

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286315

## STUDY OF FACTORS AFFECTING SOME PROPERTIES OF HYDROPHILIC SUPPOSITORY BASES

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.com](mailto:bezugla.op@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

**Yurij Stolper**, 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/0000-0001-7652-7624>

**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>

**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>

**Oleksii Liapunov**, PhD, 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/0000-0001-6103-7489>

**The aim.** To study the effect of the composition of hydrophilic suppository bases on the physicochemical and osmotic properties of suppositories made from them.

**Materials and methods.** The bases were studied with varying compositions of excipients. The microstructure of the bases was evaluated, and the disintegration time and resistance to rupture of suppositories made from them were determined. The kinetics of water absorption and solvent release were studied by dialysis. The content of propylene glycol (PG) and macrogol 400 (M400) in the receptor medium was determined by gas chromatography. The melted bases were studied by rotational viscometry. The electron paramagnetic resonance spectra of spin probes in hydrophilic solvents and bases were obtained; the type of spectrum, isotropic constant ( $A_N$ ), rotational correlation times ( $\tau$ ), and anisotropy parameter ( $\epsilon$ ) were determined.

**Results.** The disintegration times and resistance to rupture of suppositories were determined depending on such factors as the content and grade of poloxamers, the ratio between high molecular

weight macrogols and the mixed solvent PG-M400 (60:40 % m/m), the ratio of nonionic surfactant and cetostearyl alcohol (CSA) and their total content, water and hard fat content. The introduction of solid fat and a mixture of surfactants and CSA provides the uniform structure of the bases. The mass ratio between surfactants and CSA and their total content are important factors that provide acceptable resistance to rupture and disintegration times for suppositories and reduce water absorption and solvent release. As the temperature decreases from 45 °C to 20 °C, the bases transform from Newtonian liquids to solids. At that time, the microviscosity of the environment of the spin probes increased by about 5 times, but the parameters of their rotational diffusion in solid bases and the mixed solvent PG-M400 are comparable. This indicates the dissolved state of the spin probes in the bases and the absence of the formation of mixed associates from molecules of surfactant and CSA.

**Conclusions.** By varying the composition of excipients, the properties of hydrophilic suppository bases can be controlled, significantly reducing their osmotic properties. The active substances in these bases may be in a dissolved state due to the high content of non-aqueous solvents

**Keywords:** suppository, base, solvent, excipient, resistance to rupture, disintegration time, release, water absorption

## References

- Buckingham, R. (Ed.) (2020). Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 4912.
- Ul Haq, M. M., Ur Razzak, M. M., Uddin, M. A., Ahmed, N., Shahidulla, S. M. (2021). Rectal Drug Delivery System: An Overview. *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics*, 10 (5), 219.
- Hua, S. (2019). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>
- Melnyk, G., Yarnykh, T., Herasymova, I. (2020). Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11 (4), 503–508. doi: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.4.76>
- Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Ed.) (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharm. Press, 1296.
- Szulc-Musiol, B., Bulas, L., Dolinska, B. (2019). Effect of Selected Surfactants on Kinetics of Meloxicam Release from Rectal Suppositories. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81 (6), 1115–1121. doi: <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.610>
- Ilomuanya, M. O., Ifudu, Ndu. D., Odulaja, J., Igwilo, C. (2012). Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and kinetics of paracetamol suppositories. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4 (6), 3280–3286.
- Kasperek, R., Galczynski, K., Nalesniak, M., Iwaniak, K., Poleszak, E. (2014). Influence of the dissolution medium on the release of dehydroepiandrosterone from lipophilic suppositories. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 27 (1), 46–50. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2014-0012>
- The European Pharmacopoeia (2022). EDQM. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-0>

10. Hanning, S. M., Matiz, S., Krasser, K., Orlu, M., Dodoo, C., Gaisford, S., Tuleu, C. (2020). Characterisation of rectal amoxicillin (RAMOX) for the treatment of pneumonia in children. *Drug Delivery and Translational Research*, 11 (3), 944–955. doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00804-6>
11. Akhtar, M., Akhtar, N., Ahmad, M., Arif, A. S., Shah, P. A. (2000). Drug release from PEG suppository bases and from their combination with polymers. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 33, 7–16.
12. Zawar, L. R., Bhandari, G. S. (2012). Formulation and Evaluation of Sustained Release Ondansetron Poloxamer Based Solid Suppositories. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (7), 186–190. doi: <https://doi.org/10.7324/japs.2012.2729>
13. Havaldar, V. D., Yadav, A. V., Dias, R. J., Mali, K. K., Survase, A. B., Ghorpade, V. S., Salunkhe, N. H. (2017). Screening of Suppository bases for Rectal delivery of Carbamazepine. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10 (8), 2697–2703. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00479.6>
14. Ali, M. M., Mashrai A., Al-dholimi, N. (2018). Sustained Release Suppositories of Metoclopramide HCl: Formulation and In vitro Evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 10 (1), 169–175.
15. Mori, K., Hori, S., Kawata, T., Kogure, S., Matsumoto, K., Hasegawa, T., Akimoto, M. (2017). The in Vitro Release of Indomethacin from Suppositories: Effects of Bases and Comparison of Different Dissolution Methods. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 65 (7), 674–677. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00794>
16. El Majri, M. A., El Baseir, M. M. (2016). Formulation and evaluation of ibuprofen suppositories. *International Research Journal of Pharmacy*, 7 (6), 87–90. doi: <https://doi.org/10.7897/2230-8407.07670>
17. Bialik, M., Kuras, M., Sobczak, M., Oledzka, E. (2021). Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (11), 5500. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115500>
18. Ban, E., Kim, C.-K. (2013). Design and evaluation of ondansetron liquid suppository for the treatment of emesis. *Archives of Pharmacal Research*, 36 (5), 586–592. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0049-y>
19. Bodratti, A., Alexandridis, P. (2018). Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 9 (1), 11. doi: <https://doi.org/10.3390/jfb9010011>
20. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Fadeikina, A. G., Lysokobylka, A. A., Stolper, Iu. M. (1999). Sozdanie miagkikh lekarstvennykh sredstv na razlichnykh osnovakh. Soobshchenie 1. Issledovanie reologicheskikh svoystv mazei na vodorastvorimykh osnovakh. *Farmakom*, 6, 10–16.
21. Bezugla, O. P., Lyapunov, M. O., Zinchenko, I. O., Lisokobilka, O. A., Liapunova, A. M. (2022). Modeling of processes of solvent diffusion from ointment bases using in vitro experiments. *Functional materials*, 29 (4), 553–558. doi: <https://doi.org/10.15407/fm29.04.553>
22. 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>
23. Bezuglaya, E., Krasnopyorova, A., Liapunova, A., Zinchenko, I., Lyapunov, N., Sytnik, O. (2023). Influence of physicochemical properties and structure of mixed solvents propylene glycol – macrogol 400 on their in vitro release. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (41), 4–13. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274468>
24. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Druhe vydannia. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
25. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Pershe vydannia. Dopovnennia 1 (2004). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr», 520.
26. 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](http://www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products)
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Bezuglaya, E., Lyapunov, N., Bovtenko, V., Zinchenko, I., Stolper, Y. (2021). Study of pressurised metered dose inhalers for the purpose of standardization of quality attributes characterizing uniformity of dosing. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (32), 11–23. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238294>
31. Kuznetsov, A. N. (1976). Metod spinovogo zonda (Osnovy i primeneniye). Moscow: Nauka, 210.
32. Likhtenshtein, G. I. (1974). Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii. Moscow: Nauka, 256.
- 

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289683

#### CURRENT APPROACHES OF HEALTH TECHNOLOGIES INTRODUCTION IN UKRAINIAN HOSPITALS

p. 16–23

**Olena Filiniuk**, Postgraduate Student, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenka str., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

**E-mail:** olenafiliniuk@gmail.com

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4241-0505>

**Mykhailo Babenko**, PhD, Director, State Enterprise “State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine”, Antona Tsedika str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0003-7123-4664>

**Kostyantyn Kosyachenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenko str., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

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

**Rabia Sucu**, Doctor of Medical Sciences, PhD, Senior Principal Technical Advisor, Health Policy and Financing, Department of Global Health Systems Innovation, Management Sciences for Health, Ivan Franko str., 3, Kyiv, Ukraine, 01030

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9541-8412>

The study **aimed** to gather insights regarding current decision-making approaches and identify challenges and opportunities related to health technology implementation in Ukrainian hospitals.

**Materials and methods.** A total of 28 respondents from three public hospitals across different regions of Ukraine participated in online semi-structured interviews conducted between September 2022 and March 2023. The respondents for this study encompassed a diverse range of stakeholders, including general managers, medical directors, economists, representatives from procurement departments, heads of clinical and diagnostic departments, clinicians, and pharmacists. To effectively guide the interview process, a comprehensive questionnaire was developed. The data collected from the respondents were analyzed and synthesized to results and conclusions.

**Results.** The semi-structured interview study consistently revealed a common pattern in all the interviewed hospitals regarding the adoption of new health technologies.

The process of introducing these technologies entails several stages, each demanding meticulous planning, coordination, and active engagement from various stakeholders. What stood out was that stakeholders from the same speciality were consistently involved in the same decision-making stage across all the hospitals we studied.

The technical stages of implementing new health technologies, as outlined by the Law of Ukraine "On Public Procurement," are well-established in Ukrainian hospitals. However, there is room for improvement in selecting which type of health technology to procure. The current assessment process often relies on limited sources of information, lacking comprehensive literature reviews or robust comparisons with existing practices or placebos. This information gap hampers the ability to make well-informed decisions that account for all relevant factors.

The study also identifies specific challenges for the future implementation of the Hospital Health Technology Assessment (HB-HTA) in Ukraine. These challenges necessitate investment in building HTA expertise at the hospital level, cultivating strong leadership support, providing professional staff training, and establishing robust data collection and management systems. Overcoming these obstacles is crucial for hospitals to bolster their capacity to effectively implement new health technologies and make informed decisions about their utilization.

**Conclusions.** Our study has revealed that all the technical stages involved in implementing new health technologies in Ukraine are well established. It was observed that there is room for improvement in the process of selecting which new health technology to purchase. This stage, known as the decision-making pro-

cess based on HTA, requires implementation at the hospital level. Our study highlights the evident interest and potential benefits associated with adopting HB-HTA in the hospitals under investigation. By integrating HB-HTA into existing practices and approaches, hospitals can significantly enhance their decision-making processes when introducing new health technologies.

There is an urgent need to introduce the term "hospital-based HTA" into Ukrainian legislation, as well as to activate the training of HTA experts at the hospital level

**Keywords:** hospital, health technology, health technology assessment (HTA), hospital-based health technology assessment (HB-HTA), hospital managers, semi-structured interview

## References

1. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). Available at: <https://www.inahta.org/>
2. Sampietro-Colom, L., Lach, K., Cicchetti, A., Kidholm, K., Pasternack, I., Fure, B. et al. (2015). The AdHopHTA Handbook: A Handbook of Hospital-Based Health Technology Assessment (HB-HTA). Available at: <http://www.adhophta.eu/handbook>
3. Department otsinky medychnykh tekhnolohii ta rationalnoi farmakoterapii (2019). Available at: <https://www.dec.gov.ua/ua/departament-omt/>
4. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia derzhavnoi otsinky medychnykh tekhnolohii (2020). Postanova KMU No. 1300. 23.12.2020. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1300-2020-n#Text>
5. Filiniuk, O. M., Aleshko, D. V., Babenko, M. M., Kosiachenko, K. L., Kakhvechi, R. (2022). Decision-making regulatory framework of the introduction of health technologies at the hospitals in Ukraine. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 1, 6–14. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.01>
6. Filiniuk, O. M., Kosyachenko, K. L., Datsiuk, N. O., Skrylov, V. V. (2021). Health technology assessment: features of national / regional and hospital-based medical technology assessment. *Social Pharmacy in Health Care*, 7 (3), 21–30. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhej.21.230>
7. Filiniuk, O. M., Babenko, M. M. (2023). International experience of using report forms for hospital-based health technology assessment. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 1, 25–32. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.23.03>
8. Bodeau-Livinec, F., Simon, E., Montagnier-Petrisans, C., Joël, M.-E., Féry-Lemonnier, E. (2006). Impact of CEDIT recommendations: An example of health technology assessment in a hospital network. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 22 (2), 161–168. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462306050975>
9. Avdeyev, A., Tabarov, A., Akhetov, A., Shanazarov, N., Hailey, D., Kaptagayeva, A. et al. (2019). Hospital-based Health Technology Assessment in Kazakhstan: 3 years' experience of one unit. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 35 (6), 436–440. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462318003744>
10. Kidholm, K., Ølholm, A. M.; Sampietro-Colom, L., Martin, J. (Eds.) (2016). Hospital-Based HTA in Denmark. Hospital-Based Health Technology Assessment. Cham: Adis. Available at: doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-39205-94>

11. Halmesmaki, E., Pasternack, I., Roine, R. (2016). Hospital-based health technology assessment (HTA) in Finland: a case study on collaboration between hospitals and the national HTA unit. *Health Research Policy and Systems*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12961-016-0095-2>

12. Martin, J., Polisen, J., Dendukuri, N., Rhoads, M., Sampietro-Colom, L. (2016). Local health technology assessment in Canada: current state and next steps. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 32 (3), 175–180. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462316000210>

13. Gałazka-Sobotka, M., Kowalska-Bobko, I., Lach, K., Mela, A., Furman, M., Lipska, I. (2021). Recommendations for the Implementation of Hospital Based HTA in Poland: Lessons Learned From International Experience. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.594644>

14. Yang, J., Joo, Y., Shin, C. (2016). Frameworks for Hospital-Based Health Technology Assessment to Resolve Financial Issues in South Korea. *RRJMHS*, 5 (1), 39–37. Available at: <https://www.rrj.com/open-access/frameworks-for-hospital-based-health-technology-assessment-to-resolve-financial-issues-in-south-korea-.pdf>

15. Tsentr proviv pershyi vebinar z hospitalnoi OMT dlia likariv (2021). Available at: <https://www.dec.gov.ua/news/cen-tr-proviv-pershyj-vebinar-z-gospitalnoyi-omt-dlya-likariv/>

16. DeJonckheere, M., Vaughn, L. M. (2019). Semistructured interviewing in primary care research: a balance of relationship and rigour. *Family Medicine and Community Health*, 7 (2), e000057. doi: <https://doi.org/10.1136/fmch-2018-000057>

17. On State Financial Guarantees of Medical Service to the Population (2017). Law of Ukraine No. 2168-VIII. 19.10.2017. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19?lang=en#Text>

18. On Public Procurement (2015). Law of Ukraine No. 922-VIII. 25.12.2015. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/922-19?lang=en#Text>

19. Poulin, P., Austin, L., Poulin, M., Gall, N., Seidel, J., Lafreniere, R., Scott, C. (2013). Introduction of new technologies and decision making processes: a framework to adapt a Local Health Technology Decision Support Program for other local settings. *Medical Devices: Evidence and Research*, 6, 185–193. doi: <https://doi.org/10.2147/meder.s51384>

20. Martelli, N., Lelong, A.-S., Prognon, P., Pineau, J. (2013). Hospital-based health technology assessment for innovative medical devices in university hospitals and the role of hospital pharmacists: learning from international experience. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 29 (2), 185–191. doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462313000019>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289798

## THE STUDY OF THE STABILITY OF SILVER PROTEINATE SOLUTIONS PREPARED IN PHARMACIES

p. 24–31

Valeriia Cherniakova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4325-1454>

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

E-mail: [nata.bevz.60@gmail.com](mailto:nata.bevz.60@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

Oksana Strilets, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Biotechnology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>

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

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

Olena Bevz, PhD, Assistant, Department of Medical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-3612>

Olga Yevtifieieva, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0322-7054>

*Today, medicines made in pharmacies are increasingly attracting consumers' attention and are in growing demand in Ukraine. Pharmacy production faces a number of problems, including the study of the stability of extemporaneous dosage forms and the determination of an optimal shelf life. 1 % and 2 % water silver proteinate solutions used in ophthalmology, otolaryngology and nephrology are produced in Ukrainian pharmacies both extemporaneously and as a reserve.*

**The aim.** *The aim of the work is to develop methods for quality support and study the chemical stability of 1 % and 2 % water solutions of silver proteinate, and to study the microbiological purity to extend the storage time of nasal drops.*

**Materials and methods.** *A study of the chemical stability of 1 % and 2 % water silver proteinate solutions of pharmaceutical production is carried out using chemical identification reactions (to silver and protein), quantitative determination by thiocyanatometric titrimetric method and determination of microbiological purity.*

**Results.** *The validation characteristics of the method for the quantitative thiocyanatometric determination of silver proteinate were studied (the correlation coefficient  $r=0.9995$  and  $0.9996$ ; the systematic error – 0.26 % and 0.03 %, the relative confidence interval – 0.88 % and 0.74 % for 1 % and 2 % solutions, respectively), as well as its suitability for this purpose was proven. “Silver proteinate solution, 1.0 %” and “Silver proteinate solution, 2.0 %” prepared in the pharmacy were studied for 150 days by the “Microbiological purity” indicator and were biologically stable.*

**Conclusions.** *The chemical identification reactions and methods for the quantitative determination of silver proteinate in an extemporaneous dosage form used to study the chemical stability of the drug have been proposed. The study results of the chemical stability and microbiological purity allow us to*

*recommend pharmacies to extend the shelf life of nasal drops containing silver proteinate as an active pharmaceutical ingredient for 150 days*

**Keywords:** *extemporaneous dosage forms, titrimetric method of analysis, validation, silver proteinate, chemical stability, microbiological purity*

## References

- Zdoryk, O. A., Georgiyants, V. A., Gryzodub, O. I., Schnatz, R. (2013). Compounding in Ukraine. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 17 (2), 124–127.
- Savchenko, L. P., Georgiyants, V. A. (2020). Current trends in compounding of medicines and its legislative regulation in foreign countries. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 4, 6–17. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.01>
- Scheepers, H. P. A., Neerup Handlos, V., Walser, S., Schutjens, M. D. B., Neef, C. (2016). Impact of the Council of Europe Resolution on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 24 (4), 218–223. doi: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001017>
- Scheepers, H. P., Langedijk, J., Neerup Handlos, V., Walser, S., Schutjens, M. H., Neef, C. (2016). Legislation on the preparation of medicinal products in European pharmacies and the Council of Europe Resolution. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 24 (4), 224–229. doi: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2016-001016>
- Tarnowska, M., Briançon, S., Resende de Azevedo, J., Chevalier, Y., Bolzinger, M.-A. (2020). Inorganic ions in the skin: Allies or enemies? *International Journal of Pharmaceutics*, 591, 119991. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119991>
- Feizi, S., Javadiyan, S., Cooksley, C. M., Shaghayegh, G., Psaltis, A. J., Wormald, P.-J., Vreugde, S. (2021). Green synthesized colloidal silver is devoid of toxic effects on primary human nasal epithelial cells in vitro. *Food and Chemical Toxicology*, 157, 112606. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112606>
- Propisnova, V. V., Misiurova, S. V. (2020). The use of decongestants for the treatment of runny nose symptom in children: the clinical and pharmaceutical analysis of the pharmaceutical market of Ukraine. *Clinical Pharmacy*, 24 (3), 17–29. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.20.1516>
- Belova, V. A., Belov, O. I. (2016). Choice of silver drugs in therapy of rhinosinusitis at children age. *Medical Council*, 16, 60–63. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2016-16-60-63>
- Lansdown, A. B. G. (2010). A Pharmacological and Toxicological Profile of Silver as an Antimicrobial Agent in Medical Devices. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2010, 1–16. doi: <https://doi.org/10.1155/2010/910686>
- Abramson, J. J., Trimm, J. L., Weden, L., Salama, G. (1983). Heavy metals induce rapid calcium release from sarcoplasmic reticulum vesicles isolated from skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 80 (6), 1526–1530. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.80.6.1526>
- Use of silver proteinate solution for prevention of severe acute respiratory syndrome, by administration to both eyes and nose (2008). Pat No. FR2853548A1. Available at: <https://patents.google.com/patent/FR2853548A1/en>
- Scott, J. R., Krishnan, R., Rotenberg, B. W., Sowerby, L. J. (2017). The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial. *Journal of Otolaryngology – Head & Neck Surgery*, 46 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0241-z>
- Kanner, E. V., Usenko, D. V., Maximov, M. L., Gorelova, E. A. (2014). Modern approaches to therapy of acute rhinopharyngitis in children. *RMZ*, 21, 1541–1543.
- Jak wycenić i wykonać krople do nosa z Protargolem (2019). Available at: <https://rx.edu.pl/pytania/jak-wycenic-i-wykonac-krople-do-nosa-z-protargolem/>
- Nwabudike, L. C., Tatu, A. L. (2018). Magistral Prescription With Silver Nitrate and Peru Balsam in Difficult-to-Heal Diabetic Foot Ulcers. *American Journal of Therapeutics*, 25 (6), e679–e680. doi: <https://doi.org/10.1097/mjt.0000000000000622>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
- Zdoryk, A. A., Savchenko, L. P., Georgiyants, V. A., Gryzodub, A. I. (2016). The development of the monographs for compound ED preparations for the state pharmacopoeia of Ukraine. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*, 3, 12–15.
- European Pharmacopoeia 10th Ed. (2019). Available at: <https://www.edqm.eu/en/d/85150>
- GF IX SSSR (1961). Moscow: Medgiz, 387.
- Kuleshova, M. I., Guseva, L. N., Sivitskaia, O. K. (1989). *Analiz lekarstvennykh form, izgotovliaemykh v aptekakh*. Moscow: Meditsina, 288.
- Japanese Pharmacopoeia 18 th Ed (2021). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
- Yevtifieieva, O. A., Heorhiiants, V. A. (2021). Medicines manufactured in pharmacies: features of validation of analytical methods and tests (Prior to the introduction of the monograph section of the SPU). *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 6, 80–93. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.08>
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.
- Esamuratov, A. I., Abdalov, I. B., Abdalova, K. I. (2023). Modern options for the treatment of acute rhinosinusitis. Theory and analytical aspects of recent research, 2 (14), 20–22.
- Kolyabina, E. S., Maksimova, T. V., Pleteneva, T. V., Syroeshkin, A. V. (2023). X-ray fluorescence determination of silver in colloidal solutions. *Problems of Biological, Medical And Pharmaceutical Chemistry*, 26 (4), 28–31.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289981

**DETERMINATION OF RISKS FOR BUSINESS ENTITIES IN THE SPHERE OF MANUFACTURING MEDICINES IN MILITARY CONDITIONS IN UKRAINE**

p. 32–43

**Victoriia Zhurenko**, Postgraduate Student, Department of Pharmacy Management and Economics, Institute of Advanced Train-

ing of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: zhur@nuph.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4019-7851>

**Lebedynets Viacheslav**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacy Management and Economics, Institute of Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1676-0592>

**The aim:** determination of risks for business entities in the field of production of medicinal products under the conditions of martial law in Ukraine.

**Materials and methods.** The research materials are the results of a sociological survey in the form of a questionnaire among representatives of the senior management heads of structural units related to the environmental component of business entities' activities in the pharmaceutical production field. Method of sociological survey was used to collect primary information. A questionnaire was conducted, and respondent's answers were registered using google-forms. The method of comparative analysis and generalization of statistical data was used to process the results.

**Results.** The study identified, analyzed, and assessed risks for business entities in producing medicinal products under martial law in Ukraine.

Significant risks of the destruction of infrastructure and the occurrence of man-made disasters have been identified. Thus, 10 % of pharmaceutical enterprises received critical damage, which makes it impossible to operate the enterprise until the destructive consequences are eliminated; another 15 % received some damage, but the company's activities are carried out. More than 75 % of enterprises can fully comply with the current licensing conditions (LC) for producing and selling medicinal products under martial law.

How critical risks were assessed: supply of raw materials and materials (logistics problems) (60 %); decrease in demand for the company's products (45 %); termination of gas supply (45 %); power outage (40 %); inflation, rising prices of raw materials and energy resources (35 %); termination of communications (35 %); difficulties in purchasing equipment, consumables, devices (30 %); termination of water supply (30 %); lack of competent personnel (30 %). In the zone of critical risk at this stage remains the ability and willingness of enterprises to work following the plans of the state environmental policy following the Association Agreement between the EU countries and Ukraine. Respondents admit that the company lacks resources to comply with all requirements (20 %), that environmental aspects of activity are currently irrelevant (25 %), and that there are not enough competent specialists to implement the environmental policy and support the relevant procedures (25 %); that there is not enough informational support from the State (30 %).

**Conclusions.** In fact, 30 % of pharmaceutical enterprises are located in regions that are currently included in the List of territories where hostilities are (were) being waged or temporarily occupied. In general, Ukrainian business entities in the field of pharmaceutical production remain in the zone of uncertainty and significant risk of man-made disasters, non-fulfilment of requirements regarding production conditions, technological processes and constant quality control of production, non-fulfilment

of environmental safety of production due to the direct threat of destruction of infrastructure and supply chains, due to the threat of termination of reliable supply of electricity, gas, water, resources, as well as due to high migration of qualified personnel. Considering the current state of the economy and the environmental consequences of the war, particularly man-made disasters, the implementation of plans to comply with the state environmental policy and the fulfilment of some requirements of the Association Agreement between the EU and Ukraine is at risk.

In the long term, careful scientifically based planning of the rehabilitation program of the pharmaceutical sector is needed, taking into account the risks of pharmaceutical pollution and the adverse impact of the pharmaceutical industry on the natural environment, in particular through the implementation of environmental management systems (EMS) as part of the overall management system of the enterprise to manage environmental aspects; fulfilment of mandatory legal requirements and voluntary obligations following the goals and environmental policy of the enterprise; and to address issues related to risks and opportunities, especially concerning emergency preparedness and emergency response

**Keywords:** risk assessment, pharmaceutical company, drug production, war martial law in Ukraine, environmental safety, environmental risk, environmental management system

## References

1. Direct damage caused to Ukraine's infrastructure during the war has reached over \$105.5 billion (2022). KSE. Available at: <https://kse.ua/about-the-school/news/direct-damage-caused-to-ukraine-s-infrastructure-during-the-war-has-reached-over-105-5-billion/>
2. Report Risks and impacts from attacks on energy infrastructure in Ukraine (2022). Environment and Conflict Alert on Ukraine. PAX. Available at: [https://paxvoorvrede.nl/media/download/PAX\\_Ukraine\\_energy\\_infrastructure\\_FIN.pdf?\\_gl=1\\*12v01n1\\*\\_ga\\*MzEyNjEyMTkwLjE2ODMzNTM0MjY.\\*\\_ga\\_0HECE3F7KG\\*MTY4Mzc0MDA2MS4zLjAuMTY4Mzc0MDA2MS4wLjAuMA](https://paxvoorvrede.nl/media/download/PAX_Ukraine_energy_infrastructure_FIN.pdf?_gl=1*12v01n1*_ga*MzEyNjEyMTkwLjE2ODMzNTM0MjY.*_ga_0HECE3F7KG*MTY4Mzc0MDA2MS4zLjAuMTY4Mzc0MDA2MS4wLjAuMA)
3. Program of relocation of enterprises. Ministry of Economy of Ukraine. Available at: <https://me.gov.ua/Documents/Detail?lang=uk-UA&id=3e766cf9-f3ca-4121-8679-e4853640a99a&title=ProgramaRelokatsiiPidprimstv>
4. Testa, F., Heras-Saizarbitoria, I., Daddi, T., Boiral, O., Iraldo, F. (2016). Public regulatory relief and the adoption of environmental management systems: a European survey. *Journal of Environmental Planning and Management*, 59 (12), 2231–2250. doi: <https://doi.org/10.1080/09640568.2016.1139491>
5. Papagiannakis, G., Voudouris, I., Lioukas, S., Kassinis, G. (2019). Environmental management systems and environmental product innovation: The role of stakeholder engagement. *Business Strategy and the Environment*, 28 (6), 939–950. doi: <https://doi.org/10.1002/bse.2293>
6. Fanasch, P. (2018). Survival of the fittest: The impact of eco-certification and reputation on firm performance. *Business Strategy and the Environment*, 28 (4), 611–628. doi: <https://doi.org/10.1002/bse.2268>
7. Wagner, M. (2019). Global governance in new public environmental management: An international and intertemporal comparison of voluntary standards' impacts. *Business Strategy and the Environment*, 29 (3), 1056–1073. doi: <https://doi.org/10.1002/bse.2417>

8. Herghiligi, I. V., Robu, I.-B., Pislaru, M., Vilcu, A., Asandului, A. L., Avasilcăi, S., Balan, C. (2019). Sustainable Environmental Management System Integration and Business Performance: A Balance Assessment Approach Using Fuzzy Logic. *Sustainability*, 11 (19), 5311. doi: <https://doi.org/10.3390/su11195311>
9. Nowicki, P., Ćwiklicki, M., Kafel, P., Wojnarowska, M. (2021). Credibility of certified environmental management systems: Results from focus group interviews. *Environmental Impact Assessment Review*, 88, 106556. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eiar.2021.106556>
10. Zhurenko, V. V., Lebedynets, V. O. (2022). Characteristics of development and dissemination of environmental management systems in the area of production of medicines in Ukraine. *Česká a Slovenská Farmacie*, 71 (5), 200–213. doi: <https://doi.org/10.5817/csf2022-5-200>
11. State Service of Ukraine for Medicinal Products and Drug Control. Report On the results of activities in 2022 (2023). Kyiv. Available at: <https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/%D0%9F%D1%83%D0%B1%D0%BB%D1%96%D1%87%D0%BD%D0%B8%D0%B9-%D0%B7%D0%B2%D1%96%D1%82-%D0%93%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B2%D0%B8-%D0%B7%D0%B0-2022.pdf>
12. List of territories on which hostilities are (were) conducted or temporarily occupied by the Russian Federation (2022). Ministry of Reintegration No 309. 22.12.2022. Available at: <https://ips.ligazakon.net/document/view/re39004?an=1>
13. Sobkevich, O. V., Shevchenko, A. V., Rusan, V. M., Zhurakovska, L. A.; Zhalil, Ya A. (Ed.) (2023). Priorities of ensuring the stability of industry and the agricultural sector of the economy of Ukraine in conditions of full-scale war. Kyiv: NISS, 49. doi: <https://doi.org/10.53679/niss-analytrep.2023.04>
14. “Nishcho ne obmezhuie optymizm” Osnovni ekonomichni tendentsii ta ochikuvannia u travni 2023 za rezultaty «Novoho shchomisiachnoho opytuvannia pidpriemstv», #NRES (2023). The Institute for economic research and policy consulting. Available at: <http://www.ier.com.ua/ua/institute/news?pid=7205>
15. Bryf-analiz rozdribnoho farmyrynu: poperedni pidsumky 2022 r. Available at: <https://www.apteka.ua/article/655830>
16. Pro vnesennia zmin do postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 9 zhovtnia 2020 r. No. 1109 (2022). Postanova KМУ No. 1384. 16.12.2022. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1384-2022-%D0%BF#Text>
17. Farmvyrobnyky mozhut skorotyty vyrobnytstvo cherez problemy z enerhopostachanniam, prosiat urehliuvaty vidkliuchennia farmzavodiv (2022). Available at: <https://interfax.com.ua/news/pharmacy/870044.html>
18. Ukraine refugee situation (2023). Operational data portal. Available at: <https://data.unhcr.org/en/situations/ukraine>
19. Ukrainskyi tsentr otsiniuvannia yakosti osvity. Available at: <https://testportal.gov.ua/>
20. Wess, R. A. (2020). Update of EMA's Guideline on the Environmental Risk Assessment (ERA) of Medicinal Products for Human Use. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 55 (2), 309–323. doi: <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00216-1>
21. Pinho-Gomes, A.-C., Yoo, S.-H., Allen, A., Maiden, H., Shah, K., & Toolan, M. (2022). Incorporating environmental and sustainability considerations into health technology assessment and clinical and public health guidelines: a scoping review. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 38 (1). doi: <https://doi.org/10.1017/s0266462322003282>
22. Firth, I., Hitch, J., Henderson, N., Cookson, G. (2023). Moving towards a more environmentally sustainable pharmaceutical industry: recommendations for industry and the transition to green HTA. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 23 (6), 591–595. doi: <https://doi.org/10.1080/14737167.2023.2214730>
23. Linder, E., Villén, J., Nekoro, M., Wettermark, B., Sporrang, S. K. (2023). Stakeholders' perspectives and use of web-based knowledge support for environmental information on pharmaceuticals. *Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy*, 11, 100303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rcsop.2023.100303>
24. Kittery, A., Miettinen, M. (2022). Environmental considerations in the European Union's pharmaceuticals legislation: Key instruments and their challenges in addressing global manufacturing supply chains. *Review of European, Comparative & International Environmental Law*, 32 (1), 77–91. doi: <https://doi.org/10.1111/reel.12488>
25. Firth, I., Hitch, J., Henderson, N., Firth, I. (2022). Supporting the Era of Green Pharmaceuticals in the UK. 2022. Available at: <https://www.ohe.org/publications/supporting-the-era-of-green-pharmaceuticals-in-the-uk/>
26. Emara, Y., Siegert, M.-W., Lehmann, A., Finkbeiner, M. (2018). Life Cycle Management in the Pharmaceutical Industry Using an Applicable and Robust LCA-Based Environmental Sustainability Assessment Approach. *Designing Sustainable Technologies, Products and Policies*, 79–88. doi: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-66981-6\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-66981-6_9)
27. Report on implementation of the Association agreement between Ukraine and the European Union in 2022 (2023). Available at: <https://eu-ua.kmu.gov.ua/zvity-pro-vykonannia-uhody-pro-asotsiatsiiu>
- 
- DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290004**
- RESEARCH BY CHOICE OF EXCIPIENTS  
INGREDIENTS OF THE GEL FOR THE THERAPY  
OF RADIATION LESIONS OF THE SKIN BASED ON  
RHEOLOGICAL STUDIES**
- p. 44–52**
- Ksenija Burban**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2876-1314>
- Halyna Kukhtenko**, PhD, Associate Professor, Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>
- Anna Kriukova**, PhD, Assistant Professor, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**E-mail:** [kriukova92@gmail.com](mailto:kriukova92@gmail.com)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9866-0976>

**Volodymyr Yakovenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>

**Ksenia Matsiuk**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

**Halyna Slipchenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5494-335X>

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

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

*The aim of this work is to conduct a research analysis of changes in the structural and mechanical properties of the gel from the addition of active substances and surfactants.*

*Materials and methods.* In the presented work, model samples of the gel with active substances were studied: freshly obtained stonecrop juice, sea buckthorn oil, rosehip oil, St. John's wort oil and quercetin. As substances for the manufacture of bases hydrocolloids of cellulose derivatives were used: sodium carboxymethylcellulose (NaCMC) and hydroxyethylcellulose (HEC) with a surfactant Lanette SX.

*A study of the rheological properties of the samples was performed using a rheoviscometer Rheolab QC (Anton Paar, Austria) using a system of coaxial cylinders C-CC27/SS. The Rheolab QC rheometer is equipped with RheoPlus software, which allows you to set the necessary experimental conditions (shear rate gradient range, number of measuring points and measurement time of one point).*

*Results.* The rheological properties of model samples of NaCMC and HEC gels, depending on the used concentration, were studied. With increasing concentrations of both NaCMC and HEC thixotropy of dispersed systems decreases. The change of structural and mechanical parameters of hydrogels from the addition of active ingredients and surfactant is analyzed, and established that adding them into the hydrogels increases the structural and mechanical parameters of model samples.

*A study of gels with a constant concentration of sodium carboxymethylcellulose and hydroxyethylcellulose and different content of surfactant Lanette SX established that as the surfactant concentration increases, the area of the hysteresis loop and the resistance of the dispersed system to the applied mechanical fracture increase.*

*Conclusions.* According to the results of the obtained structural and mechanical parameters and rheograms of the studied model samples of gels, it is rational to use in further studies of sodium carboxymethyl-cellulose (1.5 %) and hydroxyethylcellulose (1.25 %) stabilized Lannete SX in concentrations of 4–5 % and 3–5 % respectively

**Keywords:** *rheological studies, combined gel, phytocomposition, sodium carboxymethylcellulose, hydroxyethylcellulose, Lanette SX*

## References

1. Shakeel, A., Farooq, U., Iqbal, T., Yasin, S., Lupi, F. R., Gabriele, D. (2019). Key characteristics and modelling of bigels systems: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 97, 932–953. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>
2. Boufas, S., Benhamza, M. E. H., Seghir, B. B., Hadria, F. (2020). Synthesis and Characterization of Chitosan/Carrageenan/Hydroxyethyl cellulose blended gels. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 13 (3), 209–215. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2020.00040.1>
3. Martins, A. J., Silva, P., Maciel, F., Pastrana, L. M., Cunha, R. L., Cerqueira, M. A., Vicente, A. A. (2019). Hybrid gels: Influence of oleogel/hydrogel ratio on rheological and textural properties. *Food Research International*, 116, 1298–1305. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.10.019>
4. Zuikina, Ye. V., Polovko, N. P. (2019). Rozrobka emulsiynykh osnov zi sorbitan oleatom ta sorbitan monostearatom. *Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe (East European Scientific Journal)*, 11 (51), 42–47.
5. Lenchyk, L. V., Ovezgeldiyev, D., Shapoval, O. V., Baiurka, S. V., Ayaou, A. (2018). Study of Chemical Composition and Diuretic Activity of Cherry Fruit Extract. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11 (7), 3036. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2018.00559.0>
6. Gladukh, Ie., Grubnik, I., Kukhtenko, H. (2017). Structural-mechanical studies of phytogel «Zhivitan». *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 9 (9), 1672–1676.
7. Hanh, N. D., Thinh, L. V., Duong, D. Q. (2020). Development and Evaluation of Neem Gel Formulation using Gum Karaya as Gelling Agent. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13 (4), 1861–1866. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00335.2>
8. Gladukh, Ie. V., Grubnik, I. M., Kukhtenko, G. P., Stepanenko, S. V. (2015). Rheological studies of water-ethanol solutions of gel-formers. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7 (4), 729–734.
9. Baranova, I. I., Kovalenko, I. S. M., Khokhlenkova, N. V., Martyniuk, T. V., Kutsenko, S. A. (2017). Prospects of using synthetic and semi-synthetic gelling substances in development of medicinal and cosmetic gels. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (2), 302–307.
10. Burban, O. I., Vyshnevska, L. I., Zubchenko, T. M. (2021). The study on the development of the technology of the Sedum maximum juice as a biogenic stimulator for obtaining medicines. *Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy*, 1 (65), 14–20. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.21.4>
11. Simões, A., Miranda, M., Cardoso, C., Veiga, F., Vitorino, C. (2020). Rheology by Design: A Regulatory Tutorial for Analytical Method Validation. *Pharmaceutics*, 12 (9), 820. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090820>
12. Burban, O. I., Vyshnevska, L. I., Zubchenko, T. M. (2021). Development of technology of biogenic stimulator from grass and marc of Sedum maximum. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 2, 48–57. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.2.21.05>



13. Stankovic, M., Radojevic, I., Curcic, M., Vasic, S., Topuzovic, M., Comic, L., Markovic, S. (2012). Evaluation of biological activities of goldmoss stonecrop (*Sedum acre* L.). *Turkish Journal of Biology*, 36 (5), 580–588. doi: <https://doi.org/10.3906/biy-1109-9>

14. Kovalevska, I., Ruban, O., Kutova, O., Levachkova, J. (2021). Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34 (1), 1–4. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>

15. Ben Mansour, A., Flamini, G., Ben Selma, Z., Le Dréau, Y., Artaud, J., Abdelhedi, R., Bouaziz, M. (2015). Comparative study on volatile compounds, fatty acids, squalene and quality parameters from whole fruit, pulp and seed oils of two tunisian olive cultivars using chemometrics. *European Journal of Lipid Science and Technology*, 117 (7), 976–987. doi: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201400159>

16. Zeb, A. (2006). Anticarcinogenic potential of lipids from *Hippophae* - evidence from the recent literature. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 7 (1), 32–35.

17. Akay, M. A., Akduman, M., Tataroğlu, A. Ç., Eraldemir, C., Kum, T., Vural, Ç., Yıldız, G. E. (2019). Evaluation of the efficacy of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) oil in the prevention of stricture due to esophageal corrosive burns. *Esophagus*, 16 (4), 352–361. doi: <https://doi.org/10.1007/s10388-019-00671-2>

18. Kukhtenko, H., Gladukh, I., Kukhtenko, O., Soldatov, D. (2017). Influence of excipients on the structural and mechanical properties of semisolid dosage forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11, 575–578.

19. Lebedynets, O. V., Baranova, Y. Y., Hrubnyk, Y. M. (2010). Yzuchenye riada reoparametrovhelevoi osnovy s hydroksyetylselliulozoi. Aktualni pytannia farmatsevychnoi medychnoi nauky ta praktyky, 13 (1), 55–57.

20. Davidson, P. M., Brekke, C. J., Branen, A. L. (1981). Antimicrobial Activity of Butylated Hydroxyanisole, Tertiary Butylhydroquinone, and Potassium Sorbate in Combination. *Journal of Food Science*, 46 (1), 314–316. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.1981.tb14596.x>

21. Burban, O. I., Zubchenko, T. M. (2022). Experimental rationale of technological regime of manufacture of combined gel for treatment of radiant skin damage. *Pharmaceutical Review*, 1, 49–57. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.1.13060>

22. Maslii, Y., Ruban, O., Kasparaviciene, G., Kalveniene, Z., Materiienko, A., Ivanauskas, L. et al. (2020). The Influence of pH Values on the Rheological, Textural and Release Properties of Carbomer Polacril® 40P-Based Dental Gel Formulation with Plant-Derived and Synthetic Active Components. *Molecules*, 25 (21), 5018. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25215018>

23. Ulizko, I. V., Trokhymchuk, V. V., Chuieshov, V. I. (2016). Rheological characteristics of hydroxyethylcellulose-based gels. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (3), 44–48. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2016.81353>

24. Wagner, P., Róžańska, S., Warmbier, E., Frankiewicz, A., Róžański, J. (2023). Rheological Properties of Sodium Carboxymethylcellulose Solutions in Dihydroxy Alcohol/Water Mixtures. *Materials*, 16 (1), 418. doi: <https://doi.org/10.3390/ma16010418>

**DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286008**

## **SYNTHESIS, DOCKING STUDY AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY EVALUATION OF PYRIDYL AMIDES OF THIENO[2,3-D]PYRIMIDINE-4-CARBOXYLIC ACID**

**p. 53–62**

**Sergiy Vlasov**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5568-8357>

**Hanna Severina**, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**E-mail:** [severina.ai@ukr.net](mailto:severina.ai@ukr.net)  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2894-9384>

**Olena Vlasova**, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3127-988X>

**Oleksandr Borysov**, PhD, Senior Researcher, Department of Medicinal Chemistry, Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Akademika Kukharia str., 5, Kyiv, Ukraine, 02660, Enamine Ltd., Chervonotkatska str., 78, Kyiv, Ukraine, 02094  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0360-9295>

**Pavlo Shynkarenko**, PhD, Enamine Ltd., Chervonotkatska str., 78, Kyiv, Ukraine, 02094  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0139-0218>

**Olga Golovchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5252-5517>

**Yulian Konechnyi**, PhD, Department of Microbiology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>

**Victoriya Georgiyants**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8794-8010>

**The aim.** The combination in one molecule of pharmacophore fragments of thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acids with the fragments of 2- or 4-aminopyrimidine by peptide coupling promoted acylation in order to develop the new drug-like molecules with antimicrobial activity.

**Materials and methods.** The molecular docking studies were performed with the AutoDock Vina and AutoDockTools 1.5.6 programs; TrmD *Pseudomonas aeruginosa* PDB ID – 5ZHN was used as the

protein target. Synthetic methods of peptide coupling were used. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra were recorded with a Varian-400 spectrometer at 400 MHz and Bruker Avance DRX 500 device at 500 MHz and 125 MHz in DMSO-d<sub>6</sub> as a solvent, using TMS as the internal standard. LC-MS analysis of the compounds was carried out with Agilent 1100 HPLC with atmospheric pressure chemical ionization (APCI). The studied derivatives were tested *in vitro* for their antibacterial and anti-fungal activities using agar diffusion and serial dilutions resazurin-based microdilution assays (RBMA).

**Results and discussion.** By the combination of the pharmacophore fragments of thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acids with the fragments of 2- of 4-aminopyrimidine, the combinatorial library of amides was constructed. For this library of compounds, the potential of antimicrobial activity was revealed using docking studies to the TrmD enzyme isolated from *P. aeruginosa*. The peptide coupling promoted by 1,1'-carbonyldiimidazole was found to be effective for the synthesis of pyridyl amides of thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acids, and it allowed to combine these pharmacophores in one molecule. The results of antimicrobial activity study revealed the broad spectrum of antimicrobial activity for *N*-(pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxamide (2g), while 5,6-dimethyl-*N*-(6-methylpyridin-2-yl)thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxamide (2c) showed the best MIC value against the reference strain of *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. *N*-(6-Methylpyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxamide (2h) was also found to be active against *Pseudomonas aeruginosa*.

**Conclusions.** An effective method for the synthesis of pyridyl amides of thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acid has been developed. The amides molecular docking method showed their ability to inhibit TrmD enzyme isolated from *P. aeruginosa*; the further *in vitro* studies of the compounds showed the rationality of the further studies of the derivatives with 2-amino-6-methylpyridine in amide substituent because this fragment favoured the selectivity against *Pseudomonas aeruginosa*

**Keywords:** thieno[2,3-d]pyrimidine, amides, coupling, docking study, antimicrobials

## References

1. Malasala, S., Polomoni, A., Ahmad, Md. N., Shukla, M., Kaul, G., Dasgupta, A. et al. (2021). Structure based design, synthesis and evaluation of new thienopyrimidine derivatives as anti-bacterial agents. *Journal of Molecular Structure*, 1234, 130168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.130168>
2. Badiger, N. P., Gonkar, S. L., Shetty, N. S. (2015). Synthesis of some new thienopyrimidines and triazole fused thienopyrimidines and their antimicrobial activities. *International Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*, 6 (1), 58–62.
3. Triloknadh, S., Venkata Rao, C., Nagaraju, K., Hari Krishna, N., Venkata Ramaiah, C. et al. (2018). Design, synthesis, neuroprotective, antibacterial activities and docking studies of novel thieno[2,3-d]pyrimidine-alkyne Mannich base and oxadiazole hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28 (9), 1663–1669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.030>
4. Hill, P. J., Abibi, A., Albert, R., Andrews, B., Gagnon, M. M., Gao, N. et al. (2013). Selective Inhibitors of Bacterial t-RNA-(N1G37) Methyltransferase (TrmD) That Demonstrate Novel Ordering of the Lid Domain. *Journal of Medicinal Chemistry*, 56 (18), 7278–7288. doi: <https://doi.org/10.1021/jm400718n>
5. Zhong, W., Koay, A., Ngo, A., Li, Y., Nah, Q., Wong, Y. H. et al. (2019). Targeting the Bacterial Epitranscriptome for Antibiotic Development: Discovery of Novel tRNA-(N1G37) Methyltransferase (TrmD) Inhibitors. *ACS Infectious Diseases*, 5 (3), 326–335. doi: <https://doi.org/10.1021/acscinfed.8b00275>
6. Zhong, W., Pasunooti, K. K., Balamkundu, S., Wong, Y. H., Nah, Q., Gadi, V. et al. (2019). Thienopyrimidinone Derivatives That Inhibit Bacterial tRNA (Guanine37-N1)-Methyltransferase (TrmD) by Restructuring the Active Site with a Tyrosine-Flipping Mechanism. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62 (17), 7788–7805. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00582>
7. Vlasov, S. V., Vlasova, O. D., Severina, H. I., Krolenko, K. Yu., Borysov, O. V., Abu Sharkh, A. I. M. et al. (2021). Design, Synthesis and In Vitro Antimicrobial Activity of 6-(1H-Benzimidazol-2-yl)-3,5-dimethyl-4-oxo-2-thio-3,4-dihydrothieno[2,3-d]pyrimidines. *Scientia Pharmaceutica*, 89 (4), 49. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm89040049>
8. Vlasov, S., Krolenko, K., Severina, H., Vlasova, O., Borysov, O., Shynkarenko, P. (2023). Novel 4-methylthienopyrimidines as antimicrobial agents: synthesis, docking study and *in vitro* evaluation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 13 (4), 105–113. doi: <https://doi.org/10.7324/japs.2023.102631>
9. Vlasova, O. D., Krolenko, K. Yu., Nechayev, M. A., Shynkarenko, P. E., Kabachnyy, V. I., Vlasov, S. V. (2019). Efficient method for the synthesis of novel substituted thieno[2,3-d]pyrimidine-4-carboxylic acids, their derivatization, and antimicrobial activity. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 55 (2), 184–188. doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02437-1>
10. Ono, N., Hironaga, H., Ono, K., Kaneko, S., Murashima, T., Ueda, T. et al. (1996). A new synthesis of pyrroles and porphyrins fused with aromatic rings. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 5, 417. doi: <https://doi.org/10.1039/p19960000417>
11. Murashima, T., Fujita, K., Ono, K., Ogawa, T., Uno, H., Ono, N. (1996). A new facet of the reaction of nitro heteroaromatic compounds with ethyl isocynoacetate. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 12, 1403–1407. doi: <https://doi.org/10.1039/p19960001403>
12. Dang, Q., Carruli, E., Tian, F., Dang, F. W., Gibson, T., Li, W. et al. (2009). A tandem decarboxylation and inverse electron-demand Diels–Alder reaction of amino-thiophenecarboxylic acids with 1,3,5-triazines. *Tetrahedron Letters*, 50 (24), 2874–2876. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.180>
13. Goto, T., Kondo, Y., Takuwa, T., Honjo, E., Hamaguchi, W., Hoshii, H., Shiraishi, N. (2015). Sulfur-containing bicyclic compound. Pat. 2015111876 U.S.
14. Ahmed, I. A.; Watson, R. R., Preedy, V. R. (Ed.) (2019). Major dietary interventions for the management of liver disease. *Dietary interventions in liver disease*. Academic Press, 205–212. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-814466-4.00017-3>
15. Nakhace, S., Mehrpour, O. (2022). Niacin. Reference Module in Biomedical Sciences, Elsevier, 755–761. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00113-5>
16. Sledge, C. L., Morgan, B. W.; Wexler, P. (Ed.) (2014). Niacin. *Encyclopedia of Toxicology*. Academic Press, 504–505. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00760-0>
17. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (2017). WHO, 135. Available at: <http://apps.who.int/iris/bit>

stream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=2C22C4F8E9201354D0A22AF1950AD744?sequence=1

18. Kivell, B. M., Danielson, K.; Preedy, V. R. (Ed.) (2016). Neurological effects of nicotine, tobacco, and particulate matter. Neuropathology of drug addictions and substance misuse. Academic Press, 115–122. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800213-1.00011-0>

19. Feldhammer, M., Ritchie, J. C. (2017). Anabasine Is a Poor Marker for Determining Smoking Status of Transplant Patients. *Clinical Chemistry*, 63 (2), 604–606. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2016.265546>

20. Smulyan, H. (2018). The Beat Goes On: The Story of Five Ageless Cardiac Drugs. *The American Journal of the Medical Sciences*, 356 (5), 441–450. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2018.04.011>

21. Wu, P.-C., Chuang, M.-N., Choi, J., Chen, H., Wu, G., Ohno-Matsui, K. et al. (2018). Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye*, 33 (1), 3–13. doi: <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0139-7>

22. Diacon, A., Miyahara, S., Dawson, R., Sun, X., Hogg, E., Donahue, K. et al. (2020). Assessing whether isoniazid is essential during the first 14 days of tuberculosis therapy: a phase 2a, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Microbe*, 1 (2), e84–e92. doi: [https://doi.org/10.1016/s2666-5247\(20\)30011-2](https://doi.org/10.1016/s2666-5247(20)30011-2)

23. Remijn-Nelissen, L., Verschuuren, J. J. G. M., Tannemaat, M. R. (2022). The effectiveness and side effects of pyridostigmine in the treatment of myasthenia gravis: a cross-sectional study. *Neuromuscular Disorders*, 32 (10), 790–799. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2022.09.002>

24. Nuzum, D., Snider, Veverka, A. (2008). Long-acting nifedipine in the management of the hypertensive patient. *Vascular Health and Risk Management*, 4 (6), 1249–1257. doi: <https://doi.org/10.2147/vhrm.s3661>

25. de Heus, R. A. A., Donders, R., Santoso, A. M. M., Olde Rikkert, M. G. M., Lawlor, B. A., Claassen, J. A. H. R. et al. (2019). Blood Pressure Lowering With Nilvadipine in Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer Disease Does Not Increase the Prevalence of Orthostatic Hypotension. *Journal of the American Heart Association*, 8 (10). doi: <https://doi.org/10.1161/jaha.119.011938>

26. Calvo, A., Zupelari-Gonçalves, P., Dionísio, T., Brozoski, D., Faria, F. A., Santos, C. (2017). Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8 and CYP2C9. *Journal of Pain Research*, 10, 1581–1589. doi: <https://doi.org/10.2147/jpr.s138147>

27. Procopio, G., Chiuri, V. E., Giordano, M., Manti, G., Maisano, R., Bordonaro, R. et al. (2020). Effectiveness of abiraterone acetate plus prednisone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in a large prospective real-world cohort: the ABItude study. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835920968725>

28. Blackhall, F., Cappuzzo, F. (2016). Crizotinib: from discovery to accelerated development to front-line treatment. *Annals of Oncology*, 27, iii35–iii41. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw304>

29. Mitra, S., Muni, M., Shawon, N. J., Das, R., Emran, T. B., Sharma, R. et al. (2022). Tacrine Derivatives in Neurological Disorders: Focus on Molecular Mechanisms and Neurother-

apeutic Potential. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, 1–22. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/7252882>

30. Riahi, A., Wurster, M., Lalk, M., Lindequist, U., Langer, P. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of 4-hydroxy-4-(pyridyl)alk-3-en-2-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (13), 4323–4326. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.05.023>

31. Sarova, D., Kapoor, A., Narang, R., Judge, V., Narasimhan, B. (2010). Dodecanoic acid derivatives: Synthesis, antimicrobial evaluation and development of one-target and multi-target QSAR models. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (6), 769–781. doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-010-9383-5>

32. Karunanidhi, A., Ghaznavi-Rad, E., Jeevajothi Nathan, J., Joseph, N., Chigurupati, S., Mohd Fauzi, F. et al. (2019). Bioactive 2-(Methyldithio)Pyridine-3-Carbonitrile from Persian Shallot (*Allium stipitatum* Regel.) Exerts Broad-Spectrum Antimicrobial Activity. *Molecules*, 24 (6), 1003. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24061003>

33. Ragab, A., Fouad, S. A., Ali, O. A. A., Ahmed, E. M., Ali, A. M., Askar, A. A., Ammar, Y. A. (2021). Sulfaguanidine Hybrid with Some New Pyridine-2-One Derivatives: Design, Synthesis, and Antimicrobial Activity against Multidrug-Resistant Bacteria as Dual DNA Gyrase and DHFR Inhibitors. *Antibiotics*, 10 (2), 162. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020162>

34. Antimicrobial susceptibility testing EUCAST disk diffusion method version 8.0 (2020). EUCAST, 22. Available at: [http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Disk\\_test\\_documents/2020\\_manuals/Manual\\_v\\_8.0\\_EUCAST\\_Disk\\_Test\\_2020.pdf](http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Disk_test_documents/2020_manuals/Manual_v_8.0_EUCAST_Disk_Test_2020.pdf)

35. Balouiri, M., Sadiki, M., Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2), 71–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>

36. Konechnyi, Y., Lozynskiy, A., Ivasechko, I., Dumych, T., Paryzhak, S., Hrushka, O., Partyka, U., Pasichnyuk, I., Khylyuk, D., Lesyk, R. (2023). 3-[5-(1H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-propionic Acid as a Potential Polypharmacological Agent. *Scientia Pharmaceutica*, 91 (1), 13. doi: <https://doi.org/10.3390/scipharm91010013>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290086

## RESULTS OF THE EXPERT SURVEY ASSESSING THE EFFICIENCY LEVEL OF THE NATIONAL REGULATORY SYSTEM IN THE FIELD OF MEDICINES TURNOVER

p. 63–74

**Alla Kotvitska**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

**Maxim Suvorov**, Postgraduate Student, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [socpharm@nuph.edu.ua](mailto:socpharm@nuph.edu.ua)

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4031-2316>

**The aim.** The aim of the research is to analyze the efficiency level of the national regulatory system in the field of medicines circulation using self-diagnostic tools, which will allow identifying reserves for its optimization and further improvement.

**Materials and methods.** The research materials consisted of the results of a survey conducted among government officials of national regulatory authorities in the field of medicines circulation. The research utilized methods of sociological survey, descriptive statistics, graphical analysis, data grouping, and generalization techniques. The research includes the development of a questionnaire based on the World Health Organization's "Global Benchmarking Tool" methodology, adapted to the national healthcare system. The questionnaire consisted of 2 questions to determine respondent characteristics and 104 statements about the functioning of the national regulatory system in the field of drug circulation.

**Results.** According to 75 % of the surveyed officials in Ukraine, an effective regulatory system operates in the field of drug circulation. Based on the number of affirmative answers, all statements were divided into 4 groups: high, sufficient, moderate, and low. Thus, the quality management system of national regulatory authorities was evaluated at a high level, while the funding system of national regulatory authorities received the lowest ratings. The grouping allowed us to identify weaknesses in the activity of the national regulatory system in the field of drug circulation, such as the lack of funds in budgets for staff training and overall insufficient funding for national regulators, including insufficient funding from international donors, lack of clarity and comprehensiveness in the regulatory framework for the pharmaceutical sector, etc.

**Conclusions.** In accordance with the aim of the article, we conducted research on the efficiency level of the national regulatory system in the field of drug circulation, which revealed that the most mature and effective direction of its activity today is the development and implementation of quality systems in national regulatory authorities

**Keywords:** national regulatory systems, national regulatory authority, drug circulation, self-diagnosis

## References

1. Elbe, S., Roemer-Mahler, A., Long, C. (2015). Medical countermeasures for national security: A new government role in the pharmaceuticalization of society. *Social Science & Medicine*, 131, 263–271. doi: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2014.04.035>
2. Khovpun, O. S. (2020). Purpose, objectives and principles of public administration of pharmacia. *Visnyk APSVT*, 1-2, 53–63.
3. Pro zatverdzhennia Derzhavnoi stratehii realizatsii derzhavnoi polityky zabezpechennia naseleennia likarskymy zasobamy na period do 2025 r. (2018). Postanova KМУ No. 1022. 05.12.2018. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/npas/pro-zatverdzhennarskimi-zasobami-na-period-do-2025-roku>
4. Lapuente, V., Van de Walle, S. (2020). The effects of new public management on the quality of public services. *Governance*, 33 (3), 461–475. doi: <https://doi.org/10.1111/gove.12502>
5. Dynys, H. H., Karabin, T. O., Lazur, Ya. V., Mendzhul, M. V., Naturkach, R. P., Rohach, O. Ya. et al.; Savchyna, M. V. (Ed.) (2015). *Uprovadzhennia detsentralizatsii publichnoi vlady v Ukraini: natsionalnyi i mizhnarodnyi aspekty*. Uzhhorod: TIMPANI, 216.
6. Tsili staloho rozvytku: Ukraina. Natsionalna dopovid (2017). Ministerstvo ekonomichnoho rozvytku ta torhivli Ukrainy. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/sites/1/natsionalna-dopovid-csr-Ukrainy.pdf>
7. Lobbyists, Governments and Public Trust. Vol. 3: Implementing the OECD Principles for Transparency and Integrity in Lobbying (2014). Paris: OECD Publishing. doi: <https://doi.org/10.1787/9789264214224-en>
8. Pro zatverdzhennia Nastanovy "Likarski zasoby. Nalezhna rehuliatorna praktyka" (2013). Nakaz MOZ Ukrainy No. 247. 28.03.2013. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0870282-13#Text>
9. Valentin, M. (2022). WHO Good Regulatory Practices. Available at: [https://www.paho.org/sites/default/files/20220601-oms\\_1.pdf](https://www.paho.org/sites/default/files/20220601-oms_1.pdf)
10. European regulatory system for medicines. Bringing new safe and effective medicines to patients across the European Union (2023). EMA. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf)
11. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems (2023). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/tools/global-benchmarking-tools>
12. Knysh, S. V., Gusarov, S. M., Shelukhin, N. L., Kharaberiush, I. F., Bila, V. R. (2019). Modernization of state administration system in the health care sphere of Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*, 72 (5), 887–891. doi: <https://doi.org/10.36740/wlek.201905129>
13. Knysh, S. V., Yakymets, O. I. (2022). Legal regulation of the economic activities of pharmacies in Ukraine. *Law and Safety*, 87 (4), 184–194. doi: <https://doi.org/10.32631/pb.2022.4.15>
14. Khovpun, O. S. (2019). Osoblyvosti zdiisnennia derzhavnoho upravlinnia u farmatsevtichnii sferi Ukrainy. *Scientific Journal of Public and Private Law*, 2 (5), 191–196. doi: <https://doi.org/10.32844/2618-1258.2019.5-2.35>
15. Strelchenko, O. H. (2018). Tendentsii rozvytku zasobiv publichnoho administruvannia sfery obihu likarskykh zasobiv. *Pivdennoukrajnskyi pravnychi chasopys*, 4, 81–85.
16. Strelchenko, O. H. (2019). Doctrinal characteristics of the subjects of public administration of the sphere of drug circulation. *Public Administration and Customs Administration*, 1, 7–13. doi: <https://doi.org/10.32836/2310-9653-2019-1-7-13>
17. Aleksieiev, O. H. (2022). Perspective and current state of international standards influence on prevention and treatment of diseases through the prism of developing high-quality and safe medicines. *Zaporozhye Medical Journal*, 24 (4), 448–453. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.4.256025>
18. Pashkov, V., Kotvitska, A., Harkusha, A. (2017). Legal regulation of the production and trade of medical devices and medical equipment in the EU and US: experience for Ukraine. *Wiadomości Lekarskie*, 70 (3 pt 2), 614–618.
19. Karamyshev, D., Hordiienko, L., Lytvynenko, M. (2023). Management of the medical and evacuation system development of the armed forces of Ukraine according to NATO standards. *Public Administration and Regional Development*, 20, 445–470. doi: <https://doi.org/10.34132/pard2023.20.08>
20. Karamyshev, D., Hordiienko, L., Hranovskiy, M. (2023). Aspects of management of medical and evacuation support for the troops in the conditions of the unified medical space of Ukraine. *Archiv Euromedica*, 12. doi: <https://doi.org/10.35630/2022/12/sp.iss.5>
21. Kotvitska, A., Volkova, A., Korzh, I., Surikova, I. (2021). Comparative analysis of indicators that determine the effectiveness

of the implementation of socio-economic determinants of health in Europe and Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 34–41. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235787>

22. Lebed, S., Nemchenko, A., Nazarkina, V. (2020). Actuality of the implementation of international practice in proliferation of counterfeit medicines involving Interpol. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 10 (2), 52–59.

23. Nemchenko, A. S., Titko, I. A., Podgaina, M. V., Korzh, Y. V., Zaytzeva, Y. L. (2018). Legal and organizational economic aspects of the functioning of the main models of health-care systems. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 12, 937–945.

24. Nemchenko, A. S., Khomenko, V. M., Susharyna, I. V. (2018). Assessment of contemporary problems and directions of improving personnel policy in domestic pharmacy. *Management, economy and quality assurance in pharmacy*, 3 (55), 41–46. doi: <https://doi.org/10.24959/uekj.18.21>

25. Susharyna, I. V., Nemchenko, A. S., Homenko, V. M. (2017). Identifying of the priority areas for improving of state and public regulation in pharmacy. *Pharmaceutical Review*, 1, 38–44. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.1.7529>

26. WHO Global Benchmarking Tool (GBT) for evaluation of national regulatory systems of medical products (2021). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240020245>

27. Roth, L., Bempong, D., Babigumira, J. B., Banoo, S., Cooke, E., Jeffreys, D. et al. (2018). Expanding global access to essential medicines: investment priorities for sustainably strengthening medical product regulatory systems. *Globalization and Health*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12992-018-0421-2>

28. Kanavets, M., Lykhach, Yu., Kukulia, A., Butenko, O., Yerchenko, Yu.; Kuprii, V. (Ed.) (2019). *Instrumenty zabezpechennia efektyvnosti, rezultatyvnosti ta yakosti diialnosti orhaniv derzhavnoi vlady*. Kyiv: Tsentri adaptatsii derzhavnoi sluzhby do standartiv Yevropeiskoho Soiuzu, 178.

29. Khadem Broojerdi, A., Alfonso, C., Ostad Ali Dehaghi, R., Refaat, M., Sillo, H. B. (2021). Worldwide Assessment of Low- and Middle-Income Countries' Regulatory Preparedness to Approve Medical Products During Public Health Emergencies. *Frontiers in Medicine*, 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.722872>

30. Hrabovetskyi, B. Ye. (2010). *Metody ekspertnykh otsinok: teoriia, metodolohiia, napriamky vykorystannia*. Vinnytsia: VNTU, 171.

31. Vasylenko, O. V. (2020). *Komp'iuterne modeliuvania*. Zaporizhzhia: NU «Zaporizka politekhnika», 175.

32. Kelsen de Oliveira, F., Brandão de Oliveira, M., Gomes, A. S., Queiros, L. M. (2019). Statistical Grouping Methods for Identifying User Profiles. *International Journal of Technology and Human Interaction*, 15 (2), 41–52. doi: <https://doi.org/10.4018/ijthi.2019040104>

33. Freund, R. J., Wilson, W. J., Mohr, D. L. (2010). *Data and Statistics. Statistical Methods*. Academic Press, 1–65. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-374970-3.00001-9>

34. Khadem Broojerdi, A., Baran Sillo, H., Ostad Ali Dehaghi, R., Ward, M., Refaat, M., Parry, J. (2020). The World Health Organization Global Benchmarking Tool an Instrument to Strengthen Medical Products Regulation and Promote Universal Health Coverage. *Frontiers in Medicine*, 7. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00457>

35. Dehaghi, R. O. A., Khadem Broojerdi, A., Paganini, L., Sillo, H. B. (2023). Collaborative training of regulators as an approach for strengthening regulatory systems in LMICs: experiences of the WHO and Swissmedic. *Frontiers in Medicine*, 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1173291>

DOI: 10.15587/2706-5448.2023.290104

**APPLICATION OF THE DIRECT ENCAPSULATION METHOD IN THE TECHNOLOGY OF MEDICINE WITH DRY RAUWOLPHIA EXTRACT (*Rauwolfia serpentina Benth.*)**

p. 75–80

**Viktoriia Zlahoda**, Postgraduate Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Senior Lecturer, Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Pyrohova str., 56, Vinnytsya, Ukraine, 21018  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5206-3279>

**Larisa Bobrytska**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4953-077X>

**Olena Nazarova**, PhD, Senior Researcher, Limited Liability Company «BIOLIK PHARMA», Pomirky, 70, Kharkiv, Ukraine, 61070  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4421-9066>

**Viktoriia Tarasenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Military Pharmacy, Ukrainian Military Medical Academy, Kniaziv Ostrozkykh str., 45/1, Kyiv, Ukraine, 01015  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3614-6752>

**Oleh Shpychak**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy, Zakhysnykiv Ukrainy ave., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001  
E-mail: [shpychak.oleg@gmail.com](mailto:shpychak.oleg@gmail.com)  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

**Viktoriia Nazarkina**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacy Organization and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>

**Vita Hrytsenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-4019>

*The aim:* development of the composition and technology of a medicinal drug in the form of capsules with a dry extract of *Rauwolfia* for the treatment of hypertension.

*Materials and methods.* Experimental samples of masses for encapsulation contained 2.0 mg of dry *Rauwolfia* extract and vari-

ous excipients used in the technology of solid dosage forms. The study of pharmaco-technological characteristics was carried out on the devices of the company "Pharma Test" (Germany). The time of decay was determined on the device of the company "Erweka" (Germany). A comparative analysis of the cost calculation of the production of tablets and capsules with dry rauwolfia extract was carried out by the "cost plus" method.

**Results.** The use of PROSOLV® SMCC HD 90 improved the flowability, homogeneity and homogeneity of the mass with Rauwolfia dry extract powder, considering the low dosage of the substance of 2 mg. It has been experimentally proven that PROSOLV® SMCC HD 90 shortens the disintegration time as a disintegrant, because due to silicate moisture easily penetrates into the MCCC, hydrophilic bridges are formed, wettability increases and mass swelling occurs. The multifunctionality of PROSOLV® SMCC HD 90 three-in-one excipient, which has the properties of a filler, a disintegrant and a glidant, makes it easy to apply direct encapsulation technology, replace and reduce the number of excipients and thus increase production efficiency.

**Conclusions.** When developing the composition of capsules with dry rauwolfia extract, the effect of various excipients on the pharmaco-technological properties of encapsulating masses and ready-made capsules was investigated. The combined excipient, namely PROSOLV® SMCC HD 90, having the properties of a filler, a disintegrant and a lubricant, in direct encapsulation technology is more effective in influencing the fluidity of the mass and disintegration of the capsules. The introduction of the direct encapsulation method will allow to expand the range of new medicines and improve existing technologies, in particular in the form of tablets, which are widely produced in industrial production. It is possible to attach specifically to Rauwolfia

**Keywords:** capsules, technology, direct encapsulation, Rauwolfia dry extract, hypertension

## References

1. Chuiashov, V. I., Hladukh, Ye. V., Saiko, I. V. et al. (2012). Tekhnolohiia likiv promyslovoho vyrobnytstva. Kharkiv: NFaU.
2. Augsburg, L. (2009). Hard- and Soft-Shell Capsules. Modern Pharmaceutics: Volume 1. Basic Principles and Systems, 499–564. doi: <https://doi.org/10.1201/9780824744694.ch11>
3. Schwedt, G. (2018). Chemieder Arzneimittel: Einfache Experimentemitt Medikamentenaus der Apotheke. Mannheim: Wiley, 166.
4. Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G. G. Z., Yu, L., Mantri, R. V. (Eds.) (2017). Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory & Practice. San Diego.
5. Augsburg, L. L., Hoag, S. W. (Eds.) (2017). Pharmaceutical Dosage Forms: Capsules. Boca Raton: CRC Press, 435. doi: <https://doi.org/10.1201/9781315111896>
6. Fares, R., Bobrytska, L., Germanyuk, T., Kryvoviaz, O., Ivko, T., Toziuk, O. et al. (2017). Diaplant: Manufacturing technology and rationalization of costs of acute in testin al infection pharmacotherapy. International Journal of Green Pharmacy, 11 (3), 584–589. doi: <https://doi.org/10.22377/ijgp.v11i03.1178>
7. Zlahoda, V. S., Bobrytska, L. O. (2022). Segmentation of modern dosage forms at the pharmaceutical market of Ukraine. News of Pharmacy, 104 (2), 45–48. doi: <https://doi.org/10.24959/nphj.22.94>
8. Tverdye kapsuly: istoriia postoiannykh izmenenii i usovershenstvovani (2013). Farmatsevticheskaia otrasl, 2 (37). Available at: [http://archive.promoboz.com/n2\\_37/26-31.pdf](http://archive.promoboz.com/n2_37/26-31.pdf)
9. Sovremennye dostizheniia v oblasti proizvodstva tverdikh i miagkikh kapsul. (2015). Tverdye lekarstvennye formy: kapsuly. Farmatsevticheskaia otrasl, 3 (50).
10. Kinam, P. (2016). Solid dosage forms: capsule. Drug Delivery: Fundamentals and Applications. CRC Press.
11. Germanyuk, T., Bobrytska, L., Ivko, T., Fares, R. (2019). Diaplant: development of technology and pharmacoeconomic evidence of therapy. Lambert Academic Publishing of International Book Market Service Ltd., 60
12. Ivko, T., Aslanian, M., Bobrytska, L., Popova, N., Nazarova, O., Bereznyakova, N., Germanyuk, T. (2018). Development of the composition and manufacturing technology of the new combined drug Lavaflam. The Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences, 15 (3), 263–270. doi: <https://doi.org/10.4274/tjps.79553>
13. Neokardyl (Neokardil). Dovidnyk likarskykh zasobiv No. 1 v Ukraini. Available at: <https://compendium.com.ua/info/173505/neokardil/>
14. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
15. Kovalenko, V. M. (Ed.) (2019). Dovidnyk «Kompendium 2019 – likarski preparaty». Moryon. Available at: <https://compendium.com.ua/>
16. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmatsevtichnyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
17. Nazarkina, V. M., Nemchenko, A. S., Kosiachenko, K. L., Babenko, M. M. (2022). Metodolohiia tsinoutvorenna na likarski zasoby v systemi okhorony zdorov'ia. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 288.
18. Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M. (2015). Obgruntuvannia metodychnykh pidkhodiv do upravlinnia sobivartistiuvyrobnytstva LZ. Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii, 3 (41), 38–43.
19. Demchuk, M. B., Hroshovi, T. A., Leskiv, O. M., Malanchuk, N. V. (2021). Comparative research of some brands of lactose as fillers for direct compression of tablets. Pharmaceutical Review, 2, 5–13. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12056>
20. Ruban, O. A., Pertsev, I. M., Kutsenko, S. A., Maslii, Yu. S. (2016). Dopomizhni rechovyny u vyrobnytstvi likiv. Kharkiv: Zoloti storinky, 720.
21. PROSOLV® SMCC (виробник «JRSPHARMA», USA). Available at: <https://www.jrs.cn/pharma-wAssets/docs/brochures/br-prosolv-smcc-1809.pdf>
22. Zlahoda, V. S., Bobrytska, L. O. (2023). Bahatofunktsionalnist prosolv® smcc v tekhnolohii priamoho kapsuliuвання. Aktualni pytannia medyko-biolohichnykh i farmatsevtichnykh nauk. Zhytomyr, 61–62.
23. Rogowska, M., Iwaniak, K., Polski, A., Slawinska, K., Sobotka-Polska, K., Modrzewska, J., Poleszak, E. (2016). Influence of different excipients on the properties of hard gelatin capsules with metamizole sodium. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences, 29 (3), 114–117. doi: <https://doi.org/10.1515/cipms-2016-0023>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290166

**“GREENING” OF THE INDUSTRIAL TECHNOLOGY OF ENOXAPARIN SODIUM SYNTHESIS**

p. 81–89

**Yuliia Bovsunovska**, Engineer-Technologist of Bioorganic Synthesis, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: juliabovsu@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6525-5520>

**Vitalii Rudiuk**, Head of Laboratory, API Synthesis Laboratory, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

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

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

**The aim:** carrying out stages of synthesis of intermediates of Enoxaparin sodium, considering the variation of synthesis parameters. Correlation analysis between the technological parameters of the synthesis and the quality of the obtained samples. Evaluation of the influence of the quality of semi-finished products on the quality of the final substance. Implementation of the principles of green chemistry in the synthesis of Enoxaparin sodium by reducing the production cycle and using the most environmentally friendly solvents and reagents.

**Materials and methods:** samples of intermediates of the substance Enoxaparin sodium were synthesized according to the method described in the patent, as well as with a variation of the selected critical technological parameters. The obtained samples of intermediate products were analyzed according to the internal specification. In addition, an NMR-spectroscopy analysis was carried out for detailed structural characterization of Enoxaparin sodium intermediate molecules.

**Results:** the method of synthesis of intermediates of the Enoxaparin substance proposed in the patent was evaluated and the critical parameter for the formation of the final molecule was selected, namely the reaction mass holding time. The intermediates of Enoxaparin sodium – benzethonium salt of heparin and benzyl ester of heparin were developed according to the selected parameters and the analysis of the obtained samples was carried out according to the internal ND. Taking into account the principles of green chemistry, the method of synthesis of the intermediate product – benzyl ester of heparin was optimized by solvent regeneration.

**Conclusions:** As a result of the research, the methods of synthesis of intermediates of Enoxaparin were evaluated and the technological parameters of the synthesis of intermediates were determined, allowing to obtain a substance equivalent to the original Clexane® and Lovenox®. Evaluation of the method of synthesis of intermediate products according to the principles of green chemistry was carried out. The possibilities of greening the synthesis were analyzed. The holding time of the reaction

mass of the benzethonium salt of heparin was reduced from 6 to 4 hours, and the benzyl ester of heparin from 25 to 22 hours. The E-factor indicator was reduced by regeneration of the solvent at the stage of synthesis of heparin benzyl ester

**Keywords:** enoxaparin, low molecular weight heparin, technological parameters, benzethonium salt of heparin, benzyl ester of heparin, green chemistry, e-factor, regeneration of solvents

**References**

1. Billett, H. H., Reyes-Gil, M., Szymanski, J., Ikemura, K., Stahl, L. R., Lo, Y. et al. (2020). Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thrombosis and Haemostasis*, 120 (12), 1691–1699. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1720978>
2. Drago, F., Gozzo, L., Li, L., Stella, A., Cosmi, B. (2020). Use of Enoxaparin to Counteract COVID-19 Infection and Reduce Thromboembolic Venous Complications: A Review of the Current Evidence. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.579886>
3. Iqbal, Z., Sadaf, S. (2022). Commercial Low Molecular Weight Heparins – Patent Ecosystem and Technology Paradigm for Quality Characterization. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18 (2), 803–835. doi: <https://doi.org/10.1007/s12247-022-09665-7>
4. Mixtures of particular LMW heparinic polysaccharides for the prophylaxis/treatment of acute thrombotic events (1995). Pat. US 5,389,618. 14.02.1995.
5. Baytas, S. N., Linhardt, R. J. (2020). Advances in the preparation and synthesis of heparin and related products. *Drug Discovery Today*, 25 (12), 2095–2109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.09.011>
6. Bovsunovska, Y., Rudiuk, V., Mishchenko, V., Georgiyants, V. (2023). Obtaining the substance enoxaparin sodium equivalent to the original Clexane® and Lovenox®. Selection of technological parameters of the key stage of the synthesis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 46–56. LOCKSS. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.277735>
7. de Marco, B. A., Rechelo, B. S., Tótolí, E. G., Kogawa, A. C., Salgado, H. R. N. (2019). Evolution of green chemistry and its multidimensional impacts: A review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27 (1), 1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.07.011>
8. Sheldon, R. A. (2017). Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6 (1), 32–48. doi: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>
9. Sheldon, R. A. (2017). The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chemistry*, 19 (1), 18–43. doi: <https://doi.org/10.1039/c6gc02157c>
10. Ivanković, A. (2017). Review of 12 Principles of Green Chemistry in Practice. *International Journal of Sustainable and Green Energy*, 6 (3), 39–48. doi: <https://doi.org/10.11648/j.ijrse.20170603.12>
11. Wanisa, A. M., Qasem, A. A., Asma, O. E. (2020). Green chemistry: principles, applications, and disadvantages. *Chemical Methodologies*, 4, 408–423. doi: <https://doi.org/10.33945/sami/chemm.2020.4.4>
12. Gupta, P., Mahajan, A. (2015). Green chemistry approaches as sustainable alternatives to conventional strategies in the pharmaceutical industry. *RSC Advances*, 5 (34), 26686–26705. doi: <https://doi.org/10.1039/c5ra00358j>

13. Dunn, P. J. (2012). The importance of Green Chemistry in Process Research and Development. *Chemical Society Reviews*, 41 (4), 1452–1461. doi: <https://doi.org/10.1039/c1cs15041c>

14. Constable, D. J. C., Jimenez-Gonzalez, C., Henderson, R. K. (2006). Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Organic Process Research & Development*, 11 (1), 133–137. doi: <https://doi.org/10.1021/op060170h>

15. Prat, D., Hayler, J., Wells, A. (2014). A survey of solvent selection guides. *Green Chemistry*, 16 (10), 4546–4551. doi: <https://doi.org/10.1039/c4gc01149j>

16. Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, 18 (13), 3879–3890. doi: <https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>

17. Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehata, S., Dunn, P. J. (2016). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, 18 (1), 288–296. doi: <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>

18. Process for the preparation of low molecular weight heparin (2018). Pat. WO2019116217A2.

19. Jordan, A., Stoy, P., Sneddon, H. F. (2020). Chlorinated Solvents: Their Advantages, Disadvantages, and Alternatives in Organic and Medicinal Chemistry. *Chemical Reviews*, 121 (3), 1582–1622. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00709>

20. Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J. et al. (2016). Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, 4 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>

21. Zhenova, A. (2020). Challenges in the development of new green solvents for polymer dissolution. *Polymer International*, 69 (10), 895–901. doi: <https://doi.org/10.1002/pi.6072>

22. Rudd, T. R., Skidmore, M. A., Guimond, S. E., Cosentino, C., Torri, G., Fernig, D. G. et al. (2008). Glycosaminoglycan origin and structure revealed by multivariate analysis of NMR and CD spectra. *Glycobiology*, 19 (1), 52–67. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwn103>

23. Pomin, V. H., Mulloy, B. (2021). Nuclear Magnetic Resonance Methods in Structural Characterization of Glycosaminoglycans. *Glycosaminoglycans*. New York, 183–207. doi: [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1398-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1398-6_16)

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290171

## METHOD APPROACHES TO ASSESSING THE ADAPTATION POTENTIAL OF THE INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL ENTERPRISE TO CHANGING ECONOMIC CONDITIONS

p. 90–98

**Cherniavskiyi Andrii**, Postgraduate Student, National University of Pharmacy of Ministry of Health of Ukraine, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3746-3380>

**Daryna Tarasenko**, PhD, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of Ministry of Health of Ukraine, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-0030-6302>

**Vitalii Nikitiuk**, Head of Sector, National Scientific Center «Hon. Prof. M. S. Bokarius Forensic Science Institute» of Ministry of Justice of Ukraine, Zolochivska str., 8a, Kharkiv, Ukraine, 61177

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7937-7334>

**Rita Sahaidak-Nikitiuk**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of Ministry of Health of Ukraine, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [sahaidak\\_rita@ukr.net](mailto:sahaidak_rita@ukr.net)

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

**Nataliia Demchenko**, PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economy of Pharmacy, National University of Pharmacy of Ministry of Health of Ukraine, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5915-0087>

*The aim of the article is to develop a methodology for assessing the potential of IPE adaptation to changes in external conditions and internal influencing factors.*

*Materials and methods.* The research used the methods of theoretical generalization, analysis and synthesis, correlation analysis and expert survey.

*Results.* It is proposed to define the essence of the adaptation potential of an industrial pharmaceutical enterprise to changes in business conditions, under which it is appropriate to understand the enterprise's readiness to respond flexibly, quickly, and adequately to changes occurring in the external and internal environment, in order to increase its level of competitiveness. A technique for determining the level of industrial adaptation potential (the technique cannot be a model; the technique is stages that are related to each other) and a ranking model by its degree by parametrization is proposed. Based on the study of scientific works and the experience of global companies, it was determined that the model for ranking the level of adaptation potential by parameterization involves ranking elements according to the degree of readiness of the management system of an industrial pharmaceutical enterprise for adaptation. The components of parameters for assessing the adaptation potential of an industrial pharmaceutical enterprise have been formed. The limits of adaptation potential are defined.

*Conclusions.* A methodology for assessing the adaptation potential of industrial pharmaceutical enterprises to the influence of external factors (martial law, the outflow of qualified personnel, a decrease in the purchasing power of the population, etc.) and taking into account the internal capabilities of the enterprise (resources (material, financial, labour; information, service, etc.), organizational structure and management decision-making) with the aim of increasing the competitiveness of the enterprise and its fulfilment of the social component of functioning, namely timely provision of the population with high-quality medicines in full in the right place at affordable prices

**Keywords:** resource factor adaptive management, industrial pharmaceutical enterprise, management, organization, adaptation potential, influencing factors, macro environment

## References

1. Sahaidak-Nikitiuk, R., Holybtsova, K., Demchenko, N., Nikitiuk, V. (2021). Directions for improving adaptive management efficiency of manufacturing pharmaceutical compa-



nies. *EUREKA: Health Sciences*, 5, 61–68. doi: <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.002052>

2. Siketina, N. H.; Bezpartochnyi, M., Britchenko, I. (Eds.) (2019). Adaptive development of competitive advantages of an industrial enterprise on the basis of analysis and ensuring the competitiveness of its products. Conceptual aspects management of competitiveness the economic entities. Vol. 2. Przeworsk: WSSG, 98–107.

3. Sangawi, B. The Impact of External Environment on Organization Adaptation. Available at: [http://www.academia.edu/25319301/The\\_Impact\\_of\\_External\\_Environment\\_on\\_Organization\\_Adaptation](http://www.academia.edu/25319301/The_Impact_of_External_Environment_on_Organization_Adaptation)

4. Stevenson, W. J. (2018). *Operations Management*. Irwin: McGraw-Hill, 890.

5. Stolyarov, V., Psztorov, J., Zos-Kior, M., Hnatenko, I., Petchenko, M. (2022). Optimization of material and technical supply management of industrial enterprises. *Naukovi Visnyk Natsionalnoho Hirnychoho Universytetu*, 3, 163–167. doi: <https://doi.org/10.33271/nvngu/2022-3/163>

6. Adobor, H. (2020). Supply chain resilience: an adaptive cycle approach. *The International Journal of Logistics Management*, 31 (3), 443–463. doi: <https://doi.org/10.1108/ijlm-01-2020-0019>

7. Dumont, G. A., Huzmezan, M. (2002). Concepts, methods and techniques in adaptive control. Proceedings of the 2002 American Control Conference (IEEE Cat. No.CH37301). doi: <https://doi.org/10.1109/acc.2002.1023173>

8. Endres, H. (2018). *Adaptability Through Dynamic Capabilities: How Management Can Recognize Opportunities and Threats*. Wiesbaden: Gabler Verlag, 184. doi: <https://doi.org/10.1007/978-3-658-20157-9>

9. Desai, H., Maneo, G., Pellfolk, E., Schlingheider, A. (2018). Managing to Adapt: Analysing adaptive management for planning, monitoring, evaluation, and learning. doi: <https://doi.org/10.21201/2017.2159>

10. Arefieva, O., Tulchynska, S., Popelo, O., Arefiev, S., Tkachenko, T. (2021). The Economic Security System in the Conditions of the Powers Transformation. *IJCSNS International Journal of Computer Science and Network Security*, 21 (7), 35–42.

11. Deineha, O., Chymosh, K., Kobylinska, T., Nazarov, O., Liapa, M., Sapotnitska, N. (2021). Adaptive Management of Transport Logistics in Agricultural Enterprises. *Journal of Agriculture and Crops*, 81, 20–26. Internet Archive. doi: <https://doi.org/10.32861/jac.81.20.26>

12. Wang, P. (2018). Application of adaptive algorithm in paper mills enterprise management. *Paper Asia*, 1 (8), 160–153.

13. Kir, H., Erdogan, N. (2021). A knowledge-intensive adaptive business process management framework. *Information Systems*, 95, 101639. doi: <https://doi.org/10.1016/j.is.2020.101639>

14. Islam, Md. W., Ruhanen, L., Ritchie, B. W. (2018). Adaptive co-management: A novel approach to tourism destination governance? *Journal of Hospitality and Tourism Management*, 37, 97–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhtm.2017.10.009>

15. Küffner, C., Münch, C., Hähner, S., Hartmann, E. (2022). Getting back into the swing of things: The adaptive path of purchasing and supply management in enhancing supply chain resilience. *Journal of Purchasing and Supply Management*, 28 (5), 100802. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pursup.2022.100802>

16. Farshatova, O., Zaharov, S., Vereskun, M., Kolosok, V. (2019). Formation of Competitive Advantages of the Enterprise

Based on Adaptive Management. *Marketing and Management of Innovations*, 1, 244–256. doi: <https://doi.org/10.21272/mmi.2019.1-21>

17. Starikova, M. S., Mishin, D. A., Nikitina, E. A. (2016). Assessment of Quality of Adaptive Management of Industrial Corporation in the Competitive Environment. *International Journal of Pharmacy & Technology*, 8 (4), 22473–22485.

18. Gannon, K. E., Crick, F., Atela, J., Conway, D. (2021). What role for multi-stakeholder partnerships in adaptation to climate change? Experiences from private sector adaptation in Kenya. *Climate Risk Management*, 32, 100319. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crm.2021.100319>

19. Sahaidak-Nikitiuk, R., Holybtsova, K., Demchenko, N., Zarichkova, M. (2020). Theoretical and applied aspects of adaptive management of manufacturing pharmaceutical enterprises of Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 68–73. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222219>

20. Haddow, G. D., Bullock, J. A., Coppola, D. P. (2020). *Emergency Management*. Elsevier, 533. doi: <https://doi.org/10.1016/c2018-0-00417-x>

21. Kiran, D. R. (2022). Principles of management. Principles of Economics and Management for Manufacturing Engineering, 95–103. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-99862-8.00011-x>

22. Attanasi, G., Manzoni, E. (2021). *Experimetrics: Econometrics for Experimental Economics*, Peter G. Moffatt. London: Palgrave Macmillan. *Journal of Economic Psychology*, 90, 102472. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joep.2021.102472>

23. Barnett, W. A., Diewert, W. E., Maasoumi, E. (2016). Innovations in measurement in economics and econometrics: An overview. *Journal of Econometrics*, 191 (2), 273–275. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jeconom.2015.12.015>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290218

#### ASSESSMENT OF MEDICAL TECHNOLOGIES IN THE FORMATION OF GOVERNMENT PROGRAMS TO ASSIST PATIENTS WITH RARE METABOLIC DISEASES

p. 99–108

**Volodimir Tutuk**, Postgraduate Student, Department of Pharmacy Organization and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Head of Association, NGO «Ukrainian Association of Patients with Phenylketonuria «Special Children», Kvitucha str., 87, Kharkiv, Ukraine, 61107  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4661-4908>

**Viktoriia Nazarkina**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacy Organization and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [victory.nazarkina@gmail.com](mailto:victory.nazarkina@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0767-6180>

**Babenko Mykhailo**, PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economy of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601, Director, State Expert Center of Ministry of Health of Ukraine, Antona Tsedika str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7123-4664>

**Alla Nemchenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmacy Organization and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

**Kairat Zhakipbekov**, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Organization and Management and Economics of Pharmacy and Clinical Pharmacy, Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tole Bi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3179-9460>

**The aim:** carrying out an assessment of the technologies of nutritional and pharmacological therapy of phenylketonuria (PKU) to justify a set of measures for the implementation of the government program to support patients with rare diseases (RD). **Materials and methods:** scientific publications, regulatory acts, treatment protocols, statistical data, epidemiological indicators, results of patient questionnaires, marketing information, data from the electronic procurement system "ProZorro" were used in the research process. The research was conducted using the methodology of health technology assessment (HTA), methods of marketing analysis, questionnaire survey, document analysis, comparison, systematization and generalization of data.

**Research results.** An analysis of the evaluation of modern approaches to the treatment of hereditary rare metabolic disease (PKU) was carried out. According to clinical protocols, the main technology for the treatment of PKU is nutritional therapy – a diet (diet-for-life) with restriction of the use of phenylalanine (Phe) and the use of food products for special medical purposes (Special low protein foods for phenylketonuria – SLPF-PKU). Innovative drugs "Kuvan" and "Palynziq" are recommended in the case of atypical PKU.

For RD, specific and innovative cost-effective medical technologies (MT) are usually used, which have insufficient evidence due to limited experience, low availability, and small patient populations. Centralized procurement and managed entry agreements (MEA) make it possible to expand the availability of MT to patients and obtain real data on their safety and effectiveness. Integration into the global information space, participation in international projects, joint clinical assessment (JCA) in accordance with Regulation (EU) 2021/2282 on HTA, cooperation with Orphanet, EURORDIS, other professional and patient organizations are extremely important.

The key components of HTA for RD are socio-economic and organizational and legal aspects, in particular the special status of MT, which provides certain preferences. The foreign experience of providing orphan patients (in particular, reimbursement) is summarized. The legal framework for RD is systematized.

Based on the results of the analysis of PKU prevalence indicators, modelling and budget impact calculations were carried out, considering that SLPF-PKU products are purchased from local budgets.

An analysis of prescriptions, assortment, and prices of SLPF-PKU was carried out using data from the ProZorro procurement system. A survey of 156 patients with PKU made it possible to identify unmet needs and formulate recommendations for expanding the SLPF-PKU food basket.

**Conclusions:** Conducting the HTA made it possible to identify key problems, as well as to justify a set of measures for the development and implementation of the government program to support patients with rare diseases, based on the obtained results

**Keywords:** health technology assessment (HTA), government programs, phenylketonuria (PKU), rare (orphan) diseases, food products for special medical purposes; special low protein foods for phenylketonuria – SLPF-PKU, medical technologies (MT), nutritional therapy (diet-for-life)

## References

1. Council Recommendation of 8.06.2009 on an Action in the Field of Rare Diseases (2009/C 151/02). Official Journal of the European Union. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>
2. Czech, M., Baran-Kooiker, A., Atikeler, K., Demirtshyan, M., Gaitova, K., Holownia-Voloskova, M. et al. (2020). A Review of Rare Disease Policies and Orphan Drug Reimbursement Systems in 12 Eurasian Countries. *Frontiers in Public Health*, 7. doi: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00416>
3. Gammie, T., Lu, C. Y., Babar, Z. U.-D. (2015). Access to Orphan Drugs: A Comprehensive Review of Legislations, Regulations and Policies in 35 Countries. *PLOS ONE*, 10 (10), e0140002. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140002>
4. Detiček, A., Locatelli, I., Kos, M. (2018). Patient Access to Medicines for Rare Diseases in European Countries. *Value in Health*, 21 (5), 553–560. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2018.01.007>
5. Dharssi, S., Wong-Rieger, D., Harold, M., Terry, S. (2017). Review of 11 national policies for rare diseases in the context of key patient needs. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0618-0>
6. Orphan Medicinal Product Designation/ Overview 2000–2022 (2023). EMA. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/orphan-medicines-figures-2000-2022_en.pdf)
7. Hrechanina, O. Ya., Tereshchenko, A. V., Odynetskyi, V. A., Hrechanina, Yu. B. et al. (2013). Fenilketonuriia. *Klinika. Diahnostyka. Likuvannia*. Kharkiv.
8. Rondanelli, M., Porta, F., Gasparri, C., Barrile, G. C., Cavioni, A., Mansueto, F. et al. (2023). A food pyramid for adult patients with phenylketonuria and a systematic review on the current evidences regarding the optimal dietary treatment of adult patients with PKU. *Clinical Nutrition*, 42 (5), 732–763. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.007>
9. Couce, M. L., de Castro, M. J., de Lamas, C., Leis, R. (2019). Effects of LC-PUFA Supplementation in Patients with Phenylketonuria: A Systematic Review of Controlled Trials. *Nutrients*, 11 (7), 1537. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11071537>
10. Thomas, L., Olson, A., Romani, C. (2023). The impact of metabolic control on cognition, neurophysiology, and well-being in PKU: A systematic review and meta-analysis of the within-participant literature. *Molecular Genetics and Metabolism*, 138 (1), 106969. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2022.106969>
11. Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninimii (2015). DETs MOZ Ukrainy Available at: <https://www.dec.gov.ua/?ZG93bmxvYWQ=d3AtY29udGVudC91cGxvYWRzLzlwMTkvMTEvMjAxNV83NjBfYWtuX2Zlbnlsay5wZGY=>

12. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy. Fenilketonuriia ta inshi hiperfenilalaninemii (2015). Nakaz MOZ Ukrainy No. 760. 19.11.2015. Available at: <https://cutt.ly/6UHXX5n>
13. Van Spronsen, F. J., van Wegberg, A. M., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M. et al. (2017). Key European guidelines for the diagnosis and management of patients with phenylketonuria. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5 (9), 743–756. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(16\)30320-5](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(16)30320-5)
14. Robertson, L., Adam, S., Ellerton, C., Ford, S., Hill, M., Randles, G. et al. (2022). Dietetic Management of Adults with Phenylketonuria (PKU) in the UK: A Care Consensus Document. *Nutrients*, 14 (3), 576. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14030576>
15. Pharmacy/medical policy 5.01.585 Pharmacologic Treatment of Phenylketonuria (2023). Premera HMO, AMA. Available at: <https://www.premera.com/hmo/medicalpolicies/5.01.585.pdf>
16. Vockley, J., Andersson, H. C., Antshel, K. M., Braverman, N. E., Burton, B. K., Frazier, D. M. et al. (2014). Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genetics in Medicine*, 16 (2), 188–200. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2013.157>
17. The portal for rare diseases and orphan drugs. Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education.php?lng=EN>
18. Zvit pro nadannia medyko-henetychnoi dopomohy za 2022 r. (forma No. 49). Tsentr hromadskoho zdorov'ia (2022). MOZ Ukrainy. Available at: <http://medstat.gov.ua/ukr/statdan-MMXIX.html>
19. Tutuk, V., Zagayko, A., Lytkin, D. (2020). Indicators of blood biochemical analysis in PKU patients being on amino acid mixtures substitute nutrition. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 3 (64), 30–37. doi: <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.278>
20. Nazarkina, V. M., Nemchenko, A. S., Kosiachenko, K. L., Babenko, M. M.; Nemchenko, A. S. (Ed.) (2022). *Metodolohiia tsinoutvorennia na likarski zasoby v systemi okhorony zdorov'ia*. Kyiv: Farmatsevt Praktyk, 288.
21. Low Protein Foods available on prescription for patients with PKU (2023). NSPKU. Available at: <https://nspku.org/download/low-protein-foods-available-on-prescription-for-patients-with-pku/>
22. Wood, G., Pinto, A., Evans, S., Daly, A., Adams, S., Costelloe, S. et al. (2021). Special Low Protein Foods Prescribed in England for PKU Patients: An Analysis of Prescribing Patterns and Cost. *Nutrients*, 13 (11), 3977. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13113977>
23. Unit Guidelines for the Prescription of Low Protein Foods (2023). NSPKU. Available at: <https://nspku.org/download/unit-guidelines-for-the-prescription-of-low-protein-foods/>
24. Ney, D. M., Blank, R. D., Hansen, K. E. (2013). Advances in the nutritional and pharmacological management of phenylketonuria. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17 (1), 61–68. doi: <https://doi.org/10.1097/mco.0000000000000002>
25. Al Hafid, N., Christodoulou, J. (2015). Phenylketonuria: a review of current and future treatments. *Translational Pediatrics*, 4 (4), 304–317. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-4336.2015.10.07>
26. Wiedemann, A., Oussalah, A., Jeannesson, É., Guéant, J.-L., François, F. (2020). Phenylketonuria, from diet to gene therapy. *Medical Sciences*, 36 (8-9), 725–734. doi: <https://doi.org/10.1051/medsci/2020127>
27. PKU Golike: the evolution in PKU nutritional management. Available at: <https://metahealthcare.co.uk/product-page/>
28. Van Wegberg, A. M. J., MacDonald, A., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Blau, N., Bosch, A. M. et al. (2017). The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 12 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0685-2>
29. Pena, M. J., Almeida, M. F., van Dam, E., Ahring, K., Bélanger-Quintana, A., Dokoupil, K. et al. (2015). Special low protein foods for phenylketonuria: availability in Europe and an examination of their nutritional profile. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 10 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0378-7>
30. MacDonald, A., van Wegberg, A. M. J., Ahring, K., Beblo, S., Bélanger-Quintana, A., Burlina, A. et al. (2020). PKU dietary handbook to accompany PKU guidelines. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01391-y>
31. Nazarkina, V., Tutuk, V. (2023). Analysis of the supply of products for special medical purposes to children with phenylketonuria. *Health & Education*, 1, 50–55. doi: <https://doi.org/10.32782/health-2023.1.10>
32. Tutuk, V. V., Nazarkina, V. M. (2023). Analysis of the availability of health technologies for the treatment of phenylketonuria in Ukraine and the world. *Social Pharmacy in Health Care*, 9 (1), 30–38. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.23.278>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286315

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОФІЛЬНИХ СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ (с. 4–15)

О. П. Безугла, Ю. М. Столпер, М. О. Ляпунов, І. А. Зінченко, О. М. Ляпунов

**Мета.** Вивчити вплив складу гідрофільних супозиторних основ на фізико-хімічні та осмотичні властивості виготовлених з них супозиторіїв.

**Матеріали та методи.** Досліджували основи, в яких варіювали склад допоміжних речовин. Оцінювали мікроструктуру основ, визначали час розпадання та стійкість до руйнування виготовлених з них супозиторіїв. Кінетику абсорбції води та вивільнення розчинників досліджували методом діалізу. Вміст пропіленгліколю (PG) і макроголу 400 (M400) в діалізаті визначали методом газової хроматографії. Розплавлені основи досліджували методом ротаційної віскозиметрії. Отримували спектри електронного парамагнітного резонансу спінових зондів у гідрофільних розчинниках і основах; визначали тип спектра, ізотропну константу ( $A_N$ ), часи кореляції обертальної дифузії ( $\tau$ ), параметр анізотропії ( $\epsilon$ ).

**Результати.** Визначено часи розпадання та стійкість супозиторіїв до руйнування залежно від таких факторів, як: вміст та тип полоксамерів, співвідношення між макромолекулами з високою молекулярною масою і змішаним розчинником PG–M400 (60:40 % м/м), співвідношення неіонної ПАР і цетостеарилового спирту (CSA) та їх сумарний вміст, вміст води та твердого жиру. Введення твердого жиру і суміші ПАР з CSA обумовлює рівномірну структуру основ. Значущими факторами, що забезпечують стійкість супозиторіїв до руйнування і прийнятні часи їх розпадання, зменшують абсорбцію води і вивільнення розчинників, є масове співвідношення між ПАР і CSA та їх сумарний вміст. Із зниженням температури з 45 °С до 20 °С основи перетворюються з ньютонівських рідин у тверде тіло. При цьому приблизно в 5 разів зростає в'язкість мікрооточення спінових зондів, але параметри їх обертальної дифузії в твердих основах і змішаному розчиннику PG – M400 є порівнянними. Це свідчить про розчинений стан спінових зондів в основах і відсутність утворення сумісних асоціатів з молекул ПАР і CSA.

**Висновки.** Варіюючи склад допоміжних речовин можна управляти властивостями гідрофільних супозиторних основ, суттєво знижуючи їх осмотичні властивості. Діючі речовини в цих основах можуть бути в розчиненому стані, що обумовлено високим вмістом неводних розчинників

**Ключові слова:** супозиторії, основа, розчинник, допоміжна речовина, стійкість до руйнування, час розпадання, вивільнення, абсорбція води

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289683

## СУЧАСНІ ПІДХОДИ ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКАРНЯНИХ ЗАКЛАДАХ УКРАЇНИ (с. 16–23)

О. М. Філінюк, М. М. Бабенко, К. Л. Косяченко, Р. Суджу

**Мета:** визначити поточні підходи та виявити проблеми і можливості прийняття рішень щодо впровадження нових медичних технологій на рівні лікарняних закладів України.

**Матеріали та методи.** 28 сторін із трьох державних лікарняних закладів різних регіонів України взяли участь у онлайн-напівструктурованих інтерв'ю, проведених у період з вересня 2022 року по березень 2023 року. Респонденти включали в себе різноманітний спектр зацікавлених осіб, таких як генеральні директори, медичні директори, економісти, представники відділів закупівель, начальники клінічних та діагностичних відділень, лікарі та фармацевти. Для ефективного проведення інтерв'ю було розроблено комплексний опитувальник. Зібрані дані від респондентів були проаналізовані та узагальнені для формування результатів та висновків.

**Результати.** Проведене дослідження виявило схожі підходи у всіх опитаних лікарнях щодо впровадження нових медичних технологій.

Процес впровадження медичних технологій складається з кількох етапів, кожен з яких вимагає ретельного планування, координації та активної участі різних зацікавлених сторін. Важливим є той факт, що представники однакових спеціальностей були задіяні на однакових етапах процесу прийняття рішень в усіх лікарнях, які брали участь у дослідженні.

Технічні етапи впровадження нових медичних технологій, визначені Законом України «Про публічні закупівлі», добре відпрацьовані в лікарняних закладах України. Проте є можливості для вдосконалення процесу відбору типу медичної технології для подальшої закупівлі. Поточний процес оцінювання часто спирається на обмежені джерела інформації, бракує вичерпних оглядів літератури та надійних порівнянь з існуючою практикою чи плацебо.

Наше дослідження також виявило можливі виклики для майбутнього впровадження Оцінки медичних технологій (ОМТ) в Україні. Ці виклики вимагають інвестицій у формування досвіду ОМТ на лікарняному рівні, культивування підтримки керівництва лікарняних закладів, забезпечення професійного навчання персоналу та створення надійних систем збору даних і

управління. Подолання цих перешкод є ключовим для лікарняних закладів з метою посилення їх здатності ефективно впроваджувати нові медичні технології та приймати обґрунтовані рішення стосовно їх використання.

**Висновки.** Дане дослідження вказує на те, що всі технічні етапи, пов'язані з впровадженням нових медичних технологій в Україні, досить добре розвинуті. У той же час, виявлено можливості для покращення процесу відбору нових медичних технологій для закупівлі. Цей етап, відомий як процес прийняття рішень на основі ОМТ, вимагає впровадження на рівні лікарняних закладів України.

Проведене дослідження підкреслює очевидний інтерес та потенційні переваги, пов'язані зі впровадженням ОМТ в лікарняних закладах, що брали участь у дослідженні. Інтегруючи ОМТ у наявні підходи, лікарняні заклади зможуть покращити свої процеси прийняття рішень при впровадженні нових медичних технологій.

Існує нагальна потреба в введенні терміну «госпітальна ОМТ» до українського законодавства, а також в активізації навчання експертів з ОМТ на рівні лікарняних закладів

**Ключові слова:** лікарняні заклади, медичні технології, оцінка медичних технологій (ОМТ), госпітальна оцінка медичних технологій (госпітальна ОМТ), керівники лікарняних закладів, напівструктуроване інтерв'ю

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289798

## ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ РОЗЧИНІВ СРІБЛА ПРОТЕЇНАТУ, ВИГОТОВЛЕНИХ В АПТЕКАХ (с. 24–31)

В. О. Чернякова, Н. Ю. Бевз, О. П. Стрілець, Н. В. Гарна, О. В. Бевз, О. А. Свтіфєєва

На сьогодні лікарські засоби, виготовлені в аптеках, все більше привертають увагу споживачів і користуються зростаючим попитом в Україні. Аптечне виробництво стикається з низкою проблем, серед яких дослідження стабільності екстемпоральних лікарських форм і визначення оптимального терміну придатності. 1 % і 2 % водні розчини срібла протеїнату, що застосовуються в офтальмології, отоларингології та нефрології, випускаються в аптеках України як екстемпорально, так і про запас.

**Мета.** Метою роботи є розробка методик для забезпечення якості та дослідження хімічної стабільності 1 % і 2 % водних розчинів срібла протеїнату та вивчення мікробіологічної чистоти для продовження терміну придатності назальних крапель.

**Матеріали та методи.** Проведено дослідження хімічної стабільності 1 % та 2 % водних розчинів срібла протеїнату аптечного виробництва за допомогою реакції хімічної ідентифікації (на срібло та білок), кількісного визначення тіоціанатометричним титриметричним методом та визначення мікробіологічної чистоти.

**Результати.** Досліджено валідаційні характеристики методики кількісного тіоціанатометричного визначення срібла протеїнату (коефіцієнт кореляції  $r = 0,9995$  та  $0,9996$ ; систематична похибка –  $0,26$  % та  $0,03$  %, відносний довірчий інтервал –  $0,88$  % та  $0,74$  % для 1 % та 2 % розчинів відповідно), а також доведено його придатність для цієї мети. Приготовлені в аптеці «Розчин срібла протеїнату 1,0 %» та «Розчин срібла протеїнату 2,0 %» досліджувалися протягом 150 днів за показником «Мікробіологічна чистота» та були біологічно стабільними.

**Висновки.** Запропоновано реакції хімічної ідентифікації та методи кількісного визначення срібла протеїнату в екстемпоральній лікарській формі для дослідження хімічної стабільності препарату. Результати дослідження хімічної стабільності та мікробіологічної чистоти дозволяють рекомендувати аптекам продовжити термін придатності назальних крапель, що містять як активну фармацевтичну речовину срібла протеїнат, до 150 днів

**Ключові слова:** екстемпоральні лікарські форми, титриметричний метод аналізу, валідація, срібла протеїнат, хімічна стабільність, мікробіологічна чистота

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.289981

## ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКІВ ДЛЯ СУБ'ЄКТІВ ГОСПОДАРЮВАННЯ У СФЕРІ ВИРОБНИЦТВА ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ В УКРАЇНІ (с. 32–43)

В. В. Журенко, В. О. Лебединець

**Мета:** визначення ризиків для суб'єктів господарювання у сфері виробництва лікарських засобів в умовах воєнного стану в Україні.

**Матеріали та методи.** Матеріалами дослідження є результати соціологічного дослідження у форматі анкетного опитування серед представників вищого керівництва та керівників структурних підрозділів дотичних до екологічної складової діяльності суб'єктів господарювання у сфері виробництва лікарських засобів. Для збору первинної інформації застосовано метод соціологічного опитування. Проведено анкетування та зареєстровано відповіді респондентів за допомогою google forms. Для опрацювання результатів застосовано метод порівняльного аналізу, узагальнення статистичних даних.

**Результати.** Визначено ризики для суб'єктів господарювання у сфері виробництва лікарських засобів в умовах воєнного стану в Україні.

Визначені суттєві ризики руйнування інфраструктури та, як наслідок, виникнення техногенних катастроф. Так, 10 % фармацевтичних підприємств отримали критичні uszkodження, що унеможливають діяльність підприємства до повного усу-

нення руйнівних наслідків; ще 15 % отримали певні ушкодження, але діяльність підприємства здійснюється. Понад 75 % підприємств є спроможними у повному обсязі дотримуватися чинних ліцензійних умов (ЛВ) провадження діяльності з виробництва й реалізації лікарських засобів під час воєнного стану.

Як критичні ризики оцінено: постачання сировини та матеріалів (митні або логістичні проблеми) (60 %); зменшення попиту на продукцію підприємства (45 %); припинення постачання газу (45 %); відключення електроенергії (40 %); інфляція, здороження сировини, енергоресурсів (35 %); припинення зв'язку, комунікацій (35 %); складнощі у закупівлі обладнання, витратних матеріалів, приладів (30 %); припинення постачання води (30 %); нестача компетентних кадрів (30 %).

Також у зоні критичного ризику на даному етапі залишається спроможність і готовність підприємств працювати згідно із планами державної екологічної політики відповідно до Угоди про асоціацію між країнами ЄС та Україною. Респонденти визнають, що підприємству не вистачає ресурсів для дотримання всіх вимог (20 %); що екологічні аспекти діяльності наразі є неактуальними (25 %); що не вистачає компетентних фахівців для реалізації екологічної політики та підтримки відповідних процедур (25 %); що не вистачає інформаційної підтримки з боку Держави (30 %).

**Висновки.** Фактично 30 % фармацевтичних підприємств розташовані в областях, що на сьогодні віднесені до Переліку територій, на яких ведуться (велися) бойові дії або тимчасово окупованих. Загалом українські суб'єкти господарювання у сфері виробництва лікарських засобів залишається у зоні невизначеності та значного ризику техногенних катастроф, не виконання вимог щодо умов виробництва, технологічних процесів та постадійного контролю якості виробництва, невиконання екологічної безпеки виробництва через пряму загрозу руйнації інфраструктури та ланцюгів постачання, через загрозу припинення надійного постачання електроенергії, газу, води, ресурсів, а також через високу міграцію кваліфікованих кадрів. Зважаючи на сучасний стан економіки та екологічні наслідки війни, зокрема, техногенні катастрофи, опинилася під загрозою реалізація планів дотримання державної екологічної політики та виконання деяких вимог Угоди про асоціацію між ЄС та Україною. У довгостроковій перспективі потребують ретельного науково обгрунтованого планування програми відновлення фармацевтичної сфери, враховуючи ризики фармацевтичного забруднення та несприятливий вплив фармацевтичної індустрії на природне середовище, зокрема через впровадження систем екологічного менеджменту (СЕМ), як частини загальної системи управління підприємства для керування екологічними аспектами; виконання обов'язкових правових вимог і добровільних зобов'язань у відповідності з цілями та екологічною політикою підприємства; а також для розв'язання питань, пов'язаних з ризиками та можливостями, особливо стосовно готовності до надзвичайних ситуацій і аварійного реагування на них

**Ключові слова:** оцінка ризиків, фармацевтичне підприємство, виробництво лікарських засобів, воєнний стан в Україні, екологічна безпека, екологічний ризик, система екологічного менеджменту

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290004

## ДОСЛІДЖЕННЯ З ВИБОРУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН ГЕЛЮ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ПРОМЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ ШКІРИ НА ОСНОВІ РЕОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (с. 44–52)

О. І. Бурбан, Г. П. Кухтенко, А. І. Крюкова, В. К. Яковенко, О. Д. Мацюк, Г. Д. Сліпченко, Л. І. Вишневіська

**Метою роботи** є проведення досліджень з аналізу змін структурно-механічних показників гелю від уведення активних інгредієнтів та поверхнево-активної речовини.

**Матеріали та методи.** У представленій роботі досліджували модельні зразки гелю з активними речовинами: свіжоотриманий сік очитку, обліпихи олія, шишици олія, звіробою олія та кверцитин. Як допоміжні речовини для виготовлення основ використовували гідроколіди похідних целюлози: натрій карбоксиметилцелюлози (NaКМЦ) та гідроксіетилцелюлози (ГЕЦ) з поверхнево-активною речовиною (ПАР) Lanette SX.

Дослідження реологічних властивостей зразків здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC фірми «Anton Paar» (Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27 / SS. Реометр Rheolab QC оснащений програмним забезпеченням RheoPlus, яке дозволяє визначати необхідні умови виконання експерименту (діапазон швидкості зсуву, кількість точок виміру і тривалість виміру однієї точки).

**Результати.** Досліджено реологічні властивості модельних зразків гелів NaКМЦ та ГЕЦ залежно від використаної концентрації. Зі збільшенням концентрації, як NaКМЦ, так і ГЕЦ тиксотропність дисперсних систем знижується. Проаналізовано зміну структурно-механічних показників гелів від уведення активних інгредієнтів, ПАР Lanette SX та встановлено, що введення їх до складу гідрогелів збільшує структурно-механічні показники досліджуваних зразків. Дослідження гелів із сталою концентрацією натрію карбоксиметилцелюлози та гідроксіетилцелюлози та різним вмістом ПАР Lanette SX встановили, що зі збільшенням концентрації ПАР зростає площа петлі гістерезису та опір дисперсної системи до прикладеного механічного руйнування.

**Висновок.** За результатами отриманих структурно-механічних показників та реограм плинності досліджуваних модельних зразків гелів, встановлено, що раціональним є використання гелів натрію карбоксиметилцелюлози (1.5 %) та гідроксіетилцелюлози (1.25 %) стабілізованих Lanette SX у проміжку концентрації 4.0-5.0 % та 3.0-5.0 % відповідно

**Ключові слова:** реологічні дослідження, комбінований гель, фітокомпозиція, натрій карбоксиметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза, Lanette SX

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286008

**СИНТЕЗ, ДОКІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ОЦІНКА АНТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ ПІРИДИЛ АМІДІВ ТІЄНО[2,3-D]ПІРИМІДИН-4-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ (с. 53–62)**

С. В. Власов, Г. І. Северіна, О. Д. Власова, О. В. Борисов, П. Є. Шинкаренко, О. С. Головченко, Ю. Т. Конечний, В. А. Георгіяни

**Мета.** Об'єднати в рамках однієї молекули фармакофорні фрагменти тієно[2,3-d]піримідин-4-карбонових кислот з фрагментами 2- або 4-амінопіридинів шляхом ацилювання за участі пептидних каплінгових реагентів для створення нових ліко-подібних молекул з протимікробною активністю.

**Матеріали та методи.** Дослідження методом молекулярного докінгу проводили за допомогою програм AutoDock Vina та AutoDockTools 1.5.6; TrmD *Pseudomonas aeruginosa* PDB ID – 5ZHN було використано у якості білка-мішені. Синтетичні органічні методи пептидного каплінгу, <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектри були отримані на спектрометрах Varian-400 при 400 MHz та на приладі Bruker Avance DRX 500 при 500 MHz та 125 MHz, відповідно, розчинник - DMSO-d<sub>6</sub>, внутрішній стандарт TMS. LC-MS аналіз сполук проводили на приладі Agilent 1100 HPLC з хімічною іонізацією при атмосферному тиску (APCI). Досліджувані сполуки перевірили *in vitro* на протимікробну та протигрибкову дії, використовуючи метод дифузії в агар та метод серійних розведень з резазурином (RBA).

**Результати і обговорення.** Шляхом поєднання фармакофорних фрагментів тієно[2,3-d]піримідин-4-карбонових кислот з фрагментами 2- або 4-амінопіридину було створено комбінаторну бібліотеку амідів, для яких було встановлено потенціал протимікробної активності шляхом молекулярного докінгу по відношенню до ферменту TrmD виділеного з *P. aeruginosa*. Для синтезу піридин амідів тієно[2,3-d]піримідин-4-карбонових кислот ефективною показала себе методика із застосуванням 1,1'-карбонілдімідазолу у якості пептидного каплінгового реагенту, яка дозволила легко поєднати вказані фармакофорні фрагменти в рамках однієї молекули. З результатами досліджень протимікробної активності отриманих сполук встановлено, що широкий спектр активності проявив N-(піридин-4-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-карбоксамід (2g), в той же час 5,6-диметил-N-(6-метилпіридин-2-іл)тієно[2,3-d]піримідин-4-карбоксамід (2c) показав найкращі значення MIC проти штаму *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145. Також активність по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa* показав N-(6-метилпіридин-2-іл)-5,6,7,8-тетрагідро[1]бензотієно[2,3-d]піримідин-4-карбоксамід (2h).

**Висновки.** Розроблено ефективну методику синтезу піридил амідів тієно[2,3-d]піримідин-4-карбонових кислот; методом молекулярного докінгу показано їх здатність до інгібування ферменту TrmD, виділеного з *P. aeruginosa*, а подальше *in vitro* дослідження протимікробної активності синтезованих цільових амідів показало доцільність наступних досліджень з використанням 2-аміно-6-метилпіридин в амідному заміснику у якості фрагменту, який сприяє селективності по відношенню до *Pseudomonas aeruginosa*

**Ключові слова:** тієно[2,3-d]піримідин, аміди, каплінг, докінгові дослідження, протимікробні засоби

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290086

**РЕЗУЛЬТАТИ ЕКСПЕРТНОГО ОПИТУВАННЯ З ОЦІНКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЯЛЬНОСТІ НАЦІОНАЛЬНОЇ РЕГУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ В СФЕРІ ОБІГУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (с. 63–74)**

А. А. Котвіцька, М. О. Суворов

**Мета.** Метою дослідження є аналіз рівня ефективності діяльності національної регуляторної системи в сфері обігу лікарських засобів за допомогою інструментів самодіагностики.

**Матеріали і методи.** Матеріалами дослідження стали результати опитування державних посадовців національних регуляторних органів у сфері обігу лікарських засобів. Під час дослідження використано методи соціологічного опитування, описової статистики, графічного аналізу, прийому групування та узагальнення даних. Дослідження включає розробку опитувального на основі методики ВООЗ «Глобальний інструмент співставлення» з адаптацією до національної системи охорони здоров'я. Опитувальник складався з 2 питань для визначення рівня компетентності респондента, та 104 тверджень про функціонування національної регуляторної системи у сфері обігу лікарських засобів.

**Результати дослідження.** На думку 75 % опитаних посадовців в Україні національна регуляторна система в сфері обігу лікарських засобів функціонує ефективно. Так, на високому рівні експертами було оцінено систему управління якістю національних регуляторних органів, а найнижчі оцінки отримав порядок фінансування національних регуляторних органів. Проведене групування результатів опитування дозволило нам виявити як сильні так і слабкі сторони діяльності національної регуляторної системи у сфері обігу лікарських засобів, а саме недостатній рівень забезпеченості коштами навчання персоналу і, взагалі, недостатнє фінансування національних регуляторів, зокрема й недостатнє фінансування міжнародними донорами, недостатня чіткість та всебічність нормативно-правової бази з регулювання фармацевтичного сектора, тощо.

**Висновки.** За результатами експертного опитування щодо рівня ефективності регуляторної системи в сфері обігу ЛЗ в Україні, встановлено, що думкою експертів, НРС функціонує ефективно. Сильними сторонами є система управління якістю

і корпоративне управління. Слабкі сторони включають відсутність достатнього фінансування, недостатню координацію регуляторних органів та обмежену залученість стейкхолдерів до регулювання

**Ключові слова:** національні регуляторні системи, національний регуляторний орган, сфера обігу лікарських засобів, самодіагностика

DOI: 10.15587/2706-5448.2023.290104

### ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ ПРЯМОГО КАПСУЛЮВАННЯ В ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКАРСЬКОГО ПРЕПАРАТУ З СУХИМ ЕКСТРАКТОМ РАУВОЛЬФІЇ ЗМІЙНОЇ (*Rauvolfia serpentina Benth.*) (с. 75–80)

В. С. Злагода, Л. О. Бобрицька, О. С. Назарова, В. О. Тарасенко, О. С. Шпичак, В. М. Назаркіна, В. І. Гриценко

**Мета:** розробка складу та технології лікарського препарату у формі капсул з сухим екстрактом раувольфії зміїної для лікування гіпертонічної хвороби.

**Матеріали і методи.** Експериментальні зразки мас для капсулювання містили 2,0 мг сухого екстракту раувольфії зміїної та різні допоміжні речовини, які використовуються в технології твердих лікарських форм. Вивчення фармако-технологічних характеристик проводили на приладах фірми «PharmaTest» (Німеччина). Час розпаду визначали на приладі фірми «Erweka» (Німеччина). Порівняльний аналіз калькуляції собівартості виробництва таблеток та капсул з сухим екстрактом раувольфії зміїної проводили методом «витрати плюс».

**Результати.** Використання PROSOLV® SMCC HD 90 покращило плинність, гомогенність та однорідність маси з порошком сухого екстракту раувольфії зміїної, враховуючи низьке дозування субстанції 2 мг. Експериментально доведено, що PROSOLV® SMCC HD 90 скорочує час розпадання як розпушувач, тому що за рахунок силікатування волога легко проникає до МКЦ, утворюються гідрофільні містки, підвищується змочуваність і відбувається набухання маси. Багатофункціональність допоміжної речовини PROSOLV® SMCC HD 90 «три в одному», яка має властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, дозволяє легко застосовувати технологію прямого капсулювання, замінити та скоротити кількість допоміжних речовин і таким чином підвищити ефективність виробництва.

**Висновки.** При розробці складу капсул з сухим екстрактом раувольфії зміїної досліджено вплив різних допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості мас для капсулювання та готових капсул. Комбінована допоміжна речовина, а саме PROSOLV® SMCC HD 90, маючи властивості наповнювача, розпушувача та ковзної речовини, в технології прямого капсулювання є більш ефективною за впливом на плинність маси та розпадання капсул. Впровадження методу прямого капсулювання дозволить розширити асортимент нових лікарських препаратів та удосконалити існуючі технології, зокрема у формі таблеток, які широко випускаються в промисловому виробництві

**Ключові слова:** капсули, технологія, пряме капсулювання, сухий екстракт раувольфії зміїної, гіпертонія

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290166

### «ОЗЕЛЕНЕННЯ» ПРОМИСЛОВОЇ ТЕХНОЛОГІЇ СИНТЕЗУ ЕНОКСАПАРИНУ НАТРІЮ (с. 81–89)

Ю. В. Бовсуновська, В. В. Рудюк, В. А. Георгіяни

**Мета:** проведення стадій синтезу інтермедіатів Еноксапарину натрію з врахуванням варіації параметрів синтезу. Аналіз кореляції між технологічними параметрами синтезу та якістю отриманих зразків. Оцінка впливу якості напівпродуктів на якість кінцевої субстанції. Імплементція принципів зеленої хімії в синтез Еноксапарину натрію шляхом зменшення виробничого циклу та використання максимально екологічно сприятливих розчинників та реагентів.

**Матеріали та методи:** зразки інтермедіатів субстанції Еноксапарин натрію були синтезовані згідно методики, описаній в патенті, а також з варіацією обраних критичних технологічних параметрів. Отримані зразки напівпродуктів були проаналізовані згідно внутрішньої специфікації. Додатково проведений аналіз методом ЯМР-спектроскопії для детальної структурної характеристики молекул інтермедіатів Еноксапарину натрію.

**Результати:** було проведено оцінку запропонованої в патенті методики синтезу напівпродуктів субстанції Еноксапарину та обрано критичний з огляду на формування кінцевої молекули параметр, а саме час витримки реакційної маси. Напрацьовано напівпродукти Еноксапарину натрію – бензетонієву сіль гепарину та бензиловий естер гепарину згідно обраних параметрів та проведено аналіз отриманих зразків згідно внутрішньої НД. Враховуючи принципи зеленої хімії оптимізовано методику синтезу напівпродукту – бензилового естеру гепарину шляхом проведення регенерації розчинника.

**Висновки:** В результаті проведених досліджень здійснено оцінку методик синтезу інтермедіатів Еноксапарину та визначено технологічні параметри синтезу інтермедіатів, що дозволяють отримувати субстанцію, еквівалентну з оригінальними Sclaxap® та Lovex®. Проведено оцінку методики синтезу напівпродуктів за принципами зеленої хімії. Проаналізовано можливості озеленення синтезу. Зменшено час витримки реакційної маси бензетонієвої солі гепарину з



б до 4 год, бензилового естеру гепарину з 25 до 22 год. Знижено показник E-фактора шляхом регенерації розчинника на етапі синтезу бензилового естеру гепарин

Ключові слова: еноксапарин, низькомолекулярний гепарин, технологічні параметри, бензетонієва сіль гепарину, бензиловий естер гепарину, зелена хімія, e-фактор, регенерація розчинників

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290171

## МЕТОДИКА ОЦІНЮВАННЯ ПОТЕНЦІАЛУ АДАПТАЦІЇ ПРОМИСЛОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ПІДПРИЄМСТВА ДО ЗМІНИ УМОВ ГОСПОДАРЮВАННЯ (с. 90–98)

А. В. Чернявський, Д. Ю. Тарасенко, В. Г. Нікітюк, Р. В. Сагайдак-Нікітюк, Н. В. Демченко

*Метою статті є розроблення методики оцінки потенціалу адаптації ПФП до зміни зовнішніх умов та внутрішніх факторів впливу.*

*Матеріали та методи.* В дослідженні застосовувалися методи теоретичного узагальнення, аналізу та синтезу, кореляційний аналіз та експертне опитування.

*Результати.* Запропоновано визначення сутності потенціалу адаптації промислового фармацевтичного підприємства до зміни умов господарювання, під яким доцільно розуміти готовність підприємства гнучко, швидко й адекватно реагувати на зміни, які відбуваються в зовнішньому та внутрішньому оточенні, з метою підвищення рівня його конкурентоспроможності. Запропоновано методику визначення рівня потенціалу адаптації промислового (методика не може бути моделлю, методика – це етапи, які пов'язані один з одним) модель ранжування за його ступенем шляхом параметризації. На підставі вивчення наукових праць і досвіду світових компаній визначено, що модель ранжування рівня потенціалу адаптації шляхом параметризації передбачає ранжування елементів за ступенем готовності системи управління промисловим фармацевтичним підприємством до адаптації. Сформовано складові параметрів оцінки потенціалу адаптації промислового фармацевтичного підприємства. Визначено межі потенціалу адаптації.

*Висновки.* Запропоновано методику оцінювання потенціалу адаптації промислових фармацевтичних підприємств до впливу зовнішніх факторів (воєнного стану, відтоку кваліфікованих кадрів, зменшення купівельної спроможності населення тощо) та з урахуванням внутрішніх можливостей підприємства (ресурсів (матеріальних, фінансових, трудових, інформаційних, сервісних та ін.), організаційної структури та прийняття управлінських рішень) з метою підвищення конкурентоспроможності підприємства та виконання ним соціальної складової функціонування, а саме своєчасного забезпечення населення якісними лікарськими засобами в повному обсязі в потрібному місці за доступними цінами

*Ключові слова:* ресурсно-факторне адаптивне управління, промислове фармацевтичне підприємство, управління, організація, потенціал адаптації, фактори впливу, макросередовище

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.290218

## ОЦІНКА МЕДИЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ У ФОРМУВАННІ УРЯДОВИХ ПРОГРАМ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З РІДКІСНИМИ МЕТАБОЛІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (с. 99–108)

В. В. Тутук, В. М. Назаркіна, М. М. Бабенко, А. С. Немченко, Kairat Saparkhanovich Zhakipbekov

*Мета:* проведення оцінки технологій нутритивної та фармакологічної терапії фенілкетонурії (ФКУ) для обґрунтування комплексу заходів щодо реалізації урядової програми забезпечення хворих на рідкісні захворювання (Rare Diseases – RD).

*Матеріали та методи:* в процесі дослідження були використані наукові публікації, нормативно-правові акти, протоколи лікування, статистичні дані, епідеміологічні показники, результати анкетування пацієнтів, маркетингова інформація, дані електронної системи закупівель «ProZorro». Дослідження проводилося з використанням методології оцінки медичних технологій (ОМТ), методів маркетингового аналізу, анкетного опитування, аналізу документів, порівняння, систематизації та узагальнення даних.

*Результати дослідження.* Проведено аналіз оцінки сучасних підходів до лікування спадкового рідкісного метаболічного захворювання (ФКУ). Відповідно до клінічних протоколів основною технологією лікування ФКУ є нутритивна терапія – дієта (diet-for-life) з обмеженням вживання фенілаланіну (Phe) та використанням харчових продуктів для спеціальних медичних цілей (Special low protein foods for phenylketonuria – SLPF-PKU). Інноваційні препарати «Куван» і «Палінзік» рекомендовані у випадку атипової ФКУ.

Для RD зазвичай використовуються специфічні та інноваційні вартісні медичні технології (МТ), що мають недостатні докази через обмежений досвід застосування, низьку доступність і невелику популяцію хворих. Централізовані закупівлі й договори керованого доступу (ДКД) дозволяють розширити доступність МТ для пацієнтів і отримати реальні дані щодо їх безпеки й ефективності. Надзвичайно важливою є інтеграція у світовий інформаційний простір, участь у міжнародних проєктах, спільній клінічній оцінці (JCA) відповідно до Регламенту ЄС 2021/2282 з ОМТ, співпраця з Orphanet, EURORDIS, іншими професійними й пацієнтськими організаціями.

Ключовими складовими ОМТ для RD є соціально-економічні та організаційно-правові аспекти, зокрема спеціальний статус МТ, що надає певні преференції. Узагальнено закордонний досвід забезпечення орфанних хворих (зокрема, реімбурсації). Систематизовано нормативно-правову базу щодо RD.

На основі результатів аналізу показників поширеності ФКУ здійснено моделювання та розрахунки впливу на бюджет, урахувавши, що продукти SLPF-PKU закупаються за кошти місцевих бюджетів.

Проведено аналіз лікарських призначень, асортименту та цін на SLPF-PKU з використанням даних системи закупівель ProZorro. Анкетування 156 пацієнтів із ФКУ дозволило визначити незадоволені потреби і сформулювати рекомендації щодо розширення продуктової корзини SLPF-PKU.

**Висновки:** Проведення ОМТ дозволило визначити ключові проблеми, а також на базі одержаних результатів обґрунтувати комплекс заходів щодо розробки та реалізації урядової програми забезпечення хворих на рідкісні захворювання

**Ключові слова:** оцінка медичних технологій (ОМТ), урядові програми, фенілкетонурія (ФКУ), рідкісні (орфанні) захворювання, харчові продукти для спеціальних медичних цілей; *Special low protein foods for phenylketonuria* – SLPF-PKU, медичні технології (МТ), нутритивна терапія (*diet-for-life*)