

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований
як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений
до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:
69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладишев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себореїного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток гомілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)






До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Б. С. Бурлака ^{*1,A-F}, І. Ф. Бєленічев ^{1,E,F}, В. В. Гладішев ^{1,E,F}, Е. В. Супрун ^{2,E,F}, Г. П. Лисянська ^{1,A}

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Нині у світі спостерігають негативну динаміку поширення цереброваскулярних хвороб, які часто призводять до інвалідизації або летального наслідку в пацієнтів. Такі захворювання характеризуються гострими порушеннями мозкового метаболізму та кровообігу на тлі інших хронічних патологій. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», в Україні щороку реєструють понад 100 000 випадків інсультів, понад 30 % пацієнтів помирають протягом першого місяця від початку хвороби.

Один із перспективних способів транспортування діючих речовин системної дії, різних фармакотерапевтичних груп, малих і великих молекул – назальний шлях введення. Створені назальні препарати гормонів, антибіотиків, анальгетиків мають швидку терапевтичну дію внаслідок розгалуженої системи капілярів у носовій порожнині. Крім того, завдяки анатомічним особливостям розташування нервів назальний шлях введення – найбільш перспективний неінвазивний метод доставлення діючих речовин до головного мозку для препаратів церебропротективної дії.

За даними фахової літератури, рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (IL-1ra) має нейропротективні властивості при ішемії головного мозку внаслідок блокування надлишку IL-1 та активації протизапального цитокінового каскаду для зниження локального запалення та нейрональних втрат.

Тому актуальною проблемою сучасної медицини та фармації для розширення асортименту фармакотерапевтичних засобів – нейропротекторів – є розробка нової інтраназальної форми з активним фармацевтичним інгредієнтом – рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra).

Мета роботи – обґрунтувати вибір допоміжних речовин для нового інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β .

Матеріали та методи. Дослідження виконали за планом двофакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями. Досліджували фактор А (вид полімеру): А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Як діючу речовину, що додавали до кожної композиції, використали напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 (IL-1ra). Наважку діючої речовини брали, зважаючи на розрахунки, для забезпечення концентрації 0,5 % IL-1ra в кожній композиції.

Для всіх композицій визначали вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта методом рівноважного діалізу за Кривчинським при 37,0 \pm 0,5 °С крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали в дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США). Концентрацію IL-1ra після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія).

Результати. Для обґрунтування вибору допоміжних речовин для назального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β вивчили вплив фармацевтичних факторів (полімери та спирти) на інтенсивність вивільнення IL-1ra з назальної форми. Результати дисперсійного аналізу фармацевтичних факторів (полімери та спирти) свідчать, що гідрофільні полімери та зволожувачі значущо впливають на вивільнення діючої речовини з експериментальних композицій. Як допоміжні речовини для нової назальної форми з IL-1ra доцільно використовувати мукоадгезивний полімер – натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, а також спирт-зволожувач D-пантенол.

Висновки. Здійснили вибір допоміжних речовин для рідкого інтраназального гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra). Встановили, що вид мукоадгезивних полімерів і спиртів для зволоження слизової оболонки значущо впливає на вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з назальних лікарських форм. Оптимальне вивільнення IL-1ra з назальних композицій забезпечують допоміжні речовини: гідрофільний мукоадгезивний компонент натрій карбоксиметилцелюлоза з додаванням спирту-зволожувача D-пантенолу.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207190>

УДК 615.45.032.21:615.31-021.633].07
DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207190](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207190)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 254–259

Ключові слова: рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 β (IL-1ra), вивільнення, назальна лікарська форма.

*E-mail: burlakabogdan@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.04.2020 // Після доопрацювання: 16.04.2020 // Прийнято до друку : 04.05.2020

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

B. S. Burlaka, I. F. Bielenichev, V. V. Hladyshev, E. V. Suprun, H. P. Lysianska

There is a negative dynamic of the spread of cerebrovascular diseases, which often lead to disability or death in patients in the world, today. Such diseases are characterized by acute disorders of cerebral metabolism and blood circulation, against the background of other chronic pathologies. More than one hundred thousand cases of stroke are registered in Ukraine every year, with more than thirty percent of patients dying within the first month of the disease according to the Center for Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine.

The nasal route of administration is a promising method of transporting active substances for systemic action, various pharmacotherapeutic groups, both small and large molecules. The created nasal preparations of hormones, antibiotics, analgesics, exhibit a quick therapeutic effect due to the branched capillary system in the nasal cavity. In addition, the nasal route of administration is the most promising non-invasive method for delivering active substances to the brain for cerebroprotective drugs, due to the anatomical features of the location of the nerves.

According to published data, the researchers found that the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra) exhibits neuroprotective properties in brain ischemia by blocking excess IL-1 and activating the anti-inflammatory cytokine cascade, in order to reduce local inflammation and neuronal loss.

Therefore, in order to expand the range of pharmacotherapeutic drugs – neuroprotectors, the development of a new intranasal form with the active pharmaceutical ingredient – receptor antagonist interleukin-1 (IL-1ra) is an urgent problem of modern medicine and pharmacy.

The aim of work was to substantiate the choice of excipients for the new intranasal gel of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra).

Materials and methods. The studies were carried out according to the plan of two-way analysis of variance with repeated observations. Factors that were investigated: factor A (type of polymer) – A1 – chitosan 3 %, A2 – sodium carboxymethyl cellulose 0.3 %, A3 – sodium hyaluronate 0.7 %, A4 – sodium alginate 0.5 %; factor B (type of alcohol): B1 – without alcohol, B2 – sorbitol, B3 – glycerin, B4 – D-panthenol. A prefabricated solution of the receptor antagonist of interleukin-1 (IL-1ra) was used as an active substance. A portion of the active substance was taken considering the calculations, to ensure a concentration of 0.5 % IL-1ra in each composition.

The release of the active pharmaceutical ingredient was determined by equilibrium dialysis according to Kravchinsky at 37.0 \pm 0.5 °C through a semi-permeable membrane – “Cuprofan” for all compositions. Dialysis was performed in Franz cells at a nine-position station (PermeGear, Inc., USA). The concentration of IL-1ra, after 30 minutes, was determined by UV spectrophotometry at a wavelength of 280 nm on a UV-2600 spectrophotometer (Shimadzu Corporation, Japan).

Results. We studied the effect of pharmaceutical factors (polymers and alcohols) on the intensity of the release of IL-1ra from the nasal form to justify the choice of excipients for the nasal gel of the receptor antagonist interleukin-1 β . The results of the analysis of variance of pharmaceutical factors (polymers and alcohols) showed that hydrophilic polymers and humectants had a significant effect on the release of the active substance from the experimental compositions. It is advisable to use a mucoadhesive polymer – sodium salt of carboxymethylcellulose, as well as alcohol-moisturizer D-panthenol for the new nasal form of IL-1ra, as excipients.

Conclusions. Excipients were selected for a liquid intranasal gel with the receptor antagonist interleukin-1 (IL-1ra). It was found that the type of mucoadhesive polymers and alcohols, to moisten the mucous membrane, had a significant effect on the release of the active pharmaceutical ingredient from nasal dosage forms. As a result of research, it was found that the optimal release of IL-1ra from nasal compositions was provided by excipients – hydrophilic mucoadhesive component – sodium carboxymethylcellulose with the addition of humectant alcohol – D-panthenol.

Key words: interleukin-1 β (IL-1ra) receptor antagonist, release, nasal dosage form.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 254–259

Обоснование выбора вспомогательных веществ для создания интраназального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 β (IL-1ra)

Б. С. Бурлака, И. Ф. Беленичев, В. В. Гладышев, Э. В. Супрун, Г. П. Лисянская

Во всем мире отмечают негативную динамику распространения cerebrovascularных болезней, которые зачастую приводят к инвалидизации или летальному исходу у пациентов. Такие заболевания характеризуются острыми нарушениями мозгового метаболизма и кровообращения на фоне других хронических патологий. По данным ГУ «Центр медицинской статистики МЗ Украины», в Украине ежегодно регистрируют более 100 000 случаев инсультов, более 30 % пациентов умирают в течение первого месяца от начала болезни.

Назальный путь введения – перспективный способ транспортировки действующих веществ системного действия, различных фармакотерапевтических групп, малых и больших молекул. Созданные назальные препараты гормонов, антибиотиков, анальгетиков проявляют быстрое терапевтическое действие за счет разветвленной системы капилляров в носовой полости. Кроме того, благодаря анатомическим особенностям расположения нервов назальный путь введения – наиболее перспективный неинвазивный метод доставки действующих веществ к головному мозгу для препаратов cerebroprotective действия.

По данным научной литературы, рецепторный антагонист интерлейкина-1 (IL-1ra) проявляет нейропротекторные свойства при ишемии головного мозга за счет блокирования избытка IL-1 и активации противовоспалительного цитокинового каскада для снижения локального воспаления и нейрональных потерь. Поэтому актуальной проблемой современной медицины и фармации для расширения ассортимента фармакотерапевтических средств – нейропротекторов – является разработка новой интраназальной формы с активным фармацевтическим ингредиентом – рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra).

Цель работы – обосновать выбор вспомогательных веществ для нового интраназального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra).

Материалы и методы. Исследования выполнены по плану двухфакторного дисперсионного анализа с повторными наблюдениями. Исследовали фактор А (вид полимера): А1 – хитозан 3 %, А2 – натрий карбоксиметилцеллюлоза 0,3 %, А3 – натрия гиалуронат 0,7 %, А4 – натрия альгинат 0,5 %; фактор В (вид спирта): В1 – без спирта, В2 – сорбит, В3 – глицерин, В4 – D-пантенол. Как действующее вещество использовали полуфабрикат-раствор рецепторного антагониста интерлейкина-1 (IL-1ra). Навеску действующего вещества брали с учетом расчетов для обеспечения концентрации 0,5 % IL-1ra в каждой композиции.

Для всех композиций определяли высвобождение активного фармацевтического ингредиента методом равновесного диализа по Кривчинскому при $37,0 \pm 0,5$ °С через полупроницаемую мембрану – «Купрофан». Диализ проводили в ячейках Франца на девятипозиционной станции (PermeGear, Inc., США). Концентрацию IL-1ra после 30 минут определяли методом УФ-спектрофотометрии при длине волны 280 нм на спектрофотометре UV-2600 (Shimadzu Corporation, Япония).

Результаты. Для обоснования выбора вспомогательных веществ для назального геля рецепторного антагониста интерлейкина-1 β изучили влияние фармацевтических факторов (полимеры и спирты) на интенсивность высвобождения IL-1ra с назальной формы. Результаты дисперсионного анализа фармацевтических факторов (полимеры и спирты) свидетельствуют, что гидрофильные полимеры и увлажнители оказывают значимое влияние на высвобождение действующего вещества из экспериментальных композиций. Для новой назальной формы с IL-1ra как вспомогательные вещества целесообразно использовать мукоадгезивный полимер натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и спирт-увлажнитель D-пантенол.

Выводы. Проведен выбор вспомогательных веществ для жидкого интраназального геля с рецепторным антагонистом интерлейкина-1 (IL-1ra). Установлено, что вид мукоадгезивных полимеров и спиртов для увлажнения слизистой оболочки оказывает значимое влияние на высвобождение активного фармацевтического ингредиента из назальных лекарственных форм. Отмечено, что оптимальное высвобождение IL-1ra из назальных композиций обеспечивают вспомогательные вещества: гидрофильный мукоадгезивный компонент натрий карбоксиметилцеллюлоза с добавлением спирта-увлажнителя – D-пантенола.

Ключевые слова: рецепторный антагонист интерлейкина-1 β (IL-1ra), высвобождение, назальная лекарственная форма.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 254–259

Нині у світі спостерігають негативну динаміку поширення цереброваскулярних хвороб, які часто призводять до інвалідизації пацієнтів або летального наслідку. Такі захворювання характеризуються гострими порушеннями мозкового метаболізму та кровообігу на тлі інших хронічних патологій. За даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України», в Україні щороку реєструють понад 100 000 випадків інсультів, понад 30 % пацієнтів помирають протягом першого місяця від початку хвороби [1,2].

Вагомими факторами загибелі нервових клітин при цереброваскулярних захворюваннях вважають глутаматну ексайтотоксичність та окислювальний стрес. У клітинах відбувається також виснаження енергетичних ресурсів, порушення іонного гомеостазу, дисфункція мітохондрій, гіперпродукція активних форм кисню, яка спричиняє утворення активних радикалів і зменшення активності антиоксидантної системи [3].

До речовин, які в осередку ішемії крім дегенеративного впливу забезпечують життєздатність клітин, належать цитокіни, нейротрофічні фактори та модуляторні нейропептиди. Цитокіни – багатофункціональні поліпептидні медіатори, які поділяють на протизапальні (інтерлейкіни IL-1, IL-6, IL-8, фактор некрозу пухлин тощо) та регуляторні (фактори росту, IL-10, IL-4). Вважають, що цитокіни IL-1 α і IL-1 β , FNO α є ключовими медіаторами мікрогліальних нейроімунних функцій, які продукуються у відповідь на ішемію головного мозку. Отже, перспективним напрямом церебропротективної терапії є корекція дефіциту протизапальних речовин з використанням антагоніста рецепторів інтерлейкіна-1 (IL-1ra) [4,5].

За даними фахової літератури, назальний шлях вве-

дення є перспективним для доставлення діючих речовин системної дії, малих і великих молекул, різних фармакотерапевтичних груп. Створені назальні препарати гормонів, антибіотиків, анальгетиків тощо. Внаслідок розгалуженості системи капілярів у носовій порожнині при застосуванні назальних препаратів спостерігають швидкий терапевтичний ефект. Назальний шлях введення – найбільш перспективний неінвазивний метод доставлення діючих речовин до головного мозку для препаратів церебропротективної дії внаслідок анатомічних особливостей розташування нервів: n. olfactorii або гілки трійчастого нерва n. ophthalmicus, які починаються в головному мозку і закінчуються в порожнині носа [6–9].

У попередніх дослідженнях встановили, що рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (IL-1ra) має нейропротекторні властивості при ішемії головного мозку шляхом блокування надлишку IL-1 та активації протизапального цитокінового каскаду для зниження локального запалення та нейрональних втрат. Для забезпечення терапевтичного ефекту в лікарській формі перспективним є використання концентрації діючої речовини IL-1ra від 5 мг/мл [5,10].

Отже, актуальною проблемою сучасної медицини та фармації для розширення асортименту фармакотерапевтичних засобів – нейропротекторів – є розробка нової інтраназальної форми з активним фармацевтичним інгредієнтом – рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (IL-1ra).

Meta роботи

Обґрунтувати вибір допоміжних речовин для нового інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β .

Матеріали і методи дослідження

Дослідження виконали за планом двохфакторного дисперсійного аналізу з повторними спостереженнями [11]. У кожній чарунці експерименту здійснювали по 3 повтори. Кількість полімерних речовин визначали за вимогами ДФУ 2 вид., іншої нормативної документації та даними фахової літератури щодо розробки назальних лікарських форм для доставлення речовин пептидної природи [8,9].

Дослідили фактор А (вид полімеру): А1 – хітозан 3 %, А2 – натрій карбоксиметилцелюлоза 0,3 %, А3 – натрію гіалуронат 0,7 %, А4 – натрію альгінат 0,5 %; фактор В (вид спирту): В1 – без спирту, В2 – сорбіт, В3 – гліцерин, В4 – D-пантенол. Як діючу речовину, котру додавали до кожної композиції, використовували напівфабрикат-розчин рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 (IL-1ra), отриманий за договором про науково-практичне співробітництво з Національним фармацевтичним університетом (CAS #143090-92-0 Interleukin1 receptor antagonist, purity ≥ 98 %, ФДУП «Державний НДІ ОЧБ» ФМБА, реєстраційний номер стандарту якості лікарського засобу – ЛСР-007452/10-300710). Наважку діючої речовини брали, зважаючи на розрахунки, для забезпечення концентрації 0,5 % IL-1ra у кожній композиції.

Спирти та полімери розчиняли окремо у частині води, за виключенням хітозану, який розчиняли у розчині кислоти лимонної 10 %. До отриманих розчинів допоміжних речовин додавали розчин активного компонента та ретельно перемішували, доводили водою очищеною до відповідної маси. Усі зразки підлягали органолептичному контролю на відсутність ознак будь-яких взаємодій між компонентами (відсутність осаду, поява забарвлення та ін.).

Для всіх композицій визначали вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта методом рівноважного діалізу за Кривчинським при $37,0 \pm 0,5$ °C крізь напівпроникну мембрану – целофанову плівку «Купрофан». Діаліз виконали у дифузійних чарунках Франца на дев'ятипозиційній станції (PermeGear, Inc., США). Як діалізне середовище, враховуючи розчинність діючої речовини, використовували воду очищену. Наважка – 4,0, об'єм чарунки – 25 мл, максимальна очікувана концентрація – 0,8 мг/мл (0,08 %). Концентрацію IL-1ra після 30 хвилин визначали методом УФ-спектрофотометрії при довжині хвилі 280 нм на спектрофотометрі UV-2600 (Shimadzu Corporation, Японія) [12].

Результати

Розробляючи новий назальний засіб, треба обрати таку композицію допоміжних речовин, яка забезпечуватиме інтенсивне вивільнення діючої речовини з лікарської форми для швидкого терапевтичного ефекту. Тому для обґрунтування вибору допоміжних речовин для назального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β вивчили вплив фармацевтичних факторів (полімери та спирти) на інтенсивність вивільнення IL-1ra з назальної форми.

Концентрації активного інгредієнта в діалізаті, які визначили, наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Матриця планування експерименту та значення концентрації IL-1ra в діалізаті (мг/мл)

| | B1 | B2 | B3 | Загальна сума |
|---------------|-------|-------|-------|---------------|
| A1 | осад | осад | осад | |
| A2 | 0,012 | 0,260 | 0,660 | 2,98 |
| | 0,012 | 0,260 | 0,660 | |
| | 0,016 | 0,300 | 0,800 | |
| A3 | 0,012 | 0,008 | 0,200 | 0,73 |
| | 0,008 | 0,004 | 0,200 | |
| | 0,008 | 0,008 | 0,280 | |
| A4 | осад | осад | осад | |
| A5 | 0,020 | 0,008 | 0,080 | 0,31 |
| | 0,020 | 0,016 | 0,080 | |
| | 0,016 | 0,008 | 0,064 | |
| Загальна сума | 0,124 | 0,872 | 3,024 | 4,02 |

Таблиця 2. Результати дисперсійного аналізу експерименту

| Джерело мінливості | Сума квадратів (SS) | Число ступенів свободи (f) | Середній квадрат (MS) | F експерим. | F табл. |
|--------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|-------------|---------|
| Фактор А | 0,458 | 2 | 0,229 | 22,09 | 3,60 |
| Фактор В | 0,504 | 2 | 0,252 | 24,30 | 3,60 |
| АВ-взаємодія | 0,335 | 4 | 0,084 | 8,09 | 2,90 |
| Помилка | 0,187 | 18 | 0,010 | – | – |
| Загальна сума | 1,914 | 26 | – | – | – |

У результаті органолептичного контролю для дисперсійного аналізу виключили усі композиції на основі розчину хітозану (фактор А1) та натрію альгінату (фактор А4) через утворення осаду протягом доби після виготовлення. Результати дисперсійного аналізу наведені в таблиці 2.

Обговорення

Виходячи з результатів дисперсійного аналізу, $F_{\text{експерим}} > F_{\text{табл}}$ для факторів А і В, тобто і полімери, і зволожувачі мають значущий вплив на вивільнення діючої речовини з експериментальних композицій.

Перевірили різницю середніх значень результатів за допомогою множинного рангового критерію Дункана. У результаті побудували ряди переваг: натрій карбоксиметилцелюлоза > гіалуронат натрію (гідроксиметилцелюлоза) – за фактором А; D-пантенол > сорбіт > гліцерин – за фактором В.

Отже, для назальної форми з IL-1ra як допоміжні речовини доцільно використовувати мукоадгезивний полімер натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, а також спирт-зволожувач D-пантенол.

Рецептура такої назальної форми складається з ІЛ-1га 0,5 %, твіну-80 2,0, натрій карбоксиметилцелюлози 0,3 %, D-пантенолу 5,0, води очищеної до 100,0.

Висновки

1. Обрали допоміжні речовини для рідкого інтраназального гелю з рецепторним антагоністом інтерлейкіна-1 (ІЛ-1га). Встановили, що вид мукоадгезивних полімерів і спиртів для зволоження слизової оболонки значущо впливають на вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з назальних лікарських форм.

2. Виявили, що оптимальне вивільнення ІЛ-1га з назальних композицій забезпечують допоміжні речовини: гідрофільний мукоадгезивний компонент натрій карбоксиметилцелюлоза з додаванням спирту-зволожувача D-пантенолу.

Перспективи подальших досліджень. Назальну лікарську форму з ІЛ-1га на основі натрій карбоксиметилцелюлози з D-пантенолом обрали для наступних досліджень щодо вивчення консистентних властивостей, фізико-хімічної та мікробіологічної стабільності.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-4539-7331](https://orcid.org/0000-0003-4539-7331)

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1273-5314](https://orcid.org/0000-0003-1273-5314)

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5935-4856](https://orcid.org/0000-0001-5935-4856)

Супрун Е. В., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8598-8043](https://orcid.org/0000-0001-8598-8043)

Лисянська Г. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7685-4040](https://orcid.org/0000-0002-7685-4040)

Information about authors:

Burlaka B. S., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Belienichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Hladyshev V. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Suprun E. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Lysianska H. P., PhD, Associate Professor of the Department of Medicines Technology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Бурлака Б. С., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Беленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури, Запорожський державний медичний університет, Україна.

Гладышев В. В., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Супрун Э. В., д-р мед. наук, профессор каф. клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина.

Лисянська А. П., канд. фарм. наук, доцент каф. технологии лекарств, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Зозуля І. С., Зозуля А. І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні. *Український медичний часопис*. 2011. № 5. С. 38-41.
- [2] Державний заклад «Центр медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України». URL : <http://medstat.gov.ua/>
- [3] Нейропротекція і нейропластичність / І. Ф. Беленічев, В. І. Черний, Е. А. Нагорная і др. Київ : Логос, 2015. 510 с.
- [4] Цитокинова терапія в комплексному лікуванні цереброваскулярних захворювань: стан, перспективи досліджень / Е. В. Супрун, І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев та ін. *Раціональна фармакотерапія*. 2017. № 1. С. 19-31.
- [5] Супрун Э. В., Громов Л. А., Беленічев І. Ф. Коррекция антагонистом рецепторов интерлейкина-1 неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном ишемическом инсульте. *Український вісник психоневрології*. 2010. Т. 18, № 2. С. 40-43.
- [6] Prajapati N., Srivastava P., Bhargava S. Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*. 2012. Vol. 7, Iss. 3. P. 170-178. <https://doi.org/10.2174/157488512803988076>
- [7] Nose-to-Brain Delivery / Z. Wang, G. Xiong, W. C. Tsang et al. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2019. Vol. 370, Iss. 3. P. 593-601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
- [8] Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics / H. Kumar, G. Mishra, A. K. Sharma et al. *Pharmaceutical nanotechnology*. 2017. Vol. 5, Iss. 3. P. 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [9] Сравнительные исследования структурно-механических характеристик интраназальных мягких лекарственных форм нимодицина / И. О. Рогачев, В. В. Гладышев, Б. С. Бурлака, И. Л. Кечин. *Запорожский медицинский журнал*. 2011. Т. 13, № 3. С. 92-94.
- [10] Влияние рецепторного антагониста интерлейкина-1 на соотношение показателей тиол-дисульфидной системы, окислительной модификации белков и энергетического метаболизма в клетках головного мозга крыс на фоне экспериментальной гипергликемии и церебральной ишемии / Э. В. Супрун, А. М. Ищенко, А. С. Симбирцев и др. *Цитокины и воспаление*. 2014. Т. 13, № 2. С. 82-88.
- [11] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації : монографія / Т. А. Трошівий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. Тернопіль : ТДМУ, 2008. 368 с.
- [12] Розробка методики спектрофотометричного визначення рекомбінантного рецепторного антагоніста інтерлейкіну-1 людини в напілфабрикаті-розчині / К. П. Медведєва, Б. С. Бурлака, В. В. Бугайова та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2019. № 4. С. 29-36. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.4.10685>

References

- [1] Zozulia, I. S., & Zozulia, A. I. (2011). Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine [Epidemiology of cerebrovascular diseases in Ukraine]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (5), 38-41. [in Ukrainian].
- [2] Derzhavnyi zaklad «Tsentr medychnoi statystyky Ministerstva okhrony zdorovia Ukrainy» [Center for Health Statistics Ministry of Health of Ukraine]. <http://medstat.gov.ua/>
- [3] Belenichev, I. F., Cherniy, V. I., Nagorna, E. A., Pavlov, S. V. & Buhtiyarova, N. V. (2015). Neuroproteksiya i neuroplastichnost [Neuroprotection and Neuroplasticity]. Kiev : Logos. [in Russian].
- [4] Suprun, E. V., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Horchakova, N. O., Svintsitskiy, A. S., Zahorodnyi, M. I., & Burlaka, B. S. (2017). Tsytokinova terapiia v kompleksnomu likuvanni tserebrovaskuliamykh zakhvoriuvan: stan, perspektivy doslidzhen [Cytokine therapy in the complex treatment of cerebrovascular diseases: status, research prospects]. *Ratsionalna farmakoterapiia*, (1), 19-30. [in Ukrainian].

- [5] Suprun, E. V., Gromov, L. A., & Belenichev, I. F. (2010). Korrektsiya antagonistom receptorov interlejkina-1 nevrologicheskikh i kognitivnykh narushenij pri jeksperimental'nom ishemicheskom insulte [Correction receptor antagonist for interleukin-1 of neurological and cognitive disorders in experimental ischemic stroke]. *Ukrainskyi visnyk psyhonevrolohii*, 18(2), 40-43. [in Russian].
- [6] Prajapati, N., Srivastava, P., & Bhargava, S. (2012). Recent advances in nasal drug delivery using natural polymers. *Current Drug Therapy*, 7(3), 170-178. <https://doi.org/10.2174/157488512803988076>
- [7] Wang Z., Xiong G., Tsang W. C., Schätzlein A. G., & Uchegbu I. F. (2019) Nose-to-Brain Delivery. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 370(3), 593-601. <https://doi.org/10.1124/jpet.119.258152>
- [8] Kumar, H., Mishra, G., Sharma, A. K., Gothwal, A., Kesharwani, P., & Gupta, U. (2017). Intranasal Drug Delivery: A Non-Invasive Approach for the Better Delivery of Neurotherapeutics. *Pharmaceutical nanotechnology*, 5(3), 203-214. <https://doi.org/10.2174/2211738505666170515113936>
- [9] Rogachev, I. O., Gladyshev, V. V., Burlaka, B. S., & Kechin, I. L. (2011). Sravnitel'nye issledovaniya strukturno-mekhanicheskikh kharakteristik intranazal'nykh myagkikh lekarstvennykh form nimodipina [Comparative studies of the structural and mechanical characteristics of intranasal soft dosage forms of nimodipine]. *Zaporozhye medical journal*, 13(3), 92-94. [in Russian].
- [10] Suprun, E. V., Ishchenko, A. M., Simbirtsev, A. S., Belenichev, I. F., & Suprun, A. S. (2014). Vliyanie retseptornogo antagonista interlejkina-1 na sootnoshenie pokazatelei tiol-disul'fidnoi sistemy, oksilitel'noi modifikatsii belkov i energeticheskogo metabolizma v kletkakh golovnoho mozga krysa na fone jeksperimental'noi giperflikemii i tserebral'noi ishemii [Influence of the receptor antagonist of interleukin-1 on the relation of influence of thiol-disulphide system, oxidative modification of protein and energetic metabolism in cells of rats' brain on the background of experimental hyperglycemia and cerebral ischemia]. *Tsitokiny i vospalenie*, 13(2), 82-88. [in Russian].
- [11] Hroshovyi, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., & Vronska, L. P. (2008). Matematychnе planuvannya jeksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii [Mathematical planning of experiment when conducting scientific research in pharmacy]. Ternopil: TDMU. [in Ukrainian].
- [12] Miedviedieva, K. P., Burlaka, B. S., Buhaiova, V. V., Vasyuk, S. O., Belenichev, I. F., & Suprun, E. V. (2019). Rozrobka metodyky spektrofotometrychnoho vyznachennia rekombinantnoho retseptornoho antahonista interleikinu-1 liudyny v napivfabrykati-rozchyni [The development of method for the spectrophotometric determination of a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in a semi-finished solution]. *Farmatsevtichnyi chasopys*, (4), 29-36. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.4.10685>