

Комунальний заклад вищої освіти
«Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради

HEALTH & EDUCATION

Випуск 4



Видавничий дім
«Гельветика»
2023

Головний редактор:

Штрімайтіс Оксана Вікторівна, кандидат фармацевтичних наук, проректор з наукової роботи, КЗВО «Рівненська медична академія»

Члени редакційної колегії:

Бенедикт Володимир Володимирович, доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії факультету післядипломної освіти, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Демянчук Михайло Ростиславович, доктор педагогічних наук, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Захарко Наталія Володимирівна, кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Калаур Світлана Миколаївна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри соціальної роботи та менеджменту соціокультурної діяльності; керівник Центру післядипломної освіти, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Коробко Лариса Ростиславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії, декан медико-фармацевтичного факультету, професор кафедри медико-профілактичних дисциплін та лабораторної діагностики, КЗВО «Рівненська медична академія»

Кульбашна Ярослава Аркадіївна, доктор педагогічних наук, кандидат медичних наук, професор, професор кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кухтенко Олександр Сергійович, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри технологій фармацевтичних препаратів, завідувач кафедри технологій фармацевтичних препаратів, Національний фармацевтичний університет

Лебедь Сергій Олександрович, кандидат фармацевтичних наук, начальник, Державна служба з лікарських засобів та контролю за наркотиками у Рівненській області

Лукашук Микола Миколайович, кандидат педагогічних наук, викладач з предметів хімія і біологія, КЗВО «Рівненська медична академія»

Майструк Микола Іванович, доктор наук з фізичного виховання та спорту, професор, професор кафедри фізичної терапії, ерготерапії, Хмельницький національний університет

Мялюк Оксана Петрівна, кандидат біологічних наук, завідувач кафедри фундаментальних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Нагорна Ольга Борисівна, кандидат наук з фізичного виховання та спорту, доцент, доцент кафедри здоров'я людини і фізичної реабілітації, Національний університет водного господарства та природокористування

Примачок Людмила Леонтіївна, доктор психологічних наук, доцент, завідувач кафедри фізичної терапії, ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Романишина Оксана Ярославівна, доктор педагогічних наук, професор кафедри інформатики та методики її навчання, Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка

Северіна Ганна Іванівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет

Яцек Смерека (Jacek Smereka), MD, PhD, докторант, стоматолог-хірург, професор, Вроцлавський медичний університет, Польща

Ткачук Оксана Миколаївна, доктор філософії (фармація), завідувач кафедри хіміко-фармацевтичних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Фоміна Людмила Василівна, доктор медичних наук, професор, начальник навчального відділу, професор кафедри анатомії людини, Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Харченко Євген Миколайович, доктор медичних наук, професор психіатрії, професор кафедри фізичної реабілітації і ерготерапії, КЗВО «Рівненська медична академія»

Чорноус Віра Петрівна, кандидат педагогічних наук, доцент кафедри суспільно-гуманітарних дисциплін, КЗВО «Рівненська медична академія»

Шквир Оксана Леонідівна, доктор педагогічних наук, професор, професор кафедри педагогіки, Хмельницька гуманітарно-педагогічна академія

Науковий журнал «Health & Education» зареєстровано Міністерством юстиції України
(Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації:
Серія КВ № 25412-15352Р від 20.02.2023)

Офіційний сайт журналу:
journals.medacad.rivne.ua/index.php/health-education

Журнал ухвалено до друку Вченою радою Комунального закладу вищої освіти «Рівненська медична академія»
Рівненської обласної ради (протокол № 5 від 13 грудня 2023 року)

Статті у виданні перевірені на наявність плагіату за допомогою програмного забезпечення StrikePlagiarism.com
від польської компанії Plagiat.pl.

УДК 615.12

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.16>

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕПРИПУСТИМИХ ДОМІШОК У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЯХ МЕТАМІЗОЛУ НАТРІЮ МЕТОДОМ ВЕРХ

Вельчинська Олена Василівна,
доктор фармацевтичних наук,
професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
ORCID: 0000-0001-7023-8493

Залевська Ольга Борисівна,
студентка
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) широко використовується останнім часом для аналізу лікарських речовин, біологічно активних речовин, лікарських засобів. Перевагами цього методу, порівняно із рідинною хроматографією (РХ) або газо-рідинною хроматографією (ГРХ), є низькі межі виявлення компонентів, відтворюваність результатів аналізу та висока селективність. Актуальною залишається імплементація методу ВЕРХ у контроль якості лікарських форм готових лікарських засобів. Метамізол натрію моногідрат – відомий лікарський засіб з анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією, однак за певних умов може призводити до розвитку небажаних ефектів та ускладнень, таких як: набряк Квінке, анафілактичний шок, синдром Стівенса-Джонсона тощо. Перевірка якості субстанції метамізолу натрію потребує високотехнологічного, ретельного аналізу, який забезпечить можливість виявлення неприпустимих супровідних домішок, присутність яких часто загрожує здоров'ю та життю пацієнта. Необхідно зауважити, що хроматографічний аналіз метамізолу натрію субстанції, згідно з вимогами Державної Фармакопеї України (ДФУ) та Британської Фармакопеї, виконується методом рідинної хроматографії. Метою нашого дослідження є пошук нових умов хроматографування та розробка відповідної методики визначення чистоти і хімічного складу метамізолу натрію субстанції щодо присутності неприпустимих супровідних домішок за допомогою методу ВЕРХ; інтерпретація результатів інструментальних досліджень з метою подальшого поглибленого вивчення можливості імплементації методу ВЕРХ як найбільш перспективного у фармацевтичний аналіз лікарських засобів. Нами розроблено умови хроматографічного дослідження методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції на присутність специфікованих та неспецифікованих домішок, а саме запропоновані: рухома фаза А (3,2 г триетиламіну розчиняли у 1000 мл води та доводили рН розчину до $3,0 \pm 0,05$ за допомогою фосфорної кислоти), рухома фаза В – метанол; розроблено методику хроматографування методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції на присутність супровідної домішки ронгаліту. За результатами хроматографування методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції порівняно зі стандартними зразками ДФУ виявлено ронгаліт (натрію формальдегід сульфоксилат дигідрат) – неприпустиму супровідну домішку, яка може утворюватися під час синтезу метамізолу натрію, у складі субстанції з R_t в інтервалі 1,997–2,009 хв. з перевищенням порівняно зі стандартними зразками.

Ключові слова: ВЕРХ, метамізолу натрію субстанція, ронгаліт, натрію формальдегід сульфоксилат дигідрат, неприпустимі супровідні домішки.

Olena Welchinska, Olga Zalevska. Investigation of unacceptable impurities in the pharmaceutical compositions of metamizole sodium by HPLC method

The method of high-performance liquid chromatography (HPLC) is widely used in recent times for the analysis of medicinal substances, biologically active substances, and medicinal products. The advantages of this method, compared to liquid chromatography (LC) or gas-liquid chromatography (GLC), are low limits of detection of components, reproducibility of analysis results and high selectivity. The implementation of the HPLC method in quality control of dosage forms of finished medicines remains relevant. Metamizole sodium monohydrate is a well-known drug with analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects, however, under certain conditions, it can lead to the development of undesirable effects and complications: Quincke's edema, anaphylactic shock, Stevens-Johnson syndrome, etc. Therefore, checking the quality of the metamizole sodium substance requires a high-tech, thorough analysis and to ensure the possibility of detecting precisely unacceptable accompanying impurities, the presence of which often threatens the health and life of the patient. It should be noted that the chromatographic analysis of the substance metamizole sodium, according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) and the British Pharmacopoeia, is performed by the LC method. The purpose of our research is to find new chromatographic conditions and to develop an appropriate technique for determining the purity and chemical composition of metamizole sodium substance with regard to the presence of unacceptable accompanying impurities using the HPLC method; interpretation of the results of instrumental studies with the aim of further in-depth study of the possibility of implementing the HPLC method, as the most promising, in

the pharmaceutical analysis of drugs. We have developed the conditions for chromatographic research using the HPLC method of metamizole sodium of the substance for the presence of specified and unspecified impurities, namely, the proposed mobile phase A (3.2 g of triethylamine was dissolved in 1000 ml of water and the pH of the solution was adjusted to 3.0 ± 0.05 using phosphoric acid), mobile phase B – methanol; developed a technique for chromatography using the HPLC method of metamizole sodium substance for the presence of the accompanying impurity Rongalite. According to the results of HPLC chromatography of the metamizole sodium substance in comparison with standard samples of SPU, Rongalite (sodium formaldehyde sulfoxylate dihydrate) was detected – an unacceptable accompanying impurity that can be formed during the synthesis of metamizole sodium, in the composition of the substance with R_t in the interval 1.997–2.009 min. with an excess compared to standard samples.

Key words: HPLC, metamizole sodium substance, Rongalite, sodium formaldehyde sulfoxylate dihydrate, unacceptable accompanying impurities.

Вступ. Метамізол натрію моногідрат (анальгін) – відомий лікарський засіб з анальгетичною, протизапальною та жарознижувальною дією, однак за певних умов може призводити до розвитку небажаних ефектів, таких як: набряк Квінке, анафілактичний шок, синдром Стівенса-Джонсона тощо. Тому перевірка якості субстанції метамізолу натрію потребує високотехнологічного, ретельного аналізу і забезпечувати можливість виявлення саме неприпустимих супровідних домішок, що не досягається методом РХ, присутність яких часто загрожує здоров'ю та життю пацієнта [1–4].

За хімічною класифікацією метамізол натрію – це похідне піразолону, молекула якого містить феніл-радикал, метил-радикали, оксо-групу, N-метиламіно-групу, сульфо-групу (рис. 1). Речовина є кристалічним порошком білого кольору, яка легко гідролізується та легко розчиняється у полярних розчинниках (вода, 96% розчин етанолу).

Класичним методом синтезу метамізолу натрію є перетворення 4-аміноантипірину за допомогою формілювання, метилування, гідролізу та конденсації (рис. 2):

У іншому варіанті метамізол натрію синтезують взаємодією 4-аміноантипірину, параформальдегіду та натрію гідросульфату з утворенням 4-N-диметиланальгину, який вступає у реакцію з диметилсульфатом. У разі заміни формаліну на параформальдегід за участю метилату сульфоно-

вої кислоти утворюється другий продукт реакції – 4-N-диметилсульпірин.

Згідно з вимогами Державної Фармакопеї України [5], ідентифікацію субстанції метамізолу натрію виконують методом абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області. Аналіз особливостей хімічної будови натрію метамізолу дозволяє інтерпретувати сигнали в його ІЧ-спектрі, а саме у спектрі спостерігаються інтенсивні смуги непласких деформаційних коливань С-Н в області $650\text{--}900\text{ см}^{-1}$. Зазвичай відсутність виражених смуг в області $650\text{--}900\text{ см}^{-1}$ підтверджує відсутність у структурі речовини ароматичного ядра.

Якісне виявлення субстанції метамізолу натрію виконують за допомогою хімічних методів, а саме реакціями з: перекисом водню (синє забарвлення, яке переходить у інтенсивне червоне); виділенням пари сульфуру діоксиду (реакція з калію йодатом і розчином крохмалю – забарвлення фільтрувального паперу у синій колір); з натрієвою сіллю хромотропової кислоти у сульфатній кислоті (синьо-фіолетовий колір); з окисниками – феруму (III) хлоридом, хлорним вапном, кислотою нітратною концентрованою (забарвлені продукти реакції); з виявленням натрію (субстанція); з калію йодатом (малинове забарвлення напівпродуктів реакції, у разі подальшого додавання реагенту випадає бурий осад йоду).

Виконуються випробування на прозорість розчину субстанції (2.2.1) – розчин S має бути прозорим, на кольоровість розчину субстанції (2.2.2.

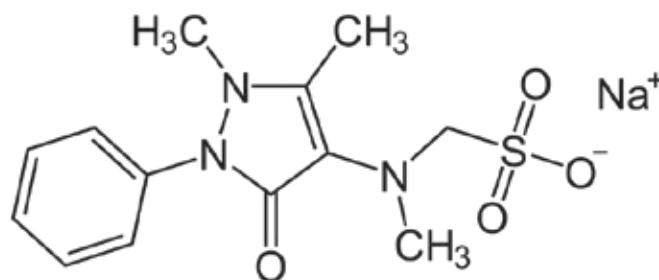


Рис. 1. Хімічна формула метамізолу натрію [(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1H-піразол-4-іл)-N-метиламіно] метансульфонату натрію)

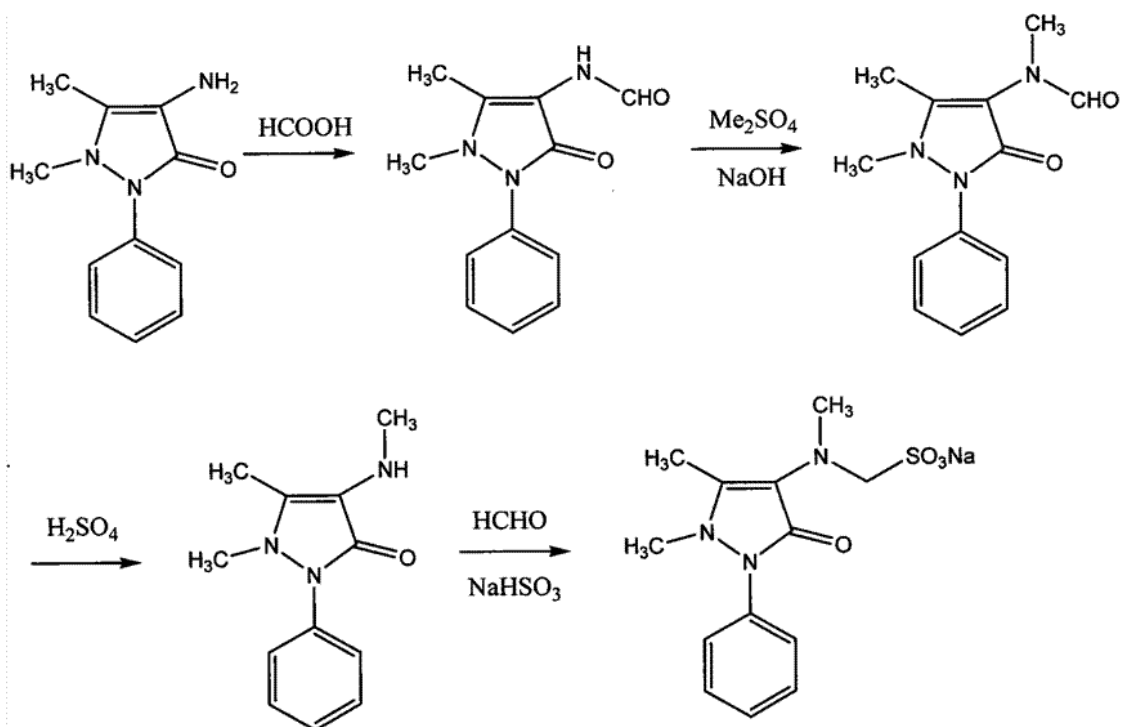


Рис. 2. Схема синтезу метамізолу натрію

метод І) – забарвлення розчину S після приготування має бути не інтенсивніше за еталон ВУ. Кислотність або лужність субстанції: до 5 мл розчину S необхідно додати 0,1 мл розчину фенолфталеїну P1. Розчин повинен бути безбарвним. Після додавання не більше 0,1 мл 0,02 М розчину натрію гідроксиду повинне з'явитися рожеве забарвлення.

Супровідні домішки виявляють методом РХ (2.2.29) з УФ-детектуванням при 254 нм: ДФУ регламентується присутність специфікованих домішок С і Е та неспецифікованих домішок А, В, D.

Випробуваний розчин, розчини порівняння а, b, d, e готують у метанолі, розчин с – у метанолі та ментолі. Рухома фаза – метанол, буферний розчин (28:72) (6,0 г/л натрію дигідрофосфату P – триетиламін P (1000:1), значення рН якого доводять до 7,0 натрію гідроксиду розчином концентрованим P.

Характеристичні смуги в УФ-спектрі метамізолу натрію (кисле середовище): спектр містить максимум поглинання $\lambda_{\max} = 258$ нм.

Формальдегід сульфоксилат дигідрат або натрію формальдегід сульфоксилат (Ронгаліт, Rongalite) належить до небезпечних для організму людини хімічних речовин. Ронгаліт використовують як антиоксидант, у синтезі полімерів, для відбілювання тканин, як антиоксидант у виробництві ін'єкційних препаратів, як антидот

у разі отруєння ртуттю та ртуттю вмісними органічними речовинами, у органічному синтезі сульфонів, як С1 синтону у синтезі дивергентних піридинів та хінолінів [6–8].

Ронгаліт належить до помірно токсичних речовин. Під час нагрівання ронгаліт підлягає леструкції і виділяє токсичні гази сульфуру діоксиду і натрію оксиду. Ці гази викликають подразнення очей, шкіри, дихальних шляхів та слизових оболонок ШКТ. Здебільшого ронгаліт утворюється під час багатоступеневого синтезу метамізолу натрію і може бути присутнім як неприпустима супутня домішка у субстанції метамізолу натрію або у складі його фармацевтичних композицій.

Мета та завдання. Метою дослідження є пошук нових умов ВЕРХ-хроматографування та розробка відповідної методики визначення чистоти і хімічного складу метамізолу натрію субстанції щодо присутності неприпустимих супровідних домішок за допомогою методу ВЕРХ; інтерпретація результатів виконаного дослідження з метою подальшого поглибленого вивчення можливості імплементації методу ВЕРХ як найбільш перспективного у фармацевтичний аналіз лікарських засобів.

Проаналізувавши релевантну літературу [9–11] та результати хроматографічних досліджень (РХ) метамізолу натрію субстанції щодо ступеня чистоти та присутності специфікованих

і неспецифікованих домішок, були сформульовані такі завдання дослідження:

– розробка умов та методики хроматографічного дослідження методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції на присутність специфікованих та неспецифікованих домішок;

– хроматографічне дослідження методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції та інтерпретація отриманих результатів.

Методи дослідження. Високоєфективна рідинна хроматографія (хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором), комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Умови хроматографування:

– колонка – ZORBAX Eclipse Plus C18, 150x4,6x5 (або аналогічна);

– потік – 1,0 мл/хв

– детектування – УФ при 215 нм

– об'єм інжекції – 5 мкл

– температура колонки – 25°C

– рухома фаза А (3,2 г триетиламіна розчиняють у 1000 мл води та доводять рН розчину до $3,0 \pm 0,05$ за допомогою фосфорної кислоти)

– рухома фаза В – метанол

– час хроматографування – 13 хв.

– градієнт (табл. 1).

Таблиця 1

Схема градієнту

Час	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0,0	100	0
3,5	100	0
5,5	50	50
7,5	50	50
10,0	100	0
13,0	100	0

Приготування випробувального розчину. Готували розчин метамізолу натрію субстанції з концентрацією 25 мг/мл у суміші етанол-вода у співвідношенні 1:1.

Як стандартний зразок використовували фармакопейні стандартні зразки Державної Фармакопеї України натрію формальдегід сульфоксилат дигідрат (ронгаліту). Наважку 65 мг ронгаліту розчиняли в 100 мл суміші етанол-вода у співвідношенні 1:1.

Результати дослідження. Для визначення сторонніх домішок методом ВЕРХ використовували реактиви: фосфорну кислоту (чистоти АР), метанол (чистоти для ВЕРХ), воду (чистоти для ВЕРХ), триетиламін (чистоти для ВЕРХ). Під час проведення дослідження на присутність неприпустимих супровідних домішок у складі метамізолу натрію субстанції методом ВЕРХ нами була модифікована методика їх виявлення та кількісного визначення, а саме: рухома фаза А (3,2 г триетиламіну розчиняли у 1000 мл води та доводили значення рН розчину до $3,0 \pm 0,05$ за допомогою фосфорної кислоти), рухома фаза В – метанол. Під час дослідження методом ВЕРХ стандартних речовин (Стандарт 1, Стандарт 2) отримано такі результати:

Стандартні зразки: ронгаліт: значення R_t знаходиться в інтервалі 1,990–1,994 хв. (Стандарт 1), 1,992–1,993 хв. (Стандарт 2); середнє значення R_t стандартів перебуває в інтервалі 1,991–1,993 хв.; площа піка на хроматограмі коливається в інтервалі 258,359–259,483 (Стандарт 1), 258,158–260,702 (Стандарт 2).

Досліджувані зразки: метамізолу натрію субстанція + ронгаліт: значення R_t перебуває в інтервалі 1,983–2,009 хв. (Зразок 1); 1,997–2,003 хв.

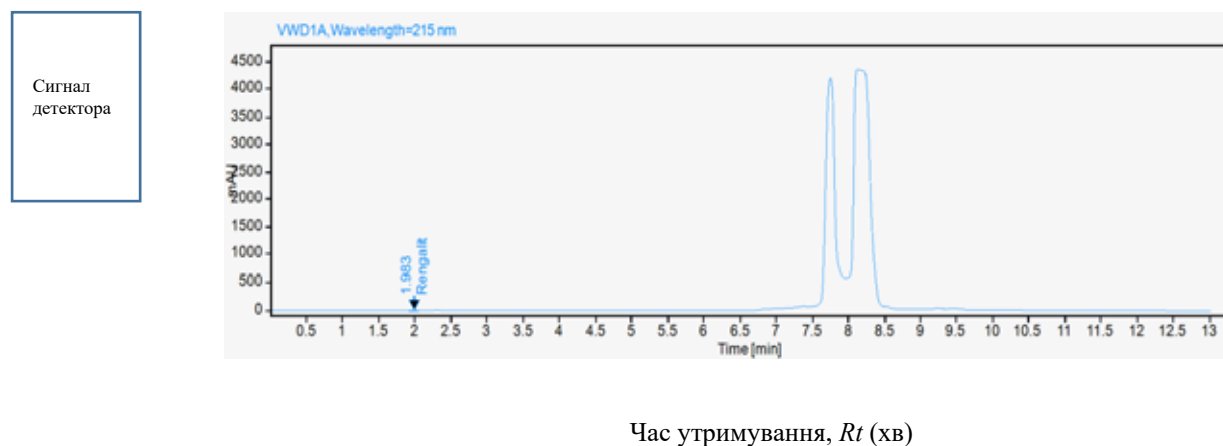


Рис. 3. Хроматограма досліджуваного зразка метамізолу натрію субстанції з домішкою ронгаліту (метод ВЕРХ) – R_t (ронгаліт) 1,983 хв

(Зразок 2); середнє значення R_t зразків перебуває в інтервалі 1,998–2,000 хв; площа піку на хроматограмі коливається в інтервалі 38,371–40,692 (Зразок 1), 41,287–44,148 (Зразок 2) (рис. 3).

Після аналізу отриманих даних хроматограм стандартних зразків та випробувальних зразків можна спостерігати зміни у середніх значеннях часу утримування і площини піку ронгаліту

Таблиця 2

Ронгаліт	Час утримування (R_t , хв)	Площина піку
Стандартний зразок	1,992	259,175
Випробувальний зразок	1,999	41,124

Висновки.

1. Підібрано умови хроматографічного дослідження методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції на присутність специфікованих та неспецифікованих домішок, а саме: рухома фаза А (3,2 г триетиламіну розчиняли у 1000 мл води та довели значення рН розчину до $3,0 \pm 0,05$ за допомогою фосфорної кислоти), рухома фаза В – метанол.

2. Розроблено методику хроматографування методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції на присутність супровідної домішки ронгаліту.

3. За результатами хроматографування методом ВЕРХ метамізолу натрію субстанції виявлено ронгаліт – неприпустиму супровідну домішку, яка може утворитися під час синтезу у складі досліджуваної субстанції з R_t в інтервалі 1,997–2,009 хв. (при 215 нм) з перевищенням порівняно зі стандартними зразками (R_t 1,990–1,994 мін, при 215 нм).

ЛІТЕРАТУРА

- European Medicines Agency (EMA). Metamizole containing medicinal products. 2019. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products> (дата звернення: 18.03.2022).
- Drugs.com. Metamizole. URL: <https://www.drugs.com/international/metamizole.html> (дата звернення: 18.03.2022).
- Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials. / Ed. by R.J. Lewis. 11th edn. New York. 2004.
- Deborah Rudin, Maurice Schmutz, Noëmi Johanna Roos, Jamal Bouitbir, Stephan Krähenbühl. Reactive Metamizole Metabolites Enhance the Toxicity of Hemin on the ATP Pool in HL60 Cells by Inhibition of Glycolysis. *Biomedicines*. 2020, 07–18. PMID32674331.
- Державна Фармакопея України. 2-ге вид., у 3-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2. С. 442–444.
- Xiang-Long Chen, Bo-Cheng Tang, Cai He, Jin-Tian Ma, Shi-Yi Zhuang, Yan-Dong Wu and An-Xin Wu. Rongalite as a sulfone source: a novel copper-catalyzed sulfur dioxide anion incorporation process. *Chem. Commun*. 2020. 56. P. 13653–13656.
- Sivaparwathi Golla, Naveenkumar Anugu, Swathi Jalagam and Hari Prasad Kokatla. Rongalite-induced transition-metal and hydride-free reductive aldol reaction: a rapid access to 3,3'-disubstituted oxindoles and its mechanistic studies. *Org. Biomol. Chem.*, 2020. 20. P. 808–816.
- Fu-Sheng He, Man Zhang, Mengke Zhang, Xiangxiang Luo and Jie Wu. Iminyl radical initiated sulfonylation of alkenes with rongalite under photoredox conditions. *Org. Chem. Front.*, 2021, 8. P. 3746–3751.
- British Pharmacopoeia. London. 2020. I-589 591. URL: www.webofpharma.com.
- González-González, Mirna, Mayolo-Deloisa, Karla & Rito-Palomares, Marco. Chapter 5 – Recent advances in antibody-based monolith chromatography for therapeutic applications. Approaches to the Purification, Analysis and Characterization of Antibody-Based Therapeutics, Elsevier, 2020. P. 105–116.
- Zhao, M., Vandersluis, M., Stout, J., Haupt, U., Sanders, M., Jacque art, R. Affinity chromatography for vaccines manufacturing: finally, ready for prime time? *Vaccine*. 2019, 37 (36). P. 5491–5503.

REFERENCES

- European Medicines Agency (EMA). (2019). Metamizole containing medicinal products. Retrieved from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metamizole-containing-medicinal-products> (Last accessed: 18.03.2022).
- Drugs.com. Metamizole. Retrieved from: <https://www.drugs.com/international/metamizole.html> (Last accessed: 18.03.2022).
- Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials (2004). / Ed. by R.J. Lewis. 11th edn. New York.
- Deborah Rudin, Maurice Schmutz, Noëmi Johanna Roos, Jamal Bouitbir, Stephan Krähenbühl (2020). Reactive Metamizole Metabolites Enhance the Toxicity of Hemin on the ATP Pool in HL60 Cells by Inhibition of Glycolysis. *Biomedicines*. 07–18. PMID32674331.
- Derzhavna Pharmacopoeia Ukrainy. 2-ge vyd., u 3-h vol. Derzhavne pidpryemstvo «Ukrainskiy naukoviy farmakopeyniy tshentr yakosty likarskiyh zasobiv». Kharkiv: Ukr. nauk. Pharmacop. tshentr yakosty likarskiyh zasobiv. 2014. T. 2. P. 442–444.
- Xiang-Long Chen, Bo-Cheng Tang, Cai He, Jin-Tian Ma, Shi-Yi Zhuang, Yan-Dong Wu and An-Xin Wu (2020). Rongalite as a sulfone source: a novel copper-catalyzed sulfur dioxide anion incorporation process. *Chem. Commun*. 56. P. 13653–13656.

7. Sivaparwathi Golla, Naveenkumar Anugu, Swathi Jalagam and Hari Prasad Kokatla (2020). Rongalite-induced transition-metal and hydride-free reductive aldol reaction: a rapid access to 3,3'-disubstituted oxindoles and its mechanistic studies. *Org. Biomol. Chem.*, 20. P. 808–816.
8. Fu-Sheng He, Man Zhang, Mengke Zhang, Xiangxiang Luo and Jie Wu (2021). Iminyl radical initiated sulfonylation of alkenes with rongalite under photoredox conditions. *Org. Chem. Front.*, 8. P. 3746–3751.
9. British Pharmacopoeia. London. 2020. I-589 591. Retrieved from: www.webofpharma.com.
10. González-González, Mirna, Mayolo-Deloisa, Karla & Rito-Palomares, Marco (2020). Chapter 5 – Recent advances in antibody-based monolith chromatography for therapeutic applications. *Approaches to the Purification, Analysis and Characterization of Antibody-Based Therapeutics*, Elsevier, P. 105–116.
11. Zhao, M., Vandersluis, M., Stout, J., Haupts, U., Sanders, M., Jacquart, R. (2019). Affinity chromatography for vaccines manufacturing: finally, ready for prime time? *Vaccine*. 37 (36). P. 5491–5503.

Шевчук М. М. ЕФЕКТИ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАНАБІДІОЛУ У РАЗІ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	86
--	----

ФАРМАЦІЯ

Борисенко Н. М., Бушуєва І. В. ФАРМАЦЕВТИЧНА РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ВЕТЕРИНАРНОГО ПРЕПАРАТУ «ТРИФУЗОЛ» 2,5% РОЗЧИН ДЛЯ ІН'ЄКЦІЙ.....	96
Вельчинська О. В., Залевська О. Б. ДОСЛІДЖЕННЯ НЕПРИПУСТИМИХ ДОМШОК У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ КОМПОЗИЦІЯХ МЕТАМІЗОЛУ НАТРІЮ МЕТОДОМ ВЕРХ.....	102
Кілеєва О. П., Бушуєва І. В. ФАРМАКОЕКОНОМІЧНІ АСПЕКТИ ПОТЕНЦІЙНОГО СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ ТА КОСМЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ, ДО СКЛАДУ ЯКИХ ВХОДИТЬ САЛЦИЛОВА КИСЛОТА.....	108
Кулаківська А. Є., Конечна Р. Т. АСПЕКТИ РОЗРОБКИ УПАКОВКИ ДЛЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ <i>MALVA SYLVESTRIS L.</i>	117
Марущак М. І., Криса О. В., Мялюк О. П., Демянчук М. Р., Захарко Н. В. ФАРМАКОЛОГІЧНА ДОПОМОГА ХВОРИМ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, СПРИЧИНЕНУ COVID-19.....	124
Немченко А. С., Ляденко А. В. МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ РОЗДРІБНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ В УКРАЇНІ ЗА 2020–2023 РОКИ.....	133
Нестерук Т. М., Литкін Д. В., Половко Н. П., Ткачук О. М. ДОСЛІДЖЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ МЕДИЧНИХ ОЛІВЦІВ ІЗ РОСЛИННИМИ ЕКСТРАКТАМИ.....	143
Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В. ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ГАЛУЗІ З ОБІГУ НА УКРАЇНСЬКОМУ РИНКУ НЕЗАРЕЄСТРОВАНИХ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	149
Хортецька Т. В., Єренко О. К., Малюгіна О. О., Смойловська Г. П. МАРКЕТИНГОВИЙ АНАЛІЗ АСОРТИМЕНТУ АНТИБІОТИКІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІТУ У ДІТЕЙ.....	162
Шостак Т. А., Білоус С. Б., Олійник С. П., Олійник П. В. ЕКСТЕМПОРАЛЬНЕ ВИГОТОВЛЕННЯ РОЗЧИНІВ КАЛІЮ ЙОДИДУ ДЛЯ ЙОДНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ РАДІАЦІЙНИХ УРАЖЕНЬ.....	173
Штрімайгіс О. В., Кухтенко О. С., Чушов В. І. ВИМОГИ ПРОВІДНИХ ФАРМАКОПЕЙ ДО АДАПАЛЕНУ ТА ТРЕТИНОЇНУ.....	178

ТЕРАПІЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЯ

Андрійчук О. Я., Вавдіюк Г. М., Коритко З. І., Майструк М. І., Гайдук О. А. МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ПРИ ПОРУШЕННІ РОТАТОРНОЇ МАНЖЕТИ ПЛЕЧА.....	187
Маркович О. В., Прокопчук В. Ю., Примачок Л. Л. ВПЛИВ ЩАДНОЇ ЛІКУВАЛЬНОЇ ГІМНАСТИКИ НА АМПЛІТУДУ РУХЛИВОСТІ КУЛЬШОВОГО СУГЛОБУ В РАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ ДЕФОРМУЮЧОГО КОКСАРТРОЗУ.....	193

Mykhalchuk N. O., Kharchenko Y. M., Ivashkevych E. Z., Ivashkevych E. E., Khupavtseva N. O.
THE INFLUENCE OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS IN COMBAT CONDITIONS
FOR COMBATANTS IN THE CONDITIONS OF WAR IN UKRAINE..... 200

Овдій М. О., Асанова А. Е., Максимов С. В.
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СПОСОБОМ ЖИТТЯ, РІВНЕМ СТРЕСУ ТА ХРОНІЧНИМ БОЛЕМ
У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ..... 210

Породько М. І., Шевчук К. М.
РОБОТА ТЕРАПЕВТА МОВИ І МОВЛЕННЯ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ РЕАБІЛІТАЦІЇ..... 215

Сасенко О. В., Аравіцька М. Г.
ОЦІНЮВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОГРАМИ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ
ІЗ ДИСФУНКЦІЄЮ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА
У ПОСТІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ
ЗА ПОКАЗНИКАМИ КІНЕЗІОФОБІЇ ТА ЯКОСТІ ЖИТТЯ..... 220

ПРОФЕСІЙНА ОСВІТА

Batyuk L. V.
COMPARATIVE RESEARCH OF HIGHER MEDICAL EDUCATION
IN UKRAINE AND GERMANY..... 226

Белкова Т. О.
ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧІ ТЕХНОЛОГІЇ В КОНТЕКСТІ ОСВІТНЬОГО СЕРЕДОВИЩА..... 235

Гончаренко І. С., Шевченко О. В.
ОСОБЛИВОСТІ ПЕДАГОГІЧНОЇ МАЙСТЕРНОСТІ
МАЙБУТНІХ УЧИТЕЛІВ ФІЗИЧНОЇ КУЛЬТУРИ..... 240

**Гутор Т. Г., Соловей Г. О., Ковальська О. Р., Служинська М. Б., Возниця М. В.,
Дячишин В. І., Негрич Н. О.**
ВПРОВАДЖЕННЯ ТА ВИКЛАДАННЯ ТЕМАТИКИ СІМЕЙНО ОРІЄНТОВАНОЇ
МЕДИЦИНИ У ЗАКЛАДІ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ..... 246

Єфремова О. В.
ІСТОРИОГЕНЕЗ ПРОФЕСІЙНОЇ ПІДГОТОВКИ МАЙБУТНІХ
ДИТЯЧИХ СТОМАТОЛОГІВ В УКРАЇНІ..... 252

Zhukova M. Y., Tkachenko O. V., Kokovska O. V., Mishchenko I. V.
BLENDED LEARNING IN A MEDICAL EDUCATION SYSTEM UNDER WAR TIME
CONDITIONS IN UKRAINE: APPROACHES AND METHODS..... 257

Zavizion K. H., Zavizion Y. M., Derbak O. A.
RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE FORMATION OF BILINGUAL-BICULTURAL
COMPETENCE OF FUTURE TRANSLATORS OF MEDICAL DISCOURSE..... 262

Ковальчук Т. Ю., Козирацька Л. М.
ОСВІТНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ВИВЧЕННІ КЛІНІЧНИХ ДИСЦИПЛІН
ДЛЯ СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ..... 268

Ковальчук Т. Ю.
БАЗОВІ ПОНЯТТЯ «ТВОРЧИСТЬ», «ТВОРЧИЙ ПОТЕНЦІАЛ», «ТВОРЧА ОСОБИСТІСТЬ»
МЕДИЧНИХ СЕСТЕР У ПРОЦЕСІ ФАХОВОЇ ПІДГОТОВКИ..... 273

Маркович О. В., Коробко Л. Р., Чижишин Б. З., Маркович Н. М.
СУЧАСНИЙ СТАН ВПРОВАДЖЕННЯ МЕДСЕСТРИНСЬКОГО ДОГЛЯДУ
НА ЗАСАДАХ СЕСТРИНСЬКОГО ПРОЦЕСУ
В РІВНЕНСЬКІЙ МЕДИЧНІЙ АКАДЕМІЇ..... 279

Мялюк О. П., Невгадовська П. М., Марущак М. І., Хмеляр І. М., Туровська І. О. МОТИВАЦІЯ ДО НАВЧАННЯ СТУДЕНТІВ-БАКАЛАВРІВ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 224 «ТЕХНОЛОГІЇ МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ» – ПРОФЕСІЙНА ГРА.....	284
Ткачук О. Г., Чепурна Н. О. УПРАВЛІНСЬКІ АСПЕКТИ ПІДГОТОВКИ ФІЗИЧНИХ ТЕРАПЕВТІВ: ДОСВІД США.....	289
Chornous V. P. ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF CREATIVE THINKING OF THE FUTURE PHARMACIST FOR FOREIGN LANGUAGE CLASSES.....	295

CONTENTS

MEDICINE

Volodymyr Benedykt, Larysa Korobko, Andrii Prodan, Kateryna Yatsuk, Julia Kotovych, Ilya Lavrenyuk THE PREVALENCE OF SOME RISK FACTORS OF RECURRENCE OF INGUINAL HERNIA IN PATIENTS AFTER THEIR SURGICAL TREATMENT.....	3
Ihor Hanol IMPROVING TECHNOLOGIES FOR PREDICTING THE COURSE, DIAGNOSTIC AND TREATMENT OF COMPLICATIONS OF ACUTE PANCREATITIS.....	7
Khrystyna Duve, Svitlana Shkrobot, Olena Budarna ASSOCIATIONS BETWEEN CLINICAL SYNDROMES AND PARAMETERS OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH ENCEPHALOPATHIES OF VARIOUS GENESIS.....	17
Mykola Lukashchuk, Illia Lukashchuk, Valentina Lukashchuk, Oksana Mialiuk, Mariya Marushchak CLINICAL DECISION SUPPORT SYSTEMS: FOREIGN EXPERIENCE (LITERATURE REVIEW).....	24
Marius Geanta, Adriana Boată, Bianca Cucos, Semenov V. V. ELECTRONIC HEALTH RECORDS IN MEDICAL INNOVATION: WHAT CAN BE IMPROVED FROM A EUROPEAN PERSPECTIVE?.....	30
Mariya Marushchak, Nina Kirichek, Tetiana Zaets, Natalia Lisnyanska EPIDEMIOLOGY OF HEPATORENAL SYNDROME: CURRENT DATA.....	34
Mariya Marushchak, Khrystyna Rohava, Bohdan Zablotskiy, Oksana Mialiuk, Mariana Kaskiv SEARCH OF ASSOCIATIONS BETWEEN MOBILE PHONE USE AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.....	41
Olena Pankova, Oleksii Korzh THE ROLE OF CATESTATIN AND RELAXIN-2 IN THE DIAGNOSIS OF PRIMARY HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES: THE RESULTS OF 12-MONTH FOLLOW-UP.....	49
Viktoriya Romanukha CURRENT TRENDS AT THE MANAGEMENT OF GERD: THE ROLE OF ALGINATES IN COMPLEX TREATMENT.....	58
Sabadyshyn R. O. NUTRITIONAL ASPECTS OF HUMAN NUTRITION.....	63
Natalia Skoreiko, Roman Skoreiko, Rostyslav Sabadyshyn, Valeriy Oksyuta, Vasyl Palapa STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE USE OF MOXONIDINE IN WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND MENOPAUSEAL METABOLIC SYNDROME.....	71
Fedorchenko Y. V., Sahan N. T., Antymys O. V. DIABETES MELLITUS AND PULMONARY COMPLICATIONS: UNRAVELING THE INFLUENCE ON TYPE II ALVEOLOCYTES.....	76
Sharapova O. M. HISTOCHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE ADRENAL GLANDS AND TESTES IN CRYPTORCHIDISM.....	82

Mykola Shevchuk EFFECTS AND THERAPEUTIC POTENTIAL OF CANNABIDIOL IN CARDIOVASCULAR DISEASES.....	86
---	----

PHARMACY

Nataliya Borisenko, Inna Bushuyeva PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF THE PRODUCTION TECHNOLOGY OF THE VETERINARY DRUG “TRIFUSOL” 2.5% SOLUTION FOR INJECTIONS	96
Olena Welchinska, Olga Zalevska INVESTIGATION OF UNACCEPTABLE IMPURITIES IN THE PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS OF METAMIZOLE SODIUM BY HPLC METHOD	102
Olga Kilieieva, Inna Bushueva PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF THE POTENTIAL CONSUMPTION OF MEDICINAL COSMETICS AND COSMETICS INCLUDING SALICYLIC ACID.....	108
Anastasiia Kulakivska, Roksolana Konechna ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF THE PACKAGE FOR PHARMACEUTICAL PRODUCT BASED ON <i>MALVA SYLVESTRIS</i> L. EXTRACT.....	117
Mariya Marushchak, Olena Krysa, Oksana Mialiuk, Myhajlo Demyanchuk, Nataliia Zakharko PHARMACOLOGICAL ASSISTANCE FOR PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA CAUSED BY COVID-19.....	124
Alla Nemchenko, Anna Lyadenko MARKETING ANALYSIS OF CONSUMPTION OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF DEPRESSION IN UKRAINE FOR 2020–2023.....	133
Tetiana Nesteruk, Dmytro Lytkin, Natalia Polovko, Oksana Tkachuk STUDY OF WOUND-HEALING PROPERTIES OF MEDICAL PENCILS WITH PLANT EXTRACTS.....	143
Myroslava Ohloblina, Inna Bushuyeva, Volodymyr Parchenko PROBLEMATIC ISSUES OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY ON THE CIRCULATION OF UNREGISTERED VETERINARY DRUGS ON THE UKRAINIAN MARKET.....	149
Taia Khortetskaya, Olena Yerenko, Olena Maliuhina, Halyna Smoilovska MARKETING ANALYSIS OF THE RANGE OF ANTIBIOTICS FOR THE TREATMENT OF BRONCHITIS IN CHILDREN.....	162
Tetyana Shostak, Svitlana Bilous, Serhiy Oliinyk EXTEMPORAL PRODUCTION OF POTASSIUM IODIDE SOLUTIONS FOR IODINE PREVENTION OF RADIATION LESIONS.....	173
Oksana Shtrimaitis, Oleksandr Kukhtenko, Vladislav Chueshov REQUIREMENTS OF THE LEADING PHARMACOPEIAS FOR ADAPALENE AND TRETINOIN....	178

THERAPY AND REHABILITATION

Olga Andriichuk, Hanna Vavdiuk, Zoryana Korytko, Mykola Maistruk, Olena Haiduk DIAGNOSTIC METHODS FOR VIOLATIONS OF THE ROTATOR CUFF OF THE SHOULDER.....	187
Oleksii Markovych, Vita Prokopchuk, Liudmyla Prymachok EFFECT OF GENTLE THERAPEUTIC GYMNASICS ON THE AMPLITUDE OF HIP JOINT MOVEMENTS IN EXACERBATION OF DEFICIENCY COXARTHROSIS.....	193