2019). Quality Assessment of API in Topical Drug Products. The Role of Microstructure in Topical Drug Product Development. Vol. 36. Springer: Cham, 47–87.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.281222

ASSESSMENT OF THE AVAILABILITY OF MEDICINES FOR PATIENTS WITH MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS ACCORDING TO THE RESULTS OF A SURVEY OF PHYSICIANS AND PHARMACISTS IN UKRAINE

p. 16–22

Alla Nemchenko, Head on Department, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: asnemchenko@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1601-8881>

Anna Lyadenko, Postgraduate Student, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Lead Specialist, Department of Work With Reimbursement Agreements, National Health Service of Ukraine, Bandery ave., 19, Kyiv, Ukraine, 04073

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4023-770X>

Olesia Nemchenko, Manager of Pharmacy, Limited Liability Company “Panaceya” in Kharkiv, Danilevskoho str., 16/57, Kharkiv, Ukraine, 61058

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-3970>

Serhii Lebed, Head of State Service, State Service for Medicines and Drug Control in the Rivne region, 16 Lypnia str., 38, Rivne, Ukraine, 33028

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>

The aim: to analyze the results of a questionnaire survey of secondary care physicians and pharmacy pharmacists, participants of the government program “Affordable Medicines” (hereinafter the Program) regarding the assessment of the availability of medicines for patients with mental and behavioural disorders.

Materials and methods: in the research process, legal acts, protocols for the treatment of patients with mental and behavioural disorders, the results of a questionnaire survey of doctors and pharmacists - participants of the Program, scientific publications related to questionnaires of doctors and pharmacists on the topics of generic drug replacement and co-payment were used patients. The research was conducted using the methods of questionnaire survey, systematization and generalization of data.

Research results: 134 doctors and 336 pharmacists from 22 regions of Ukraine took part in the questionnaire survey. According to the results of the survey, it was established that doctors of 11 specialties prescribe medicinal products (pharmaceuticals) for

the treatment of patients with mental and behavioural disorders with depressive disorders. Most patients with this disease turn to a secondary care physician without visiting a primary care physician, which negatively affects the availability of medicines for patients, as well as the reliability of statistical indicators of the prevalence and incidence of patients with depressive disorders.

The main problem affecting the availability of drugs for patients with depressive disorders is the lack of drugs in the Program in the presence of the corresponding INN in the Unified Clinical Protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care "Depression", which forces patients to buy drugs on their own cost, and as a result, it leads to a decrease in the availability of medicines for vulnerable sections of the population under the conditions of the war in Ukraine.

As for the issue of generic replacement of drugs according to the results of the questionnaire: 72.4 % of doctors believe that such replacement can only be carried out by a specialist doctor, while 67.9 % of pharmacists confirmed that they carry out generic replacement of prescribed drugs in case of their absence in pharmacies 76.1 % of doctors and 80.6 % of pharmacists support the need for regulatory and legal settlement of the issue of generic drug replacement in order to increase their access and availability for patients. 74.4 % of the surveyed pharmacists confirmed the desire of patients to receive medicines free of charge due to the Program.

Conclusions: The results of the conducted questionnaire survey of doctors and pharmacists showed the importance of the regulatory settlement of issues regarding drug prescriptions under INN, generic substitution of drugs and patient co-payment, as all the listed mechanisms have an impact on increasing the availability of drugs for patients with mental and behavioural disorders. The obtained results also indicate the need to conduct a questionnaire in the future to evaluate the work of the Program and the changes that affect the work of all project participants

Keywords: drug availability, government programs, reimbursement, questionnaire survey of pharmacists and doctors, mental and behavioural disorders

References

1. Barsukova, O. (2022). 3-4 million Ukrainians demand liberation through mental disorders after war – Lyashko. Available at: <https://life.pravda.com.ua/health/2022/06/8/249013/>
2. Holovni pidsumky realizatsii natsionalnoi prohramy psykhichnoho zdorovia ta psykhosotsialnoi pidtrymky (2022). Available at: <https://mon.gov.ua/ua/news/golovni-pidsumki-realizatsiyi-natsionalnoyi-programi-psihichnogo-zdorovya-ta-psihsotsialnoyi-pidtrimki>
3. Pro vnesennia zminy do Poriadku reimbursatsii likarskykh zasobiv (2022). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 260. 12.03.2023. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmini-do-poryadku-reimbursatsiyi-likarskih-zasobiv-260>
4. Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleння u 2022 rosi (2021). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 1140. 29.12.2021. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>
5. Pro zatverdzhennia Zmin do deiakykh normatyvno-pravovykh aktiv Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy shchodo zabezpechennia funktsionuvannia sfery okhorony zdorovia u period voiennoho stanu (2022). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 727. 03.05.2022. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0504-22#Text>
6. Pro zatverdzhennia Pravyl vypysuvannia retseptiv na likarski zasobiv i medychnykh vyrobiv z aptek ta yikhnykh strukturnykh pidrozdiliv, Instruksii pro poriadok zberihannia, obliku ta znyshchennia retsepturnykh blankiv (2005). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 360. 19.07.2005. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text>
7. Statystyka podanykh deklaratsii pro vybir likaria pervynnoi medychnoi dopomohy. Available at: <https://eda-ta.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/declar-stats>
8. New pricing models for generic medicines to ensure long-term healthy competitiveness in Europe (2022). Available at: <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/06/New-pricing-models-for-generic-medicines.pdf>
9. Nemchenko, A. S., Lyadenko, A. V. (2022). A study of the impact of patient co-payment on the choice of medication during outpatient treatment under government programs. Scientific and technical progress and optimization of technological processes of the creation of medicinal products. Ternopil, 123–124.
10. WHO guideline on country pharmaceutical pricing policies (2020). WHO, 70. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011878>
11. Qu, J., Zuo, W., Took, R. L., Schafermeyer, K. W., Lukas, S., Wang, S. et al. (2022). A nationwide survey exploring physicians' and pharmacists' knowledge, awareness and perceptions regarding generic medicines in China. BMC Health Services Research, 22 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08438-9>
12. Qu, J., Zuo, W., Wang, S., Du, L., Liu, X., Gao, Y. et al. (2021). Knowledge, perceptions and practices of pharmacists regarding generic substitution in China: a cross-sectional study. BMJ Open, 11 (10), e051277. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051277>
13. Gebresillassie, B. M. (2018). Evaluating patients', physicians' and pharmacists' perception regarding generic medicines in Gondar, Northwest Ethiopia. Value in Health, 21, S158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.09.942>
14. Collins, S. (2022). Most physicians unable to estimate patients' out-of-pocket costs: How pharmacists can help. Available at: <https://www.pharmacist.com/Pharmacy-News/most-physicians-unable-to-estimate-patients-out-of-pocket-costs-how-pharmacists-can-help>
15. Dombrowski, S. K., Bacci, J. L., Klatt, P. M., Osborne, M., Castelli, G., Burns, A., Somma McGivney, M. A. (2019). Key factors for sustainable integration of pharmacists in team-based primary care physician practices. Journal of the American Pharmacists Association, 59 (3), 439–448.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2019.02.005>
16. Chong, C. P., March, G., Clark, A., Gilbert, A., Hasali, M. A., Bahari, M. B. (2011). A nationwide study on generic medicines substitution practices of Australian community pharmacists and patient acceptance. Health Policy, 99 (2), 139–148. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2010.08.002>
17. Al Hussaini, M., Alsaffar, N., Abdurraheem, A. (2018). Exploring community pharmacists' knowledge, perception and experiences towards branded and generic medicines in Kuwait: Highlighting the role of pharmacist. Bulletin of Facul-

ty of Pharmacy, Cairo University, 56 (1), 109–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.03.005>

18. Nunes, A. M., Ferreira, D. C., de Matos, A., Julião, R. M. (2020). The Portuguese generic medicines market: What's next? *Health Policy*, 124 (4), 397–403. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2020.02.014>

19. Pro vnesennia zminy do Poriadku reimbursatsii likarskykh zasobiv (2022). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 260. 12.03.2022. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-vnesennya-zmini-do-poryadku-reimbursaciyi-likarskykh-zasobiv-260>

20. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy “Depresii” (2014). Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy No. 1003. 2512.2014. Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1003_ykpm_dopresiya.pdf

21. Medicines reimbursement policies in Europe (2022). WHO.

22. Kaló, Z., Holtorf, A.-P., Alfonso-Cristancho, R., Shen, J., Ágh, T., Inotai, A., Brixner, D. (2015). Need for Multicriteria Evaluation of Generic Drug Policies. *Value in Health*, 18 (2), 346–351. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.012>

23. Sukhovii, O., Khan, O., Doroshenko, O., Shekhar, V. (2022). The Cost of Mental Health in Ukraine: The Review of Privately and Publicly Procured Medicines and Dietary Supplements (2015–2019). Washington: World Bank Group. Available at: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/099732010062241989/pdf/IDU01a8258cb01c1a0434c0b27a0bc983e705400.pdf>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.281833

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANTS IN UKRAINE, ESTONIA AND NORWAY

p. 23–30

Oksana Tkachova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: tkachevaov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4646-0400>

Larysa Iakovlieva, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of General Pharmacy, National Polytechnic University “Kharkiv Polytechnic Institute”, Kyrpychova str., 2, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Olga Gerasymova, PhD, Deputy Director, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Yaroslava Butko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6019-6330>

Lilia Kovalenko, Department of Pharmaceutical Management, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0813-0975>

Due to modern living conditions, the number of patients suffering from chronic depression is increasing every year. Antidepressants (AD) are one of the most popular drugs. In recent years, the demand for AD has increased in many countries of the world. The analysis of trends in the level and structure of AD consumption in Ukraine compared to other countries is relevant.

The aim. The purpose of the study was to study the assortment of AD in Ukraine for 2020–2021, as well as to analyze the volume and structure of AD consumption compared to similar data for Estonia and Norway.

Materials and methods. Marketing analysis of the range of drugs on the market and ATC/DDD-methodology were used to study the volume of drug consumption. The analysis of the assortment and consumption volumes of AD was carried out according to the data of the State Register of Medicinal Products of Ukraine and the analytical company “Proxima Research”/“Morion”. Calculations of consumption volumes were made according to the ATC/DDD methodology in terms of DDDs per 1000 inhabitants per day (DID). The obtained results of the level and structure of AD consumption were compared with similar data on the official resources of the State representatives of medicinal products of Estonia and Norway.

Results. The obtained results showed that ADs in Ukraine during 2020–2021 were represented by 19 INNs, mostly drugs of foreign manufacturers. The pharmaceutical market was dominated by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). It was established that the consumption of AD among the population of Estonia exceeded the indicators in Ukraine by 12.2–13.6 times, and in Norway by 18.2–21.6 times. The leader in terms of consumption in the three studied countries was a representative of the SSRI group escitalopram, but its consumption in Estonia and Norway was higher than in Ukraine, respectively, by 7.7–9.4 times and by 16.8–21.3 times.

Conclusions. A significant difference in AD consumption may indicate that in Estonia and Norway, a greater number of patients with chronic depression seek medical help and receive pharmacotherapy than in Ukraine

Keywords: depression, antidepressants, pharmaceutical market, ATC/DDD methodology, consumption volumes, escitalopram, comparison of consumption volumes, Ukraine, Norway, Estonia

References

1. Global Health Data Exchange (2021). Institute of Health Metrics and Evaluation.
2. Maruta, N. O. (2021). Pryntsypy likuvannia depresii ta novitni mozhlyvosti suchasnykh antydepressantiv. *Zdorovia Ukrainy*, 2.
3. Voloshyn, P. V., Maruta, N. O. (2015) Stratehiia okhorony psykhichnoho zdorovia naseleennia Ukrainy: suchasni mozhlyvosti ta pereshkody. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 23 (1 (82)), 5–11.
4. Thapar, A., Eyre, O., Patel, V., Brent, D. (2022). Depression in young people. *The Lancet*, 400 (10352), 617–631. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01012-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01012-1)

5. Monroe, S. M., Harkness, K. L. (2022). Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. *Annual Review of Clinical Psychology*, 18 (1), 329–357. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440>
6. Chaban, O. S., Khaustova, O. O. (2022). Medical and psychological consequences of war distress in Ukraine: what do we expect and what should be taken into account when providing medical aid? *Ukrainian Medical Journal*, 4 (150). doi: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297>
7. Sokolovskyi, D. (2022). Problemy psikhichnoho zdorovia naseleennia u voiennyi chas ta shliakhy yikh rozviazannia. *Zdorov'ya Ukrainy*, 4, 8–10.
8. National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–2018 data documentation, codebook, and frequencies (2021). National Center for Health Statistics.
9. Debra, J. (2020). Brody and Qiuping Gu. (2020) Antidepressant Use Among Adults: United States, 2015–2018. NCHS Data Brief No. 377. NCHS reports.
10. Diaz-Camal, N., Cardoso-Vera, J. D., Islas-Flores, H., Gómez-Oliván, L. M., Mejía-García, A. (2022). Consumption and occurrence of antidepressants (SSRIs) in pre- and post-COVID-19 pandemic, their environmental impact and innovative removal methods: A review. *Science of The Total Environment*, 829, 154656. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154656>
11. Transforming the understanding and treatment of mental illnesses. *Depression*. (2017) National Institute of Mental Health.
12. Yakovlieva, L. V., Bahlai, T. O., Tkachova, O. V., Pavlenko, O. V. (2021). Overview of antidepressants on the pharmaceutical market of Ukraine and dynamics of their consumption during 2015–2019. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 3, 3–13. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.21.01>
13. Tkachova, O., Kovalenko, L. (2021). Porivnialnyi analiz spozhyvannia antydepresantiv v Ukraini ta Estonii. *Molodyi vchenyi*, 12 (100), 6–10. doi: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2021-12-100-2>
14. Morozov, A. M., Yakovlieva, L. V., Stepanenko, A. V. (2013). Vychennia spozhyvannia likarskykh zasobiv za anatomo-terapevtychno-khimichnoi klasyfikatsiieiu ta vstanovleny my dobovymy dozamy. *Kharkiv: Styl-Izdat*, 34.
15. Estonian Statistics on Medicines (2022). Available at: <https://www.ravimiamet.ee/en/news/estonian-annual-statistics-medicines-2022>
16. Drug Consumption in Norway 2017–2021 (2022) Data from Norwegian Drug Wholesales Statistics and the Norwegian Prescription Database.
17. Mishchenko, O. Ya., Bezditko, N. V. (2023). Estytopram – antydepresant novoi heneratsii: vid naukovykh danykh do praktychnoho vykorystannia. *Zdorovia Ukrainy*, 1-2 (537-538), 33–35.
18. Sanchez, C., Reines, E. H., Montgomery, S. A. (2014). A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline. *International Clinical Psychopharmacology*, 2 (4), 185–196. doi: <https://doi.org/10.1097/yic.0000000000000023>
19. Guo, H.-R., Huang, B.-L., Wang, Y.-L., Zhang, Y.-Y., Ma, Q.-G., Lv, P.-P., Ren, Y.-M. (2020). Effect of Escitalopram on Serum GDNF and BDNF Levels and 5-HT Level of Brain Tissue of Obsessive–Compulsive Disorder Rats. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 40 (6), 991–997. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00788-4>
20. Dionisie, V., Ciobanu, A. M., Toma, V. A., Manea, M. C., Baldea, I. Et al. (2021). Escitalopram Targets Oxidative Stress, Caspase-3, BDNF and MeCP2 in the Hippocampus and Frontal Cortex of a Rat Model of Depression Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (14), 7483. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22147483>
21. Martocchia, A., Curto, M., Scaccianoce, S., Comite, F., Xenos, D., Nasca, C., Falaschi, G. M., Ferracuti, S., Girardi, P., Nicoletti, F., Falaschi, P. (2014). Effects of escitalopram on serum BDNF levels in elderly patients with depression: a preliminary report. *Aging Clinical and Experimental Research*, 26 (4), 461–464. doi: <https://doi.org/10.1007/s40520-014-0194-2>
22. Berger, W., Mehra, A., Lenoci, M., Metzler, T. J., Otte, C., Tarasovsky, G. et al. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34 (7), 1279–1284. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.008>
23. Xu, Y., Wei, H., Zhu, Y., Zhu, Y., Zhang, N., Qin, J., Zhu, X., Yu, M., Li, Y. (2019). Potential serum biomarkers for the prediction of the efficacy of escitalopram for treating depression. *Journal of Affective Disorders*, 250, 307–312. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.008>
24. Kopschina Feltes, P., Doorduyn, J., Klein, H. C., Juárez-Orozco, L. E., Dierckx, R. A., Moriguchi-Jeckel, C. M., de Vries, E. F. (2017). Anti-inflammatory treatment for major depressive disorder: implications for patients with an elevated immune profile and non-responders to standard antidepressant therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 31 (9), 1149–1165. doi: <https://doi.org/10.1177/0269881117711708>
25. Wei, F., Zhou, L., Wang, Q., Zheng, G., Su, S. (2022). Effect of Compound Lactic Acid Bacteria Capsules on the Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Depression and Diabetes: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial. *Disease Markers*, 29, 672–695. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/6721695>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.282367

MODELLING OF THE COMPOSITION OF EMULSION MEDICINES AND COSMETICS STABILIZED BY A BIOCOMPLEX OF SURFACTANT SUBSTANCES BASED ON RHAMNOLIPIDS *PSEUDOMONAS SP. PS-17*

p. 31–38

Iryna Pelekh-Bondaruk, Postgraduate Student, Department of Drug Technology and Biopharmaceutics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-1315>

Ivan Revyatsky, PhD, Department of Management and Economy of Pharmacy, Medicine Technology and Pharmacoeconomics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: iwan.revyatsky@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4726-3639>

Svitlana Bilous, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Department of Drug Technology and Biopharmaceutics, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0746-7696>

The aim. To study the biocomplex of surfactants based on rhamnolipids *Pseudomonas* sp. PS-17 (biocomplex PS) as an emulsifier and co-emulsifier by using the method of modelling the composition of emulsions for use in dermatology.

Materials and methods. The biocomplex PS is a biogenic surface-active complex synthesized by bacteria of the genus *Pseudomonas*, which is a viscous mass that includes rhamnolipids, which make up to 80 % of the biocomplex, as well as alginate and water. The methods of computer simulation of semi-automated selection of the composition of the oil phase and emulsifiers of medicinal or cosmetic emulsions developed in the MO Excel program were used. In modelling processes, the biocomplex PS was studied as an independent emulsifier in o/w type emulsions, as well as a co-emulsifier of this type of emulsions in combination with type II emulsifiers.

Results. The substantiation of the concentration of emulsifiers in the composition of emulsion medicinal and cosmetic products is mainly carried out based on experimental studies; therefore, it requires a long time and is expensive. To reduce the number of technological experiments in the development of emulsion products stabilized by a biocomplex of surfactants based on biocomplex PS, a method of computer simulation of the composition of emulsions in the MO Excel program was developed and used. A method based on the application of the hydrophilic-lipophilic balance system. Two examples of solving specific problems of choosing a complex emulsifier and the composition of the oil phase components of the emulsion product are given.

Conclusions: The use of a semi-automated modelling system provides a reasoned choice of the composition of the oil phase of the emulsion when using the PS biocomplex as an independent emulsifier or the choice of the ratio between the PS biocomplex and the type II emulsifier when using a complex emulsifier and allows rational experimental study

Keywords: emulsions, emulsifiers, rhamnolipids *Pseudomonas* sp. PS-17, medicines, cosmetics, hydrophilic-lipophilic balance, emulsions, emulsifiers, rhamnolipids *Pseudomonas* sp. PS-17, medicines, cosmetics, hydrophilic-lipophilic balance

References

1. Kurrimboccus, F., Orchard, A., Danckwerts, M. P., van Vuuren, S. (2021). Antimicrobial Formulation of *Chrysopsis zizanioides* Essential Oil in an Emulsified Lotion for Acne. *Planta Medica*, 88 (13), 1256–1262. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1699-3284>
2. Sanad, R. A. el B., Mabrouk, M. I. (2015). Development and assessment of stable formulations containing two herbal antimicrobials: *Allium sativum* L. and *Eruca sativa* miller seed oils. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 42 (6), 958–968. doi: <https://doi.org/10.3109/03639045.2015.1096280>
3. Watanabe, T., Kawai, T., Nonomura, Y. (2017). Effects of Fatty Acid Addition to Oil-in-water Emulsions Stabilized with Sucrose Fatty Acid Ester. *Journal of Oleo Science*, 67 (3), 307–313. doi: <https://doi.org/10.5650/jos.ess17097>
4. Motoyama, T., Katsuomi, Y., Sasakura, H., Nakamura, T., Suzuki, H., Tsuchiya, K. et al. (2022). Preparation of Highly Stable Oil-in-Water Emulsions with High Ethanol Content Using Polyglycerol Monofatty Acid Esters as Emulsifiers. *Journal of Oleo Science*, 71 (6), 829–837. doi: <https://doi.org/10.5650/jos.ess21430>
5. Walters, K. A., Roberts, M. S. (Eds.) (2008). *Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development*. CRC Press, 648 doi: <https://doi.org/10.3109/9780849375903>
6. Pasquali, R. C., Helguera, G. F. (2013). “True” Hydrophilic-Lipophilic Balance of Polyoxyethylene Fatty Acid Esters Nonionic Surfactants. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 34 (5), 716–721. doi: <https://doi.org/10.1080/01932691.2011.653922>
7. Nollet, M., Boulghobra, H., Calligaro, E., Rodier, J. (2019). An efficient method to determine the Hydrophile-Lipophile Balance of surfactants using the phase inversion temperature deviation of C i E j / n -octane/water emulsions. *International Journal of Cosmetic Science*, 41 (2), 99–108. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12516>
8. Karpenko, O. V., Martyniuk, N. V., Shulha, O. M., Pokynbroda, T. Ya., Vildanova, R. I., Shcheglova, N. S. (2004). Pat. No. 71792 A UA. Poverkhnevo-aktyvnyi biopreparat. MPK: S12 N 1/02, C12 R 1:38; No. 200331212344; declared: 25.12.2003; published: 12.2004, Bul. No. 12, 4.
9. Yefimova, V., Pilipenko, T., Nikora, O., Nevpryga, P. (2018). Development Of Emulsion Cosmetics Product Based on Colloidal Regularities. *Technical Sciences and Technologies*, 1 (11), 178–187. doi: [https://doi.org/10.25140/2411-5363-2018-1\(11\)-178-187](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2018-1(11)-178-187)
10. Lupak, M., Khokhla, M., Hachkova, G., Shulga, O., Sheglova, N., Vildanova, R., Zyn, A., Sybirna, N. (2015). Application of biogenic surfactants for stabilization on alkaloid-free fraction isolated from *Galega officinalis* extract. *Studia Biologica*, 9 (1), 25–36. doi: <https://doi.org/10.30970/sbi.0901.397>
11. Voronov, S. A., Stetsyshyn, Yu. B., Panchenko, Yu. V., Vasyliiev, V. P. (2010). Toksykologichna khimiia kharchovykh produktiv ta kosmetychnykh zasobiv. Lviv: Vydavnytstvo Lvivskoi politekhniki, 316.
12. Ruban, O. A., Pertsev, I. M., Kutsenko, S. A., Maslii, Yu. S., (2016). *Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv*. Kharkiv: Zoloti storinky, 270.
13. The HLB System (1980). Wilmington: ICI Americas Inc. Available at: <http://www.scientificspectator.com/documents/personal%20care%20spectator/The%20HLB%20Book%20ICI.pdf>
14. Laurier, Dr., Schramm, L. (2005) *Emulsions, Foams, and Suspensions: Fundamentals and Applications*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 448. doi: <https://doi.org/10.1002/3527606750>
15. Pelekh, I. R., Bilous, S. B. (2018). Modern approaches to use emulators and conservatives in the composition of dermatological drugs. *Pharmaceutical Review*, 3, 52–57. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9453>
16. Banat, I. M., Franzetti, A., Gandolfi, I., Bestetti, G., Martinotti, M. G., Fracchia, L. et al. (2010). Microbial biosurfactants production, applications and future potential. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 87 (2), 427–444. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2589-0>

17. Pyroh, T. P., Ihnatenko, S. V. (2008). Mikrobni pov-erhnevo-aktyvni rehovyny: problemy promysloвого v-robnytstva. Biotekhnolohiia, 1 (4), 29–38.

18. Pokynbroda, T. Ya., Karpenko, O. V., Lubenets, V. I., Martyniuk, N. B., Zin, I. M. (2017). Biosyntezy par mikroorh-anizmy rodiv Pseudomonas na soievii olii ta doslidzhennia yikh vlastyvoستي. Visnyk natsionalnoho universytetu «Lvivska politekhnika». Serii: Khimii, tekhnolohiia rehovyn ta yikh zastosuvannia, 868, 222–228.

19. Abalos, A., Pinazo, A., Infante, M. R., Casals, M., García, F., Manresa, A. (2001). Physicochemical and Antimicrobial Properties of New Rhamnolipids Produced by Pseudomonas aeruginosa AT10 from Soybean Oil Refinery Wastes. Langmuir, 17 (5), 1367–1371. doi: <https://doi.org/10.1021/la0011735>

20. Sim, L., Ward, O. P., Li, Z.-Y. (1997). Production and characterisation of a biosurfactant isolated from Pseudomonas aeruginosa UW-1. Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology, 19 (4), 232–238. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jim.2900450>

21. Vatsa, P., Sanchez, L., Clement, C., Baillieul, F., Dorey, S. (2010). Rhamnolipid Biosurfactants as New Players in Animal and Plant Defense against Microbes. International Journal of Molecular Sciences, 11 (12), 5095–5108. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms11125095>

22. Shulha, O. M., Karpenko, O. V., Yelisieiev, S. A., Shcheglova, N. S., Vildanova-Martysyshyn, R. I. (1996). Pat. No. 10467 A. Shtam Pseudomonas SP PS-17 –produtsent pozaklitynykh bioPAR i biopolimeru. MPK: S12 N 1/20, C12 R 1/38. No. 95041549; declared: 05.04.1995; published: 25.12.1996, Bul. 4.

23. Pokynbroda, T. Ya. (2018). Biotekhnolohiia pov-erhnevo-aktyvnykh produktiv bakterii rodu pseudomonas, yikh vlastyvoستي ta zastosuvannia. Kyiv, 270.

24. Revyatskyi, I. Yu., Pelekh-Bondaruk, I. R., Bilous, S. B. (2021). Modeling of the process of emulsifiers selecting in emulsion medicines and cosmetics. Pharmacology OnLine, 3, 139–150. Available at: https://pharmacologyonline.silae.it/files/newsletter/2021/vol3/PhOL_2021_3_N014_Revyatskyi.pdf

25. Petrovskaya, L. S., Bespalaya, Yu. A., Nikitina, M. V. (2017). Study of the foam-washing base means for babies. Management, economy and quality assurance in pharmacy, 4 (52), 20–28. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.17.39>

26. Zuikina, S. S., Kukhtenko, H. P., Vyshnevskaya, L. I. (2020). Rheological researches on the development of the bigels composition for complex mastopathy therapy. Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy, 2 (62), 19–26. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.20.14>

27. Yarema, O. I., Fedorovska, M. I. (2014). Development of the emulsion base composition when creating the medicinal cosmetic product used in androgenetic alopecia. News of Pharmacy, 2 (78), 15–19. Available at: <https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/VF2-14-15-19.pdf>

28. Mishchenko, O. I., Tykhonov, O. I. (2011). Vychennia vplyvu emulhatoriv na reolohichni vlastyvoستي kombinovanoi miakoi likarskoi formy khondroprotektornoii dii. Visnyk farmatsii, 3 (67), 3–7. Available at: <https://dSPACE.nuph.edu.ua/bitstream/123456789/890/1/03-07.pdf>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.282687

SOCIAL-PHARMACEUTICAL ASPECTS OF PARENTS' ATTITUDES TOWARDS CHILDREN'S VACCINATION

p. 39–49

Iryna Chukhray, PhD, Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: iryna_chukhray@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>

Oksana Levytska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8113-2587>

Petro Oliinyk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Disaster Medicine and Military Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2572-5246>

Iryna Hadiak, PhD, Assistant, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-4868>

Halyna Bilushchak, PhD, Associate Professor, Department of Computational Mathematics and Programming, Institute of Applied Mathematics and Fundamental Sciences, Lviv Polytechnic National University, Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1226-8050>

The aim. Study of the attitude of parents with medical and pharmaceutical and other educations to vaccination of their children from the point of view of social pharmacy.

Materials and methods. An anonymous online survey of 1,566 respondents (of whom 302 are parents with medical and pharmaceutical education) on the Google Form online service in the Viber mobile application and on the Facebook social network, which was conducted from September 16, 2021 to October 6, 2021. Methods of analysis, synthesis and generalization were used.

Results. A high degree of commitment to vaccination among the respondents was established (almost 9 out of 10 parents). 26.1 % of respondents motivate the refusal by the inadequate quality of vaccines, 25.7 % consider vaccination to be inappropriate; 24.3 % do not administer preventive vaccinations to children due to their unsatisfactory state of health; 20.4 % – due to possible side reactions. 67.1 % of parents are interested in the composition of vaccines, 95.6 % know the symptoms and complications of the diseases for which vaccination is carried out, and 96.6 % – side effects after vaccination, although 74.5 % want to receive more information about possible complications. At the same time, there are slightly fewer supporters of vaccination among respondents with medical and pharmaceutical education than among respondents without such education, although this

difference is not statistically significant. However, depending on the education, significant differences (more than 10 %) were observed among the respondents regarding interest in the composition of vaccines, adherence to vaccination against COVID-19 of their children older than 12 years and the opening of vaccination points in pharmacies.

Conclusions. It was found that to increase the level of awareness of medical and pharmaceutical professionals regarding vaccination, it is necessary to optimize educational professional programs and curricula for their training. It is shown that increasing the level of their knowledge will increase the commitment of parents with other education to children's vaccinations. The need to expand the professional role of pharmacists by involving them in vaccinations has been confirmed

Keywords: medical and pharmaceutical specialists, specialists of other specialties, parents, children, vaccination, educational professional program, curriculum, pharmacy

References

- Kotvitska, A. A., Kubarieva, I. V., Surikova, I. O. (2017). Determination of the content and formation of the concept of social pharmacy in the world and in Ukraine. *Social'na Farmaciâ v Ohoroni Zdorov'â*, 3 (4), 3–9. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.17.101>
- Rocha, Y. M., de Moura, G. A., Desidério, G. A., de Oliveira, C. H., Lourenço, F. D., de Figueiredo Nicolete, L. D. (2021). The impact of fake news on social media and its influence on health during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Journal of Public Health*, 9. doi: <https://doi.org/10.1007/s10389-021-01658-z>
- Pro zakhyst naseleennia vid infektsiinykh khvorob (2000). *Zakon Ukrainy No. 1645-III*. 06.04.2000. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1645-14#Text>
- Pro poriadok provedennia profilaktychnykh shcheplen v Ukraini ta kontrol yakosti y obihu medychnykh imunobiologichnykh preparativ (2011). *Nakaz MOZ Ukrainy No. 595*. 16.09.2011. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1159-11#Text>
- Allan, N., Harden, J. (2014). Parental decision-making in uptake of the MMR vaccination: a systematic review of qualitative literature. *Journal of Public Health*, 37 (4), 678–687. doi: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdu075>
- Benin, A. L., Wisler-Scher, D. J., Colson, E., Shapiro, E. D., Holmboe, E. S. (2006). Qualitative Analysis of Mothers' Decision-Making About Vaccines for Infants: the Importance of Trust. *Pediatrics*, 117 (5), 1532–1541. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1728>
- Gualano, M., Olivero, E., Voglino, G., Corezzi, M., Rossello, P., Vicentini, C., Bert, F., Siliquini, R. (2019). Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: a systematic review. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15 (4), 918–931. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1564437>
- Frew, P. M., Fisher, A. K., Basket, M. M., Chung, Y., Schamel, J., Weiner, J. L. (2016). Changes in childhood immunization decisions in the United States: Results from 2012 & 2014 National Parental Surveys. *Vaccine*, 34 (46), 5689–5696. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.001>
- Dyda, A., King, C., Dey, A., Leask, J., Dunn, A. G. (2020). A systematic review of studies that measure parental vaccine attitudes and beliefs in childhood vaccination. *BMC Public Health*, 20 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09327-8>
- Kundi, M., Obermeier, P., Helfert, S., Oubari, H., Fitzinger, S., Yun, J., Brix, M., Rath, B. (2015). The Impact of the Parent-Physician Relationship on Parental Vaccine Safety Perceptions. *Current Drug Safety*, 10 (1), 16–22. doi: <https://doi.org/10.2174/157488631001150407104320>
- Ramprasad, C., Zachariah, R., Steinhoff, M., Simon, A. (2016). Parental attitudes towards influenza vaccination for children in South India. *World Journal of Pediatrics*, 13 (1), 84–90. doi: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0053-7>
- Danchin, M. H., Costa-Pinto, J., Attwell, K., Willaby, H., Wiley, K., Hoq, M., Leask, J., Perrett, K. P., O'Keefe, J., Giles, M. L., Marshall, H. (2018). Vaccine decision-making begins in pregnancy: Correlation between vaccine concerns, intentions and maternal vaccination with subsequent childhood vaccine uptake. *Vaccine*, 36 (44), 6473–6479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.003>
- Mohd Azizi, F. S., Kew, Y., Moy, F. M. (2017). Vaccine hesitancy among parents in a multi-ethnic country, Malaysia. *Vaccine*, 35 (22), 2955–2961. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.010>
- Costa-Pinto, J. C., Willaby, H. W., Leask, J., Hoq, M., Schuster, T., Ghazarian, A. et al. (2017). Parental Immunisation Needs and Attitudes Survey in paediatric hospital clinics and community maternal and child health centres in Melbourne, Australia. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 54 (5), 522–529. doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.13790>
- Grossman, Z., Hadjipanayis, A., Degani, A., Somekh, E. (2019). Tracking Changes in Vaccine Attitudes and Decisions: Results from 2008 and 2016 Parental Surveys. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 38 (4), e75–e76. doi: <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002147>
- Elran, B., Yaari, S., Glazer, Y., Honovich, M., Grotto, I., Anis, E. (2018). Parents' perceptions of childhood immunization in Israel: Information and concerns. *Vaccine*, 36 (52), 8062–8068. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.078>
- Napolitano, F., D'Alessandro, A., Angelillo, I.F. (2018). Investigating Italian parents' vaccine hesitancy: A cross-sectional survey. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 14 (7), 1558–1565. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1463943>
- Giannakou, K., Kyprianidou, M., Hadjikou, A., Fakonti, G., Photiou, G., Tzira, E., Heraclides, A. (2021). Knowledge of mothers regarding children's vaccinations in Greece: an online cross-sectional study. *BMC Public Health*, 21 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12179-5>
- Sabahelzain, M. M., Moukhyer, M., Bosma, H., van den Borne, B. (2021). Determinants of Measles Vaccine Hesitancy among Sudanese Parents in Khartoum State, Sudan: A Cross-Sectional Study. *Vaccines*, 10 (1), 6. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines10010006>
- Skirrow, H., Barnett, S., Bell, S., Riaposova, L., Mounier-Jack, S., Kampmann, B., Holder, B. (2022). Women's views on accepting COVID-19 vaccination during and after pregnancy, and for their babies: a multi-methods study in the UK. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12884-021-04321-3>
- Chukhray, I. L., Antonchak, Z. P., Grushkovska, D. T. (2012). Study of parents' attitude to the problem of compulso-

ry immunization of children. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 15 (5), 207–208.

22. Dorykevych, K. I., Kremin, Yu. I. (2021). Study of the attitude of Ukrainian citizens to vaccination: the results of an online survey. *Annaly Mechnikovskoho Instytutu*, 1, 51–56. doi: <https://doi.org/10.5281/zenodo.6350180>

23. Lytras, T., Kopsachilis, F., Mouratidou, E., Papamichail, D., Bonovas, S. (2015). Interventions to increase seasonal influenza vaccine coverage in healthcare workers: A systematic review and meta-regression analysis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 12 (3), 671–681. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1106656>

24. Report of the SAGE working group on vaccine hesitancy (2014). The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE). World Health Organization.

25. Tafuri, S. S., Martinelli, D. D., Caputi, G. G., Arbore, A. A., Germinario, C. C., Prato, R. R. (2009). Italian healthcare workers' views on mandatory vaccination. *BMC Health Services Research*, 9 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-100>

26. Martinelli, D., Tafuri, S., Fortunato, F., Cozza, V., Germinario, C. A., Prato, R. (2014). Are we ready to abrogate compulsory vaccinations for children? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11 (1), 146–149. doi: <https://doi.org/10.4161/hv.34417>

27. Nicolay, N., Lévy-Bruhl, D., Gautier, A., Jestin, C., Jauffret-Roustide, M. (2008). Mandatory immunization: The point of view of the French general population and practitioners. *Vaccine*, 26 (43), 5484–5493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.058>

28. Fedyak, I. O., Bilyk, I. P., Mateyko, G. B. (2018). Focus on vaccination: the view of doctors and analysis of its pharmaceutical support on children's bacterial infections. *Pharmaceutical Review*, 1, 139–151. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8698>

29. Vaksynatsiia: pytannia ta vidpovidi (Pryvyvky – vaksyny – shchepлення). Available at: <https://www.facebook.com/groups/bzvorgua/permalink/1577574825771355/4>

30. «Vaksynatsiia protyv zdorovia! Mi za svobodu vibora! (Ukrayna)». Available at: <https://www.facebook.com/groups/811537635696912/>

31. Yashkina, O. I. (2013). Statistical tools of expert opinion consistency in marketing research. *Ekonomichnyi visnyk Natsionalnoho tekhnichnoho universytetu Ukrainy «Kyivskiy politekhnichnyi instytut»*, 10, 442–449. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/evntukpi_2013_10_74

32. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Available at: <http://ukrstat.gov.ua/>

33. Hromovyk, B. P., Korolyov, M. V. (2020). The results of the study of pharmacists' opinion regarding the organization of their work in pharmacies during the coronavirus COVID-19 pandemic. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 3, 39–44. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.3.20.04>

34. Moskalenko, V. F. (Ed.) (2009). *Biostatystyka*. Kyiv: Knyha plius, 184.

35. Pro vvedennia v diiu Rishennia operatyvnoho shtabu Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy z reahuvannia na sytuatsii z poshyrennia infektsiinykh khvorob, yakym mozna zapobihy shliakhom vaksynatsii vid 01 zhovtnia 2021 roku (2021). *Nakaz MOZ Ukrainy No. 2234*. 13.10.2021. Available at: <https://cutt.ly/WGvznpX>

36. V Ukraini rozpochynaietsia pilotnyi proiekt iz vaksynatsii protyv hrypu v aptekakh. Available at: <https://moz.gov.ua/article/news/v-ukraini-rozpochynaietsia-pilotnij-proekt-iz-vakcynatsii-proti-gripu-v-aptakah>

37. Demchenko, I., Kozhan, N., Holtsas, L., Fenchak, A. (2017). Faktory vplyvu na prykhylnist batkiv shchodo vaksynatsii: rezultaty doslidzhennia. *ATs «Sotsiokonsaltnh»*, 16.

38. Drutsul-Melnyk, N. V., Ivanova, L. A., Koloskova, O. K., Haras, M. N. (2022). Do pytannia imunoprofilaktyky infektsiinykh khvorob u ditei v period pandemii COVID-19. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*, 2, 24–29. doi: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.2.13045>

39. Rhodes, L. A., Williams, D. M., Marciniak, M. W., Weber, D. J. (2017). Community pharmacists as vaccine providers. *International Journal of Health Governance*, 22 (3), 167–182. doi: <https://doi.org/10.1108/ijhg-05-2017-0020>

40. Isenor, J. E., Edwards, N. T., Alia, T. A., Slayter, K. L., MacDougall, D. M., McNeil, S. A., Bowles, S. K. (2016). Impact of pharmacists as immunizers on vaccination rates: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 34 (47), 5708–5723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.085>

41. Le, L. M., Veettil, S. K., Donaldson, D., Kategeaw, W., Hutubessy, R., Lambach, P., Chaiyakunapruk, N. (2022). The impact of pharmacist involvement on immunization uptake and other outcomes: An updated systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, 62 (5), 1499–1513.e16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.06.008>

42. Poliakova, D. (2020). Shchepлення v aptetsi: yevropeiski modeli ta dosvid. *Apteka.ua online*, 29 (1250). Available at: <https://www.apteka.ua/article/553207>

43. The legal and regulatory framework for community pharmacies in the WHO European Region (2019). Copenhagen: WHO. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326394/9789289054249-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

44. Pinto, G. S., Hung, M., Wong, A. (2020). An overview of pharmacy's impact on immunization coverage. A global survey 2020. *International Pharmaceutical Federation (FIP)*. The Hague: International Pharmaceutical Federation, 66. Available at: <https://www.fip.org/file/4751>

45. Isler, A. (2022). Can Kids Under 5 Get the COVID Vaccine at a Pharmacy? Available at: <https://www.verywellhealth.com/young-children-covid-vaccine-pharmacy-or-pediatrician-5496841>

46. Omecene, N. E., Patterson, J. A., Bucheit, J. D., Anderson, A. N., Rogers, D., Goode, J.-V. R., Caldas, L. M. (2019). Pharmacist-administered pediatric vaccination services in the United States: major barriers and potential solutions for the outpatient setting. *Pharmacy Practice*, 17 (2), 1581. doi: <https://doi.org/10.18549/pharmpract.2019.2.1581>

47. Hanretty, A., Rose L. (2020). New HHS Regulations Expand Pharmacists' Role in Childhood Immunizations. *Pharmacy times*. Available at: <https://www.pharmacytimes.com/view/new-hhs-regulations-expand-pharmacists-role-in-childhood-immunizations>

48. PREP Act immunity from liability for COVID-19 vaccinators (2019). Department of Health and Human Services. Available at: <https://www.phe.gov/emergency/events/COVID19/COVIDVaccinators/Pages/PREP-Act-Immunity-from-Liability-for-COVID-19-Vaccinators.aspx>

49. Pharmacist administered vaccines: based on NASPA analysis of state pharmacy practice laws (2022). American Pharmacists Association; National Alliance of State Pharmacy Associations. Available at: <https://naspa.us/wp-content/uploads/2022/06/Pharmacist-Immunization-Authority-June-2022.pdf>

50. American Academy of Pediatrics Opposes HHS Action on Childhood Vaccines; Calls It 'Incredibly Misguided'. (2020). American Academy of Pediatrics. Available at: <https://www.aap.org/en/news-room/news-releases/aap/2020/american-academy-of-pediatrics-opposes-hhs-action-on-childhood-vaccines-calls-it-incredibly-misguided/>

51. Zaprutko, T., Kremin, Y., Michalak, M., Bernatoniene, J., Zaprutko, L., Hudz, N. et al. (2022). Social Attitude to COVID-19 and Influenza Vaccinations after the Influenza Vaccination Season and between the Second and Third COVID-19 Wave in Poland, Lithuania, and Ukraine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19 (4), 2042. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19042042>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283270

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A NEW SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GABAPENTIN IN CAPSULES

p. 50–57

Kateryna Miedviedieva, PhD, Associate Professor, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: kate-portnaya@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>

Svitlana Vasyuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Analytical chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>

Olena Portna, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4752-1888>

In Ukraine, there are about 100 thousand people with epilepsy. Gabapentin is an effective antiepileptic agent for oral use, presented in capsules of different dosages from different manufacturers. Therefore, the urgent task of pharmaceutical analysis today is the development of highly accurate, reliable, affordable and fast methods of quantitative determination.

The aim of the work is to develop a spectrophotometric technique for the quantitative determination of gabapentin in capsules based on the reaction with diazole red 2J in compliance with the SPbU.

Material and methods. As reagent and solvent, diazole red 2J of AR grade, acetone of AR grade and purified water was used. Analytical equipment: Specord 200 and Specord 250 Plus spectrophotometers, ABT-120-5DM and Radwag XA 210.4Y elec-

tronic scales, Elmasonic E 60H and Sonorex Digitec DT100H ultrasonic baths, measuring glassware of A class.

Results. A simple, accurate and eco-friendly colourimetric method was developed for the quantification of gabapentin in capsules. The method was based on the reaction of gabapentin with diazole red 2J to give a coloured product having analytical maxima at 390 nm. Factors affecting colour development and stability were optimized and incorporated into the procedure. Regression analysis of Beer's plot showed a good correlation (not less than 0.999) in a concentration range of 2.10 – 3.64 mg/100 ml. The detection and quantification limits were 2.25 % and 6.19 %, respectively. The intra- and inter-laboratory precision demonstrates and reflects no interference by the capsule additives and confirms the reproducibility of the method in the selected concentration range. The prediction of the total uncertainty of the results of the developed method is calculated and displayed to assess the correctness of the reproduction of the method.

Conclusions. It has been proven that the developed method meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine and allows to perform the correct quality control of medicinal products

Keywords: spectrophotometry, gabapentin, diazole red 2J, validation studies, SPbU

References

- Patsalos, P. N., Spencer, E. P., Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40 (5), 526–548. doi: <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000546>
- Abdulrahman, S., Basavaiah, K. (2011). Non-aqueous titrimetric assay of gabapentin in capsules using perchloric acid as titrant. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly*, 17 (2), 173–178. doi: <https://doi.org/10.2298/ciceq101011001a>
- Sayed, R., El-Masry, M., Hassan, W., El-Mamli, M., Shalaby, A., Aboul-Enein, H. Y. (2018). Validated HPLC Method for the simultaneous determination of acyclovir and co-administered vitamin B3 and gabapentin in spiked human plasma. *Separation Science Plus*, 1 (7), 475–482. doi: <https://doi.org/10.1002/sscp.201800040>
- Desireddy, R. B., Jitendra Kumar, P., Naga Sowjanya, G., Prachet, P., Vijay Kumar, Ch., Suresh Kumar, G., Srinivas Rao, K. (2012). Development and validation of RP-HPLC method for quantitative analysis of gabapentin in pure and pharmaceutical formulations. *International Journal of Chemical Science*, 10 (4), 2209–2217.
- Martinc, B., Roškar, R., Grabnar, I., Vovk, T. (2014). Simultaneous determination of gabapentin, pregabalin, vigabatrin, and topiramate in plasma by HPLC with fluorescence detection. *Journal of Chromatography B*, 962, 82–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2014.05.030>
- Sandhya, S. M., Jyothisree, G., Babu, G. (2014). Analysis of gabapentin by HPTLC with densitometric measurement after derivatization. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (5), 707–710.
- Binaya, D. (2013). Estimation of gabapentin in human plasma using LC-MS/MS method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 6 (3), 213–216.
- Naguib, I. A., Ali, N. A., Elroby, F. A., El Gho-bashy, M. R., Abdallah, F. F. (2020). US FDA-validated green

GC–MS method for analysis of gabapentin, tramadol and/or amitriptyline mixtures in biological fluids. *Bioanalysis*, 12 (21), 1521–1533. doi: <https://doi.org/10.4155/bio-2020-0217>

9. Lin, X., Cai, Y., Yan, J., Zhang, L., Wu, D., Li, H. (2014). Determination of Gabapentin in Human Plasma and Urine by Capillary Electrophoresis with Laser-Induced Fluorescence Detection. *Journal of Chromatographic Science*, 53 (6), 986–992. doi: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu134>

10. Abd Alrassol, K. S., Mousa, M. N. (2019). Estimation and evaluation of gabapentin and pregabalin anti-epileptic drugs in bulk and pharmaceutical preparations by eco-friendly bromate-bromide reagent. *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, 14 (2), 10–20.

11. Abd-Alrassol, K. S., Qasim, Q. A., Hassan Shari, F., AL-Salman, H. N. K., Hussein, H. H. (2020). The spectrophotometric determination of antiepileptic drug in standard and pharmaceutical formulations by diazotization coupling reaction and some metals complexes. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11 (3), 247–260.

12. Abdellatef, H. E., Khalil, H. M. (2003). Colorimetric determination of gabapentin in pharmaceutical formulation. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 31 (1), 209–214. doi: [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(02\)00572-1](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(02)00572-1)

13. Mohammed, T. O., Elbashir, A. A. (2015). Spectrophotometric method for determination of gabapentin in pharmaceutical formulation by derivatization with 4-chloro-7-nitrobenzo-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl). *International Journal of Drug Development and Research*, 7 (4), 1–4.

14. Fonseca, F., Brito de Barros, R., Ilharco, L. M., Garcia, A. R. (2017). Spectroscopic Methods for Quantifying Gabapentin: Framing the Methods without Derivatization and Application to Different Pharmaceutical Formulations. *Applied Spectroscopy*, 71 (11), 2519–2531. doi: <https://doi.org/10.1177/0003702817716181>

15. Abdal Rassol, K. S., Qasim, Q. A., AL-Salman, H. N. K. (2019). Spectral kinetic method and its applications in the evaluation of gabapentin. *International Journal of Green Pharmacy*, 12 (4), 36–42. doi: <https://doi.org/10.22377/ijgp.v12i04.2208>

16. Miedviedieva, K., Vasyuk, S., Korzhova, A., Pavljuk, I. (2022). New, simple and express determination of lamotrigine in tablets by using diazole red 2J. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (35), 44–51. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253542>

17. Hryzodub, A. Y. (2016). Standartyzovannyye protsedury valydatstyy metodyk kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Kharkiv: Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 396.

18. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr, 1128.

19. Galuszka, A., Migaszewski, Z. M., Konieczka, P., Namieśnik, J. (2012). Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.03.013>

20. Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., Tobiszewski, M. (2020). AGREE – Analytical GREENness Metric Approach and Software. *Analytical Chemistry*, 92 (14), 10076–10082. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887>

21. Essam, H. M., Saad, M. N., Elzanfaly, E. S., Amer, S. M. (2021). Optimization and validation of Eco-friendly RP-HPLC and univariate spectrophotometric methods for the si-

multaneous determination of Fluorometholone and Tetrahydrozoline hydrochloride. *Acta Chromatographica*, 33 (3), 216–227. doi: <https://doi.org/10.1556/1326.2020.00783>

22. Kazemipour, M., Fakhari, I., Ansari, M. (2013). Gabapentin Determination in Human Plasma and Capsule by Coupling of Solid Phase Extraction, Derivatization Reaction, and UV-Vis Spectrophotometry. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 12 (3), 247–253.

23. Chandra, D. S., Desireddy, R. B., Jitendrakumar, P., Narisireddy, P. (2012). Development and Validation of UV spectrophotometric method for Estimation of Gabapentin in Pharmaceutical dosage form. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 3 (4), 61–63.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283293

DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE SOLUBILITY LIMITS OF POORLY SOLUBLE IN WATER SUBSTANCES ON THE EXAMPLE OF QUERCETIN

p. 58–66

Nataliia Khanina, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002; Senior Associate manager of Regulatory Affairs, Meitheal Pharmaceuticals, 8700 W Bryn Mawr Ave #600s, Chicago, IL, USA, 60631

E-mail: natalykhantina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-2163>

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

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

Vadim Khanin, PhD Chemistry, QC Specialist, State Laboratory of Drug Quality Control, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-5526>

Aim. To consider the importance of this physicochemical characteristic as a determining factor in the study of bioequivalence and bioavailability, there is a need to develop a method to quantitatively determine the solubility limit of quercetin.

Materials and methods. The quercetin concentration was determined in the obtained samples using chromatographic and external standard methods. The pharmacopeial standard – PS of the SPU was used as a standard. For measurements, an Agilent 1290 liquid chromatograph with an Agilent 6530 TOF mass spectrometric detector was used, using a 50×4.6 mm column filled with a sorbent with a grafted phase of octyl silica gel, particle size – 1.7 μm.

Results. The exact limit of the solubility of quercetin, as a poorly soluble substance, has been established. Based on the data obtained, the kinetics of the dissolution of quercetin was studied. In tandem with the QTOF mass spectrometric detector, the HPLC method was utilized in the identification and quantification process. To accurately determine the point that will correspond to

the solubility limit of quercetin in water, the obtained experimental dependence was approximated by a polynomial dependence, for which, by solving a system of equations in the Microsoft Excel program, concentration values were found corresponding to the inflection points of the studied dependences.

Conclusions. When studying their bioavailability, a new approach has been developed to quantitatively determine the solubility limit of difficult or practically insoluble substances in aqueous media with a neutral pH value. The exact value of the solubility limit for the test sample of quercetin was established, which was 3.02 mcg/ml. The kinetics of the release of quercetin in aqueous solutions was studied

Keywords: quercetin, identification, quantitative definition, HPLC, method development, bioequivalence, biowaiver, mass spectrometry, solubility, dissolution testing

References

- Mudrak, I. H., Zaliska, O. M. (2011). Analiz dynamiky dokazovykh danykh pro likarski roslynni zasoby u bazi Kokrana. Farmatsevtichnyi chasopys, 3, 75–78.
- Sahoo, N., Manchikanti, P., Dey, S. (2010). Herbal drugs: Standards and regulation. Fitoterapia, 81 (6), 462–471. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.02.001>
- Borghetti, G. S., Carini, J. P., Honorato, S. B., Aya-la, A. P., Moreira, J. C. F., Bassani, V. L. (2012). Physicochemical properties and thermal stability of quercetin hydrates in the solid state. Thermochemica Acta, 539, 109–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tca.2012.04.015>
- Kaşıkçı, M., Bağdatlıoğlu, N. (2016). Bioavailability of Quercetin. Current Research in Nutrition and Food Science Journal, 4 (2), 146–151. doi: <https://doi.org/10.12944/crnfsj.4.special-issue-october.20>
- Parasuraman, S., Anand David, A., Arulmoli, R. (2016). Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. Pharmacognosy Reviews, 10 (20), 84–89. doi: <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194044>
- Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. Nature Reviews Cardiology, 17 (5), 259–260. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- Althans, D., Schrader, P., Enders, S. (2014). Solubilisation of quercetin: Comparison of hyperbranched polymer and hydrogel. Journal of Molecular Liquids, 196, 86–93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.03.028>
- WHO Model List of Essential Medicines, 18th list (2013). World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/93142>
- Abraham, M. H., Acree, W. E. (2014). On the solubility of quercetin. Journal of Molecular Liquids, 197, 157–159. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2014.05.006>
- Aguda, R., Chen, C.-C. (2016). Solubility of Nutritional Compounds in Generally Recognized as Safe Solvents at 298 K. International Journal of Chemical Engineering and Applications, 7 (5), 289–294. doi: <https://doi.org/10.18178/ijcea.2016.7.5.591>
- NCBI homepage U.S. National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information. Pubchem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Chebil, L., Chipot, C., Archambault, F., Humeau, C., Engasser, J. M., Ghoul, M., Dehez, F. (2010). Solubilities Inferred from the Combination of Experiment and Simulation. Case Study of Quercetin in a Variety of Solvents. The Journal of Physical Chemistry B, 114 (38), 12308–12313. doi: <https://doi.org/10.1021/jp104569k>
- Srinivas, K., King, J. W., Howard, L. R., Monrad, J. K. (2010). Solubility and solution thermodynamic properties of quercetin and quercetin dihydrate in subcritical water. Journal of Food Engineering, 100 (2), 208–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2010.04.001>
- State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines, 1128.
- European Pharmacopoeia (2016). Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines.
- Nastanova z klinichnykh doslidzhen. Likarski zasoby. Doslidzhennia biodostupnosti ta bioekvivalentnosti. Nastanova 42–7.1:2005. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.
- M9 Biopharmaceutics Classification System-Based Biowaivers, Guidance for Industry U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (2021). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers>
- Marchyshyn, S. M., Stoiko, L. I., Mosula, L. M. (2018). Vyznachennia flavonoidiv tyrlychu khreshchatoho travy (Gentiana Cruciatia L.). Fitoterapiia. Chasopys, 2, 58–61.
- Grizodub, A. I., Gubarevich, I. G., Nikishina, L. E., Leontev, D. A., Akichev, A. Sh., Glumenko, E. N., Baumer, V. N. (2008). Zavisimost rastvorimosti fensukteinala ot razmera chastitc. Farmakom, 1, 50–67.
- Doerfel, K. (1968). Statystyka v analytychnoi khimii. Moscow: Mir.
- Epshtein, N. A. (2019). Validation of Analytical Procedures: Graphic and Calculated Criteria for Assessment of Methods Linearity in Practice. Drug Development & Registration, 8 (2), 122–130. doi: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-122-130>
- Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., Hrudko, V. O. (2015). Study of quercetin release of solid dispersions with macromolecular substances. Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO im. P. L. Shupyka, 24 (5), 318–322. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Znpsnmapo_2015_24_%285_%29_62
- Zenkevich, I. G., Guschina, S. V. (2010). Determination of dissociation constants of species oxidizable in aqueous solution by air oxygen on an example of quercetin. Journal of Analytical Chemistry, 65 (4), 371–375. doi: <https://doi.org/10.1134/s1061934810040064>
- Zenkevich, I. G., Olisov, D. A., Shafigulin, R. V., Bulanova, A. V. (2019). A new approach to the chromatographic determination of quercetin water solubility. Analitika i Kontrol, 23 (3), 386–392. doi: <https://doi.org/10.15826/analitika.2019.23.3.013>
- Kovalevska, I. V. (2014). Quercetin physical-chemical characteristics' definition. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice, 1 (14): 9–11. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apfimmtp_2014_1_5
- Shubenkova, E. G. (2015). Kolloidnaia khimiia. Pov-erkhnostnye iavleniia: praktikum. Omsk: Izd-vo OmGTU, 64.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.265308

PECULIARITIES OF THE EFFECT OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS ON SEIZURES IN MICE WITH CORNEAL KINDLING AGAINST THE BACKGROUND OF LOW-DOSE PREMEDICATION WITH CARBAMAZEPINE AND SULTHIAME

p. 67–78

Yurii Boiko, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Physiology, Pathological Physiology and Biochemistry, Odessa State Agrarian University, Kanatna str., 99, Odessa, Ukraine, 65039

E-mail: yuriyalex@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3387-0219>

Yevhen Tantsura, Postgraduate Student, Department of General Practice -Family Medicine, V. N. Karazin National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4060-3159>

Irina Boiko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, Ukraine, 65082

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3101-8540>

Liudmyla Tantsura, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatric Psychoneurology and Paroxysmal Conditions, State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Akademika Pavlova str., 46, Kharkiv, Ukraine, 61068

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7537-431X>

The aim. The aim of the study was to evaluate the effectiveness of antiepileptic drugs (AED) with a different mechanism of action against the background of prior use of low doses of carbamazepine and sultiam in the model of corneal kindling in mice.

Materials and methods. The corneal kindling model in mice was used. The convulsive model was reproduced under the parallel preliminary administration of carbamazepine and sultiam 30 minutes before electrostimulation. The anticonvulsant activity of AED (sultiam, levetiracetam, carbamazepine, valproate, lamotrigine and retigabine) was studied under conditions after the formation of a stable syndrome of the generalised convulsive activity.

Results and discussion. The administration of carbamazepine and sultiam drugs modulates the activity of the cytochrome P450 enzyme system. Thus, carbamazepine in the dose of 7 and 12 mg/kg showed no significant anticonvulsant activity (the convulsive intensity – 4.42±0.25 points; 4.44±0.32 points) after its preliminary chronic administration, the same doses of carbamazepine showed a noticeable anticonvulsant effect in the control group of animals (3.52±0.26 points; 3.2±0.6 points, respectively). The anticonvulsant activity of lamotrigine changed both in the case of the preliminary chronic administration of an inducer (carbamazepine), and an inhibitor (sultiam) of the cytochrome P450 system.

Conclusion. Changes in the pharmacological effects of AED observed against the background of chronic administration of

carbamazepine and sultiam, in our opinion, may be due to both the modulation of the cytochrome P450 system and other groups of enzymes involved in the AED metabolism

Keywords: antiepileptic drugs, cytochrome P450, corneal kindling, drug resistance epilepsy, carbamazepine, sultiam

References

1. Beghi, E. (2019). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54 (2), 185–191. doi: <https://doi.org/10.1159/000503831>
2. Fattorusso, A., Matricardi, S., Mencaroni, E., Dell’Isola, G. B., Di Cara, G., Striano, P., Verrotti, A. (2021). The Pharmacoresistant Epilepsy: An Overview on Existant and New Emerging Therapies. *Frontiers in Neurology*, 12. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.674483>
3. Tang, F., Hartz, A. M. S., Bauer, B. (2017). Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in Neurology*, 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00301>
4. Łukawski, K., Czuczwar, S. J. (2021). Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17 (9), 1075–1090. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912>
5. Nogueira, M. H., Yasuda, C. L., Coan, A. C., Kanher, A. M., Cendes, F. (2017). Concurrent mood and anxiety disorders are associated with pharmacoresistant seizures in patients with MTLE. *Epilepsia*, 58 (7), 1268–1276. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13781>
6. Begley, C. E., Durgin, T. L. (2015). The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia*, 56 (9), 1376–1387. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.13084>
7. Devinsky, O., Spruill, T., Thurman, D., Friedman, D. (2015). Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. *Neurology*, 86 (8), 779–786. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002253>
8. Löscher, W., Potschka, H., Sisodiya, S. M., Vezzani, A. (2020). Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacological Reviews*, 72 (3), 606–638. doi: <https://doi.org/10.1124/pr.120.019539>
9. Ghosh, C., Puvenna, V., Gonzalez-Martinez, J., Janigro, D., Marchi, N. (2011). Blood-Brain Barrier P450 Enzymes and Multidrug Transporters in Drug Resistance: A Synergistic Role in Neurological Diseases. *Current Drug Metabolism*, 12 (8), 742–749. doi: <https://doi.org/10.2174/138920011798357051>
10. Sekar, K., Pack, A. (2019). Epidiolex as adjunct therapy for treatment of refractory epilepsy: a comprehensive review with a focus on adverse effects. *F1000Research*, 8, 234. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16515.1>
11. Patsalos P. N. (2016). Antiepileptic drug interactions: a clinical guide. Springer. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-32909-3>
12. Farrokh, S., Tahsili-Fahadan, P., Ritzl, E. K., Lewin, J. J., Mirski, M. A. (2018). Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Critical Care*, 22 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2066-1>
13. Ke, X., Cheng, Y., Yu, N., Di, Q. (2019). Effects of carbamazepine on the P-gp and CYP3A expression correlated with PXR or NF-κB activity in the bEnd.3 cells. *Neuroscience Letters*, 690, 48–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.016>

14. Peigné, S., Rey, E., Le Guern, M.-E., Dulac, O., Chiron, C., Pons, G., Jullien, V. (2014). Reassessment of stiripentol pharmacokinetics in healthy adult volunteers. *Epilepsy Research*, 108 (5), 909–916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.009>
15. Potschka, H., Löscher, W. (1999). Corneal kindling in mice: behavioral and pharmacological differences to conventional kindling. *Epilepsy Research*, 37 (2), 109–120. doi: [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(99\)00062-5](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(99)00062-5)
16. Leclercq, K., Matagne, A., Kaminski, R. M. (2014). Low potency and limited efficacy of antiepileptic drugs in the mouse 6Hz corneal kindling model. *Epilepsy Research*, 108 (4), 675–683. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.02.013>
17. Barker-Haliski, M. L., Johnson, K., Billingsley, P., Huff, J., Handy, L. J., Khaleel, R. et al. (2017). Validation of a Preclinical Drug Screening Platform for Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurochemical Research*, 42 (7), 1904–1918. doi: <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2227-7>
18. Remigio, G. J., Loewen, J. L., Heuston, S., Helgeson, C., White, H. S., Wilcox, K. S., West, P. J. (2017). Corneal kindled C57BL/6 mice exhibit saturated dentate gyrus long-term potentiation and associated memory deficits in the absence of overt neuron loss. *Neurobiology of Disease*, 105, 221–234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.06.006>
19. Koneval, Z., Knox, K. M., White, H. S., Barker-Haliski, M. (2018). Lamotrigine-resistant corneal-kindled mice: A model of pharmacoresistant partial epilepsy for moderate-throughput drug discovery. *Epilepsia*, 59 (6), 1245–1256. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.14190>
20. Barton, M. E., Klein, B. D., Wolf, H. H., Steve White, H. (2001). Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy. *Epilepsy Research*, 47 (3), 217–227. doi: [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(01\)00302-3](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(01)00302-3)
21. Koneval, Z., Knox, K. M., Memon, A., Zierath, D. K., White, H. S., Barker-Haliski, M. (2020). Antiseizure drug efficacy and tolerability in established and novel drug discovery seizure models in outbred vs inbred mice. *Epilepsia*, 61 (9), 2022–2034. doi: <https://doi.org/10.1111/epi.16624>
22. Hock, F. J. (Ed.) (2016). *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*. Springer International Publishing. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
23. Glantz, S. A. (1997). *Primer of Biostatistics*. New York: McGraw-Hill Inc., 473.
24. Ghali, A. A., Ahmed, I., Fadel, W. A., Hassan, G. N. (2019). First Attack of Status Epilepticus in Adults: Etiology and Risk Factors. *The Medical Journal of Cairo University*, 87, 1357–1361. doi: <https://doi.org/10.21608/mjcu.2019.53426>
25. Zhang, H., Lu, P., Tang, H.-L., Yan, H.-J., Jiang, W., Shi, H. et al. (2020). Valproate-Induced Epigenetic Upregulation of Hypothalamic Fto Expression Potentially Linked with Weight Gain. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 41 (6), 1257–1269. doi: <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00895-2>
26. Verhaegen, A. A., Van Gaal, L. F. (2021). *Drugs Affecting Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolic Function – Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update*. *Current Obesity Reports*, 10 (1), 1–13. doi: <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00419-5>
27. Xin, J., Yan, S., Hong, X., Zhang, H., Zha, J. (2021). Environmentally relevant concentrations of carbamazepine induced lipid metabolism disorder of Chinese rare minnow (*Gobicypris rarus*) in a gender-specific pattern. *Chemosphere*, 265, 129080. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129080>
28. Banach, M., Popławska, M., Borowicz-Reutt, K. K. (2018). Amiodarone, a multi-channel blocker, enhances anti-convulsive effect of carbamazepine in the mouse maximal electroshock model. *Epilepsy Research*, 140, 105–110. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.01.003>
29. Zhao, G.-X., Zhang, Z., Cai, W.-K., Shen, M.-L., Wang, P., He, G.-H. (2021). Associations between CYP3A4, CYP3A5 and SCN1A polymorphisms and carbamazepine metabolism in epilepsy: A meta-analysis. *Epilepsy Research*, 173, 106615. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106615>
30. Sourbron, J., Chan, H., Wammes-van der Heijden, E. A., Klarenbeek, P., Wijnen, B. F. M., de Haan, G.-J. et al. (2018). Review on the relevance of therapeutic drug monitoring of levetiracetam. *Seizure*, 62, 131–135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.004>
31. Praveen, A. N., Panchaksharimath, P., Nagaraj, K. (2020). A Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Levetiracetam as an Add-on to Carbamazepine and Phenytoin in Focal Seizures at a Tertiary Care Hospital. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 13 (1), 383–390. doi: <https://doi.org/10.13005/bpj/1898>
32. Petrenaitė, V., Öhman, I., Jantzen, F. P. T., Ekström, L. (2022). Effect of UGT1A4, UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17 and ABC1B polymorphisms on lamotrigine metabolism in Danish patients. *Epilepsy Research*, 182, 106897. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.106897>
33. Mitra-Ghosh, T., Callisto, S. P., Lamba, J. K., Remmel, R. P., Birnbaum, A. K., Barbarino, J. M. et al. (2020). PharmGKB summary: lamotrigine pathway, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenetics and Genomics*, 30 (4), 81–90. doi: <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000397>
34. Patsalos, P. N., Spencer, E. P., Berry, D. J. (2018). Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring*, 40 (5), 526–548. doi: <https://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000546>
35. Iannaccone, T., Sellitto, C., Manzo, V., Colucci, F., Giudice, V., Stefanelli, B. et al. (2021). Pharmacogenetics of Carbamazepine and Valproate: Focus on Polymorphisms of Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Pharmaceuticals*, 14 (3), 204. doi: <https://doi.org/10.3390/ph14030204>
36. Patsalos, P. N. (2013). *Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs) – Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs*. *Clinical Pharmacokinetics*, 52 (11), 927–966. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0087-0>
37. Janmohamed, M., Brodie, M. J., Kwan, P. (2020). Pharmacoresistance – Epidemiology, mechanisms, and impact on epilepsy treatment. *Neuropharmacology*, 168, 107790. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107790>
38. Akamine, Y., Uehara, H., Miura, M., Yasui-Furukori, N., Uno, T. (2015). Multiple inductive effects of carbamazepine on combined therapy with paliperidone and amlodipine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 40 (4), 480–482. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12286>
39. Elmeliegy, M., Vourvahis, M., Guo, C., Wang, D. D. (2020). Effect of P-glycoprotein (P-gp) Inducers on Exposure

of P-gp Substrates: Review of Clinical Drug–Drug Interaction Studies. *Clinical Pharmacokinetics*, 59 (6), 699–714. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00867-1>

40. Zhang, C., Kwan, P., Zuo, Z., Baum, L. (2012). The transport of antiepileptic drugs by P-glycoprotein. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (10), 930–942. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.12.003>

41. Marshall, G. F., Gonzalez-Sulser, A., Abbott, C. M. (2021). Modelling epilepsy in the mouse: challenges and solutions. *Disease Models & Mechanisms*, 14 (3). doi: <https://doi.org/10.1242/dmm.047449>

42. Prut, L., Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. *European Journal of Pharmacology*, 463 (1-3), 3–33. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01272-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01272-x)

43. Gastens, A. M., Brandt, C., Bankstahl, J. P., Löscher, W. (2008). Predictors of pharmacoresistant epilepsy: Pharmacoresistant rats differ from pharmacoresponsive rats in behavioral and cognitive abnormalities associated with experimentally induced epilepsy. *Epilepsia*, 49 (10), 1759–1776. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01659.x>

44. Sarkisov, G. T., Karapetyan, L. M., Sarkisyan, Zh. S. (2010). Individual behavioral characteristics of mice in the black-and-white camera test. *Biological Journal of Armenia*, 62 (1), 23.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.271837

THE STUDY OF THE NATURAL SUBSTANCES OBTAINED FROM THE POPLAR BUDS AND THEIR USE FOR PROTECTION AGAINST THE ACTION OF IONIZING RADIATION

p. 79–86

Anna Mechshanova*, Doctoral Student, Department of “Chemistry and Chemical Technologies”, Non-profit limited company “Manash Kozybayev North Kazakhstan University”, Magzhan Zhumabaev str., 114, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan, 150010
E-mail: Mechshanova_a@ptr.nis.edu.kz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3407-2312>

Vladilen Polyakov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of “Chemistry and Chemical Technologies”, Non-profit limited company “Manash Kozybayev North Kazakhstan University”, Magzhan Zhumabaev str., 114, Petropavlovsk, Republic of Kazakhstan, 150010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4700-7560>

Temenuzhka Radoykova, PhD, Assistant Professor, Department of Analytical Chemistry, University of Chemical Technology and Metallurgy, Kliment Ohridski Blvd., 8, Sofia, Bulgaria, 1756

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2492-7359>

Currently, natural plant extracts, which include biologically active substances, are increasingly used to produce medicines and cosmetics.

In connection with the dangers of a radioecological crisis, special attention is paid to finding ways to protect against the effects of chronic exposure to low-intensity ionizing radiation in natural

conditions. Currently, there is no ideal and safe radioprotective agent available, and we are seeing a great effort to find these agents from natural sources.

Poplar extract is possible for use as a radioprotective shield from γ -radiation. Samples of protective screens were made from poplar extract on paper and showed a significant radioprotective effect. Phenolic compounds and flavonoids are widely present in plants as a second metabolite and are considered for research depending on their benefits for human health, healing and preventing many disorders. The main biologically active properties of flavonoids include antioxidant, anti-inflammatory, antitumor, rejuvenating, antibacterial and viral, neuroprotective and radioprotective action.

The aim of this work was – the study of Flavonoids in an extract obtained from poplar buds and the possibility of their use for protection against radiation.

Materials and methods. The object of research is the vegetative organs of poplar (buds). In the process of work, experimental studies were carried out on the extraction and separation of natural compounds, identification of flavonoids, and study of the chemical composition of biologically active complexes of poplar and preparations based on them.

Research results. Data from these studies provide the identification of flavonoids by spectroscopy and quantification of flavonoids in poplar bud extract and can contribute to the optimization of radioprotection procedures. The main components found in the poplar buds dry extract are 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone – are 2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone – 2.67 %, 3,4-dihydro-2',6'-dihydroxy-4'-methoxychalcone – 2.33 %, pinobaxin – 1.91 %, chrysin – 0.76 %, pinostrobin – 0.04 %, pinocembrin – 0.61 %, tectochrysin – 0.54 % and galangin – 0.18 % of dry material. The results showed that the power of the penetrating radiation decreases with increasing the thickness of the protective screen. The power of penetrating radiation decreased from 78 % at the layer of 0.5 mm to 10 % at 3 mm layer thickness. Further increasing the thickness of the protective screen (>3 mm), doesn't affect the dose rate.

Conclusions. The composition of the poplar buds' ethanol extract was investigated. Samples of protective screens made on the basis of poplar extract on paper showed a significant radioprotective effect on low-intensity ionizing radiation

Keywords: *Populus balsamifera*, extraction, flavonoids, UV-VIS spectroscopy, radioprotectors, γ -radiation, HPLC, HPLC-MS, poplar buds, ethanol

References

1. Lozhkina, G. A., Isaeva, E. V., Riazanova, T. V. (2007). Vliianie razlichnykh faktorov na protsess ekstraktsii pochek topolia balzamicheskogo. *Khimiia rastitelnogo syria*, 2, 51–54.

2. Castro, S. L. (2006). Propolis: Biological and Pharmacological Activities. Therapeutic Uses of This Bee-product. *Annual Review of Biomedical Sciences*, 3, 49–83. doi: <https://doi.org/10.5016/1806-8774.2001v3p49>

3. Takibayeva, A. T., Amirchan, A. A., Kalkenova, A. T., Kulakov, I. V. (2021). Flavonoids of populus balsamifera plants and their biological activity. *News. Series chemistry and technology*, 1 (445), 147–150. doi: <https://doi.org/10.32014/2021.2518-1491.19>

4. El-Enshasy, H. A. (2007). Filamentous Fungal Cultures – Process Characteristics, Products, and Applications. *Bioprocessing*

for Value-Added Products from Renewable Resources, 225–261. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-044452114-9/50010-4>

5. Meletiadiis, J., Meis, J. F. G. M., Mouton, J. W., Verweij, P. E. (2001). Analysis of Growth Characteristics of Filamentous Fungi in Different Nutrient Media. *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (2), 478–484. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.39.2.478-484.2001>

6. Isaeva, E. V., Lozhkina, G. A., Litovka, Yu. A., Ryazanova, T. V. (2008). Biologicheskaya aktivnost ekstraktov i efirnykh masel pochek topolia balzamicheskogo Krasnoarskogo kraia. *Khimiia rastitelnogo syria*, 1, 67–72.

7. Stanciauskaite, M., Marksa, M., Liaudanskas, M., Ivanauskas, L., Ivaskiene, M., Ramanauskienė, K. (2021). Extracts of Poplar Buds (*Populus balsamifera* L., *Populus nigra* L.) and Lithuanian Propolis: Comparison of Their Composition and Biological Activities. *Plants*, 10 (5), 828. doi: <https://doi.org/10.3390/plants10050828>

8. Bhekti Rahimah, S., Firmansyah, A., Maharani, W., Andriane, Y., Santosa, D., Romadhona, N. (2021). Active compound test: ethanolic extract of White Oyster Mushroom (*Pleurotus ostreatus*) Using HPLC and LC-MS. *F1000Research*, 10, 1233. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.73693.1>

9. Bruneton, J.; Bone, K., Mills, S. (2012). Principles of herbal pharmacology. *Principles and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. Churchill Livingstone, Elsevier, 45–82.

10. Nenkova, S., Radoykova, T., Stanulov, K. (2011). Preparation and antioxidant properties of biomass low molecular phenolic compounds. *Journal of the University of Chemical Technology & Metallurgy*, 46 (2), 109–120.

11. Devappa, R. K., Rakshit, S. K., Dekker, R. F. H. (2015). Forest biorefinery: Potential of poplar phytochemicals as value-added co-products. *Biotechnology Advances*, 33 (6), 681–716. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.012>

12. Martos, I., Cossentini, M., Ferreres, F., Tomás-Barberán, F. A. (1997). Flavonoid Composition of Tunisian Honeys and Propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 45 (8), 2824–2829. doi: <https://doi.org/10.1021/jf9609284>

13. Tyśkiewicz, K., Konkol, M., Kowalski, R., Rój, E., Warmiński, K., Krzyżaniak, M., Gil, Ł., Stolarski, M. J. (2019). Characterization of bioactive compounds in the biomass of black locust, poplar and willow. *Trees*, 33 (5), 1235–1263. doi: <https://doi.org/10.1007/s00468-019-01837-2>

14. Altynbekova, A. K., Altynbekov, K. D., Zholdybaev, S. S. (2016). *Primenenie fitopreparata «Topolin s ekstraktom romashki» v kompleksnom lechenii boleznei parodonta. Farmatsevticheskii biulleten*, 3-4, 93–101.

15. Citrin, D., Cotrim, A. P., Hyodo, F., Baum, B. J., Krishna, M. C., Mitchell, J. B. (2010). Radioprotectors and Mitigators of Radiation-Induced Normal Tissue Injury. *The Oncologist*, 15 (4), 360–371. doi: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-s104>

16. Satyamitra, M., Mantena, S., Nair, C. K. K., Chandna, S., Dwarakanath, B. S. (2014). The Antioxidant Flavonoids, Orientin and Vicenin Enhance Repair of Radiation-Induced Damage. *Scholarena Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1 (1). doi: <https://doi.org/10.18875/2375-2262.1.105>

17. Hoensch, H. P., Oertel, R. (2015). The value of flavonoids for the human nutrition: Short review and perspectives. *Clinical Nutrition Experimental*, 3, 8–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2015.09.001>

18. Sarbu, L. G., Bahrin, L. G., Babii, C., Stefan, M., Birsă, M. L. (2019). Synthetic flavonoids with antimicrobial activity: a review. *Journal of Applied Microbiology*, 127 (5), 1282–1290. doi: <https://doi.org/10.1111/jam.14271>

19. Ping, X., Junqing, J., Junfeng, J., Enjin, J. (2011). Radioprotective effects of troxerutin against gamma irradiation in V79 cells and mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 12 (10), 2593–2596.

20. Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & Therapeutics*, 96 (2-3), 67–202. doi: [https://doi.org/10.1016/s0163-7258\(02\)00298-x](https://doi.org/10.1016/s0163-7258(02)00298-x)

21. Kuzmanova, V. S., Denev, P., Krachanova, M., Surleva, A., Belcheva, A. (2014). Composition and antioxidant activity of aronia melanocarpa fruit juice. *Varna Medical Forum*, 3, 1

22. Lesovaya, J. S., Pisarev D. I., Novikov, O. O., Romanova, T. A. (2010). Development of a method for determining the determination of flavonoids in the herb of the common mantle *Alchemilla vulgaris* Lsl. *Actual Problems of Medicine*, 12 (22 (93)), 145–149.

23. Raudsepp, P. (2021). Polyphenolic composition of rhubarb (*Rheum rhaponticum* L.) and blackcurrant (*Ribes nigrum* L.), antibacterial and free radical scavenging properties of these plants in comparison with some other food plants. Available at: <https://dspace.emu.ee/xmlui/handle/10492/7064>

24. Polyakov, V. V. (1999). *Maslo topolia balzamicheskogo (Populus balsamifera) i proizvodnye miritcetina, obladaiushchie biologicheskoi aktivnostiu*. Karaganda.

25. Smagunova, A. N., Karpukova, O. M. (2008). *Methods of mathematical statistics in analytical chemistry*. Irkutsk: Irkutsk. gos. univ.

26. Markham, K. R. (1982). *Techniques of flavonoid identification*. London: Academic press.

27. Markham, Ken. R., Mabry, Tom. J. (1975). Ultraviolet-Visible and Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Flavonoids. *The Flavonoids*, 45–77. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2909-9_2

28. Okińczyc, P., Widelski, J., Szperlik, J., Żuk, M., Mroczek, T., Skalicka-Woźniak, K. et al. (2021). Impact of Plant Origin on Eurasian Propolis on Phenolic Profile and Classical Antioxidant Activity. *Biomolecules*, 11 (1), 68. doi: <https://doi.org/10.3390/biom11010068>

29. Isaeva, E. V., Lozhkina, G. A., Ryazanova, T. V. (2009). *Issledovanie spirtovogo ekstrakta pochek topolia balzamicheskogo. Khimiia rastitelnogo syria*, 1, 83–88.

30. Braslavskii, V. B., Kurkin, V. A., Bakulin, V. T. (1993). *Sravnitelnoe khimicheskoe issledovanie nekotorykh vidov i gibridnykh form Populus L., kultiviruemykh v Sibiri. Rastitelnye resursy*, 29 (4), 77–81.

31. Kurkin, V. A., Braslavskii, V. B., Zapesochnaia, G. G. (1993). *Issledovanie khimicheskogo sostava pochek Populus balsamifera L. metodom VEZhKh. Rastitelnye resursy*, 29 (3), 85–90.

32. Adekenov, S. M., Baysarov, G. M., Khabarov, I. A., Polyakov, V. V. (2020). Flavonoids of populus balsamifera l. buds and methods for their isolation. *Chemistry of Plant Raw Material*, 2, 181–188. doi: <https://doi.org/10.14258/jcpr.2020027602>

33. Shimoi, K., Masuda, S., Shen, B., Furugori, M., Kinae, N. (1996). Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice. *Mutation Research/Fundamental and Molec-*

ular Mechanisms of Mutagenesis, 350 (1), 153–161. doi: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(95\)00116-6](https://doi.org/10.1016/0027-5107(95)00116-6)

34. Yahyapour, R., Shabeeb, D., Cheki, M., Musa, A. E., Farhood, B., Rezaeyan, A. et al. (2018). Radiation Protection and Mitigation by Natural Antioxidants and Flavonoids: Implications to Radiotherapy and Radiation Disasters. *Current Molecular Pharmacology*, 11 (4), 285–304. doi: <https://doi.org/10.2174/1874467211666180619125653>

35. Barquintero, J. F., Almonacid, M., Montoro, A., Sebastià, N., Verdu, G., Sahuquillo, V. et al. (2011). Concentration-dependent protection by ethanol extract of propolis against γ -ray-induced chromosome damage in human blood lymphocytes. Evidence-based complementary and alternative medicine, 2011. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/174853>

36. Braslavsky, V. B., Kurkin, V. A. (2011). Study of the electronic spectra of poplar and propolis flavonoids. *Medical Almanac*, 2, 140–144.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283490

ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL SUPPLY OF BREAST CANCER PATIENTS

p. 87–94

Kostyantyn Kosyachenko, Doctor of Pharmacy Sciences, Professor, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

Yaroslava Rafalska, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

E-mail: yaroslava.gavrylyuk@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1047-3114>

The aim: to conduct a clinical and economic analysis of the state of pharmaceutical support for patients with breast cancer in women.

Materials and methods. During the research, data from the National List of Essential Medicines, the 14th State Formulary of Medicines, the Ukrainian clinical protocol, the clinical protocols of Great Britain and the United States of America for the treatment of breast cancer, and a depersonalized database of drug prescriptions were used. The research used such methods as clinical-economic, organizational-economic, mathematical-statistical, graphic, grouping and generalization.

Research results. It was established that 46 schemes of schemes for the treatment of breast cancer are presented in Ukrainian and international clinical protocols (Great Britain, USA). In all three protocols, there were 5 regimens for the treatment of breast cancer, such as CMF (Cyclophosphamide, Methotrexat, Fluorouracil), AC (Doxorubicin, Cyclophosphamide), DC (Docetaxel, Cyclophosphamide), TC (Trastuzumab, Capecitabin), EC (Epirubicin, Cyclophosphamide).

Analysis of the pharmaceutical component in the protocols for individual drugs showed that they included 23 drugs according to the INN, which belong to the group of antineoplastic drugs. The Ukrainian clinical protocol includes 17 drugs, the British protocol – 14 drugs, and the American one – 15 drugs. The frequency

analysis of antineoplastic drugs included in the Ukrainian clinical protocol revealed the TOP-3 in terms of drug prescription frequency: L01A A01 Cyclophosphamide ($K_i=0.037$), L01C D02 Docetaxel ($K_i=0.029$), L01D B01 Doxorubicin ($K_i=0.026$). The largest number of prescribed drugs are vital drugs – 61.96 %, the smallest share – essential drugs – 2.17 %, and the share of non-essential drugs is 35.87 %. The ABC analysis made it possible to determine the group of the most expensive drugs in the treatment of breast cancer – these are antineoplastic and immunomodulating agents. The total expenses for this group amounted to UAH 772,459.96, which according to the US dollar exchange rate of the National Bank of Ukraine at the end of August 2022 was USD 21,122.77. According to the analysis of the matrix of the integrated ABC-VEN-frequency analysis, it was established that the largest number of prescriptions belonged to the group of less expensive and vital drugs (B/V) – 7 drugs (48.73 % of the total amount. At the same time, the largest amount of expenses is observed in for the A/V group – UAH 772,459.96 (52.83 % of all costs directed to the pharmaceutical support of patients). The results of the structural analysis of the group of the most expensive drugs showed that the highest costs were characteristic of L01CD02 Docetaxel (UAH 1166,531.31; 39.81 % of the total cost in the group), and the lowest – for L01DB01 Doxorubicin – UAH 63,694.14 (5.46 %, respectively).

Conclusions. According to the results of the conducted research, it was established that the largest costs fall on the group of essential drugs (1047735.07 UAH, 71.65 % of all costs). This determines the need for further pharmacoeconomic calculations of breast cancer treatment to optimize the costs of antineoplastic drugs

Keywords: breast cancer, clinical and economic analysis, frequency analysis, ABC analysis, VEN analysis, pharmaceutical support, drug

References

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/804-ukraine-fact-sheets.pdf>
3. Arnold, M., Morgan, E., Rumgay, H., Mafra, A., Singh, D., Laversanne, M. et al. (2022). Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *The Breast*, 66, 15–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010>
4. Semin, J. N., Palm, D., Smith, L. M., Ruttle, S. (2020). Understanding breast cancer survivors' financial burden and distress after financial assistance. *Supportive Care in Cancer*, 28 (9), 4241–4248. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-019-05271-5>
5. Greenup, R. A., Rushing, C., Fish, L., Campbell, B. M., Tolnitch, L., Hyslop, T. et al. (2019). Financial Costs and Burden Related to Decisions for Breast Cancer Surgery. *Journal of Oncology Practice*, 15 (8), e666–e676. doi: <https://doi.org/10.1200/jop.18.00796>
6. Cancer Ukraine 2020 country profile. World Health Organization. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/country-profiles/cancer/ukr-2020.pdf?sfvrsn=5d341f5f_2&download=true
7. European Region profile. World Health Organization. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/cancer-profiles-2020/euro-cancer-profile-2020.pdf?sfvrsn=6fbc00e_3

8. Pikhotska, O., Khomiakova, I. (2021). Financing of the healthcare system in the context of its reformation. *Derzhavne upravlinnya: udoskonalennya ta rozvytok*, 12. doi: <https://doi.org/10.32702/2307-2156-2021.12.33>
9. Krynychko, L., Motailo, O. (2021). New approaches to financing the health care system. *Public Administration Aspects*, 9 (2), 86–100. doi: <https://doi.org/10.15421/152122>
10. Deiaki pytannia realizatsii prohramy derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia u 2022 rosi (2021). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 1440*. 29.12.2021. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1440-2021-%D0%BF#Text>
11. Vymohy do «Prohramy medychnykh harantii – 2023». Available at: <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2023/vimogi-pmg-2023>
12. Pro dohovory pro medychne obsluhovuvannia naselennia za prohramoiu medychnykh harantii (2018). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 410*. 25.04.2018. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/410-2018-%D0%BF#Text>
13. Deiaki pytannia derzhavnoho rehulivannia tsin na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia (2009). *Postanova KМУ No. 333*. 25.03.2009. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>
14. Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry raku molochnoi zalozy (2015). *Nakaz MOZ Ukrainy No. 396*. 30.06.2015. Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2015_396_ykpm_d_rmz.pdf
15. Pro zatverdzhennia chotyrnadtsiatoho vypusku Derzhavnogo formulira likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti (2022). *Nakaz MOZ Ukrainy No. 1011*. 13.06.2022. Available at: https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/документи/dn_1011_13.06.2022_dod.pdf
16. *Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer*. Available at: <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>
17. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer (2023)*. NCCN Evidence Blocks™. Version 4. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
18. Zaliska, O. M., Stasiv, Kh.-O. J. (2019). Scientific methodology and practical use of managed entry agreements for innovative medicines in system of health technology assessment in Ukraine. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 4, 32–40. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.19.04>
19. Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M., Kosiachenko, K. L., Babenko, M. M. (2023). Problems of forming a professional environment in the health technology assessment system in Ukraine. *Health & Education*, 2, 28–36. doi: <https://doi.org/10.32782/health-2023.2.5>
20. Fang, J.-Q. (Ed.) (2017). *Handbook of Medical Statistics*. Sun Yat-Sen University, 852.
21. Harding, J. J., Piha-Paul, S. A., Shah, R. H., Murphy, J. J., Cleary, J. M., Shapiro, G. I. et al. (2023). Antitumour activity of neratinib in patients with HER2-mutant advanced biliary tract cancers. *Nature Communications*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36399-y>
22. Senkus, E., Delaloge, S., Domchek, S. M., Conte, P., Im, S., Xu, B. et al. (2023). Olaparib efficacy in patients with germline BRCA mutated, HER2 negative metastatic breast cancer: Subgroup analyses from the phase III OlympiAD trial. *International Journal of Cancer*, 153 (4), 803–814. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.34525>
23. Smyth, L. M., Tamura, K., Oliveira, M., Ciruelos, E. M., Mayer, I. A., Sablin, M.-P. et al. (2020). Capivasertib, an AKT Kinase Inhibitor, as Monotherapy or in Combination with Fulvestrant in Patients with AKT1E17K-Mutant, ER-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 26 (15), 3947–3957. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-19-3953>
24. Saesen, R., Lacombe, D., Huys, I. (2021). Design, organisation and impact of treatment optimisation studies in breast, lung and colorectal cancer: The experience of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer. *European Journal of Cancer*, 151, 221–232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.012>
25. Pokaznyk serednoi zarobitnoi platy za 2022 rik v Ukraini (2023). Available at: <https://www.pfu.gov.ua/2152284-pokaznyk-serednoyi-zarobitnoyi-platy-za-2022-rik/>
26. Visscher, B. B., Vervloet, M., te Paske, R., van Dijk, L., Heerdink, E. R., Rademakers, J. (2021). Implementation of an animated medication information tool in community pharmacies, with a special focus on patients with limited health literacy. *International Journal of Pharmacy Practice*, 29 (6), 566–572. doi: <https://doi.org/10.1093/ijpp/riab038>
27. Solà-Morales, O., Volmer, T., Mantovani, L. (2019). Perspectives to mitigate payer uncertainty in health technology assessment of novel oncology drugs. *Journal of Market Access & Health Policy*, 7 (1), 1562861. doi: <https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1562861>
28. Jönsson, B., Hampson, G., Michaels, J., Towse, A., von der Schulenburg, J.-M. G., Wong, O. (2018). Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *The European Journal of Health Economics*, 20 (3), 427–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s10198-018-1007-x>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.279283

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВІЛЬНЕННЯ *IN VITRO* ДЕКСПАНТЕНОЛУ ІЗ РОЗЧИНІВ І М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (с. 4–15)

О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. О. Зінченко, М. О. Ляпунов

Мета. Визначити фактори, що впливають на вивільнення *in vitro* декспантенолу (DP) з розчинів та м'яких лікарських засобів. **Матеріали та методи.** Досліджували дисперсні системи, що містять 5.0 % DP: розчини, що є ньютонівськими рідинами, та м'які лікарські засоби (креми, гелі і мазь) з ньютонівськими типами плинності. Реологічні дослідження проводили методом ротаційної віскозиметрії. Випробування з вивільнення *in vitro* проводили з використанням вертикальних дифузійних камер. Вміст DP в діалізаті визначали методом рідинної хроматографії.

Результати. Показано, що найбільші значення параметрів вивільнення DP характерні для водного розчину; вони знижуються у присутності пропіленгліколю (PG), макроголу 400 (M400) та полоксамеру 338 (P338), але залишаються на досить високому рівні. Включення до складу ньютонівської рідини катіонної ПАР та цетостеарилового спирту (CSA) (0.5 : 4.5 % м/м) призводить до утворення дисперсних систем з пластичним типом плинності та до суттєвого уповільнення вивільнення DP. У разі крему, що містить неіонну ПАР і CSA, параметри вивільнення DP також знаходяться на низькому рівні. Мінімальним є вивільнення DP з мазі на основі емульсії в/м. Порівняно з водним розчином швидкість вивільнення DP з гелю на основі карбомеру зменшується в 2,8 разів; при додаванні 20 % суміші PG і M400 (10 : 10 % м/м) до складу такого гелю швидкість вивільнення DP зменшується ще в 1.5 рази. Найбільш швидко та повно DP вивільняється з дисперсної системи на основі P338, що при температурі 32 °C перетворюється з ньютонівської рідини на гель.

Висновки. Вивільнення DP в досліді *in vitro* залежить від типу основи; швидке і повне вивільнення DP характерне для його водного розчину, а мінімальне – для мазі на гідрофобній основі. Використання CSA у комбінації з ПАР або карбомеру для створення основ для м'яких лікарських засобів з пластичним типом течії є значущим фактором, що суттєво уповільнює вивільнення з них DP. Найбільші значення параметрів вивільнення DP спостерігались у разі гелю на основі P338

Ключові слова: декспантенол (DP), рідина, гель, крем, тест на вивільнення *in vitro* (IVRT)

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.281222

ОЦІНКА ДОСТУПНОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З РОЗЛАДАМИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ ОПИТУВАННЯ ЛІКАРІВ ТА ФАРМАЦЕВТІВ В УКРАЇНІ (с. 16–22)

А. С. Немченко, А. В. Ляденко, О.А. Немченко, С. О. Лебедь

Мета: проаналізувати результати анкетного опитування лікарів вторинної ланки та фармацевтів аптек, учасників урядової програми «Доступні ліки» (далі Програма) щодо оцінки доступності лікарських засобів для пацієнтів з розладами психіки та поведінки.

Матеріали та методи: в процесі дослідження були використані нормативно-правові акти, протоколи лікування пацієнтів з розладами психіки та поведінки, результати анкетного опитування лікарів та фармацевтів – учасників Програми, наукові публікації, що стосуються питання анкетування лікарів та фармацевтів за темами генеричної заміни ЛЗ та співплати пацієнтів. Дослідження проводилося з використанням методів анкетного опитування, систематизації та узагальнення даних.

Результати дослідження: В анкетному опитуванні прийняли участь 134 лікарів та 336 фармацевтів з 22 регіонів України. За результатами опитування було встановлено, що лікарі 11 спеціальностей призначають лікарські засоби (ЛЗ) для лікування пацієнтів з розладами психіки та поведінки, зокрема з депресивними розладами. Більша частина пацієнтів саме з цим захворюванням, звертається до лікаря вторинної ланки, без відвідування лікаря первинної ланки, що негативно впливає на доступність лікарських засобів для пацієнтів, а також достовірність статистичних показників поширеності та захворюваності пацієнтів з депресивними розладами.

Основною проблемою, що впливає на доступність ліків для пацієнтів з депресивними розладами є відсутність ЛЗ в Програмі за наявності відповідного МНН в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Депресія», що змушує пацієнтів купувати препарати за власний кошт і як результат це призводить до зниження доступності ліків для незахищених верств населення за умов війни в Україні.

Що стосується питання генеричної заміни ЛЗ за результатами анкетного опитування: 72,4 % лікарів, вважають, що таку заміну може проводити виключно лікар-спеціаліст, тоді як 67,9 % фармацевтів підтвердили, що вони проводять генеричну заміну призначених препаратів у разі їх відсутності в аптеці. Необхідність нормативно-правового врегулювання питання генеричної заміни ЛЗ з метою підвищення їх доступу та доступності для пацієнтів підтримують 76,1 % лікарів та 80,6 % фармацевтів. Бажання пацієнтів отримати ЛЗ безоплатно за Програмою підтвердили 74,4 % опитаних фармацевтів.

Висновки: Результати проведеного анкетного опитування лікарів та фармацевтів показали важливість нормативного врегулювання питань щодо лікарських призначень за МНН, генеричної заміни ЛЗ та співплати пацієнта, так як всі

перераховані механізми мають вплив на підвищення доступності ЛЗ для пацієнтів з розладами психіки та поведінки. Отримані результати також свідчать про необхідність в подальшому проводити анкетне опитування для оцінки роботи Програми та змін, які впливають на роботу всіх учасників проекту

Ключові слова: доступність лікарських засобів, урядові програми, реімбурсація, анкетне опитування фармацевтів та лікарів, розлади психіки та поведінки

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.281833

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ В УКРАЇНІ, ЕСТОНІЇ ТА НОРВЕГІЇ (с. 23–30)

О. В. Ткачова, Л. В. Яковлєва, О. О. Герасимова, Я. О. Бутко, Л. В. Коваленко

Через сучасні умови життя з кожним роком зростає кількість хворих, які знаходяться у стані хронічної депресії. Одними із затребуваних препаратів є антидепресанти (АД). В останні роки попит на АД підвищився у багатьох країнах світу. Актуальним є аналіз тенденцій рівня та структури споживання АД в Україні порівняно з іншими країнами.

Мета. Метою дослідження було вивчення асортименту АД в Україні за 2020-2021 роки, а також аналіз обсягів і структури споживання АД порівняно з аналогічними даними по Естонії та Норвегії.

Матеріали і методи. Для проведення досліджень були використані маркетинговий аналіз асортименту препаратів на ринку та АТС/DDD-методологія для дослідження обсягів споживання препаратів. Аналіз асортименту та обсягів споживання АД проводили за даними Державного реєстру лікарських засобів України та аналітичної компанії «Proxima Research»/«Моріон». Розрахунки обсягів споживання було зроблено за АТС/DDD-методологією у показниках DDDs per 1000 inhabitants per day (DID). Отримані результати рівня та структури споживання АД порівнювали з аналогічними даними на офіційних ресурсах Державних представництв лікарських засобів Естонії та Норвегії.

Результати. Отримані результати показали, що АД в Україні протягом 2020-2021 рр. були представлені 19 МНН, здебільшого препаратами іноземних виробників. На фармацевтичному ринку переважали препарати селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС). Встановлено, що обсяги споживання АД серед населення Естонії перевищували показники в Україні у 12,2-13,6 разів, а в Норвегії у 18,2-21,6 разів. Лідером за обсягами споживання у трьох досліджуваних країнах був представник групи СІЗЗС есциталопрам, але його споживання в Естонії та Норвегії, було вище, ніж в Україні, відповідно, у 7,7-9,4 раз та у 16,8-21,3 рази.

Висновки. Значна різниця у споживанні АД може свідчити про те, що в Естонії та Норвегії більша кількість хворих на хронічну депресію, ніж в Україні звертається за медичною допомогою та отримує фармакотерапію

Ключові слова: депресія, антидепресивні засоби, фармацевтичний ринок, АТС/DDD-методологія, обсяги споживання, есциталопрам, порівняння обсягів споживання, Україна, Норвегія, Естонія

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.282367

МОДЕЛЮВАННЯ СКЛАДУ ЕМУЛЬСІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ, СТАБІЛІЗОВАНИХ БІОКОМПЛЕКСОМ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН НА ОСНОВІ РАМНОЛІПІДІВ PSEUDOMONAS SP. PS-17 (с. 31–38)

І. Р. Пелєх-Бондарук, І. Ю. Рев'яцький, С. Б. Білоус

Мета. Дослідження біокомплексу поверхнево-активних речовин на основі рамноліпідів *Pseudomonas sp. PS-17* (біокомплексу PS) як емульгатора та співемульгатора шляхом використання методу моделювання складу емульсії для застосування у дерматології.

Матеріали і методи. Біокомплекс PS - біогенний поверхнево-активний комплекс, синтезований бактеріями роду *Pseudomonas*, що являє собою в'язку масу до складу якої входять рамноліпіди, які становлять до 80% біокомплексу, а також альгінат та вода. Використано розроблені у програмі MO Excel методи комп'ютерного моделювання напівавтоматизованого підбору складу олійної фази та емульгаторів для лікарських або косметичних емульсійних засобів. У процесах моделювання біокомплекс PS досліджено як самостійний емульгатор у емульсіях типу м/в, а також як співемульгатор даного типу емульсії у поєднанні з емульгаторами II роду.

Результати. Обґрунтування концентрації емульгаторів у складі емульсійних лікарських та косметичних засобів, переважно, проводиться на основі проведення експериментальних досліджень, тому вимагає тривалого часу та є дороговартісним. Для зменшення кількості технологічних експериментів при розробці емульсійних засобів стабілізованих біокомплексом PS розроблено та використано метод комп'ютерного моделювання складу емульсії у програмі MO Excel, який базується на застосуванні системи гідрофільно-ліпофільного балансу. Наведено два приклади вирішення конкретних завдань з вибору комплексного емульгатора та складу компонентів олійної фази емульсійного засобу.

Висновки. Використання напівавтоматизованої системи комп'ютерного моделювання забезпечує аргументований вибір

складу олійної фази емульсії при використанні біокомплексу PS як самостійного емульгатора або вибір співвідношення між біокомплексом PS та емульгатором II роду при використанні комплексного емульгатора та дозволяє раціонально провести експериментальні дослідження

Ключові слова: емульсії, емульгатори, рамноліпіди *Pseudomonas* sp. PS-17, лікарські засоби, косметичні засоби, гідрофільно-ліпофільний баланс

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.282687

СОЦІАЛЬНО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ СТАВЛЕННЯ БАТЬКІВ ДО ВАКЦИНАЦІЇ ДІТЕЙ (с. 39–49)

І. Л. Чухрай, О. Р. Левицька, П. В. Олійник, І. В. Гадяк, Г. І. Білушак

Мета. Вивчення ставлення батьків з медичною і фармацевтичною та іншою освітими до вакцинації своїх дітей з погляду соціальної фармації.

Матеріали і методи. Анонімне інтернет-опитування 1566 респондентів (з яких 302 – батьки з медичною і фармацевтичною освітою) на онлайн сервісі Google Form у мобільному додатку «Вайбер» та в соціальній мережі «Фейсбук», яке проведено з 16.09.2021р. по 6.11.2021 р.

Використано методи аналізу, синтезу та узагальнення.

Результати. Встановлено високий ступінь прихильності опитаних до вакцинації (майже 9 з 10 батьків). 26,1 % респондентів мотивують відмову неналежною якістю вакцин, 25,7 % вважають вакцинацію недоцільною; 24,3 % не проводять профілактичні щеплення дітям через незадовільний стан їх здоров'я; 20,4 % – через можливі побічні реакції. 67,1 % батьків цікавляться складом вакцин, 95,6 % знають симптоми та ускладнення хвороб, від яких проводять щеплення, а 96,6 % – побічні реакції після вакцинації, хоча 74,5 % хочуть отримати більше інформації про можливі ускладнення. При цьому прихильників вакцинації серед респондентів з медичною і фармацевтичною освітою децю менше, ніж серед респондентів без такої освіти, хоча ця різниця не є статистично значущою. Проте, залежно від наявності тієї чи іншої освіти у респондентів спостерігалися значні (понад 10 %) відмінності стосовно зацікавленості у складі вакцин, прихильності до вакцинації від COVID-19 своїх дітей, старших за 12 років та відкриття пунктів вакцинації в аптеках.

Висновки. З'ясовано, що для підвищення рівня обізнаності медичних і фармацевтичних фахівців щодо вакцинації варто оптимізувати освітні професійні програми та навчальні плани їх підготовки. Показано, що підвищення рівня їх знань дозволить збільшити прихильність батьків з іншою освітою до щеплень дітей. Підтверджено необхідність розширення професійної ролі фармацевтів шляхом долучення їх до проведення щеплень

Ключові слова: медичні і фармацевтичні фахівці, фахівці інших спеціальностей, батьки, діти, вакцинація, освітня професійна програма, навчальний план, аптека

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283270

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ НОВОГО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОГО МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ГАБАПЕНТИНУ В КАПСУЛАХ (с. 50–57)

К. П. Медведєва, С. О. Васюк, О. О. Портна

В Україні налічується близько 100 тисяч людей з епілепсією. Габапентин є ефективним протиепілептичним засобом для перорального застосування, представлений в капсулах різного дозування від різних виробників. Тому актуальною задачею фармацевтичного аналізу сьогодення є розробка високоточних, достовірних, доступних та швидких методів кількісного визначення.

Метою роботи є розробка спектрофотометричної методики визначення габапентину в капсулах на основі реакції з діазоєм червоним 2Ж відповідно до вимог ДФУ.

Матеріали та методи. Як реактив та розчинник використовували діазоль червоний 2Ж кваліфікації «чда», ацетон кваліфікації «чда», воду очищену.

Аналітичне обладнання: спектрофотометри Specord 200 та Specord 250 Plus, ваги електронні АВТ-120-5DM та Radwag ХА 210.4У, ультразвукові бані Elmasonic E 60H та Sonorex Digitec DT100H, мірний посуд класу А.

Результати. Розроблена проста, точна та екологічно чиста методика кількісного визначення габапентину в капсулах. Метод ґрунтується на реакції взаємодії між діазоєм червоним 2Ж та габапентином з утворенням забарвленого продукту з максимумом світлопоглинання при 390 нм. Фактори, що впливають на розвиток та стабільність кольору, були оптимізовані та включені в процедуру визначення. Регресійний аналіз методу демонструє гідну кореляцію (не менше ніж 0.999) в межах концентрацій 2.10 – 3.64 мг/100 мл. Межі виявлення та кількісного визначення становлять 2.25 % та 6.19 % відповідно. Внутрішньо- та міжлабораторна прецизійність демонструє відсутність впливу добавок на результати досліджень та підтверджує відтворюваність методики в обраному діапазоні концентрацій.

Прогноз повної невизначеності результатів розробленого методу пораховано та відображено для оцінки коректності відтворення методу.

Висновки. Доведено, що розроблена методика відповідає вимогам ДФУ та дозволяє коректно проводити контроль якості лікарських засобів

Ключові слова: спектрофотометрія, габапентин, діазоль червоний 2Ж, валідаційні характеристики, Державна Фармакопея України

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283293

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕЖ РОЗЧИННОСТІ МАЛО РОЗЧИННИХ У ВОДІ РЕЧОВИН НА ПРИКЛАДІ КВЕРЦЕТИНУ (с. 58–66)

Н. В. Ханіна, В. А. Георгіянец, В. А. Ханін

Мета. Враховуючи важливість цієї фізико-хімічної характеристики як визначального фактору при дослідженні біоеквівалентності та біодоступності, існує потреба в розробці методу кількісного визначення меж розчинності кверцетину.

Матеріали та методи. Концентрацію кверцетину в отриманих зразках визначали хроматографічним методом із застосуванням зовнішнього стандарту. В якості стандарту використовували фармакопейний стандарт – СЗ ДФУ. Для вимірювань використовували рідинний хроматограф Agilent 1290 з мас-спектрометричним детектором Agilent 6530 TOF, колонку 50×4,6 мм, заповнену сорбентом з прищепленою фазою октилсилікагелю, розмір частинок – 1,7 μм.

Результати. Встановлено меж розчинності кверцетину, як малорозчинної речовини із задалегідь заданою точністю. На основі отриманих даних досліджено кінетику розчинення кверцетину. У процесі ідентифікації та кількісного визначення використовувався метод ВЕРХ у поєднанні з мас-спектрометричним детектором QTOF. Для зменшення похибки визначення точки, яка відповідатиме межі розчинності кверцетину у воді, отриману експериментальну залежність апроксимували поліноміальною залежністю, для якої шляхом розв'язання системи рівнянь у програмі Microsoft Excel знайдено значення концентрації, що відповідають точки перегину досліджуваних залежностей.

Висновки. В результаті проведених досліджень розроблено новий підхід до кількісного визначення меж розчинності важко або практично нерозчинних речовин у водних середовищах з нейтральним значенням рН. Встановлено точне значення меж розчинності досліджуваного зразка кверцетину, яке становило 3.02 мкг/мл. Досліджено кінетику вивільнення кверцетину у водних розчинах

Ключові слова: кверцетин; ідентифікація; кількісне визначення; ВЕРХ; розробка методу; біоеквівалентність; біоєвейвер; мас-спектрометрія; розчинність; випробування на розчинення

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.265308

ОСОБЛИВОСТІ ДІЇ ПРОТІЕПІЛЕПТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА СУДОМИ У МИШЕЙ З КОРНЕАЛЬНИМ КІНДЛІНГОМ НА ТЛІ НИЗЬКОДОЗОВОЇ ПРЕМЕДИКАЦІЇ КАРБАМАЗЕПІНОМ ТА СУЛЬТІАМОМ (с. 67–78)

Ю. О. Бойко, Є. О. Танцюра, І. А. Бойко, Л. Н. Танцюра

Мета. Метою дослідження була оцінка ефективності протиепілептичних препаратів (ПЕП) з різним механізмом дії на тлі попереднього застосування низьких доз карбамазепіну та сультіаму на моделі корнеального кіндлінгу в мишей.

Матеріали та методи. Використовували модель корнеального кіндлінгу у мишей. Відтворення судомної моделі здійснювали в умовах паралельного передчасного введення карбамазепіну та сультіаму за 30 хвилин до електростимуляції. Протисудомну активність ПЕП (сультіаму, леветірацетаму, карбамазепіну, вальпроату, ламотриджину та ретігабіну) досліджували в умовах після формування стійкого синдрому генералізованої судомної активності.

Результати та обговорення. Застосування препаратів карбамазепіну та сультіаму модулює активність ферментів системи цитохрому P450. Карбамазепін у дозі 7 та 12 мг/кг не виявляв значної протисудомної активності (інтенсивність судом – 4,42±0,25 бала; 4,44±0,32 бала) після його попереднього хронічного введення, в той же час такі ж дози карбамазепіну виявляли помітний протисудомний ефект у контрольній групі тварин (3,52±0,26 бала; 3,2±0,6 бала відповідно). Протисудомна активність ламотриджину змінювалася, як за умови попереднього тривалого прийому індуктора (карбамазепіну), так і інгібітора (сультіаму) системи цитохрому P450.

Висновки. Зміни фармакологічних ефектів ПЕП, що спостерігаються на фоні хронічного введення карбамазепіну та сультіаму, з нашої точки зору, можуть бути обумовлені як модуляцією системи цитохромів P450, так і інших груп ферментів, що беруть участь у метаболізмі ПЕП

Ключові слова: протиепілептичні препарати, цитохром P450, корнеальний кіндлінг, фармакорезистентна епілепсія, карбамазепін, сультіам

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.271837

ВИВЧЕННЯ ПРИРОДНИХ РЕЧОВИН, ОТРИМАНИХ З БРУНЬОК ТОПОЛІ, ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ДЛЯ ЗАХИСТУ ВІД ДІЇ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ (с. 79–86)

Anna Mechshanova, Vladilen Polyakov, Temenuzhka Radoykova

В даний час для виробництва лікарських і косметичних засобів все частіше використовуються натуральні рослинні екстракти, до складу яких входять біологічно активні речовини.

У зв'язку з небезпекою радіоекологічної кризи особлива увага приділяється пошуку шляхів захисту від наслідків хронічного впливу низькоінтенсивного іонізуючого випромінювання в природних умовах. В даний час не існує ідеального та безпечного радіозахисного засобу, і ми бачимо, що вчені всього світу докладають великі зусилля, щоб знайти ці засоби з природних джерел.

Екстракт тополі можливий для використання в якості радіозахисних екранів від γ -випромінювання. Зразки захисних екранів виготовлені з екстракту тополі на папері та показали значний радіозахисний ефект. Фенольні сполуки та флавоноїди широко присутні в рослинах як другий метаболіт і розглядаються для дослідження залежно від їх користі для здоров'я людини, лікування та запобігання багатьом розладам. До основних біологічно активних властивостей флавоноїдів відносять антиоксидантну, протизапальну, протипухлинну, омолоджуючу, антибактеріальну та вірусну, нейропротекторну та радіопротекторну дію.

Метою даної роботи було – вивчення флавоноїдів в екстракті, отриманому з бруньок тополі, та можливості їх використання для захисту від радіації.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження є вегетативні органи тополі (бруньки). У процесі роботи проводились експериментальні дослідження з добування та розділення природних сполук; ідентифікація флавоноїдів; вивчення хімічного складу біологічно активних комплексів тополі та препаратів на їх основі.

Результати дослідження. Дані цих досліджень забезпечують ідентифікацію флавоноїдів за допомогою спектроскопії, кількісне визначення флавоноїдів в екстракті бруньок тополі та можуть сприяти оптимізації процедур радіозахисту. Основними компонентами сухого екстракту бруньок тополі є 2',6'-дигідрокси-4'-метоксіхалкон – 2',6'-дигідрокси-4'-метоксіхалкон – 2,67 %, 3,4-дигідро-2',6'-дигідрокси-4'-метоксіхалкон – 2,33 %, пінобаксин – 1,91 %, хризин – 0,76 %, піностробін – 0,04 %, піноцембрін – 0,61 %, тектохризин – 0,54 % і галангін – 0,18 % сухого матеріалу. Результати показали, що потужність проникаючої радіації зменшується зі збільшенням товщини захисного екрана. Потужність проникаючої радіації зменшилася з 78 % при шарі 0,5 мм до 10 % при товщині шару 3 мм. Подальше збільшення товщини захисного екрана (> 3 мм) не впливає на потужність дози.

Висновки. Досліджено склад етанолового екстракту бруньок тополі. Зразки захисних екранів на основі екстракту тополі на папері показали значну радіозахисну дію до іонізуючого випромінювання низької інтенсивності

Ключові слова: *Populus balsamifera*, екстракція, флавоноїди, UV-VIS спектроскопія, радіопротектори, γ -випромінювання, HPLC, HPLC-MS, бруньки тополі, етанол

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.283490

АНАЛІЗ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (с. 87–94)

К. Л. Косяченко, Я. Д. Рафальська

Мета: провести клініко-економічний аналіз стану фармацевтичного забезпечення хворих на рак молочної залози у жінок.

Матеріали та методи. Під час проведення дослідження були використані дані Національного переліку основних лікарських засобів, 14-го Державного формуляру лікарських засобів, українського клінічного протоколу клінічні протоколи Великої Британії та Сполучених Штатів Америки для лікування раку молочної залози, деперсоніфіковану базу даних лікарських призначень. У дослідженні були використані такі методи як клініко-економічний, організаційно-економічний, математико-статистичний, графічний, групування та узагальнення.

Результати дослідження. Встановлено, що в українському та міжнародних клінічних протоколах (Велика Британія, США) представлено 46 схем схем для лікування раку молочної залози. У всіх трьох протоколах були присутні 5 схем для лікування раку молочної залози, такі як CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, Fluorouracil), AC (Doxorubicin, Cyclophosphamid), DC (Docetaxel, Cyclophosphamid), TC (Trastuzumab, Capecitabin), EC (Epirubicin, Cyclophosphamid).

Аналіз фармацевтичної складової в протоколах щодо окремих ЛЗ показав, що до них було включено 23 ЛЗ за МНН, які належать до групи антинеопластичних препаратів. До українського клінічного протоколу увійшли 17 ЛЗ, до британського протоколу – 14 ЛЗ та до американського – 15 ЛЗ. Частотний аналіз антинеопластичних ЛЗ, включених до українського клінічного протоколу, виявив ТОП-3 за частотою призначення ЛЗ: L01A A01 Cyclophosphamid ($K_i=0,037$), L01C D02 Docetaxel ($K_i=0,029$), L01D B01 Doxorubicin ($K_i=0,026$). Найбільшу кількість серед призначених ЛЗ становлять життєво необхідні (Vital) – 61,96 %, найменшу частку – важливі (Essential) ЛЗ – 2,17 %, а частка неважливих (Non-essential) ЛЗ складає 35,87 %. Проведений ABC-аналіз дав змогу визначити групу найбільш витратних ЛЗ у лікуванні РМЗ – це антинеопластичні та

імуномодельючі засоби. Усього витрати по цій групі склали 772459,96 грн, що по курсу долара США Національного банку України на кінець серпня 2022 року становило 21122,77 доларів США. За результатом аналізу матриці інтегрованого ABC-VEN-частотного аналізу встановлено, що найбільша кількість лікарських призначень припадала на групу менш витратних та життєво необхідних ЛЗ (B/V) – 7 ЛЗ (48,73 % від загальної кількості). Водночас найбільша сума витрат спостерігається по групі A/V – 772459,96 грн (52,83 % від всіх витрат, що спрямовувалась на фармацевтичне забезпечення хворих). Результати структурного аналізу по групі найбільш витратних ЛЗ показали, що найвищі витрати були характерні для L01CD02 Docetaxel (1166531,31 грн; 39,81 % від загальної вартості у групі), а найнижчий – для L01DB01 Doxorubicin – 63694,14 грн (5,46 % відповідно).

Висновки. За результатами проведених досліджень встановлено, що найбільші витрати припадають на групу життєво необхідних ЛЗ (1047735,07 грн, 71,65 % від усіх витрат). Це обумовлює необхідність в проведенні подальших фармакоекономічних розрахунків лікування раку молочної залози для оптимізації витрат на антинєопластичні ЛЗ.

Ключові слова: рак молочної залози, клініко-економічний аналіз, частотний аналіз, ABC-аналіз, VEN-аналіз, фармацевтичне забезпечення, лікарський засіб