

О. С. Бурдак¹, Г. І. Борщевський², М. І. Борщевська², С. В. Олійник¹

¹ Національний фармацевтичний університет, Україна

² ПАТ «Фармак», Україна

Перспективи створення противірусного лікарського препарату на основі сировини синтетичного походження

Мета роботи. Визначення перспективи створення лікарського препарату на основі інозину пранобексу шляхом наукового аналізу характеристики та асортименту противірусних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з проблематики застосування речовини синтетичного походження інозину пранобексу в сучасній фармако-терапії епідемічного паротиту, вірусу герпесу людини, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра, вірусу вітряної віспи, вірусу грипу та парагрипу. Результати зібрані та оброблені за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення міркувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих робіт стосовно розробки і застосування проти-вірусних препаратів та систематизації зібраних даних.

Результати та їх обговорення. Речовина синтетичного походження інозин пранобекс чинить пряму противірусну дію, зумовлену здатністю зв'язуватися із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної РНК (порушення транскрипції та трансляції) і призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів. Також препаратом на основі цієї субстанції властива індукція інтерфероноутворення. Імуномодуючі властивості інозину пранобексу зумовлені здатністю субстанції підсилювати диференціювання пре-Т-лімфоцитів, стимулювати індуквану мітогенами проліферацію Т- та В-лімфоцитів, підвищувати функціональну активність Т-лімфоцитів, а також їх здатність до утворення лімфокінів. Стимулюється синтез інтерлейкіну-1, експресія мембранних рецепторів та здатність реагувати на лімфокіни і хемотаксичні фактори. За рахунок широкого спектра фармакологічної дії інозин пранобекс стимулює переважно клітинний імунітет, що особливо ефективно в умовах клітинного імунодефіциту. Встановлено також, що застосування інозину пранобексу сприяє зменшенню вираженості симптомів інфекції герпесу, тривалості захворювання; крім того, досліджувана субстанція здатна потенціювати противірусну дію інтерферону, ацикловіру та інших противірусних препаратів. Вищезазначене доводить актуальність використання інозину пранобексу як для лікування, так і для профілактики гострих і хронічних вірусних інфекцій.

Висновки. Висвітлені актуальні питання лікування і профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій на сучасному етапі. Наведено класифікацію та особливості механізму дії поширених противірусних препаратів. Проведено порівняння вітчизняних та світових даних щодо спектра застосування та фармакологічної безпеки інозину пранобексу. Висвітлені дослідження свідчать про перспективність створення виробництва субстанції синтетичного походження – інозину пранобексу в Україні. Розробка противірусного препарату на його основі суттєво скоротить економічні витрати промислового виробництва та зможе гарантувати якість лікарського засобу, підтвержену клінічними дослідженнями.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції; противірусні препарати; інозину пранобекс

O. S. Burdak¹, G. I. Borshevsky², M. I. Borschevska², S. V. Oleinik¹

¹ National University of Pharmacy, Ukraine

² PJSC "Farmak", Ukraine

Prospects for the creation of an antiviral drug based on the raw material of synthetic origin

Aim. To determine the prospects for the creation of a drug based on inosine pranobex using scientific analysis of the characteristics and range of antiviral drugs at the pharmaceutical market of Ukraine.

Materials and methods. The material of the article was literary sources of electronic and printed publications on the problems of the use of the substance of synthetic origin – inosine pranobex in modern pharmacotherapy of epidemic mumps, herpes virus human, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, chickenpox virus, influenza virus and parainfluenza. The results were collected and processed using the analytical-comparative, logical and systematic methods of research and the analysis of scientific publications of scientists from different countries of the world, explanation of the reasons and the conceptual position of the authors of the works analyzed on the development and application of antiviral drugs and systematization of the data collected.

Results and discussion. The substance of synthetic origin, inosine pranobex, has a direct antiviral effect due to its ability to bind to the ribosomes of infected cells, slows down the synthesis of viral RNA (transcriptional and translational impairment) and leads to inhibition of replication of RNA and DNA-genomic viruses. Induction of interferon formation is also characteristic for the drugs on the basis of this substance. The immunomodulating properties of inosine pranobex are due to the ability of the substance to enhance the differentiation of pre-T-lymphocytes, stimulate mitogen-induced proliferation of T-and B-lymphocytes, increase the functional activity of T-lymphocytes, as well as their ability to form lymphokines. The synthesis of interleukin-1, the expression of membrane receptors and the ability to respond to lymphokines and chemotactic factors are stimulated. Due to the wide range of the pharmacological action, inosine pranobex stimulates mainly cellular immunity, which is especially effective under conditions of cellular immunodeficiency. It has been also found that the use of inosine pranobex helps to reduce the severity of symptoms of herpes infection, duration of the disease; in addition, the substance studied can enhance the antiviral effect of interferon, acyclovir and other antiviral drugs. The above facts prove the relevance of the use of inosine pranobex both for the treatment and prevention of acute and chronic viral infections.

Conclusions. The article highlights the current issues of the treatment and prevention of acute respiratory viral infections at the present stage. The classification and features of the mechanism of action of common antiviral drugs are given. A comparison has been made between domestic and international data on the spectrum of application and the pharmacological safety of inosine pranobex. The studies indicate the prospects of creating production of the substance of synthetic origin – inosine pranobex in Ukraine. The development of an antiviral drug based on it will significantly reduce the economic costs of industrial production and will be able to guarantee the quality of the medicinal product confirmed by clinical studies.

Key words: acute respiratory viral infections; antiviral drugs; inosine pranobex

А. С. Бурдак¹, Г. И. Борщевский², М. И. Борщевская², С. В. Олейник¹

¹ Национальный фармацевтический университет, Украина

² ПАО «Фармак», Украина

Перспективы создания противовирусного лекарственного препарата на основе сырья синтетического происхождения

Цель работы. Определение перспективы создания лекарственного препарата на основе инозина пранобекса путем научного анализа характеристики и ассортимента противовирусных препаратов на фармацевтическом рынке Украины.

Материалы и методы. Материалом статьи служили литературные источники электронных и печатных изданий по проблематике применения вещества синтетического происхождения инозина пранобекса в современной фармакотерапии эпидемического паротита, вируса герпеса человека, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барра, вируса ветряной оспы, вируса гриппа и парагриппа. Результаты собраны и обработаны с помощью аналитико-сравнительного, логического и системного методов исследования и анализа научных публикаций ученых разных стран мира, изложения соображений и концептуальной позиции авторов проанализированных работ по разработке и применению противовирусных препаратов и систематизации собранных данных.

Результаты и их обсуждение. Вещество синтетического происхождения инозина пранобекс имеет прямое противовирусное действие, обусловленное способностью связываться с рибосомами пораженных вирусом клеток, замедляет синтез вирусной РНК (нарушение транскрипции и трансляции) и приводит к подавлению репликации РНК и ДНК-геномных вирусов. Также препарат на основе этой субстанции свойственна индукция интерферонобразования. Иммуномодулирующие свойства инозина пранобекса обусловлены способностью субстанции усиливать дифференцирование пре-Т-лимфоцитов, стимулировать индуцированную митогенами пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, повышать функциональную активность Т-лимфоцитов, а также их способность к образованию лимфокинов. Стимулируется синтез интерлейкина-1, экспрессия мембранных рецепторов и способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. За счет широкого спектра фармакологического действия инозин пранобекс стимулирует преимущественно клеточный иммунитет, что особенно эффективно в условиях клеточного иммунодефицита. Установлено также, что применение инозина пранобекса способствует уменьшению выраженности симптомов инфекции герпеса, длительности заболевания; кроме того, исследуемая субстанция способна усиливать противовирусное действие интерферона, ацикловира и других противовирусных препаратов. Вышеупомянутое доказывает актуальность использования инозина пранобекса как для лечения, так и для профилактики острых и хронических вирусных инфекций.

Выводы. Освещены актуальные вопросы лечения и профилактики острых респираторных вирусных инфекций на современном этапе. Приведена классификация и особенности механизма действия распространенных противовирусных препаратов. Проведено сравнение отечественных и мировых данных по спектру применения и фармакологической безопасности инозина пранобекса. Освещенные исследования свидетельствуют о перспективности создания производства субстанции синтетического происхождения – инозина пранобекса в Украине. Разработка противовирусного препарата на его основе существенно сократит экономические затраты промышленного производства и сможет гарантировать качество лекарственного средства, подтвержденное клиническими исследованиями.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции; противовирусные препараты; инозина пранобекс

Вступ. Гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) або гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ), а саме так прийнято називати застуди, складають більше 50 % від загальної кількості всіх захворювань. Це зумовлено, в першу чергу, інфекційною природою таких хвороб, здатних швидко розповсюджуватися в колективі, а по-друге, – різноманітням мікроорганізмів, в тому числі вірусів, які викликають хвороби. Саме тому назва захворювання і включає термін «вірусні». До таких захворювань відносяться грип, парагрип, аденовірусні, риновірусні, ентеровірусні та інші інфекції [1]. За даними ВООЗ гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) щороку вражають кожного третього жителя планети, складаючи 75 %, а під час епідемій – близько 90 % від усіх випадків інфекцій-

ної патології. Грип та ГРВІ посідають перше місце серед причин тимчасової непрацездатності населення та часто є причиною розвитку хронічної патології серця, легень, нирок та інших органів [1, 2].

Група препаратів, що використовуються фахівцями для профілактики і лікування гострих респіраторних інфекцій, постійно зростає, однак істотного прогресу в результатах лікування поки що не спостерігалося.

У зв'язку з цим актуальним питанням фармації і медицини є розробка нових технологій лікарських препаратів і методів лікування, що поєднують безпеку і ефективність проведеної терапії.

Аналіз останніх досліджень і публікацій свідчить про те, що окремі аспекти з розробки лікарських

засобів противірусної дії знайшли відображення в опублікованих роботах провідних науковців сучасності: проф. Дроговоз С. М., проф. Тихонова О. І., проф. Ярних Т. Г., проф. Стрельникова Л. С., проф. Давтян Л. Л., проф. Гладуха Є. В., проф. Зупанця І. А., проф. Казаринова М. О., проф. Грошового Т. А. та ін., які проводили дослідження щодо аналізу та пошуку нових ефективних, безпечних лікарських препаратів для лікування грипу, парагрипу, аденовірусних, риновірусних, ентеровірусних та інших інфекцій [3, 4]. Сучасними українськими вченими досліджені загальні характеристики противірусних препаратів, особливості процесу розробки генеричних препаратів. Проте питання з вивчення та виробництва противірусного препарату з власного активного фармацевтичного інгредієнта в умовах сучасного українського повсякдення не стало предметом аналізу та розробки в технології лікарських препаратів [5, 6].

Мета – визначення перспективи створення лікарського препарату на основі інозиту пранобексу шляхом наукового аналізу характеристики та асортименту противірусних препаратів на фармацевтичному ринку України.

Матеріали та методи. Матеріалом статті слугували літературні джерела електронних та друкованих видань з проблематики застосування речовини синтетичного походження інозину пранобексу в сучасній фармакотерапії епідемічного паротиту, вірусу герпесу людини, цитомегаловірусу, вірусу Епштейна-Барра, вірусу вітряної віспи, вірусу грипу та парагрипу. Результати зібрані та оброблені за допомогою аналітико-порівняльного, логічного і системного методів дослідження та аналізу наукових публікацій учених різних країн світу, викладення міркувань та концептуальної позиції авторів проаналізованих робіт стосовно розробки і застосування противірусних препаратів та систематизації зібраних даних.

Результати та їх обговорення. Оптимальним методом імунопрофілактики та імунотерапії респіраторних інфекцій вважається специфічна вакцинація проти грипу і пневмококової інфекції, застосування імуномодуляторів мікробного походження (бактеріальних лізатів), використання препаратів з комбінованими імуностимулюючою і противірусною дією [3, 4, 7].

Проте, на відміну від антибактеріальної терапії, противірусна має значно менший асортимент лікарських засобів. Це зумовлено тим, що підходи до противірусної терапії визначаються рядом особливостей:

- противірусні препарати повинні чинити мінімальний негативний вплив на клітини організму;
- ефективність противірусних препаратів багато в чому залежить від захисних сил самого організму;
- у практичній медицині фактично недоступні методи визначення чутливості вірусів до застосованих хіміопрепаратів;
- зазвичай застосування противірусних препаратів обмежене недостатніми знаннями їх фармакокінетики.

На сьогодні не існує єдиної класифікації противірусних засобів. Зазвичай противірусні препарати поділяють за хімічним складом та механізмом дії. А у повсякденній клінічній практиці вказані лікарські засоби прийнято поділяти за спрямованістю дії та особливостями клінічного використання (табл. 1) [8, 9].

Більш ніж 50 років тому були доведені імуномодулюючі властивості пуринів, які є одними з основних речовин для забезпечення нормальної життєздатності клітин людини. Вони постійно присутні в організмі, вони щодня надходять з їжею і беруть участь у багатьох фізіологічних життєво важливих процесах в ядрі клітин. Найбільш відомим представником речовин цього класу є нуклеозид аденозин. Аденозин може розщеплюватися ферментом діаміназою, в результаті чого утворюється новий метаболіт інозин [10].

Інозину пранобекс – синтетичний противірусний препарат з імуномодулюючою дією. Це комплексна сполука інозину та солі 4-амінобензойної кислоти з N, N-диметиламіно-2-пропанолом – допоміжним компонентом, що підвищує доступність інозину для лімфоцитів (рис.). Механізм дії препарату полягає у зв'язуванні препарату з рибосомами уражених вірусом клітин, що приводить до гальмування синтезу матричних РНК-вірусів, що приводить до пригнічення реплікації вірусів. Інозину пранобекс чинить імуномодулюючий ефект, подібний до дії гормонів тимусу. Препарат посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює проліферацію Т- та В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, посилює вироблення інтерлейкіну-2 лімфоцитами, стимулює синтез інтерлейкіну-1 та гальмує синтез інтерлейкіну-4, стимулює виробництво власних інтерферонів. До інозину пранобексу чутливі віруси кору, епідемічного паротиту, вірус герпесу людини, цитомегаловіруси, вірус Епштейна-Барра, вірус вітряної віспи, віруси грипу та парагрипу, аденовірус [11, 12].

У США інозину пранобекс був зареєстрований в 80-х роках ХХ ст. під назвою «Methisoprinol». У теперішній час інозину пранобекс наявний на фармацевтичних ринках 70 країн світу під різними торговими назвами. В таблиці нижче представлений асортимент препаратів на основі інозину пранобексу, зареєстрованих в Україні (табл. 2) [10, 13].

Інозину пранобекс володіє одночасно імуностимулюючим ефектом і неспецифічною противірусною дією, активний відносно широкого спектра вірусів і може бути використаний для емпіричної терапії та лікування мікст-інфекцій. За 45 років використання в медицині зібрано достатньо аргументів, які дозволяють рекомендувати препарат для лікування різних вірусних інфекцій, в тому числі у дітей. У ряду клінічних досліджень була показана висока ефективність і безпека інозину пранобексу при респіраторних захворюваннях у дітей, в тому числі у пацієнтів з рецидивуючими інфекціями і фоновими алергічними захворюваннями [14, 15].

Таблиця 1

Класифікація та механізм дії протівірусних препаратів

Класифікація	Механізм дії	Препарати
Протигрипозні	Блокують іонні M ₂ -канали вірусу грипу А, що порушує здатність вірусу проникати в клітини і вивільнювати в них вірусний геном	Ремавір, ремантадин, амантадин
Нуклеозидні аналоги	Приєднуються безпосередньо до зворотної транскриптази поблизу її каталітичної ділянки, перешкоджаючи перетворенню РНК ВІЛ на ДНК	Делавірдин, певірапін, ефавірепц (стокріп)
Нуклеозидні аналоги, інгібітори зворотної транскриптази	Нуклеозидні аналоги мають дещо змінену структуру натуральних нуклеозидів. Вони внутрішньоклітинно під дією клітинних ферментів перетворюються на активні трифосфатні форми, які зворотна транскриптаза ВІЛ помилково використовує замість натуральних нуклеозидотрифосфатів для ДНК, що порушує подальше збільшення цього ланцюга та реплікацію вірусної ДНК	Діданозин, зальцитабін, ставудін, ламівудин, абакавір, комбівір
Індуктори інтерферонів	Стимулюють синтез ендогенного інтерферону в організмі	Тилорон, циклоферон
Інтерферони	Блокують синтез вірус-специфічних білків	Інтерферон-α, інтерферон-β, інтерферон-γ, інтерферон-Α2α, інтерферон-Α2b, інтерферон-Α2c
Інгібітори ВІЛ-протеїнази	Інгібують ВІЛ-протеїназу, яка відповідає за розщеплення вірусних білків-попередників в інфікованій клітині, необхідні для остаточного формування вірусних часток, що призводить до утворення дефектних вірусних часток, неспроможних інфікувати клітину	Ампренавір, тапранавір, лотшавір, саквінавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір
Протигерпетичні	Фосфорилуються в інфікованій клітині з утворенням трифосфатних похідних, які інгібують синтез вірусної ДНК-полімерази і внаслідок цього блокують синтез вірусної ДНК	Ацикловір, валацикловір, ганцикловір, фамцикловір, відарабін, цитарабін

В експериментальних дослідженнях на культурах клітин було встановлено, що інозин пранобекс має протівірусну дію щодо вірусів грипу А і В. Причому слід зазначити, що інгібуючий вплив препарату на репродукцію вірусів грипу виявлений як при попередній обробці культури клітин (так званий профілактичний режим), так і при внесенні препарату безпосередньо після інфікування клітин (терапевтичний режим). Також при цьому було виявлено і дозозалежний ефект. Інозину пранобекс пригнічував репродукцію як вірусів грипу типу А (H1N1 і

H3N2), так і грипу типу В. Але варто зауважити, що інгібуючий вплив інозину пранобексу на репродукцію вірусів грипу типу А було виражено сильніше, ніж на репродукцію вірусу грипу типу В [14, 16].

Достовірно встановлено терапевтичний ефект інозину пранобексу при ГРВІ. У рандомізованому порівняльному дослідженні, проведеному у 175 дітей у віці від 2 до 16 років, хворих на ГРВІ, було показано, що застосування інозину пранобексу в дозі 50 мг/кг в 3 прийоми впродовж 5-7 днів сприяло більш швидкому зменшенню симптомів захворювання в порівнянні з контролем. Бактеріальні ускладнення з боку ЛОР-органів (отит, гайморит, етмоїдит) у дітей, які отримували інозину пранобекс, при інших рівних умовах реєструвалися достовірно рідше, ніж у контрольній групі [1, 17, 18].

Крім того, було проведено вивчення ефективності інозину пранобексу в лікуванні активної форми хронічної Епштейна-Барра вірусної інфекції у дітей з рецидивуючими ГРВІ. В результаті застосування інозину пранобексу відзначена більш низька частота і тривалість ГРВІ в порівнянні зі стандартною терапією. Також у групі дітей, які отримували інозину пранобекс, спостерігалось більш швидке зникнення серологічних маркерів реплікації вірусу Епштейна-

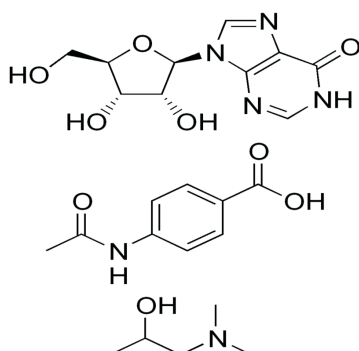


Рис. Структурна формула інозину пранобексу

Лікарські засоби з діючою речовиною інозину пранобексом, зареєстровані в Україні

Назва препарату	Лікарська форма	Виробник	Заявник
Нормомед 500 мг	таблетки	ЗАТ «Обнінська хіміко-фармацевтична компанія», Російська Федерація	ТОВ «Рік-Фарм», Україна
Нормомед 50 мг/мл	сироп	AVS Farmaceutici S.p.A., Італія	Ісмаїлов Іскандар Халіуллович, Р.Ф.
Неопринозин 250 мг/5 мл	сироп	ТОВ «Афлофарм Фармація Польська», Польща	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», Україна
Гропрінозин® 500 мг	таблетки	ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща», Польща	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Гропрінозин®-Ріхтер 250 мг/5 мл	сироп	Гедеон Ріхтер Румунія А.Т., Румунія	ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина
Новірин® 50 мг/мл	сироп	AVS Farmaceutici S.p.A., Італія	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
Новірин 500 мг	таблетки	АТ «Київський вітамінний завод», Україна	АТ «Київський вітамінний завод», Україна
Ізопринозин 500 мг	таблетки	Lusomedicamenta sociedade tecnica farmaceutica, s.a., Португалія	Тева Фармацевтікал Індастріз Лтд., Ізраїль
Гроприм 500 мг	таблетки	ТОВ «Астрафарм», Україна	ТОВ «Астрафарм», Україна
Гропівірин 500 мг	таблетки	ПАТ «Фармак», Україна	ПАТ «Фармак», Україна

Барра та відновлення вмісту в крові інтерферону гамма та інтерлейкіну. Побічні ефекти при призначенні інозину пранобексу не зазначалися [15, 19, 20].

Інозину пранобекс володіє і протизапальним ефектом за рахунок вибіркового пригнічення прозапальних цитокінів, у тому числі фактора некрозу пухлини (TNF- α) і інтерлейкіну (IL-1 β). Інозин пранобекс також інгібує продукцію радикалів супероксиду стимульованими нейтрофілами, проявляючи антиоксидантну дію [18, 19].

Враховуючи те, що інозину пранобекс ініціює секрецію IFN- α і стимулює природні механізми імунного захисту організму із залученням таких клітинних компонентів, як Т-лімфоцити, Т-хелпери, НК-клітини і макрофаги, вважається, що застосування інозину пранобексу можна вважати патогенетично обґрунтованим в якості протирецидивуючої терапії при інфекції герпесу [2, 11].

Даний факт підтверджено низкою клінічних досліджень. Було показано, що при використанні інозину пранобексу у хворих з рецидивуючим генітальним герпесом відзначено швидке і виражене зменшення суб'єктивних відчуттів (печіння, хворобливості, психологічного дискомфорту). На 3-4-й день лікування спостерігалось відторгнення кірки, на 4-5-й день – повна епітелізація ерозій, до 7-8-го дня в середках зберігалась лише легка гіперемія. При рецидивах лабіального герпесу повне загоєння зон ураження зменшувалося на 2-3 дні раніше в порівнянні з застосуванням традиційних засобів (мазі ацикловір та ін.) [7, 14, 21].

Порівняльний аналіз даних, відображених в амбулаторних картах пацієнтів, показав, що застосування інозину пранобексу у дітей всіх вікових груп сприяло скороченню тривалості практично всіх симпто-

мів захворювання: пропасниці, інтоксикації і катаральних проявів у носоглотці. Спостерігалось скорочення загальної тривалості захворювання, яка у більшості дітей, які отримували інозину пранобекс, не перевищувала 6-8 днів у порівнянні з дітьми контрольної групи. Слід зазначити, що тривалість захворювання менше 5 днів спостерігалась тільки у дітей основної групи [14, 19].

Зважаючи на такий широкий спектр дії субстанції інозину пранобексу, застосування даної сполуки набуває популярності у фахівців різного профілю, про що свідчить поява на фармацевтичному ринку генеричних препаратів у формі таблеток по 500 мг та сиропу з концентрацією 50 мг/мл.

Незважаючи на такий асортимент лікарських препаратів, які представлені на фармацевтичному ринку України, на сьогодні окрім ЛЗ Гропівірин, таблетки ПАТ «Фармак» зареєстровано лише два лікарських засоби вітчизняних виробників – АТ «Київський вітамінний завод» та ТОВ «Астрафарм». Крім того, важливим аспектом залишається не просто випуск генеричного препарату, а й можливість виробництва такого продукту із власного активного фармацевтичного інгредієнта. Тому розробка та удосконалення технології субстанції інозину пранобексу є перспективним напрямком у технології лікарських препаратів. Такий підхід не лише дозволить зробити продукт більш рентабельним та економічно вигідним, а й зможе гарантувати якість вітчизняного препарату, що підтверджується не лише хімічними, фізико-хімічними, а й клінічними дослідженнями.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Наведені сучасні проблеми лікування вірусних захворювань різної етіології. Висвітлено спектр фармакологічної дії інозину пранобексу, а саме:

- протівірусна, імуномодулююча, протизапальна, антиоксидантна.
- Розглянуто характеристику та асортимент протівірусних препаратів з діючою речовиною інозину пранобексом на фармацевтичному ринку України.
 - Показано перспективність створення вітчизняного виробництва субстанції інозину пранобексу з метою подальшої розробки на її основі лікарського препарату у формі таблеток.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Печінка, А. М. Гострі респіраторні захворювання: питання клінічної діагностики та лікування / А. М. Печінка, М. І. Дземан // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 5 (79). – С. 94–103.
- Kovalev, V. M. Grounding of semisolid medicinal forms production on nature components / V. M. Kovalev, T. G. Yarnykh, V. V. Kovalev // Застосування методів лікування і апіпрепаратів у медичній, фармацевтичній та косметичній практиці : матер. всеукр. наук.–практ. конф. з міжнародною участю (29–30 березня 2018 р., м. Харків) / за ред. акад. УАН О. І. Тихонова. – Х. : Вид-во «Оригінал», 2018. – С. 185–190.
- Проблема застосування імунотерапії вторинних імунодефіцитних станів в медичній практиці / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, С. В. Олійник, О. С. Кран // Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів : матер. III Міжнар. наук.–практ. конф. (14–15 березня 2019 р.) / у 2–х т. – Х. : НФаУ, 2019. – Т. 1. – С. 218–225.
- Levachkova, L. V. Antivirals : today and the prospects of development in Ukraine / L. V. Levachkova, T. G. Yarnykh, O. M. Litvinova // Укр. біофармац. журн. – 2014. – № 6. – С. 18–22.
- Карпенко, І. А. Методологічні аспекти створення назального гелю з комплексною протівірусною та антимікробною дією / І. А. Карпенко, О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних // Косметологія та аромологія : етапи становлення і майбутнє : зб. наук. праць міжнар. наук.–практ. конф. (22–23 лютого 2018 р.). – Х. : НФаУ, 2018. – С. 57–59.
- Рухмакова, О. А. Исследование противовирусной активности экстракта солодкового корня по отношению к аденовирусу / О. А. Рухмакова, И. А. Карпенко, Т. Г. Ярних // Фармацевтичні та медичні науки : актуальні питання : матер. міжнар. наук.–практ. конф., Дніпро, 13–14 квітня 2018 р. – Дніпро : Організація наукових медичних досліджень «Salutem», 2018. – С. 98–103.
- Грипп у детей : клинико–эпидемиологические особенности и новые возможности терапии / Е. Н. Сергиенко, Е. П. Шмелева, И. Г. Германенко, Н. В. Грибкова // Новости медицины и фармации в мире. – 2010. – № 3. – С. 12–13.
- Дослідження фармакотехнологічних властивостей сумішей активних фармацевтичних інгредієнтів з допоміжними речовинами капсул «Апі–Імуно–Віт» імуномодулюючої дії / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Б. Т. Кудрик, О. С. Шпичак // Актуальні проблеми розвитку галузевої економіки та логістики : матер. VI наук.–практ. конф. за міжнар. участю (25–26 жовтня 2018 р., м. Харків). – Х., 2018. – С. 140–143.
- Аналіз фармринку протівірусних дитячих препаратів / Т. Г. Ярних, О. А. Рухмакова, Г. М. Мельник, Ю. А. Драп // Функціональні харчові продукти – дієтичні добавки як дієвий засіб різнопланової профілактики захворювань : матер. I Міжнар. наук.–практ. конф., (11–12 квіт. 2013 р.) – Х. : ЕСЕН, 2013. – С. 283–284.
- Дослідження в області розробки лікарських засобів для лікування генітального герпесу / Т. Г. Ярних, Ю. В. Левачкова, В. М. Чушенко, О. М. Літвінова // Фармація XXI століття : тенденції та перспективи : матер. VIII Нац. з'їзду фармацевтів України (м. Харків, 13–16 верес. 2016 р.). – Х., 2016. – Т. 1. – С. 303.
- Šalapová, E. Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections : analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo–controlled, double-blind study / E. Šalapová, J. Beran, M. Špajdel. // BMC Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16. – P. 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>
- Majewska, A. Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV–2, HPIV–4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV–2, HAdV–5) in vitro / A. Majewska, W. Lasek, G. Młynarczyk // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2015. – Vol. 67. – P. 107–113.
- Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://www.drlz.com.ua/>
- Мынбаев, О. А. Инозин, производный пуринов – натуральный высокоэффективный иммуномодулирующий агент у трудных больных с нарушениями в иммунной системе / О. А. Мынбаев, И. Б. Манухин, В. Н. Царев // Новости медицины и фармации. – 2010. [Електронний ресурс] – Режим доступу : https://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715
- Денисенко, В. Б. Эффективность применения инозина пранобекса у часто болеющих детей с хронической вирусной инфекцией Эпштейна–Барра : результаты рандомизированного исследования / В. Б. Денисенко, Э. Н. Симованьян, А. В. Григорян // Вопр. современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 16–21.
- Krastev, Z. Isoprinosine induces a rapid lympho-mononuclear response in adult participants / Z. Krastev, D. Jelev, R. Ivanova // Med. Inform. – 2015. – Vol. 2. – P. 80–85. <https://doi.org/10.18044/medinform.201521.80>
- Козловский, А. А. Опыт применения препарата Гропринозин при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей / А. А. Козловский, И. В. Пыркова // Медицинские новости. – 2011. – № 4. – С. 11–13.
- Rukhmakova, O. A. Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils / O. A. Rukhmakova, I. A. Karpenko, T. G. Yarnykh // Asian J. of Pharmac. and Clinical Res. – 2018. – Vol. 11, Issue. 8. – P. 85–87. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.24948>
- Нормативно–директивні документи МОЗ України. [Електронний ресурс] – Режим доступу : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22805>
- Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes / W. Lasek, M. Janyst, R. Wolny et al. // Acta Pharm. – 2015. – Vol. 65. – P. 171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>
- Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients / Y. You, L. Wang, Y. Li et al. // J. Dermatol. – 2015. – Vol. 42. – P. 596–601. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12845>

REFERENCES

1. Pechinka, A. M., Dzeman, M. I. (2010). *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (79), 94–103.
2. Kovalev, V. M., Yarnykh, T. H., Kovalev, V. M. (2018). Grounding of semisolid medicinal forms production on nature components. *Zastosuvannya metodiv likuvannya i apipreparativ u medychnii, farmatsevtichnii ta kosmetychnii praktysi : materialy vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii z Mizhnarodnoiu uchastiu* (29-30. 03. 2018). Kharkiv : “Oryhinal”, 185–190.
3. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Oliinyk, S. V., Kran, O. S. (2019). “*Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*” : materialy III Mizhnar. nauk –prakt. konf. (14–15.03.2019). Kharkiv : NFaU, 1, 218–225.
4. Levachkova, L. V., Yarnykh, T. G., Litvinova, O. M. (2014). Antivirals : today and the prospects of development in Ukraine. *Ukrains'kij biofarmacevtichnij zhurnal*, 6, 18–22.
5. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. H., Karpenko, I. A. (2018). *Kosmetolohiia ta aromolohiia : etapy stanovlennia i maibutnie : zbirnyk naukovykh prats Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii* (22–23.02.2018). Kharkiv : NFaU, 57–59.
6. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. H., Karpenko, I. A. (2018). *Farmatsevtichnii ta medychni nauky : aktualni pytannia: mater. mizhnar. nauk.–prakt. konf.*, (13–14.04. 2018). Dnipro : Orhanizatsiia naukovykh medychnykh doslidzhen “Salutem”, 98–103.
7. Sergienko, E. N., Shmeleva, E. P., Germanenko, I. G., Gribkova, N. V. (2010). *Novosti medycyny i farmatsii v mire*, 3, 12–13.
8. Tykhonov, O. I., Yarnykh, T. H., Kudryk, B. T., Shpychak, O. S. (2018). *Aktualni problemy rozvytku haluzevoi ekonomiky ta lohistyky : materialy VI naukovo-praktychnoi konferentsii z mizhnarodnoiu uchastiu* (25–26.10.2018). Kharkiv, 140–143.
9. Yarnykh, T. H., Rukhmakova, O. A., Melnyk, H. M., Drap, Yu. A. (2013). *Funktsionalni kharchovi produkty – diietychni dobavky – yak diievyi zasib riznoplanovoi profilaktyky zakhvoriuvan : materialy I Mizhnar. nauk.–prakt. konf.*, (11–12.04.2013). Kharkiv : ESEN, 283–284.
10. Yarnykh, T. H., Levachkova, Yu. V. Chushenko, V. M. Litvinova, O. M. (2016). *Farmatsiia KhKhI stolittia : tendentsii ta perspektyvy : materialy VIII Nats. zizdu farmatsevtiv Ukrainy*, (13–16.09.2016). Kharkiv, 303.
11. Beran, J., Šalapová, E., & Špajdel, M. (2016). Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BMC Infectious Diseases*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1965-5>
12. Majewska, A., Lasek, W., Mlynarczyk, G. (2015). Inosine pranobex – cytotoxic activities and effect of on replication of human parainfluenza viruses (HPIV–2, HPIV–4), enteroviruses (CA16, EV71) and adenoviruses (HAdV–2, HAdV–5) in vitro. *Med. Dosw. Mikrobiol*, 67, 107–113.
13. *Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy*. (n.d.). Available at : <http://www.drlz.com.ua/>
14. Mynbaev, O. A., Manukhin, I. B., Tcarev, V. N. (2010). *Novosti medycyny i farmatsii*. Available at : https://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715
15. Denisenko, V. B., Simovanian, E. N., Grigorian, A. V. (2011). *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2, 16–21.
16. Krastev, Z., Jelev, D., & Ivanova, R. (2015). Isoprinosine Induces a Rapid Lympho-Mononuclear Response in Adult Participants. *Journal of Medical and Dental Practice*, 2 (1), 80–85. <https://doi.org/10.18044/medinform.201521.80>
17. Kozlovskii, A. A., Pyrkova, I. V. (2011). *Medycinskie novosti*, 4, 11–13.
18. Rukhmakova, O. A., Karpenko, I. A., Yarnykh, T. G. (2018). Thermogravimetric studies of nasal gel with dry extract of licorice root and essential oils. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (8), 85. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.24948>
19. *Normatyvno-dyrektyvni dokumenty MOZ Ukrainy*. (n.d.). Available at : <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=22805>
20. Lasek, W., Janyst, M., Wolny, R., Zapała, L., Bocian, K., & Drela, N. (2015). Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharmaceutica*, 65 (2), 171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>
21. You, Y., Wang, L., Li, Y., Wang, Q., Cao, S., Tu, Y., ... Hao, F. (2015). Multicenter randomized study of inosine pranobex versus acyclovir in the treatment of recurrent herpes labialis and recurrent herpes genitalis in Chinese patients. *The Journal of Dermatology*, 42 (6), 596–601. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12845>

Відомості про авторів:

Бурдак О. С., аспірант кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Борщевська М. І., д-р фармац. наук, професор, керівник Департаменту з біотехнології, ПАТ «Фармак». E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Борщевський Г. І., д-р фармац. наук, начальник лабораторії розробки технологій фармацевтичних препаратів, ПАТ «Фармак»
Олійник С. В., канд. фармац. наук, асистент кафедри технології ліків, Національний фармацевтичний університет. E-mail: sveta_oleinik@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Information about authors:

Burdak O. S., postgraduate student of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Borshchevska M. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor, head of the Department of Biotechnology, PJSC “Farmak”. E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Borshchevsky G. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), head of the Laboratory of Technology Development of Pharmaceuticals, PJSC “Farmak”
Oleinik S. V., Candidate of Pharmacy (Ph. D), teaching assistant of the Department of Technology of Drugs, National University of Pharmacy.
E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Сведения об авторах:

Бурдак А. С., аспирант кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет. E-mail: oleksandr.burdak@ukr.net
Борщевская М. И., д-р фармац. наук, профессор, руководитель Департамента по биотехнологии, ОАО «Фармак». E-mail: M.Borshchevska@farmak.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7840-0096>

Борщевский Г. И., д-р фармац. наук, начальник лаборатории разработки технологий фармацевтических препаратов, ПАО «Фармак»
Олейник С. В., канд. фармац. наук, ассистент кафедры технологии лекарств, Национальный фармацевтический университет.
E-mail: sveta_oleinik@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6638-3564>

Надійшла до редакції 23.04.2019 р.