

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.211931

AN OVERVIEW ON VARIOUS TYPES OF GASTRORETENTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM

p. 4–13

Sanjib Bahadur, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: sanjib_pharmacist@yahoo.co.in

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9955-5561>

Manisha Sahu, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: manishasahu0411@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9146-3558>

Pragya Baghel, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: pragyabaghel88@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4904-4552>

Kamesh Yadu, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: k.yadu19962015@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3126-8803>

Tripti Naurange, M. Pharm Student, Department of Pharmaceutics, Columbia Institute of Pharmacy, Vill. Tekari, Near Vidhan Sabha, Raipur, Chhattisgarh, India, 493111

E-mail: triptinaurange@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9716-4041>

Gastro retentive drug delivery system is one of the approaches to achieve controlled drug delivery. The gastro retentive drug delivery system is a way to prolong residence time of active pharmaceutical ingredient in gastrointestinal tract. It is also applied for targeting drug in upper gastrointestinal tract for generating local and systemic effect. Controlled drug delivery creates a window of absorption that release drug for a longer duration of time before reaching absorption site. Gastro retentive drug delivery systems have gained wide variation of oral drug distribution in the area of late. It includes all the approaches that keep the dosage form in the stomach for a longer duration of time. This also enables sustained release of active pharmaceutical ingredient which in turn overcomes many limitations of conventional drug delivery systems. It has begun tremendous advances in the field of gastro-retention to meet controlled release of drugs.

Aim of research. The main aim of this survey to prolong the gastric retention dosage form in the stomach and improve the medication concentration in the stomach.

Material and Method. To prepare this manuscript, various keywords were searched in different search engines such as Google, Yahoo, Bing etc. The available information in public domain was collected and classified according to delivery system. This review paper aim to provide complete information about different delivery systems related to Gastro retentive drug delivery systems (GRDDS).

It is also applied for targeting drug in upper gastrointestinal tract for generating local and systemic effect.

Result. After going through various literatures, it can be said that the GRDDS can improve local bioavailability and therapeutic efficacy and dosing frequency possible reduction in dose size. This paper is focused on various physiological contemplation and obtainable formulation approaches for development of gastro retentive drug delivery system.

Conclusions. This article discusses various types of GRDDS and their approaches. The gastric retentive drug delivery systems improve drug absorption. Prolonged gastric retention time of therapeutic mutations provide several benefits such as improving absorption, bioavailability and enhance the therapeutic action of drug

Keywords: gastric emptying, gastro retentive drug delivery system (GRDDS), floating drug delivery system, biomucoadhesive system

References

- Jassal, M., Nautiyal, U., Kundlas, J., Singh, D. (2015). A review: Gastroretentive drug delivery system (grdds). Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research, 3 (01). doi: <http://doi.org/10.30750/ijpbr.3.1.13>
- Shah, H. P., Prajapati, S. T., Patel, C. N. (2017). Gastroretentive drug delivery systems: from conception to commercial success. Journal of Critical Reviews, 4 (2), 10. doi: <http://doi.org/10.30750/ijpbr.3.1.13>
- Jagdale, S. C., Agavekar, A. J., Pandya, S. V., Kuchekar, B. S., Chabukswar, A. R. (2009). Formulation and Evaluation of Gastroretentive Drug Delivery System of Propranolol Hydrochloride. AAPS PharmSciTech, 10 (3). doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-009-9300-8>
- Neumann, M., Schneider, F., Koziolok, M., Garbacz, G., Weitschies, W. (2017). A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. International Journal of Pharmaceutics, 530 (1-2), 63–70. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.067>
- Satinderkakar, R. S., Shallusandhan. (2015). Gastroretentive drug delivery systems: A review. African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 9 (12), 405–417. doi: <http://doi.org/10.5897/ajpp2015.4307>
- More, S., Gavali, K., Doke, O., Kasgawade, P. (2018). Gastroretentive drug delivery system. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, 8 (4), 24–35. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v8i4.1788>
- Wagh, P. K., Ahirrao, S. P., K. S. J. (2018). Gastroretentive drug delivery systems: a review on expandable system. Indian Journal of Drugs, 6 (3), 142–15.
- Ramdas, T. D., Hosmani, A., Somwanshi B. S. (2015). Raft Technology for Gastro Retentive Drug Delivery. Human Journals, 3 (1), 233–252. Available at: <http://ijppr.humanjournals.com/wp-content/uploads/2015/04/17.Ramdas-T.-Dolas-Dr.-Avinash-Hosmani-and-Sachin-B.-Somwanshi.pdf>
- Yadav, S., Nk, N., Jeyabalan, G., Gupta, M. (2016). Review Article Gastroretentive drug delivery system : a concise review. International Journal of Research in Pharmacy and Science, 6 (2), 19–24. Available at: <https://pdfs.semanticscholar.org/348f/26a81ec520b40ff9928c6f35b66eb050a57c.pdf>
- Ananthakumar, R., Chitra, K., Satheshkumar, S. (2018). Review Article A review on applications of natural polymers in gastroretentive drug delivery system. Drug Invention To-

day, 10 (3), 285–289. Available at: <http://jprsolutions.info/files/final-file-5aef1766975766.44615667.pdf>

11. Rathod, H. J., Mehta, D. P., Yadav, J. S. (2016). A review on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *PharmaTutor*, 4 (7), 29–40.

12. Prajapati, V. D., Jani, G. K., Khutliwala, T. A., Zala, B. S. (2013). Raft forming system—An upcoming approach of gastroretentive drug delivery system. *Journal of Controlled Release*, 168 (2), 151–165. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2013.02.028>

13. Pasupathi A., Anjana, M. N. (2020). Review Article An Updated Review on Gastroretentive Drug Delivery System: An Approach to Enhance Gastric Retention. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 61 (4), 78–83. Available at: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/v61-1/14.pdf>

14. Nayak A. K., M. R. (2010). Gastro retentive drug delivery systems: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 3 (1), 190–204.

15. Derle, D., Lahane, A. L. (2019). Gastroretentive drug delivery system. *European of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 6 (1), 263–270. Available at: https://storage.googleapis.com/journal-uploads/ejbps/article_issue/volume_6_january_issue_1/1546247842.pdf

16. Siraj, S., Molvi, K. I., Nazim, S. (2013). Various Perspectives of Gastroretentive Drug Delivery System : A Review. *American Journal of Advanced Drug Delivery*, 1 (4), 443–451. Available at: <https://www.imedpub.com/articles/various-perspectives-of-gastroretentive-drug-delivery-system-a-review.pdf>

17. Badoni, A., Ojha, A., Gnanarajan, G., Kothiyal, P. (2012). Review On Gastro Retentive Drug Delivery System. *The Pharma Innovation Journal*, 1 (8), 32–42. Available at: <http://www.thepharmajournal.com/archives/2012/vol1issue8/PartA/4.1.pdf>

18. Sharma, D., Sharma, A. (2014). Gastroretentive drug delivery system - a mini review. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 1 (2), 80–89. doi: <http://doi.org/10.21276/apjhs.2014.1.2.9>

19. Chandan, K. B., Raghavendra, K. G., Suresh Kumar, J. N., Satyanarayana, V., Naga, P. K. (2015). Design Formulation and Evaluation of Ranitidine HCl Gastro Retentive Floating Tablets. *International Journal of Pharma Research and Health Sciences*, 3 (5), 862s–873s. Available at: <http://www.pharmahealthsciences.net/pdfs/volume3-issue5/S-6-vol3-issue5-drchandankumarbrahma.pdf>

20. Vo, A. Q., Feng, X., Pimparade, M., Ye, X., Kim, D. W., Martin, S. T., Repka, M. A. (2017). Dual-mechanism gastroretentive drug delivery system loaded with an amorphous solid dispersion prepared by hot-melt extrusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102, 71–84. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.040>

21. Ullah, M. B., Karim, M. R., Alam, M. S., Hassan, M. R., Bhuiyan, M. A., Rana, M. S. (2018). Formulation and In vitro Evaluation of Unfolding Type Expandable Gastroretentive Film of Enalapril Maleate. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 20 (2), 148–156. doi: <http://doi.org/10.3329/bpj.v20i2.37868>

22. Patil, H., Tiwari, R. V., Repka, M. A. (2016). Recent advancements in mucoadhesive floating drug delivery systems: A mini-review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 31, 65–71. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2015.12.002>

23. Wu, Y., Zhang, W., Huang, J., Luo, Z., Li, J., Wang, L., Di, L. (2020). Mucoadhesive improvement of alginate microspheres as potential gastroretentive delivery carrier by blending with Bletilla striata polysaccharide. *International Journal of Biological Macromolecules*, 156, 1191–1201. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.11.156>

24. Tripathi, Thapa, Maharjan, Jeong. (2019). Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics*, 11 (4), 193. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11040193>

25. Pawar, V. K., Kansal, S., Garg, G., Awasthi, R., Singodia, D., Kulkarni, G. T. (2010). Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. *Drug Delivery*, 18 (2), 97–110. doi: <http://doi.org/10.3109/10717544.2010.520354>

26. Chanda, R., Roy, A., Bahadur, S., Saha, S., Das, S., Choudhury, A. (2010). Floating Drug Delivery : A Potential Alternative To Conventional Therapy. *International Journal of PharmTech Research*, 2 (1), 49–59.

27. Shah, S. H., Patel, J. K., Patel, N. V. (2009). Stomach specific floating drug delivery system: A review. *International Journal of PharmTech Research*, 1(3), 623–633. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.631.1457&rep=rep1&type=pdf>

28. Lalge, R., Thipsay, P., Shankar, V. K., Maurya, A., Pimparade, M., Bandari, S. et. al. (2019). Preparation and evaluation of cefuroxime axetil gastro-retentive floating drug delivery system via hot melt extrusion technology. *International Journal of Pharmaceutics*, 566, 520–531. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.06.021>

29. Sivaneswari, S., Karthikeyan, E., Chandana, P. J. (2017). Novel expandable gastro retentive system by unfolding mechanism of levetiracetam using simple lattice design – Formulation optimization and in vitro evaluation. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 55 (1), 63–72. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2017.02.003>

30. Shaik, T., Sundaram, M. A., Umasankar, K., June, M. (2014). Review on gastroretentive drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*, 3 (3), 177–185. Available at: http://ijrpns.com/article/REVIEW%20ON%20GASTRORETENTIVE%20DRUG%20DELIVERY_SYSTEM.pdf

31. Raza, A., Hayat, U., Wang, H.-J., Wang, J.-Y. (2020). Preparation and evaluation of captopril loaded gastro-retentive zein based porous floating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119185. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119185>

32. Praveen, R., Prasad Verma, P. R., Venkatesan, J., Yoon, D.-H., Kim, S.-K., Singh, S. K. (2017). In vitro and in vivo evaluation of gastro-retentive carvedilol loaded chitosan beads using Gastroplus™. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 642–650. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.067>

33. Porwal, A., Dwivedi, H., Pathak, K. (2017). Decades of research in drug targeting using gastroretentive drug delivery systems for antihypertensive therapy. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53 (3). doi: <http://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300173>

34. Reddy, B. V., Navaneetha, K., Deepthi, P. S. A. (2013). Gastroretentive Drug Delivery System- A Review. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*, 4 (1), 1018–1033. Available at: <https://www.jgtps.com/admin/uploads/PmvF2t.pdf>

35. Matharu, A. S., Motto, M. G., Patel, M. R., Simonelli, A. P., Dave, R. H. (2011). Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Systems as Swellable Gastro-Retentive Drug Delivery Systems (GRDDS). *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100 (1), 150–163. doi: <http://doi.org/10.1002/jps.22252>

36. Li, Z., Xu, H., Li, S., Li, Q., Zhang, W., Ye, T. et. al. (2014). A novel gastro-floating multiparticulate system for dipyrindamole

(DIP) based on a porous and low-density matrix core: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 461 (1-2), 540–548. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.024>

37. Kotreka, U. K., Adeyeye, M. C. (2011). Gastroretentive Floating Drug-Delivery Systems: A Critical Review. *Critical Reviews™ in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 28 (1), 47–99. doi: <http://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v28.i1.20>

38. Kumar, L., Sharma, A. (2019). Gastro Retentive Floating Microsphere : A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, 9 (227), 142–148. Available at: http://www.jpsbr.org/volume_9/JPSBR_Vol_9_Issue_1_hm_files/JPSBR19RS2012.pdf

39. Kumar, R., Kamboj, S., Chandra, A., Gautam, P. K., Sharma, V. K. (2016). Microballoons: An Advance Avenue for Gastroretentive Drug Delivery System- A Review. *UK Journal of Pharmaceutical Biosciences*, 4 (4), 29–40. doi: <http://doi.org/10.20510/ukjpb/4/i4/110644>

40. Thanziya, F., Ar, S., Vinayak, K. (2019). Review Article A Review On Gastroretentive Floating Beads. *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 5 (2), 89–95. Available at: <http://www.ijpacr.com/files/13-04-2019/12.pdf>

41. Das, M., Giri, T. K. (2020). Hydrogels based on gelatin gum in cell delivery and drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 56, 101586. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101586>

42. Gupta, S., Singh, S. (2014). Multiple unit system: an approach towards gastroretention. *Journal of Biological & Scientific Opinion*, 2 (2), 188–195. doi: <http://doi.org/10.7897/2321-6328.02242>

43. Manmohan, Shukla, T. P., Mathur, A., Upadhyay, N., Sharma, S. (2011). A review on gastroretentive drug delivery system: an emerging approach to improve the gastric residence time of solid dosage forms. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Researchresearchand Research*, 8 (2), 176–182. Available at: <https://globalresearchonline.net/journalcontents/volume8issue2/Article-029.pdf>

44. Mayavanshi, A. V., Gajjar, S. S. (2008). Floating drug delivery to increase gastric retention of drugs: A Review. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 1 (4), 55–61. doi: <http://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2008-1-4-63>

45. Tomar, A., Upadhyay, A., Gupta, S. K., Kumar, S. (2019). An Overview on Gastroretentive Drug Delivery System: Current Approaches and Advancements. *Current Research in Pharmaceutical Sciences*, 9 (1), 12–16. doi: <http://doi.org/10.24092/crps.2019.090102>

46. Kockisch, S., Rees, G. D., Tsibouklis, J., Smart, J. D. (2005). Mucoadhesive, triclosan-loaded polymer microspheres for application to the oral cavity: preparation and controlled release characteristics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59 (1), 207–216. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.07.007>

47. Kumar, R. M., Shatyanarayan, B., Paladugu, N. D., Muddasar, S. (2013). A Comprehensive Review On Gastro Retentive Drug. *Acta Chimica And Pharmaceutica India*, 3 (2), 149–164.

48. Potekar, P. M., Mulla, J. A. S., Doijad, R. C. (2017). Gastro-Retentive Drug Delivery Systems: A Review. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, 9 (3), 159–166.

49. Goud, M. S. C., Pandey, V. P. (2016). Review Article On Gastroretentive Drug Delivery System. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 6 (3), 158–165.

50. Kawade, A. V. (2019). A review of microballoons : An advance technique for Gastroretentive drug delivery system. *International Journal of Research in Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4 (4), 3–4.

51. Shakya, R., Thapa, P., Saha, R. N. (2013). In vitro and in vivo evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of ofloxacin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 8 (3), 191–198. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2013.07.025>

52. Tort, S., Han, D., Steckl, A. J. (2020). Self-inflating floating nanofiber membranes for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119164. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119164>

53. Chudiwal, V., Shahi, S., Chudiwal, S., Ahale, D. (2018). Innovative Technologies for Gastro-Retentive Drug Delivery Systems. *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 4 (5). doi: <http://doi.org/10.19080/GJPPS.2018.04.555650>

54. Singh, B., Garg, B., Bhatowa, R., Kapil, R., Saini, S., Beg, S. (2017). Systematic development of a gastroretentive fixed dose combination of lamivudine and zidovudine for increased patient compliance. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 37, 204–215. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.12.014>

55. Zhang, C., Tang, J., Liu, D., Li, X., Cheng, L., Tang, X. (2016). Design and evaluation of an innovative floating and bioadhesive multiparticulate drug delivery system based on hollow structure. *International Journal of Pharmaceutics*, 503 (1-2), 41–55. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.02.045>

56. Malik, R., Garg, T., Goyal, A. K., Rath, G. (2014). Polymeric nanofibers: targeted gastro-retentive drug delivery systems. *Journal of Drug Targeting*, 23 (2), 109–124. doi: <http://doi.org/10.3109/1061186x.2014.965715>

57. Bahadur, S., Chanda, R., Roy, A., Choudhury, A., Das, S., Saha, S. (2008). Preparation and Evaluation of Mucoadhesive Microcapsules of Captopril for Oral Controlled Release. *International Journal of PharmTech Research*, 1 (2), 100–105.

58. Chen, N., Niu, J., Li, Q., Li, J., chen, X., Ren, Y. et al. (2019). Development and evaluation of a new gastroretentive drug delivery system: Nanomicelles-loaded floating mucoadhesive beads. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 485–492. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.03.024>

59. Jhansee, M., Kumar, D. A. (2013). Recent Advances. *Gastro Retentive Drug Delivery System : A Review*, 26–28.

60. Bahadur, S., Saha, S., Das, S. (2010). Formulation of terbutaline sulphate mucoadhesive sustained release oral tablets from natural materials and in vitro-in vivo evaluation. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5 (4), 168–174.

61. Bahadur, S., Roy, A., Chanda, R., Baghel, P., Saha, S., Choudhury, A. (2016). Assessment of Some Phytochemical and Physicochemical Properties of Fenugreek Seed Mucilage. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 9 (9), 1321–1324. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2016.00251.1>

62. Bahadur, S., Roy, A., Baghel, P., Chanda, R. (2016). Formulation of Glipizide Tablets using Fenugreek Seed Mucilage: Optimization by Factorial Design. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 10 (4), 662–668. doi: <http://doi.org/10.22377/ajp.v10i04.906>

63. Bahadur, S., Roy, A., Baghel, P., Choudhury, A., Saha, S., Chanda, R. (2018). Formulation and evaluation of glipizide tablets utilizing Hibiscus rosasinensis leaves mucilage. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 29 (1), 23–28. doi: <http://doi.org/10.14499/indonesianjpharm29iss1pp23>

64. Janardhan, D., Lingam, M., Mohan, C. K., Venkateswarlu, V. (2008). Formulation and In vitro evaluation of gastro retentive

drug delivery system Formulation and in vitro Evaluation of Gastroretentive Drug Delivery System for Ranitidine Hydrochloride. International Journal of Pharmaceutical Science and Nanotechnology, 1 (3), 227–232.

65. Ami, M., Hejal, P., Yogi, P. (2012). Review Article Advancements In Controlled Release Gastroretentive Drug Delivery System : A Review. Journal Of Drug Delivery And Thera, 2 (3), 12–21.

66. Khan, R. (2013). Gastroretentive drug delivery system – a review. International Journal Of Pharma And Bio Sciences, 4 (2), 630–646.

67. Prinderre, P., Sauzet, C., Fuxen, C. (2011). Advances in gastro retentive drug-delivery systems. Expert Opinion on Drug Delivery, 8 (9), 1189–1203. doi: <http://doi.org/10.1517/17425247.2011.592828>

68. Hwang, K.-M., Nguyen, T.-T., Seok, S. H., Jo, H.-I., Cho, C.-H., Hwang, K.-M. et. al. (2019). Swellable and porous bilayer tablet for gastroretentive drug delivery: Preparation and in vitro-in vivo evaluation. International Journal of Pharmaceutics, 572, 118783. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118783>

69. Chavanpatil, M. D., Jain, P., Chaudhari, S., Shear, R., Vavia, P. R. (2006). Novel sustained release, swellable and bio-adhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. International Journal of Pharmaceutics, 316 (1-2), 86–92. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.02.038>

70. Gaikwad, S. S., Avari, J. G. (2019). Improved bio-availability of Azelnidipine gastro retentive tablets-optimization and in-vivo assessment. Materials Science and Engineering: C, 103, 109800. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109800>

71. Pant, S., Badola, A., Khotiyal, P. (2016). Review Article A Review On Gastroretentive Drug Delivery System. International Journal Of Research And Development in Pharmacy and Life Sciences, 5 (4), 2178–2187.

72. Balkrishana, V. Y., Ajinath, S. H., Singh, K. H., Gokul, T. S., Govindrao, J. A., Road, T. (2020). Formulation and evaluation of gastro retentive extended release formulation of metformin hydrochloride. GSC Advanced Research and Reviews, 2 (2), 8–17. doi: <http://doi.org/10.30574/gscarr.2020.2.2.0003>

73. Singh, S., Bhavesh, S., Nayak, S., Bothara, S. (2013). Formulation and Evaluation of Levetiracetam Extended Release Tablets. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology, 6 (1), 1958–1965. doi: <http://doi.org/10.37285/ijpsn.2013.6.1.6>

74. Streubel, A., Siepmann, J., Bodmeier, R. (2006). Gastroretentive drug delivery systems. Expert Opinion on Drug Delivery, 3 (2), 217–233. doi: <http://doi.org/10.1517/17425247.3.2.217>

75. Shep, S., Dodiya, S., Lahoti, S., Mayee, R. (2011). Swelling system: a novel approach towards gastroretentive drug delivery system. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences, 1 (3), 234–242. Available at: <http://iglobaljournal.com/wp-content/uploads/2011/12/4.-Santosh-Shep-et-al.pdf>

76. Shinde, A. J., Swami, K. B., More, H. N. (2017). Formulation and optimization of expandable gastroretentive tablet of diltiazem hydrochloride using factorial design. Asian Journal of Pharmaceutics, 11 (1), S24–S36. doi: <http://doi.org/10.22377/ajp.v11i01.1085>

77. Shah Sunil Kumar, Kumar Neeraj, C. N. (2018). Formulation and Optimization of Expandable Gastro Retentive Floating Matrix Tablet of Mosapridecitrate Using Factorial Design. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research, 12 (1), 78–96.

78. Dehghan, M., Kha, F. (2009). Gastroretentive drug delivery systems: a patent perspective. International Journal of Health Research, 2 (1), 23–44. doi: <http://doi.org/10.4314/ijhr.v2i1.55385>

79. Rimawi, I. B., Muqedi, R. H., Kanaze, F. I. (2019). Development of Gabapentin Expandable Gastroretentive Controlled Drug Delivery System. Scientific Reports, 9 (1), 1–12. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-019-48260-8>

80. Jaimini, M., Tanwar, Y. S., Srivastava, B. (2012). Formulation and Characterization Of Gastroretentive Drug Delivery System Of Losartan Potassium. International Current Pharmaceutical Journal, 2 (1), 11–17. doi: <http://doi.org/10.3329/icpj.v2i1.12872>

81. Gupta, R., Tripathi, P., Bhardwaj, P., Mahor, A. (2018). Recent advances in gastro retentive drug delivery systems and its application on treatment of H. Pylori infections. Journal of Analytical & Pharmaceutical Research, 7 (4), 404–410. doi: <http://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00258>

82. Kumari, P. V. K., Sharmila, M., Rao, Y. S. (2020). Super Porous Hydrogels : A Review. 32 (13), 153–165. doi: <http://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i1330595>

83. Sundari, P. P., Gangadhari, R., Srinivas, P. (2015). Formulation and evaluation of sustained release floating microballoons of eprosartan mesylate. World Journal of Pharmaceutical Research, 4 (9), 2260–2271.

84. Dangre, P. V., Godbole, M. D., Ingale, P. V., Mahapatra, D. K. (2016). Improved Dissolution and Bioavailability of Eprosartan Mesylate Formulated as Solid Dispersions using Conventional Methods. Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 50 (3s), S209–S217. doi: <http://doi.org/10.5530/ijper.50.3.31>

85. Zhao, S., Lv, Y., Zhang, J. Bin, Wang, B., Lv, G. J., Ma, X. J. (2014). Gastroretentive drug delivery systems for the treatment of Helicobacter pylori. World Journal of Gastroenterology, 20 (28), 9321–9329.

86. Bhardwaj, P., Singh, R., Swarup, A. (2014). Development and characterization of newer floating film bearing 5-fluorouracil as a model drug. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 24 (5), 486–490. doi: [http://doi.org/10.1016/s1773-2247\(14\)50092-5](http://doi.org/10.1016/s1773-2247(14)50092-5)

87. Rahim, S. A., Carter, P., Elkordy, A. A. (2017). Influence of calcium carbonate and sodium carbonate gassing agents on pentoxifylline floating tablets properties. Powder Technology, 322, 65–74. doi: <http://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.09.001>

88. El-Zahaby, S. A., Kassem, A. A., El-Kamel, A. H. (2014). Design and evaluation of gastroretentive levofloxacin floating mini-tablets-in-capsule system for eradication of Helicobacter pylori. Saudi Pharmaceutical Journal, 22 (6), 570–579. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jsps.2014.02.009>

89. Qin, C., Wu, M., Xu, S., Wang, X., Shi, W., Dong, Y. et. al. (2018). Design and optimization of gastro-floating sustained-release tablet of pregabalin: In vitro and in vivo evaluation. International Journal of Pharmaceutics, 545 (1-2), 37–44. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.04.011>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.216474

DETERMINATION OF *ARNICA FOLIOSA* NUTT. FATTY ACIDS CONTENT BY GC/MS METHOD

p. 14–18

Lillia Budniak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Hor-

bachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: stoyko_li@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4869-1344>

Liudmyla Slobodianiuk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: lydahusak29@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0400-1305>

Svitlana Marchyshyn, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9628-1350>

Olha Demydiak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli, 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: demydyak@tdmu.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0988-6058>

Medicinal plants have been considered as an important source for the prevention and treatment of various diseases. The genus Arnica L. is a genus of Asteraceae family, many species of which are used in traditional medicine. Arnica chamissonis Less. and Arnica foliosa Nutt., which belong to plants of the genus Arnica L., are successfully grown in the culture. There is insufficient information in the literature on the biologically active substances of Arnica foliosa Nutt. The presence of sesquiterpene lactones in the leaves and inflorescences is indicated. The flowers contain polysaccharides, monosaccharides, which mainly contain D-glucose and D-xylose, as well as phenolic compounds (quercetin, luteolin, kaempferol) and essential oils.

The aim. The aim of our study was to identify and determine the quantitative content of fatty acids by gas chromatography/mass spectrometry method (GC/MS) in *Arnica foliosa Nutt. herb*.

Materials and methods. The determination of fatty acids composition of *Arnica foliosa Nutt.* was carried out by gas chromatograph Agilent 6890N with a mass detector 5973 inert (Agilent Technologies, USA).

Results. The analysis of *Arnica foliosa Nutt. herb* showed a mixture of saturated (1.61 mg/g; 48.79 %) and unsaturated (1.69 mg/g; 51.21 % from total content acids) fatty acids. The main components of *Arnica foliosa Nutt. herb* were palmitic (1.02 mg/g; 30.91 % from total content acids), linolenic (0.96 mg/g; 29.09 % from total content acids) and linoleic (0.67 mg/g; 20.30 % from total content acids) acids. This raw material is a source of essential fatty acids, such as omega-3 (linolenic acid) and omega-6 (linoleic acid).

Conclusions. As a result of *Arnica foliosa Nutt.* research, the presence of fatty acids is established in its raw material. The dominant fatty acids in the studied raw material were palmitic, linolenic and linoleic acids, the content of which was 30.91 % (1.02 mg/g), 29.09 % (0.96 mg/g) and 20.30 % (0.67 mg/g) from total content acids, respectively. The result shows that *Arnica foliosa Nutt.* is the source of fatty acids, so the use of this plant raw material for new remedies is possible in the future

Keywords: *Arnica foliosa Nutt.*, herb, fatty acids, GC/MS, linolenic acid, linoleic acids

References

- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Sinichenko, A., Demydiak, O. (2021). Determination of Amino Acids of Cultivated Species of the Genus *Primula L.* *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11 (2), 8969–8977. doi: <http://doi.org/10.33263/briac112.89698977>
- Stoiko, L., Kurylo, K. (2018). Development of optimal technology of alcohol extract *centaurium erythraea rafn. herb.* *Archives of the Balkan Medical Union*, 53 (4), 523–528. doi: <http://doi.org/10.31688/abmu.2018.53.4.06>
- Hassan, N., Wali, H., Faiz-Ul-Hassan, Shuaib, M., Nisar, M., Din, M. U. et. al. (2018). Ethnobotanical study of medicinal plants used for primary health care in Shergarh, District Mardan, Pakistan. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 8 (5), 3575–3582.
- Mohammed, A. H. (2019). Importance of Medicinal Plants. *Research in Pharmacy and Health Sciences*, 5 (2), 124–125. doi: <http://doi.org/10.32463/rphs.2019.v05i02.01>
- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Basaraba, R. (2019). Determination of amino acids and sugars content in *antennaria dioica gaertn.* *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11 (5), 39–43. doi: <http://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i5.33909>
- Bessada, S. M. F., Barreira, J. C. M., Oliveira, M. B. P. P. (2015). Asteraceae species with most prominent bioactivity and their potential applications: A review. *Industrial Crops and Products*, 76, 604–615. doi: <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.07.073>
- Ekenäs, C., Rosén, J., Wagner, S., Merfort, I., Backlund, A., Andreasen, K. (2009). Secondary chemistry and ribosomal DNA data congruencies in *Arnica* (Asteraceae). *Cladistics*, 25 (1), 78–92. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1096-0031.2008.00244.x>
- Chevallier, A. (1996). *Encyclopedia of Medicinal Plants*. New York: Publishin, 170.
- Melnikova, T. M. (2005). Osobennosti vegetativnogo razmnozheniia arniki Shamisso. *Novye i netraditsionnye rasteniia i perspektivy ikh ispolzovaniia*. Puschino, 3, 369–371.
- Kriplani, P., Guarve, K., Baghael, U. S. (2017). *Arnica montana L.* – a plant of healing: review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69 (8), 925–945. doi: <http://doi.org/10.1111/jphp.12724>
- Surmacz-Magdziak, A., Sugier, D. (2012). In vitro propagation of *Arnica montana L.*: an endangered herbal species of great importance to medicine. *Acta Scientiarum Polonorum Hortorum Cultus*, 11 (2), 127–140.
- Kalliantas, D., Kallianta, M., Kordatos, K., Karagianni, S. (2020). The nanostructure character of *Arnica montana* as ultra high diluted succussed solution medicinal product. *Recent advances and prospects*. *Journal of Nanomedicine*, 3 (1), 1021.
- Ganzera, M., Egger, C., Zidorn, C., Stuppner, H. (2008). Quantitative analysis of flavonoids and phenolic acids in *Arnica montana L.* by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Analytica Chimica Acta*, 614 (2), 196–200. doi: <http://doi.org/10.1016/j.aca.2008.03.023>
- Petrova, M., Zayova, E., Yankova, E., Baldzhiev, G. (2011). Plant regeneration from callus culture of *Arnica montana*. *Romanian Biotechnological Letters*, 16 (1), 92–97.
- Staneva, J., Denkova, P., Todorova, M., Evstatieva, L. (2011). Quantitative analysis of sesquiterpene lactones in extract of *Arnica montana L.* by 1H NMR spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 54 (1), 94–99. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.08.018>

16. Sugier, D., Sugier, P., Jakubowicz-Gil, J., Winarczyk, K., Kowalski, R. (2019). Essential Oil from Arnica Montana L. Achenes: Chemical Characteristics and Anticancer Activity. *Molecules*, 24 (22), 4158. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules24224158>

17. Willuhn, G., Kresken, J., Merfort J. (1983). Arnikablüten: Identitäts – und Reinheitsprüfung, Dünnschichtchromatographie der Sesquiterpenlactone und Flavonoide. *Deutsche Apotheker-Zeitung*, 123 (49), 2431–2434.

18. Hladysh, T., Saska, I., Demydiak, O. (2016). Fenolni spoluky arniky lystianoi. *Kh Mizhnarodnyi medychnyi konhres studentiv i molodykh uchenykh. Ternopil*, 222.

19. Husak, L., Dakhym, I., Marchyshyn, S., Nakonechna, S. (2018). Determination of sugars and fructans content in *Stachys sieboldii*. *International Journal of Green Pharmacy*, 12, 70–74. doi: <http://doi.org/10.22377/ijgp.v12i01.1527>

20. Atolani, O., Adeniyi, O., Kayode, O., Adeosun, C. (2015). Direct Preparation of Fatty Acid methyl Esters and Determination of in vitro Antioxidant Potential of Lipid from Fresh *Sebal causarium* Seed. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5, 24–28. doi: <http://doi.org/10.7324/japs.2015.50305>

21. Stoiko, L. I., Gusak, L. V., Marchishin, S. M., Demidiak, O. L. (2015). Issledovanie zhirmokislotohogo sostava travy zolototysiachnika obyknovennogo i travy chistetsa Zibolda. *Meditcina i obrazovanie v Sibiri*, 6, 1–9.

22. Iosypenko, O. O., Kyslychenko, V. S., Omelchenko, Z. I., Burlaka, I. S. (2019). Fatty acid composition of vegetable marrows and zucchini leaves. *Pharmacia*, 66 (4), 201–207. doi: <http://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e37893>

23. Whelan, J., Fritsche, K. (2013). Linoleic Acid. *Advances in Nutrition*, 4 (3), 311–312. doi: <http://doi.org/10.3945/an.113.003772>

24. Rajaram, S. (2014). Health benefits of plant-derived α -linolenic acid. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100 (suppl_1), 443S–448S. doi: <http://doi.org/10.3945/ajcn.113.071514>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221043

ASSESSMENT OF THE STATE OF THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF LYMPHOGRANULOMATOSIS IN DIFFERENT REGIONS OF UKRAINE AS AN IMPORTANT COMPONENT IN THE DEVELOPMENT OF DIRECTIONS FOR IMPROVEMENT OF PHARMACEUTICAL SUPPORT OF ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS

p. 19–25

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

E-mail: panf-al@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

Marta Matushchak, Assistant, Department of Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

E-mail: matushchakmarta@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5186-199X>

Lilia Kostyshyn, Assistant, Department of Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

E-mail: lilia.kostyshyn92@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2000-4239>

Olha Skrynychuk, Assistant, Department of Pharmacy, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

E-mail: olichka0807olichka@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6498-3497>

Zyro Dominik, Department of Bioinorganic Chemistry, Chair of Medicinal Chemistry, Medical University of Lodz, Pl. Hallera 1, 90-647, Lodz, Poland

E-mail: dominik.zyro@umed.lodz.pl

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1594-8366>

Oksana Tsurikova, PhD, Assistant, Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: zurikova2008@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3626-9728>

The aim: to conduct epidemiological studies of the morbidity and mortality of the population from lymphogranulomatosis in the regions of the country in dynamics over the years and to identify regions of the country that require special attention in the process of early detection of this pathology and effective pharmaceutical provision of patients.

Materials and methods. The object of the research was the official data of the National Cancer Registry from 2012–2019. The research used both general theoretical (historical, analytical and comparative, systemic, graphic, logical, hypothetical-deductive) and applied (mathematical-statistical, epidemiological) methods of research.

Results. It has been established that the average morbidity and mortality rates of the population from lymphogranulomatosis in Ukraine exceed similar world data (morbidity/mortality – 2.3/0.4 for men and 1.9/0.3 for women per 100 thousand population). Thus, the calculated morbidity rates were 2.5, and the mortality rate was 0.7 per 100 thousand population. It has been proved that morbidity and mortality rates by region varied in a significant range of values, namely, morbidity – from 1.8 (Transcarpathian region) to 3.0 (Kyiv), and mortality – from 0.4 (Cherkasy region) to 0.9 (Ivano-Frankivsk, Kyiv, Chernivtsi regions) per 100 thousand population. According to the results of the grouping, most regions of the country (14 regions and Kyiv city) were assigned to the group of extremely unfavourable (group D) development of the epidemiological situation in terms of lymphogranulomatosis. Ivano-Frankivsk region was attributed to the group of unfavourable (group C) development of this process. Four (Transcarpathian, Vinnytsia, Zhytomyr and Kherston) regions were included in the group of favourable (group A) development of the epidemiological situation. The group of relatively favourable (group B) – three areas. These are the Volyn, Chernigov and Cherkasy regions.

Conclusions. The presence of an extremely unfavourable (14 regions and Kyiv city) and unfavourable (Ivano-Frankivsk region) onco-epidemiological situation necessitates the development

and implementation of regional programs for the early detection of lymphogranulomatosis and the provision of patients with affordable and effective anticancer drugs in accordance with the existing resource provision at the level of regions and local communities

Keywords: epidemiology of lymphogranulomatosis, epidemiology of Hodgkin's disease, morbidity, lymphomas, Hodgkin's lymphoma, lymphogranulomatosis, oncohematology, oncoepidemiology, mortality, Hodgkin's disease

References

1. Khodamoradi, F., Pakzad, R., Ghoncheh, M., Gandomani, H. S., Salehiniya, H. (2018). Epidemiology, incidence and mortality of Hodgkin's cancer in the world and its relation with development. *WCRJ*, 5 (2), e1085.
2. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65 (2), 87–108. doi: <http://doi.org/10.3322/caac.21262>
3. Marri, P. R., Ansell, S. M. (2013). Progress in the initial management of Hodgkin's Lymphoma. *Transfusion and Apheresis Science*, 49 (1), 12–18. doi: <http://doi.org/10.1016/j.transci.2013.05.018>
4. Lin, J., Siegartel, L. R., Lingohr-Smith, M., Menges, B., Makenbaeva, D. (2017). Using Health Care Claims Data to Assess the Prevalence of Hodgkin Lymphoma and Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma in the United States. *Clinical Therapeutics*, 39 (2), 303–310. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.12.010>
5. Gobbi, P. G., Ferreri, A. J. M., Ponzoni, M., Levis, A. (2013). Hodgkin lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 85 (2), 216–237. doi: <http://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.07.002>
6. Eyre, T. A., King, A. J., Collins, G. P. (2013). Classical Hodgkin's lymphoma: past, present and future perspectives. *British Journal of Hospital Medicine*, 74 (11), 612–618. doi: <http://doi.org/10.12968/hmed.2013.74.11.612>
7. Vassilakopoulos, T. P., Angelopoulou, M. K. (2013). Advanced and Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: What Has Been Achieved During the Last 50 Years. *Seminars in Hematology*, 50 (1), 4–14. doi: <http://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2013.02.002>
8. Salati, M., Cesaretti, M., Macchia, M., El Mistiri, M., Federico, M. (2014). Epidemiological Overview of Hodgkin Lymphoma Across the Mediterranean Basin. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 6 (1), e2014048. doi: <http://doi.org/10.4084/mjhid.2014.048>
9. Khajedaluce, M., Dadgarmoghaddam, M., Saeedi, R., Izadi-Mood, Z., Abrishami, M., Zamani, M. (2014). Mortality, Morbidity, Survival, and Burden of Top 9 Cancers in a Developing Country. *Razavi International Journal of Medicine*, 2 (3). doi: <http://doi.org/10.5812/rijm.20073>
10. Ansell, S. M. (2016). Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 91 (4), 434–442. doi: <http://doi.org/10.1002/ajh.24272>
11. Siegel, R. L., Miller, K. D., Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70 (1), 7–30. doi: <http://doi.org/10.3322/caac.21590>
12. Smith, E. C., Ziogas, A., Anton-Culver, H. (2012). Association between insurance and socioeconomic status and risk of advanced stage Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. *Cancer*, 118 (24), 6179–6187. doi: <http://doi.org/10.1002/cncr.27684>
13. Sullivan, R., Kowalczyk, J. R., Agarwal, B., Ladenstein, R., Fitzgerald, E., Barr, R. et al. (2013). New policies to address the global burden of childhood cancers. *The Lancet Oncology*, 14 (3), e125–e135. doi: [http://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70007-x](http://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70007-x)
14. Houweling, T. A. J., Kunst, A. E. (2009). Socio-economic inequalities in childhood mortality in low- and middle-income countries: a review of the international evidence. *British Medical Bulletin*, 93 (1), 7–26. doi: <http://doi.org/10.1093/bmb/ldp048>
15. Ansell, S. M. (2020). Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 95 (8), 978–989. doi: <http://doi.org/10.1002/ajh.25856>
16. Macalalad, A. R., McAuliffe, M., Yang, H., Kageleiry, A., Zhong, Y., Wu, E. Q. et al. (2015). The epidemiology and targeted therapies for relapsed and refractory CD30+ lymphomas. *Current Medical Research and Opinion*, 31 (3), 537–545. doi: <http://doi.org/10.1185/03007995.2015.1008131>
17. Szabo, S. M., Hirji, I., Johnston, K. M., Juarez-Garcia, A., Connors, J. M. (2017). Treatment patterns and costs of care for patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin in the United States: A retrospective cohort study. *PLOS ONE*, 12 (10), e0180261. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0180261>
18. Mahdaviifar, N., Ghoncheh, M., Pakzad, R., Momenimovahed, Z., Salehiniya, H. (2016). Epidemiology, Incidence and Mortality of Bladder Cancer and their Relationship with the Development Index in the World. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17 (1), 381–386. doi: <http://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.1.381>
19. Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Lortet-Tieulent, J., Rosso, S., Coebergh, J. W. W., Comber, H. et al. (2013). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer*, 49 (6), 1374–1403. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.12.027>
20. Abramson, J. S., Arnason, J. E., LaCasce, A. S., Redd, R., Barnes, J. A., Sokol, L. et al. (2019). Brentuximab vedotin, doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine for nonbulky limited-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*, 134 (7), 606–613. doi: <http://doi.org/10.1182/blood.2019001272>
21. Connors, J. M., Jurczak, W., Straus, D. J., Ansell, S. M., Kim, W. S., Gallamini, A. et al. (2018). Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 378 (4), 331–344. doi: <http://doi.org/10.1056/nejmoa1708984>
22. Bröckelmann, P. J., Goergen, H., Keller, U., Meissner, J., Ordemann, R., Halbsguth, T. V. et al. (2019). Nivolumab and AVD for Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma (NIVAHL). *Blood*, 134 (1), 236. doi: <http://doi.org/10.1182/blood-2019-122406>
23. Ramchandren, R., Domingo-Domènech, E., Rueda, A., Trněný, M., Feldman, T. A., Lee, H. J. et al. (2019). Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced-Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study. *Journal of Clinical Oncology*, 37 (23), 1997–2007. doi: <http://doi.org/10.1200/jco.19.00315>
24. De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M. P., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D. et al. (2014). Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results

of EUROCARE-5 – a population-based study. The Lancet Oncology, 15 (1), 23–34. doi: [http://doi.org/10.1016/s1470-2045\(13\)70546-1](http://doi.org/10.1016/s1470-2045(13)70546-1)

25. Tit, A., Martin-Moreno, J. M., Jelenc, M., Gorgojo, L., Harris, M. (Eds.) (2015). European Guide for Quality National Cancer Control Programme. National Institute of Public Health. Ljubljana, 113.

26. National Cancer Registry of Ukraine: short description of the database as of January, 2020. Cancer in Ukraine 2018–2019. Available at: <https://unci.org.ua/spetsialistam/nacionalnij-kancer-reyestr/>

27. Verkhovna Rada Ukrainy. Ofitsiyniy veb-portal. Administrativno-terytorialnyi ustroi. Available at: <http://static.rada.gov.ua/zakon/new/NEWSAIT/ADM/zmist.html>

28. Fang, J.-Q. (Ed.) (2017). Handbook of Medical Statistics. World Scientific, 850.

29. Yasenchak, C. A., Tseng, W.-Y., Yap, M., Rembert, D., Patt, D. A. (2015). Economic impact of disease progression following front-line therapy in classical Hodgkin lymphoma. Leukemia & Lymphoma, 56 (11), 3143–3149. doi: <http://doi.org/10.3109/10428194.2015.1030639>

30. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines): Hodgkin lymphoma (2013). Available at: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/hodgkins.pdf>

31. Kushchevyi, Ye. V., Kriachok, I. A., Martynchyk, A. V., Filonenko, K. S. (2001). Likuvannia patsientiv z retsydyvamy ta refrakternym perebihom limfomy Khodzhkina. Rol vysokodovoi khimioterapii ta transplantatsii hemopoetychnykh stovbuovykh klityn. Klinichna onkologhiia, 1 (1), 78–88.

32. Sivkovich, S. O., Mnishenko, V. M., Kaliuta, A. O. (2014). Limfoma Khodzhkina: suchasni aspekty diahnozyky ta likuvannia. Zbirnyk naukovykh prats spivrobotnykiv NMAPO imeni P. L. Shupyka, 23 (3), 667–674.

33. Eyre, T. A., King, A. J., Collins, G. P. (2013). Classical Hodgkin's lymphoma: past, present and future perspectives. British Journal of Hospital Medicine, 74 (11), 612–618. doi: <http://doi.org/10.12968/hmed.2013.74.11.612>

34. Krivets, D. Ia. (2001). Epidemiologiya limfogramulematoza v Ukraine v 1991–1998 gg. Onkologhiia, 3 (1), 11–15.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221078

THE STUDY OF CARBOXYLIC ACIDS IN FLOWERS AND LEAVES OF *VERONICA CHAMAEDRYS* L. AND *VERONICA TEUCRIUM* L.

p. 26–34

Alla Kovaleva, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: allapharm@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1758-1222>

Tetyana Iliina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ilyinatany86@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3728-9752>

Ain Raal, PhD, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse 1, Tartu, Estonia, 50411

E-mail: ain.raal@ut.ee

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8731-7366>

Alina Osmachko, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: osmachkoalina5@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9158-204X>

Olga Goryacha, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: helgagnosy@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9877-7392>

Yaroslav Rozhkovskiy, MD, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacognosy, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, Ukraine, 65082

The aim. The genus *Veronica* (*Veronica* L.), family *Plantaginaceae* Juss. in the flora of Ukraine is represented by 64 species; *Veronica chamaedrys* L. and *Veronica teucrium* L. are widespread in the Kharkiv region. Plants are used in folk medicine as expectorants, anti-inflammatory, diaphoretic, anti-allergic, choleric, antispasmodic, anticonvulsant, diuretic, sedative, wound healing and antibacterial agents. The aim of this work was to study the carboxylic acids of flowers and leaves of *Veronica chamaedrys* L. and flowers and leaves of *Veronica teucrium* L.

Materials and methods. The objects of the study were flowers and leaves of *Veronica chamaedrys* L. and *Veronica teucrium* L., harvested in the flowering phase in 2018 in Kharkiv region, Ukraine. The study of carboxylic acids was performed by chromatography-mass spectrometry on a 6890N MSD/DS Agilent Technologies chromatograph with a 5973N mass spectrometric detector. Identification of acid methyl esters was performed using data from the mass spectrum library NIST 05 and Willey 2007 in combination with programs for the identification of AMDIS and NIST; also compared the retention time with the retention time of standard compounds.

Results. In the flowers and leaves of *Veronica teucrium* L. 35 carboxylic acids were identified, the total content of which is 5.55 % and 2.93 %, respectively. 31 and 32 carboxylic acids were identified in the flowers and leaves of *Veronica chamaedrys* L., their total content is 5.39 % and 7.45 %, respectively.

Conclusions. It is established that the flowers and leaves of *Veronica chamaedrys* L. are characterized by a higher content of carboxylic acids compared to the flowers and leaves of *Veronica teucrium* L. As chemotaxonomic markers of flowers and leaves the following compounds can be used: *α*-furanic acid for *Veronica chamaedrys* L.; veratric, 4-hydroxybenzylacetic and syringic acids for *Veronica teucrium* L. The obtained results will be the basis for further chemotaxonomic studies

Keywords. *Veronica chamaedrys* L., *Veronica teucrium* L., carboxylic acids, chromatography-mass spectrometry

References

1. The Plant List. A working list of all plant species. Available at: <http://www.theplantlist.org/browse/A/Plantaginaceae/Veronica/>

2. Bardy, K. E., Albach, D. C., Schneeweiss, G. M., Fischer, M. A., Schönswetter, P. (2010). Disentangling phylogeography, polyploid evolution and taxonomy of a woodland herb (*Veronica chamaedrys* group, Plantaginaceae s.l.) in south-eastern Europe. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 57 (2), 771–786. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ympev.2010.06.025>
3. Mosyakin, S. L., Fedoronchuk, M. M. (1999). *Vascular plants of Ukraine: A nomenclatural checklist*. Kyiv: M.G. Kholodny Institute of Botany, 345.
4. Xue, H., Chen, K.-X., Zhang, L.-Q., Li, Y.-M. (2019). Review of the Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Pharmacology of the Genus *Veronica*. *The American Journal of Chinese Medicine*, 47 (6), 1193–1221. doi: <http://doi.org/10.1142/s0192415x19500617>
5. Beara, I., Živković, J., Lesjak, M., Ristić, J., Šavikin, K., Maksimović, Z., Janković, T. (2015). Phenolic profile and anti-inflammatory activity of three *Veronica* species. *Industrial Crops and Products*, 63, 276–280. doi: <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.09.034>
6. Živković, J. Č., Barreira, J. C. M., Šavikin, K. P., Alimpić, A. Z., Stojković, D. S., Dias, M. I. et. al. (2017). Chemical Profiling and Assessment of Antineurodegenerative and Antioxidant Properties of *Veronica teucrium* L. And *Veronica jacquini* Baumg. *Chemistry & Biodiversity*, 14 (8), e1700167. doi: <http://doi.org/10.1002/cbdv.201700167>
7. Mocan, A., Vodnar, D., Vlase, L., Crișan, O., Gheldiu, A.-M., Crișan, G. (2015). Phytochemical Characterization of *Veronica officinalis* L., *V. teucrium* L. and *V. orchidea* Crantz from Romania and Their Antioxidant and Antimicrobial Properties. *International Journal of Molecular Sciences*, 16 (9), 21109–21127. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms160921109>
8. Tinkov, A. A., Gatiatullina, E. R., Nemereshina, O. N., Nikanorov, A. A., Aminin, D. L., Gritsenko, V. A. (2014). Sravnitel'nyy analiz vlianiia rastenii semeistva Podorozhnikovye na rost *E. coli* in vitro. *BONTS UrO RAN*, 2, 16.
9. Taskova, R., Peev, D., Handjieva, N. (2002). Iridoid glucosides of the genus *Veronica* s.l. and their systematic significance. *Plant Systematics and Evolution*, 231 (1-4), 1–17. doi: <http://doi.org/10.1007/s006060200008>
10. Jensen, S. R., Albach, D. C., Ohno, T., Grayer, R. J. (2005). *Veronica*: Iridoids and cornoside as chemosystematic markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, 33 (10), 1031–1047. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bse.2005.03.001>
11. Crișan, G., Vlase, L., Balica, G., Muntean, D., Ștefănescu, C., Păltinean, R. et. al. (2010). LC/MS analysis of aucubin and catalpol of some *Veronica* species. *Farmacia*, 58, 237–242.
12. Kovalyova, A. M., Iлина, T. V., Osmachko, A. P., Koshovy, O. M., Grudko, I. V. (2020). Carboxylic Acids from Herbs of *Veronica austriaca*, *V. cuneifolia*, and *V. armena*. *Chemistry of Natural Compounds*, 56 (6), 1111–1113. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-020-03238-1>
13. Crișan, G., Tămaș, M., Miclăuș, V., Krausz, T., Sandor, V. A. (2007). A comparative study of some *Veronica* L. species. *Revista Medico-chirurgicală a Societății de Medici și Naturaliști din Iași*, 111, 280–284.
14. Gusev, N. F., Nemereshina, O. N., Petrova, G. V. (2013). Izuchenie biologicheskii aktivnikh veschestv v rasteniakh *Veronica chamaedrys* L. i *V. officinalis* L. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniia*, 8, 113–119.
15. Marcenco, A. (2008). Studiul compozitiei chimice al *Veronica chamaedrys* L. Book of abstracts of the International Conference of Young Researchers. Chișinău, 22.
16. Milian, I. I. (2016). Farmakohnostychnye doslidzhenia roslyn rodu *Veronica* (*Veronica* L.). Lviv, 22.
17. Marchyshyn, S. M., Milian, I. I. (2016). The content of fatty acids in lipophilic extracts of *Veronica chamaedrys* L. and *Veronica officinalis* L. *Journal of Education, Health and Sport*, 6 (3), 91–96.
18. Nikolova, M., R. G. (2005). A HPLC Analysis on Interpopulational Variations in the Flavonoid Composition of *Veronica chamaedrys*. *International Journal of Botany*, 2 (1), 7–10. doi: <http://doi.org/10.3923/ijb.2006.7.10>
19. Nikolova, M., Gevrenova, R., Ivancheva, S. (2003). External flavonoid aglycones from *Veronica chamaedrys* L. (*Scrophulariaceae*). *Acta pharmaceutica*, 53, 145–149.
20. Osmachko, A., Kovaleva, A., Ilyina, T., Koshovy, O., Sidora, N. (2017). Chromatography-mass spectrometry study of low molecular aliphatic, fatty and aromatic acids of *Veronica teucrium* L. rhizomes. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (6), 22–25. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.99317>
21. Osmachko, A. P., Kovaleva, A. M., Ilyina, T. V., Koshovy, O. M. (2017). Carboxylic acids of phenolic complexes from *Veronica teucrium* L. *News of Pharmacy*, 3 (91), 21–27. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.17.2179>
22. Williamson, G., Manach, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81 (1), 243S–255S. doi: <http://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243s>
23. Pankaj, G. J., Sanjay, J. S. (2016). Isolation, characterization and hypolipidemic activity of ferulic acid in high-fat diet-induced hyperlipidemia in laboratory rats. *EXCLI J.*, 15, 599–613. doi: <http://doi.org/10.17179/excli2016-394>
24. Choi, R., Kim, B. H., Naowaboot, J., Lee, M. Y., Hyun, M. R., Cho, E. J. et. al. (2011). Effects of ferulic acid on diabetic nephropathy in a rat model of type 2 diabetes. *Experimental and Molecular Medicine*, 43 (12), 676–683. doi: <http://doi.org/10.3858/emm.2011.43.12.078>
25. Hsu, C.-L., Yen, G.-C. (2008). Phenolic compounds: Evidence for inhibitory effects against obesity and their underlying molecular signaling mechanisms. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52 (1), 53–61. doi: <http://doi.org/10.1002/mnfr.200700393>
26. Chen, S., Wen, X., Zhang, W., Wang, C., Liu, J., Liu, C. (2016). Hypolipidemic effect of oleanolic acid is mediated by the miR-98-5p/PGC-1 β axis in high-fat diet-induced hyperlipidemic mice. *The FASEB Journal*, 31 (3), 1085–1096. doi: <http://doi.org/10.1096/fj.201601022r>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221661

DETERMINATION OF CARBOHYDRATES IN
AGRIMONIA EUPATORIA L. HERB

p. 35–40

Natalia Huzio, Assistant, Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

E-mail: nataliahuzo@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3939-7212>

Andriy Hrytsyk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

E-mail: grycyk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7335-887X>

Liudmyla Slobodianiuk, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: lydahusak29@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0400-1305>

In recent years, methods of treatment using medicinal plants and biologically active substances based on them have become increasingly common. Today, the search for plants with a long history of use and minor side effects is of interest to our society. The most promising for procurement and use in medical practice is a common throughout Ukraine – common agrimony (Agrimonia eupatoria L.). The presence of tannins, which are represented by two groups: condensed and hydrolyzed tannins is indicated. There is insufficient information in the literature on the biologically active substances of Agrimonia eupatoria L. The common agrimony herb contains 1.2–1.6 % of flavonoids, which belong to different subgroups. Thus, from the group of flavones apigenin, luteolin, luteolin-7-glycoside have been identified. The herb of Agrimonia eupatoria L. as an insufficiently studied plant raw material is also a promising object of study, including carbohydrate composition.

The aim. The aim of our study was to determine the content of carbohydrates in aerial parts of *Agrimonia eupatoria L.* collected from natural habitat.

Materials and methods. The determination of carbohydrates of *Agrimonia eupatoria L.* was carried out by gas chromatograph Agilent 6890N with a mass detector 5973 inert (Agilent Technologies, USA). The amounts of water-soluble polysaccharides and pectin substances were determined by gravimetric method.

Results. Three free carbohydrates were found in the studied grass of the *Agrimonia eupatoria L.*, namely: *D*-glucose, *D*-galactose and *D*-fructose, the content of which was 15.02 mg/g, 0.28 mg/g and 12.90 mg/g, respectively. In the common agrimony, after acidic hydrolysis and derivatization with acetylated aldonitriles were identified 8 compounds. The predominant ones were *D*-glucose, *D*-galactose and *D*-xylose. The content of water-soluble polysaccharides and pectin substances in *Agrimonia eupatoria L.* was determined at 2.90 % and 8.54 % of total dry weight, respectively.

Conclusions. In completion, the present results of GC/MS indicated the presence of certain carbohydrates both in free and bound form in *Agrimonia eupatoria L.*, that have important medicinal activity, which answered to the knowledge about the therapeutic activity of this analyzed plant. We established that in *Agrimonia eupatoria L.* herb the predominant monosaccharide compound was *D*-glucose: 23.88 mg/g and 15.02 mg/g among monosaccharides after hydrolysis and free monosaccharides respectively. Our findings propose that carbohydrates from the studied raw material can be used for creating drugs by the pharmaceutical industry, and could be used for the development of nutraceuticals

Keywords: *Agrimonia eupatoria L.*, carbohydrates, GC/MS, water-soluble polysaccharides, pectin substances, gravimetric method

References

- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Sinichenko, A., Demydiak, O. (2021). Determination of Amino Acids of Cultivated Species of the Genus *Primula L.* Biointerface Research in Applied Chemistry, 11 (2), 8969–8977. doi: <http://doi.org/10.33263/briac112.89698977>
- Correia, H. S., Batista, M. T., Dinis, T. C. P. (2007). The activity of an extract and fraction of *Agrimonia eupatoria L.* against reactive species. *BioFactors*, 29 (2-3), 91–104. doi: <http://doi.org/10.1002/biof.552029209>
- Kurennov, I. P. (2007). *Zolotaia entsiklopediia narodnoi meditsyny*. Moscow: Martin, 546.
- Hrytsyk, A. R., Tsveiyuk, N. P., Leibenko, N. M., Sikoryn, U. B. (2004). Perspektyvni roslyny Karpatskoho rehonu z hepatoprotekturnymy ta zhovchohinnymy vlastyvostiamy. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 2 (1), 99–100.
- Kuczmannová, A., Balažová, A., Račanská, E., Kameníková, M., Fialová, S., Majerník, J. et. al. (2016). *Agrimonia eupatoria L.* and *Cynara cardunculus L.* Water Infusions: Comparison of Anti-Diabetic Activities. *Molecules*, 21 (5), 564. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules21050564>
- Naprasnikova, H. S., Vladymyrova, I. M., Heorhiants, V. A. (2011). Vyznachennia yakisnoho skladu fenolnykh spoluk *Agrimonia eupatoria L.* Aktualni pytannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv. Kharkiv, 97.
- Lee, K. Y., Hwang, L., Jeong, E. J., Kim, S. H., Kim, Y. C., Sung, S. H. (2010). Effect of Neuroprotective Flavonoids of *Agrimonia eupatoria* on Glutamate-Induced Oxidative Injury to HT22 Hippocampal Cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 74 (8), 1704–1706. doi: <http://doi.org/10.1271/bbb.100200>
- Shabana, M. H., Weglarz, Z., Geszprych, A., Mansour, R. M., El-Ansari, M. A. (2003). Phenolic constituents of agrimony (*Agrimonia eupatoria L.*) herb. *Herba polonica*, 49 (1-2), 24–28
- Kato, H., Li, W., Koike, M., Wang, Y., Koike, K. (2010). Phenolic glycosides from *Agrimonia pilosa*. *Phytochemistry*, 71 (16), 1925–1929. doi: <http://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.08.007>
- Kozak, I. V., Vronska, L. V., Demyd, A. E., Hroshovyy T. A. (2017). Identification and quantitative determination of flavonoid in *Agrimonia eupatoria*. *Pharmaceutical Review*, 2, 38–46. doi: <http://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7905>
- Khan, A. M., Alam, A., Nazamuddin, M. D. (2013). *Agrimonia eupatoria Linn.* A traditional herb and its scientific testimony – a review. *American Journal of Pharmacy and Health Research*, 1 (6), 25–36.
- Husak, L., Dakhym, I., Marchyshyn, S., Nakonechna, S. (2018). Determination of sugars and fructans content in *Stachys sieboldii*. *International Journal of Green Pharmacy*, 12, 70–74. doi: <http://doi.org/10.22377/ijgp.v12i01.1527>
- Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Basaraba, R. (2019). Determination of amino acids and sugars content in *Antennaria dioica Gaertn.* *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11 (5), 39–43. doi: <http://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i5.33909>
- Chen, Y., Xie, M. Y., Wang, Y. X., Nie, S. P., Li, C. (2009). Analysis of the monosaccharide composition of purified polysaccharides in *Ganoderma atrum* by capillary gas chromatography. *Phytochemical analysis*, 20 (6), 503–510. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.1153>
- Stoiko, L., Dakhym, I., Pokotylo, O., Marchyshyn, S. (2017). Polysaccharides in *Centaurium erythraea Rafn.* *Internationa*

tional Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy, 2, 252–255. doi: <http://doi.org/10.7897/2277-4343.082122>

16. Kyslychenko, O. A., Koshovyi, O. M., Komisarenko, A. M. (2011). Aminokyslotnyi ta monotsukrovyi sklad kvitok Achilea millefolium Mill. Ukrainskyi medychnyi almanakh, 14 (2), 91–93.

17. Mergenthaler, P., Lindauer, U., Dienel, G. A., Meisel, A. (2013). Sugar for the brain: the role of glucose in physiological and pathological brain function. Trends in Neurosciences, 36 (10), 587–597. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tins.2013.07.001>

18. Hayes, A. J., Melrose, J. (2018). Glycans and glycosaminoglycans in neurobiology: key regulators of neuronal cell function and fate. Biochemical Journal, 475 (15), 2511–2545. doi: <http://doi.org/10.1042/bcj20180283>

19. Sun, F. H., Cooper, S. B., Gui, Z. (2020). Effects of carbohydrate and protein co-ingestion during short-term moderate-intensity exercise on cognitive function. The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness, 60(4). doi: <http://doi.org/10.23736/s0022-4707.20.10322-0>

20. Umbayev, B., Askarova, S., Almabayeva, A., Saliev, T., Masoud, A.-R., Bulanin, D. (2020). Galactose-Induced Skin Aging: The Role of Oxidative Stress. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 1–15. doi: <http://doi.org/10.1155/2020/7145656>

21. Chogtu, B., Arivazhahan, A., Kunder, S. K., Tilak, A., Sori, R., Tripathy, A. (2018). Evaluation of Acute and Chronic Effects of D-Galactose on Memory and Learning in Wistar Rats. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 16 (2), 153–160. doi: <http://doi.org/10.9758/cpn.2018.16.2.153>

22. Pfützner, A., Demircik, F., Sachsenheimer, D., Spatz, J., Pfützner, A. H., & Ramljak, S. (2016). Impact of Xylose on Glucose-Dehydrogenase-Based Blood Glucose Meters for Patient Self-Testing. Journal of Diabetes Science and Technology, 11 (3), 577–583. doi: <http://doi.org/10.1177/1932296816678428>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221940

RESEARCH DESIGN FORMATION TO DETERMINE QUALITY INDICATORS OF POTENTIAL API, 2. QUALITY RISKS ARISING IN THE PROCESS OF SCALING THE SYNTHESIS PROCEDURE

p. 41–49

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

E-mail: natali.bevz.60@gmail.com

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

Volodymyr Mishchenko, PhD, Associate Professor, Department of Quality, Standardization and Certification of Medicines, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: Mivlan64@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1694-376X>

Viktor Khomenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmacy and Pharmacology, Donetsk National Medical University, Pryvokzalna str., 27, Lyman, Ukraine, 84404

E-mail: khomenko_donnu@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1374-7635>

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

E-mail: vgeor@ukr.net

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

Within the framework of the current pharmaceutical legislation, harmonized as much as possible with the EU and the USA to ensure the import / export of high-quality medicines (within the framework of the ICH and the positions of the global pharmaceutical sector), the transfer of technology for obtaining an active pharmaceutical ingredient requires taking into account many factors. Particular attention should be paid to identifying and eliminating risks that may arise when transferring a compound synthesis procedure to an industrial site. The scaling up of the synthesis procedure is accompanied by risks that can affect the quality of the final product, its safety and effectiveness.

The aim. The aim of this work is to summarize information regarding the emergence of risks that may arise when scaling the method of synthesis of active biological substances and quality control methods that allow avoiding the emergence of risks in production, studying stability and further application in medical practice.

Materials and methods. To carry out the research, we used the collection and analysis of data presented in modern scientific literature and documents of regulatory bodies and the results of our own experimental studies. With the help of FMEA analysis, the stages of scaling of the synthesis technique are identified, which are the most critical, and appropriate measures are proposed to reduce them. Based on the results of a survey of experts in the field of organic synthesis and pharmaceutical production, an appropriate matrix was drawn up and the priority number of risks was calculated according to three criteria: the severity of the consequences, the likelihood of influencing the stages of scaling up the synthesis method, and the degree of probability of detecting a hazard.

Results. The risks arising from changes in the synthesis technology during the transfer of a laboratory procedure to a pilot and/or industrial site (simplification of the synthesis scheme, use of reagents and solvents of a different purity class, replacement of a compound isolation method, etc.) have been identified and can affect the pharmacological action, efficiency, safety and storage conditions of biologically active substances. On the basis of risk analysis, it is proposed to use quality control techniques that allow avoiding these risks in the future in the production of a biologically active compound.

Conclusions. The stages of scaling up the methodology for the synthesis of a potential active compound for transfer to clinical and preclinical trials are determined, the reasons for the emergence of risks that must be taken into account in the industrial synthesis of BAS, the development of quality control methods and the preparation of an appropriate “certificate of quality” for a new biologically active compound are considered

Keywords: active substance, scaling up of the synthesis method, risks, standardization, quality control methods

References

1. Bevz, N., Mishchenko, V. (2019). Development of a design research for determining the quality indicators of potential API. 1. newly synthesized substances for primary pharmacological screening. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 5 (21), 18–26. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.182279>

2. Pro derzhavne rehulivannia diialnosti u sferi transferu tekhnolohii (2006). Zakon Ukrainy No. 143-V. 14.09.2006. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/143-16>
3. McDonald, K., Ho, K. (2012). ICH Q11: development and manufacture of drug substances—chemical and biotechnological/biological entities. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 1 (3-4), 142–144. doi: <http://doi.org/10.5639/gabij.2012.0103-4.025>
4. Pro likarski zasoby (1996). Zakon Ukrainy No. 123/96-VR. 04.04.1996. Available at: <http://zakon.rada.gov.ua/laws/main/123/96-%D0%B2%D1%80>
5. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection (2007). Geneva: World Health Organization, 46.
6. DSTU ISO 9000:2015. Systemy upravlinnia yakistiu. Osnovni polozhennia ta slovnyk terminiv (ISO 9000:2015, IDT) (2016). Kyiv: Derzhspozhyvstandart Ukrainy, 45.
7. Levin, M. (2005). *Pharmaceutical Process Scale-Up. Drugs and the pharmaceutical sciences*. Marcel Dekker, Inc., 588.
8. Sobolieva, T. O. (2008). Upravlinnia formuvanniam ta realizatsiieiu innovatsiinoho potentsialu pidpriemstva (za materialamy farmatsevychnykh pidpriemstv Ukrainy). Kyiv, 20.
9. Raval, N., Tambe, V., Maheshwari, R., Deb, P. K., Tekade, R. K. (2018). Scale-Up Studies in Pharmaceutical Products Development. *Dosage Form Design Considerations*, 669–700. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-12-814423-7.00019-8>
10. Shanley, A. (2019). Scaling Up Right the First Time. *Pharmaceutical Technology Europe*, 31 (9), 10–14.
11. Plane, G. (2018). *Managing Process Scale-Up and Tech Transfer*. Available at: https://www.merckmillipore.com/GB/en/20151116_192332?IdOfReferringPage=20150727_145042&Pname=108
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
13. The European Pharmacopoeia (2018). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 6. Available at: <http://online6.edqm.eu/ep900/>
14. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://opac.kku.ac.th/catalog/BibItem.aspx?BibID=b00420302>
15. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/2012-Rev 1 (2014). Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions.
16. Liapunov, M., Bezuhla, O., Soloviov, O. et. al. (2012). Standartyzatsiia farmatsevychnoi produktsii. Kharkiv: Morion, 728.
17. Vetutneva, N. O., Ubohov, S. H., Pylypchuk, L. B., Fedorova, L. O., Todorova, V. I., Budnikova, T. M. et. al. (2014). Suchasnyi stan ta tendentsii rozvytku normatyvno-pravovoho rehulivannia u sferi zabezpechennia yakosti likarskykh zasobiv. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 3, 66–74.
18. Nor, A. M. Pilot plant scale up techniques contents: introduction on pilot plant and scale up. Available at: https://www.academia.edu/8939649/PILOT_PLANT_SCALE_UP_TECHNIQUES_CONTENTS_INTRODUCTION_ON_PILOT_PLANT_AND_SCALE_UP
19. Felton, L. A. (2011). *Pharmaceutical Process Scale-Up*, 3rd edition. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38 (4), 512–512. doi: <http://doi.org/10.3109/03639045.2011.633523>
20. Lehmann, H., LaVecchia, L. (2010). Scale-Up of Organic Reactions in a Pharmaceutical Kilo-Lab Using a Commercial Microwave Reactor. *Organic Process Research & Development*, 14 (3), 650–656. doi: <http://doi.org/10.1021/op900269y>
21. Tiberghien, A. C., von Bulow, C., Barry, C., Ge, H., Noti, C., Collet Leiris, F. et. al. (2018). Scale-up Synthesis of Tesirine. *Organic Process Research & Development*, 22 (9), 1241–1256. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.oprd.8b00205>
22. Gołofit, T., Maksimowski, P., Szwarz, P., Ceglowski, T., Jefimczyk, J. (2017). Scale-Up Synthesis of Hexabenzylhexaazaisowurtzitane, an Intermediate in CL-20 Synthesis. *Organic Process Research & Development*, 21 (7), 987–991. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00101>
23. Guidance for industry: Q8 (R2) pharmaceutical development (2009). US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation and Research: Silver Spring.
24. Nogueira, R., Queiroz, S. M., Silva, G. E. B., Rocha, W. F. C., Sarmanho, G. F., Almeida, R. R. R., Moreira, G. F. (2012). Determination of volatiles in pharmaceutical certified reference materials. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 23 (9), 1636–1646. doi: <http://doi.org/10.1590/s0103-50532012005000021>
25. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Q3A (R2) Impurities in new substances (2016). The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), 15.
26. ICH Harmonized Tripartite Guideline: Q3B (R2) Impurities in new drug products (2006). The international conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH), 14.
27. Ibrahim, M. M. (2015). Investigation on thermal stability and purity determination of two antihypertensive drugs, valsartan and losartan potassium. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 7 (3), 64–69.
28. Bezv, O. V., Ukrainets, I. V., Vashchenko, O. V., Georgiyants, V. A., Budianska, L. V. (2018). Obtaining of the pharmacopoeial reference sample of the mandelic acid isopropyl ester. *Visnik Farmacii*, 1 (93), 3–11. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.18.2196>
29. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Forty- first report (2007). WHO Technical Report Series, No. 943. Geneva: World Health Organization.
30. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Second updated edition. Good manufacturing practices and inspection. Geneva: World Health Organization, 46.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221701

SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF 3-(2-N-(ARYL,ACYL)AMINO-5-METHYL-1,3-THIAZOL-4-YL)-2H-CHROMEN-2-ONES

p. 50–55

Sergiy Vlasov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: sergiy.vlasov@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5568-8357>

Sergiy Kovalenko, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

E-mail: kovalenko.sergiy.m@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2222-8180>

Inna Orlenko, PhD, Associate Professor, Department of Organic Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: orlenkoinna@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4057-7635>

Iryna Zhuravel, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Clinical Biochemistry, Forensic Toxicology and Pharmacy, Kharkiv Medical Academy of Post-graduate Education, Amosova str., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176

E-mail: irina.tox@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6558-1916>

Konstantin Krolenko, PhD, Scientist II, Chemical department, Ryvu Therapeutics S.A., Henryka Leona Sternbacha 2, Kraków, Poland, 30-394

E-mail: krolenko.ky@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1363-200X>

Vitaliy Vlasov, PhD, Associate Professor, Department of Educational and Information Technologies, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: vsv@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1817-5007>

The aim of this work is to study methods of 3-(2-N-(aryl,acyl)amino-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)-2H-chromen-2-ones preparation and their antimicrobial activity.

Materials and methods. ¹H NMR spectra were recorded on Varian Mercury-200 (200 MHz), ¹³C NMR spectra were acquired on Bruker Avance 500 ¹H NMR (500 MHz) and ¹³C NMR (125 MHz) in DMSO-d₆ and CDCl₃. LC-MS analysis of compounds was performed on an Agilent 1100 HPLC instrument with chemical ionization at atmospheric pressure (APCI). The study of antimicrobial activity of compounds was performed by agar well diffusion method. The docking studies were performed using Autodock Vina.

Results and discussion. The interaction of 3-(2-bromopropanoyl)-2H-chromen-2-ones with N-substituted thioureas produced novel derivatives of 3-(2-N-(aryl,acyl)amino-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl)chromen-2-ones. The study of antimicrobial activity of the obtained compounds allowed to identify active samples against *E. coli* and *P. aeruginosa* strains. Among the tested compounds, 8-methoxy-3-{2-[(2-methoxyphenyl)amino]-5-methyl-1,3-thiazol-4-yl}-2H-chromen-2-one showed higher activity than the reference drug Streptomycin against *E. coli* strain. Some compounds showed high activity against *P. aeruginosa*. Docking studies of the synthesized compounds indicated that they can bind in the active site to bacterial tRNA (guanine37-N1)-methyltransferase.

Conclusions. Novel derivatives of 2H-chromen-2-ones with 2-N-(aryl,acyl)amino-5-methyl-1,3-thiazol moiety at the position 3 were obtained by the Hantzsch thiazole synthesis starting from 3-(2-bromopropanoyl)-2H-chromen-2-ones. Studies of antimicrobial activity allowed to identify new 2H-chromen-2-one derivatives as equipotent antimicrobial agents to the reference drug Streptomycin

or even more potent. The docking studies revealed that the synthesized compounds may be inhibitors of tRNA (guanine37-N1)-methyltransferase, which is a crucial enzyme for survival of different bacteria, e.g. *P. aeruginosa* during stress conditions

Keywords: coumarin, thiazole, antimicrobials, alkyl-group, synthesis

References

1. Singh, L. R., Avula, S. R., Raj, S., Srivastava, A., Palnati, G. R., Tripathi, C. K. M. et al. (2017). Coumarin–benzimidazole hybrids as a potent antimicrobial agent: synthesis and biological elevation. *The Journal of Antibiotics*, 70 (9), 954–961. doi: <http://doi.org/10.1038/ja.2017.70>
2. Fotso, G. W., Ngameni, B., Storr, T. E., Ngadjui, B. T., Mafu, S., Stephenson, G. R. (2020). Synthesis of Novel Stilbene–Coumarin Derivatives and Antifungal Screening of Monoterpenes Specialized Metabolites Against *Fusarium oxysporum*. *Antibiotics*, 9 (9), 537. doi: <http://doi.org/10.3390/antibiotics9090537>
3. Sanduja, M., Gupta, J., Singh, H., Pagare, P. P., Rana, A. (2020). Uracil-coumarin based hybrid molecules as potent anti-cancer and anti-bacterial agents. *Journal of Saudi Chemical Society*, 24 (2), 251–266. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jscs.2019.12.001>
4. Mahmoud, M. R., El-Shahawi, M. M., Abu El-Azm, F. S., Abdeen, M. (2017). Synthesis and Antimicrobial Activity of Polyfunctionally Substituted Heterocyclic Compounds Derived from 5-Cinnamoylamino-2-Cyanomethyl-1,3,4-Thiadiazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54 (4), 2352–2359. doi: <http://doi.org/10.1002/jhet.2824>
5. Reen, F. J., Gutiérrez-Barranquero, J. A., Parages, M. L., O’Gara, F. (2018). Coumarin: a novel player in microbial quorum sensing and biofilm formation inhibition. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 102 (5), 2063–2073. doi: <http://doi.org/10.1007/s00253-018-8787-x>
6. Yang, L., Li, S., Qin, X., Jiang, G., Chen, J., Li, B. et al. (2017). Exposure to Umbelliferone Reduces *Ralstonia solanacearum* Biofilm Formation, Transcription of Type III Secretion System Regulators and Effectors and Virulence on Tobacco. *Frontiers in Microbiology*, 8. doi: <http://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01234>
7. Zhang, S., Liu, N., Liang, W., Han, Q., Zhang, W., Li, C. (2016). Quorum sensing-disrupting coumarin suppressing virulence phenotypes in *Vibrio splendidus*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101 (8), 3371–3378. doi: <http://doi.org/10.1007/s00253-016-8009-3>
8. Ojima, Y., Nunogami, S., Taya, M. (2016). Antibiofilm effect of warfarin on biofilm formation of *Escherichia coli* promoted by antimicrobial treatment. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 7, 102–105. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jgar.2016.08.003>
9. Osman, H., Yusufzai, S. K., Khan, M. S., Abd Razik, B. M., Sulaiman, O., Mohamad, S. et al. (2018). New thiazolyl-coumarin hybrids: Design, synthesis, characterization, X-ray crystal structure, antibacterial and antiviral evaluation. *Journal of Molecular Structure*, 1166, 147–154. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2018.04.031>
10. Arshad, A., Osman, H., Bagley, M. C., Lam, C. K., Mohamad, S., Zahariluddin, A. S. M. (2011). Synthesis and antimicrobial properties of some new thiazolyl coumarin derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (9), 3788–3794. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.044>
11. Mohamed, H. M., El-Wahab, A. H. F. A., Ahmed, K. A., El-Agrody, A. M., Bedair, A. H., Eid, F. A., Khafagy, M. M. (2012).

Synthesis, Reactions and Antimicrobial Activities of 8-Ethoxycoumarin Derivatives. *Molecules*, 17 (1), 971–988. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules17010971>

12. Zhuravel, I., Kovalenko, S., Vlasov, S., Chernykh, V. (2005). Solution-phase Synthesis of a Combinatorial Library of 3-[4-(Coumarin-3-yl)-1,3-thiazol-2-ylcarbamoyl]propanoic acid Amides. *Molecules*, 10 (2), 444–456. doi: <http://doi.org/10.3390/10020444>

13. KhanYusufzai, S., Osman, H., Khan, M. S., Mohamad, S., Sulaiman, O., Parumasivam, T. et. al. (2017). Design, characterization, in vitro antibacterial, antitubercular evaluation and structure–activity relationships of new hydrazinyl thiazolyl coumarin derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 26 (6), 1139–1148. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-017-1820-2>

14. Hamdi, M., Talhi, O., Silva, A., Lechani, N., Kheddis-Boutemur, B., Laichi, Y., Bachari, K. (2018). Synthetic Approach Toward Heterocyclic Hybrids of [1,2,4]Triazololo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Synlett*, 29 (11), 1502–1504. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1591991>

15. Bag, S., Ghosh, S., Tulsan, R., Sood, A., Zhou, W., Schifone, C. et. al. (2013). Design, synthesis and biological activity of multifunctional α,β -unsaturated carbonyl scaffolds for Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23 (9), 2614–2618. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.103>

16. Banerjee, A., Santra, S. K., Mishra, A., Khatun, N., Patel, B. K. (2015). Copper(i)-promoted cycloalkylation–peroxidation of unactivated alkenes via sp³C–H functionalisation. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13 (5), 1307–1312. doi: <http://doi.org/10.1039/c4ob01962h>

17. Widman, O. (1918). Über eine neue Gruppe von Cyclopropan-Derivaten. I: Die Einwirkung von Phenyl-acylhalogeniden auf 3-Acidyl-cumarine bei Gegenwart von Natriumalkoholat. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 51 (1), 533–541. doi: <http://doi.org/10.1002/cber.19180510165>

18. Coyle, M. B. (2005). Manual of antimicrobial susceptibility testing. Washington, 29–39.

19. Bacteriological Control of Growth Media (2001). Information Letter of the Ukraine Ministry of Health No. 05.4.1/1670. Kyiv.

20. McFarland, J. (1907). The nephelometer: an instrument for estimating the number of bacteria in suspensions used for calculating the opsonic index and for vaccines. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 49 (14), 1176–1178. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.1907.25320140022001f>

21. Trott, O., Olson, A. J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. doi: <http://doi.org/10.1002/jcc.21334>

22. Zhong, W., Pasunooti, K. K., Balamkundu, S., Wong, Y. W., Nah, Q., Liu, C. F. et. al. (2019). Crystal structure of TrmD from *Pseudomonas aeruginosa* in complex with active-site inhibitor. doi: <http://doi.org/10.2210/pdb5zhm/pdb>

23. Lazareva, A. V., Tchegotar, I. V., Kryzhanovskaya, O. A., Tchegotar, V. I., Mayanskiy, N. A. (2015). *Pseudomonas aeruginosa*: Pathogenicity, Pathogenesis and Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 17 (3), 170–186.

24. Zhong, W., Pasunooti, K. K., Balamkundu, S., Wong, Y. H., Nah, Q., Gadi, V. et. al. (2019). Thienopyrimidinone Derivatives That Inhibit Bacterial tRNA (Guanine37-N1)-Methyl-

transferase (TrmD) by Restructuring the Active Site with a Tyrosine-Flipping Mechanism. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62 (17), 7788–7805. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b00582>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221721

DEVELOPMENT OF AN ADVANCED STRATEGY ON THE ASSAY METHOD TRANSFER

p. 56–67

Natalia Volovyk, PhD, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines”, Astromonichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

E-mail: nvolovyk_rs@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9660-8162>

Dmytro Leontiev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of Department, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines”, Astromonichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: leontiev@yahoo.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1129-8749>

Vasyl Petrus, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, 53, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61002, Engineer, Research and Implementation Laboratory, PJSC SIC «Borshcha hivskiy CPP», Myru str., 17, Kyiv, Ukraine, 03134

E-mail: petrus.vasyl@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9380-8927>

Oleksandr Gryzodub, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher, Department of State Pharmacopoeia of Ukraine, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines”, Astromonichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

E-mail: o.gryzodub@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6029-7825>

Yurii Pidpruzhnykov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Chief Researcher, LLC “Chemical company” Spoluka “, Murmanska str., 5, Kyiv, Ukraine, 02660

E-mail: gmpinsp@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6923-0806>

Aim. The paper intends to frame and pilot the optimised science-based principles of the assay transfer.

Materials and methods. The research was performed on desloratadine film-coated tablets, using an analytical balance Mettler Toledo XP 205DR and Class A volumetric glassware. Absorbance readings were measured on a UV-Vis spectrophotometer Lambda 25.

Results and discussion. The concept of method transfer that complements the conventional approach to validation with the lifecycle initiative and the metrological base of the State Pharmacopoeia of Ukraine was substantiated, following which the

transfer of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay was conducted. For the batch intended for the transfer, the budget of analytical and technological variability was balanced. The deviation of a single assay result from the grand mean was used as the criterion for accuracy in the transfer. The requirement for the one-sided confidence interval for assay result runs not to exceed the target uncertainty of the procedure was used as the criterion for precision. The control strategy requirements for variability sources and the analytical target profile requirements for precision and accuracy were met in the receiving unit.

Conclusion. The paper discusses the premise and advocates an alternative approach to the method transfer. Precision is proposed not to study during the transfer (in the short-term experiment) but assess from the stability data (in the long-term experiment). Compliance with the normal analytical practice (the maximum permissible variability attributed to analysts and analytical instruments) allows narrowing down the transfer design to the confirmation in the minimal experiment that the amplitude of variability sources lies within the predefined range

Keywords: analytical procedure transfer, lifecycle, acceptance criteria, measurement uncertainty, desloratadine tablets

References

1. Technology Transfer: ISPE Good Practice Guide 3rd Edition (2018). Tampa: International Society for Pharmaceutical Engineering.
2. Technical Report Series, No. 961 (2011). Transfer of technology in pharmaceutical manufacturing. Geneva: World Health Organization.
3. Martin, G., Barnettm K., Burgess, C. et. al. (2013). Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification. *Pharmacopeial Forum*, 39 (5). Available at: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>
4. Ermer, J., Limberger, M., Lis, K., Wätzig, H. (2013). The transfer of analytical procedures. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 85, 262–276. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.07.009>
5. Kaminski, L., Schepers, U., Wätzig, H. (2010). Analytical method transfer using equivalence tests with reasonable acceptance criteria and appropriate effort: Extension of the ISPE concept. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 53 (5), 1124–1129. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.04.034>
6. Validation of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2R1 Current Step 4 version: ICH Harmonised Tripartite Guideline (2005). The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
7. Nethercote, P., Borman, P., Bennett, T., Martin, G. (2010). QbD for Better Method Validation and Transfer. *Pharma Manufacturing*. Available at: www.pharmamanufacturing.com/articles/2010/060.html
8. Martin, G., Barnettm K., Burgess, C. et. al (2017). Proposed New USP General Chapter: The Analytical Procedure Lifecycle <1220>. *Pharmacopeial Forum*, 43 (1). Available at: <https://www.uspnf.com/notices/1220-analytical-procedure-lifecycle>
9. United States Pharmacopeia (2020). <1220> Analytical Procedure Lifecycle. *Pharmacopeial Forum*, 46 (5).
10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). 5.3.N.2. Validatsiia analitichnykh metodyk i vyprobovan. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 910–929.
11. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 (2018). 5.3.N.1. Statystychnyi analiz rezultativ khimichnoho eksperymentu. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 77–112.
12. Leontiev, D., Volovyk, N. (2016). Specificity of application of the uncertainty concept to the decision on compliance of medicines. *Arhiv za farmaciju*, 66, 207–208.
13. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Vol 1 (2015). Kharkiv: DP «Ukrayinskiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
14. Leontiev, D., Petrus, V., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2020). Validation of the Spectrophotometric Procedure For Desloratadine Assay in Tablets Applying The Uncertainty Concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 6, 74–87. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001527>
15. Leontiev, D., Petrus, V., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2020). A study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (27), 43–51. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.215287>
16. The United States Pharmacopeia (2020). USP General Notices and Requirements: 4.10.20. Acceptance Criteria. Available at: https://www.uspnf.com/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/usp-nf-notices/usp38_nf33_gn.pdf
17. European Pharmacopoeia (2019). General Notices. 1.4. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 1–11.
18. World Health Organization (2008). The international pharmacopoeia. Geneva: World Health Organization, Dept. of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies.
19. EURACHEM/CITAC (2015). Setting and Using Target Uncertainty in Chemical Measurement. Available at: http://www.citac.cc/STMU_2015_EN.pdf
20. Barnett, K., McGregor, P. et. al. (2017). Analytical Target Profile: Structure and Application Throughout the Analytical Lifecycle. *Pharmacopeial Forum*, 42 (5).
21. European Pharmacopoeia (2019). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>
22. The United States pharmacopeia 43. The National formulary 38 (2019). Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc.
23. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2015). Strasbourg: EDQM. Available at: https://www.edqm.eu/sites/default/files/technical_guide_for_the_elaboration_of_monographs_7th_edition_2015.pdf
24. Nijhuis, M. B., Van den Heuvel, E. R. (2007). Closed-Form Confidence Intervals on Measures of Precision for An Interlaboratory Study. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 17 (1), 123–142. doi: <http://doi.org/10.1080/10543400601001519>
25. Grizodub, A., Zvolinskaya, N., Leontev, D. et. al. (2004). Vosproizvodimost farmakopeyniyh spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v raznykh laboratoriyah. *Farmakom*, 2, 20–34.
26. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). 2.2.25N Absorbtsiina spektrofotometrii v ultrafioletovii ta vydymii oblastiakh. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 78–81.

27. Ermer, J., Arth, C., De Raeve, P., Dill, D., Friedel, H.-D., Höwer-Fritzen, H. et al. (2005). Precision from drug stability studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 38 (4), 653–663. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.02.009>

28. United States Pharmacopeia 40 (2017). <1224> Transfer of Analytical Procedures. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 1778–1780.

29. Petrus, V., Leontiev, D., Volovyk, N., Grizodub, O. (2019). A technological variation forecast in the industrial production of desloratadine tablets. *Farmakom*, 1 (2), 37–48.

30. Volovyk, N., Leontiev, D., Gryzodub, O. (2019). The approach of the State Pharmacopoeia of Ukraine to the homogeneity study of pharmacopoeial reference standards. 13th International symposium on pharmaceutical reference standards, U.S. Pharmacopeial Convention (USP) & EDQM, Council of Europe. Strasbourg. Available at: <https://www.edqm.eu/sites/default/files/posters-reference-substances-symposium-irss-march2019.pdf>

31. Görög, S. (2005). The sacred cow: the questionable role of assay methods in characterising the quality of bulk pharmaceuticals. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 36 (5), 931–937. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.06.025>

32. Elder, D. (2014). Are HPLC-UV Methods Fit for Purpose as True Arbiters of Quality for APIs? Available at: <https://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/163576-Are-HPLC-UV-Methods-Fit-for-Purpose-as-True-Arbiters-of-Quality-for-APIs/>

33. The United States Pharmacopeia (2020). <1210> Statistical tools for procedure validation.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222219

THEORETICAL AND APPLIED ASPECTS OF ADAPTIVE MANAGEMENT OF MANUFACTURING PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF UKRAINE

p. 68–73

Rita Sahaidak-Nikitiuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Economics of Enterprise, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: management@nuph.edu.ua

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

Karyna Holybtsova, Head of Department, Postgraduate Department, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: aspirantura@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6068-442X>

Nataliya Demchenko, PhD, Associate Professor, Department of Management and Administration, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: demchenata@ukr.net

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

Mariya Zarichkova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Special-

ists of National University of Pharmacy, Zakhysnykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001

E-mail: zarichkova@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7980-5669>

The aim of the article is to analyze the existing problems in the organization of adaptive management of industrial pharmaceutical enterprises in Ukraine.

Materials and methods. The methods used in the study include methods of theoretical generalization, analysis and synthesis, strategic analysis.

Results. It was found that today for the national economy of Ukraine the most effective is the adaptive management for all economic entities of all types of economic activity. It is noted that the management of changes and adaptation to them is of great importance in the adaptive management of manufacturing pharmaceutical enterprises. The role of resource provision in the development of industrial pharmaceutical enterprises is noted, since the development of an economic entity depends on the quality and quantity of resources. An algorithm for solving the problem of forming a resource support system for the development of industrial pharmaceutical enterprises is proposed. A scheme for the formation of a strategy for resource provision of industrial pharmaceutical enterprises is proposed. The article considers the forms of financial support for pharmaceutical sector enterprises that have specific features associated with the specifics of the industry and the demand for its products on the market. It is noted that, despite the listed problems, there is a real opportunity for pharmaceutical manufacturing enterprises to improve their financial position and get certain conditions for their development.

Conclusions. In terms of the problems of organizing adaptive management of industrial pharmaceutical enterprises in Ukraine and possible ways to solve them, one of the most influential factors in the organizational and financial recovery of the industry is the formation of competitive advantages of domestic business entities and an increase in the quality level of managerial decision-making on their development

Keywords: analysis, adaptive management, pharmaceutical manufacturing enterprise, organization, development, problem

References

1. Sieckmann, F., Ngoc, H. N., Helm, R., Kohl, H. (2018). Implementation of lean production systems in small and medium-sized pharmaceutical enterprises. *Procedia Manufacturing*, 21, 814–821. doi: <http://doi.org/10.1016/j.promfg.2018.02.188>

2. Anusha, K., Krishna, P. P., Praveen, K. V. (2014). Pharmaceutical product management. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (11), 112–114.

3. Demchenko, N. V. (2014). Stratehiia importozamishchennia u farmatsevychnii haluzi: osoblyvosti i perspektyvy realizatsii. *Visnyk Odeskoho natsionalnoho universytetu. Serii: Ekonomika*, 19 (2), 56–60.

4. Kotvitska, A. A., Kostiuk, V. H. (2016). Doslidzhennia suchasnykh pidkhodiv do formuvannia asortymentnoi polityky vitchyznianykh farmatsevychnykh pidprijemstv. *Sotsialna farmatsiia v okhoroni zdorovia*, 2, 37–43.

5. ISO 31000:2018 Risk management – Guidelines (2018). International Standard, 16.

6. IEC 31010:2019 Risk management – Risk assessment techniques (2019). International Standard, 264.

7. Nemchenko, A. S., Nazarkina, V. M., Panfilova, H. L. (2015). Orhanizatsiia ta ekonomika farmatsii. Ch. 1. Orhanizatsiia farmatsevychnoho zabezpechennia naseleennia. Kharkiv: Zoloti storinky, 360

8. Prasanth, S. P., Jagathy, R. V. P., Pramod, V. R. (2015). Total Productive Maintenance and Role of Interpretive Structural Modeling and Structural Equation Modeling in Analyzing Barriers in Its Implementation – A Literature Review. *International Journal of Scientific & Technology Research*, 4 (9), 302–315.

9. Raue, J. S., Wieland, A. (2015). The interplay of different types of governance in horizontal cooperations. *The International Journal of Logistics Management*, 26 (2), 401–423. doi: <http://doi.org/10.1108/ijlm-08-2012-0083>

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

11. Bellm, D. (2015). Operational Excellence in the Pharmaceutical Industry – An Architecture for Emerging Markets. St. Gallen.

12. Sundareshan, S. D. (2015). A Literature Review on Lean Implementations – A comprehensive summary. *International Journal of Engineering Research and Applications*, 1 (5), 73–81

13. Nedelko, Z., Potocan, V., & Dabić, M. (2015). Current and future use of management tools. *E+M Ekonomie a Management*, 18, 28–45. doi: <http://doi.org/10.15240/tul/001/2015-1-003>

14. Kwilinski, A. (2018). Mechanism of formation of industrial enterprise development strategy in the information economy. *Virtual Economics*, 1 (1), 7–25. doi: [http://doi.org/10.34021/ve.2018.01.01\(1\)](http://doi.org/10.34021/ve.2018.01.01(1))

15. Kwilinski, A. (2018). Mechanism of modernization of industrial sphere of industrial enterprise in accordance with requirements of the information economy. *Marketing and Management of Innovations*, 4, 116–128. doi: <http://doi.org/10.21272/mmi.2018.4-11>

16. Payonk, K., Lyashenko, V., Kvilinskyi, O. (2015). Operation of a business entity in the context of globalization. *Economic Herald of the Donbas*, 4 (42), 18–23.

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

18. Farhshatova, O., Zaharov, S., Vereskun, M., Kolosok, V. (2019). Formation of Competitive Advantages of the Enterprise Based on Adaptive Management. *Marketing and Management of Innovations*, 1, 244–256. doi: <http://doi.org/10.21272/mmi.2019.1-21>

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

20. Martynenko, V. P. (2006). *Stratehiia zhyttiezdatnosti pidpriemstv promyslovosti*. Kyiv: Tsentri navchalnoi literatury, 328.

21. Ostashko, T. O. (Ed.) *Strukturni zminy u svitovii torhivli yak chynnyk rozvytku vnutrishnoho rynku Ukrainy*. Kyiv, 350.

22. Kubareva, V. (2020). Otsinka farmatsevychnoi haluzi Ukrainy u konteksti investytsiinoi pryvablyvosti yii kompanii. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/32612758.pdf>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222511

PHYTOCHEMICAL PROFILE AND PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF THE DRY EXTRACT FROM ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI LEAVES MODIFIED WITH PHENYLALANINE

p. 74–84

Natalia Chaika, Postgraduate Student, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: pro-aqua_kharkov@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2759-5350>

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: oled.koshovyi@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

Raal Ain, PhD, Professor, Director, Institute of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

E-mail: ain.raal@ut.ee

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8731-7366>

Igor Kireyev, MD, Professor, Director, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ivkireev1026@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5413-9273>

Anna Zupanets, Postgraduate Student, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: azupanets@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4583-3367>

Vira Odyntsova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, The Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: odyntsova1505@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7883-8917>

*Diseases of the urinary tract and kidneys occupy a leading place in the structure of diseases all over the world. *Arctostaphylos uva-ursi* leaves are one of the most widely used types of medicinal plant materials (MPM) with diuretic and uroantiseptic action. However, a decoction from the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* has certain disadvantages: the duration of the manufacturing process of the dosage form, the lack of standardization before use, the inaccuracy of dosage and the short storage time of the dosage form, which leads to a low complementarity of this remedy, therefore, the development of standardized extracts from this raw material is relevant.*

The aim. The aim of the research was a phytochemical study of a phenylalanine-modified dry extract from the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi* to establish the possibility of creating a new diuretic drug.

Materials and methods. The object of the study was dry extract from the leaves of *Arctostaphylos uva-ursi*, modified with phenylalanine. Phytochemical studies of phenolic compounds and saponins were carried out by HPLC and spectrophotometry. Determination of diuretic activity was carried out according to the method of E. B. Berkhina on outbred rats. Determination of the anti-inflammatory activity of the obtained extracts was carried out by the method of carrageenan edema in white rats. The study of the antibacterial activity of the extracts was carried out by the method of diffusion into agar.

Results. In the extracts obtained by HPLC, phenol glycoside (arbutin), 2 phenol carboxylic acids (gallic and ellagic), 6 flavonoids, 8 saponins were identified and their quantitative content was determined. Among flavonoids, hyperoside and catechin were dominant; among saponins, ursolic acid, uvaol, and lupeol were dominant. In the obtained extracts, the content of the main groups of phenolic compounds was determined by spectrophotometry.

Dry extract of *Arctostaphylos uva-ursi*, modified with phenylalanine, showed pronounced diuretic, anti-inflammatory and antimicrobial (in relation to *St. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* and *C. albicans*) activity.

Conclusions. The chemical composition, diuretic, antimicrobial and anti-inflammatory activity of dry extract from *Arctostaphylos uva-ursi* leaves modified with phenylalanine were determined. The obtained dry extract is noted for better solubility, bioavailability and pharmacodynamics, therefore it is a promising substance for creating new drugs in various dosage forms

Keywords: *Arctostaphylos uva-ursi*, leaves, extract, modification, phenolic compounds, saponins, pharmacological activity

References

- Kotvitska, A. A., Kubarieva, I. V., Lekhmak, I. B., Havrysh, N. B., Zhirona, I. V. (2019). The international experience study of organization of medical and pharmaceutical care to the population in emergency situations. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 9 (3), 7–12.
- Iermolenko, T., Zupanets, I., Sakharova, T. (2013). Pharmacological study of new urolitholytic drug Flarosukcin in experimental immature rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 21 (2), 258–263.
- Plekhanov, A., Dambaev, A. (2016). Urinary tract infections: epidemiology, etiology, pathogenesis, risk factors, diagnosis (review). *Acta Biomedica Scientifica*, 1 (1), 70–74. doi: <http://doi.org/10.12737/21490>
- Mashkovskii, M. D. (2010). *Lekarstvennye sredstva*. Moscow: OOO «Izd-vo Novaia Volna», 1216.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
- Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., Codina, C. (2001). A single extraction step in the quantitative analysis of arbutin in bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaves by high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*, 12 (5), 336–339. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.602>
- Radulović, N., Blagojević, P., Palić, R. (2010). Comparative Study of the Leaf Volatiles of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. and *Vaccinium vitis-idaea* L. (Ericaceae). *Molecules*, 15 (9), 6168–6185. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules15096168>
- Linderborg, K., Laaksonen, O., Kallio, H., Yang, B. (2011). Flavonoids, sugars and fruit acids of alpine bearberry (*Arctostaphylos alpina*) from Finnish Lapland. *Food Research International*, 44 (7), 2027–2033. doi: <http://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.036>
- Amarowicz, R., Pegg, R. B., Kosińska, A. (2009). SE-HPLC separation of myosin complex with tannins from bearberries (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Sprengel) leaves – a short report. *Czech Journal of Food Sciences*, 27 (5), 386–391. doi: <http://doi.org/10.17221/234/2008-cjfs>
- Amarowicz, R., Pegg, R. B. (2013). Inhibition of proliferation of human carcinoma cell lines by phenolic compounds from a bearberry-leaf crude extract and its fractions. *Journal of Functional Foods*, 5 (2), 660–667. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jff.2013.01.009>
- Dmytriievskaya, I. D., Danylov, S. A., Dmytriievskiy, D. I. (2011). Dotsilnist stvorennia ta rozrobka tekhnolohii novoi likarskoi formy roslynnykh preparativ – sukha nastoika. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytsyny*, 6 (2), 4–8.
- Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
- Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, Iu. N., Barbarich, A. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy*. Kyiv: Naukova dumka, 548.
- Myha, M., Koshovyi, O., Gamulya, O., Ilina, T., Borodina, N., Vlasova, I. (2020). Phytochemical study of *Salvia grandiflora* and *Salvia officinalis* leaves for establishing prospects for use in medical and pharmaceutical practice. *Science-Rise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 23–28. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299>
- Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., Koshovyi, O. (2020). Phytochemical Profile and Pharmacological Activities of Water and Hydroethanolic Dry Extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. *Herb. Plants*, 9 (6), 751. doi: <http://doi.org/10.3390/plants9060751>
- Ilina, T., Kashpur, N., Granica, S., Bazylo, A., Shinkovenko, I., Kovalyova, A. et al. (2019). Phytochemical Profiles and In Vitro Immunomodulatory Activity of Ethanolic Extracts from *Galium aparine* L. *Plants*, 8 (12), 541. doi: <http://doi.org/10.3390/plants8120541>
- Gontova, T., Ilyinska, N., Golembiovskaya, O. (2016). A study of the component composition of phenolic compounds obtained from *Dahlia* varieties Ken's Flame herb. *Der Pharma Chemica*, 8 (18), 455–459.
- Koshovyi, O. N., Vovk, G. V., Akhmedov, E. Yu., Komissarenko, A. N. (2015). The study of the chemical composition and pharmacological activity of *Salvia officinalis* leaves extracts getting by complex processing. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 15 (1), 30–34.
- Shinkovenko, I. L., Kashpur, N. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Koshovyi, O. M. et al. (2018). The immunomodulatory activity of the extracts and complexes of biologically active compounds of *Galium verum* L. herb. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (1), 25–29.
- Mykhailenko, O., Gudžinskas, Z., Kovalyov, V., Desenko, V., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Georgiyants, V. (2020). Effect of ecological factors on the accumulation of phenolic compounds in *Iris* species from Latvia, Lithuania and Ukraine. *Phytochemical Analysis*, 31 (5), 545–563. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.2918>
- Zdoryk, O. A., Khokhlova, K. O., Georgiyants, V., Vyshnevskaya, L. I. (2014). Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbals. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 18 (3), 248–252.

22. Berkhin, E. B. (1977). Metody izucheniia deistviia novykh khimicheskikh soedinenii na funktsiiu pochek. Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal, 11 (5), 3–11.

23. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). Doklinichni doslidzhenia likarskykh zasobiv. Kyiv, 528.

24. Beaux, D., Fleurentin1, J., Mortier F. (1998). Effect of Extracts of Orthosiphon stamineus Benth, Hieracium pilosella L., Sambucus nigra L. and Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. In Rats. Phytotherapy research, 12 (7), 498–501. doi: [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1573\(199811\)12:7<498::aid-ptr343>3.0.co;2-2](http://doi.org/10.1002/(sici)1099-1573(199811)12:7<498::aid-ptr343>3.0.co;2-2)

25. Koshevoy, N., Zabolotny, A., Koshevaya, I., Kostenko, E. M., Rozhnova, T. (2019). Research of moisture-meter device for bulk and liquid materials. 2019 XXIX International Scientific Symposium “Metrology and Metrology Assurance” (MMA). doi: <http://doi.org/10.1109/mma.2019.8935983>

26. Kurkin, V. A., Riazanova, T. K., Platonov, I. A., Pavlova, L. V. (2015). Quantitative determination of arbutin in the leaves of arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. Chemistry of plant raw material, 1, 95–100.

27. Migas, P., Krauze-Baranowska, M. (2015). The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics. Phytochemistry Letters, 13, 35–40. doi: <http://doi.org/10.1016/j.phytol.2015.05.015>

28. Zagayko, A. L., Kolisnyk, T. Y., Chumak, O. I., Ruban, O. A., Koshovyi, O. M. (2018). Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of Vaccinium myrtillus leaves powder extract in a hamster model. Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, 29 (6), 697–703. doi: <http://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>

29. Kutsik, R. V., Zuzuk, B. M., Nedostup, A. T., Petsko, T. (2003). Toloknianska obyknovennaia Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. (Analiticheskii obzor). Provizor, 18, 27–31.

30. Dykes, G. A., Amarowicz, R., Pegg, R. B. (2003). Enhancement of nisin antibacterial activity by a bearberry (Arctostaphylos uva-ursi) leaf extract. Food Microbiology, 20 (2), 211–216. doi: [http://doi.org/10.1016/s0740-0020\(02\)00107-7](http://doi.org/10.1016/s0740-0020(02)00107-7)

31. Jahodár, L., Grygarová, V., Budésinský, M. (1988). Triterpenoids of Arctostaphylos uva-ursi roots. Pharmazie, 43 (6), 442–443.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222252

METHODS OF ASSESSMENT OF QUALITY OF PARTNERSHIP RELATIONS BETWEEN PHARMACEUTICAL MARKET ENTITIES IN THE MEDICINE PROMOTION SYSTEM ON THE BASIS OF MULTICRITERIAL CHOICE

p. 85–92

Anzhela Olkhovska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Professor, Vice-Rector for Scientific and Pedagogical Work, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: a.olkhovskaya@nuph.edu.ua

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0237-5741>

Volodymyr Malyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Man-

agement and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: malyi.vladimir@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6028-1890>

Maryna Nessonova, PhD, Associate Professor, Department of Educational and Information Technologies, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: saddymn@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7729-317X>

Anna Chehrynets, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Management and Marketing, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: krutskih_ann@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1240-4489>

The aim. Development of a conceptual model for the formation of strategic partnerships between the subjects of the pharmaceutical market and the effectiveness of their management; development and testing of methods for assessing the quality of partnerships between pharmaceutical market participants in the system of promotion of medicines based on multi-criteria selection.

Materials and methods. Methods of content analysis, logical analysis, grouping, generalization, marketing research, statistical analysis, graphical method and “classification tree” (CART) method were used to implement the outlined research tasks.

Research results. The conceptual model of formation of strategic partnership relations (PR) and efficiency of their management between subjects of the pharmaceutical market (SPM) in system of advancement of medicines (drugs) in the pharmaceutical market is developed, the implementation of which will facilitate the integration of efforts to provide quality pharmaceutical care to the population of Ukraine. According to the expert survey, the importance of the criteria for evaluating SPM partnerships is determined: the duration of the relationship, the depth of the partnership, the possibility of duplication, the reliability and dynamics of the partnership, the effectiveness of the partnership. A method for assessing the quality of SP between SPM in the system of drug promotion based on multicriteria selection using the method of “decision tree”, which was tested in the practice of the studied pharmaceutical company (PC) in promoting the pharmaceutical enzyme complex to restore spine and joint function. PR quality assessment between SPM in the pharmaceutical product promotion system according to the developed algorithm is done by sequential comparison of predictors-criteria with the threshold values of their scores, according to which the descent along certain tree branches is reached until a terminal node corresponding to a certain the value (high, medium or low) of the level of quality of the relationship with the partner in the promotion of goods. The overall accuracy of the constructed algorithm is 80.2%. Combinations of values of evaluation of partnership criteria which provide high, average and low level of quality of PR are defined.

Conclusions. The obtained results allowed to determine the group of the most optimal partners of the studied PC, which provide effective promotion of the pharmaceutical product on the basis of a high level of PR quality. The developed methodology for assessing the quality of PR between SPM in the system of pharmaceutical promotion based on multi-criteria selection will be useful for SPM who seek to develop and maintain long-term relationships with partners for consolidated cooperation by op-

timizing marketing activities. The results obtained are of practical importance and can be useful for SPM in order to form an effective and lasting partnership in the field of drug promotion, which will help improve the quality of pharmaceutical care and the availability of drugs for the population

Keywords: *partnerships, pharmaceutical market players, promotion, medicines, “decision tree” model*

References

1. Kuzmin, O. E. (2010). Trust as economic category. *Bulletin of NLTU of Ukraine*, 20.2, 100–104.
2. Mandibura, V. O. (2010). Restoration of trust of final consumption as a component of social responsibility of business. *Theoretical and applied issues of economics*, 21, 55–68.
3. Matviishin, E. G., Matviishin, I. L. (2010). Assessment of factors of trust development as a basis for socio-economic growth in the regions of Ukraine. *Public administration: theory and practice*, 3-4, 230–235.
4. Knyazyk, Y. M. (2010). The relationship of the subjects of marketing partnerships. *Bulletin of Lviv Polytechnic National University*, 690, 321–326.
5. Us, M. I. (2011). Modern directions of partnership formation. *Business Inform*, 8, 181–183.
6. Pidgurska, I. (2010). Features of the formation of international partnerships in the modern world economy. *Galician Economic Bulletin*, 1 (26), 5–11.
7. Piven, E. P., Tkachenko, K. E., Tkachenko, I. V. (2015). Assessment of the level of awareness of specialists of pharmaceutical companies about the basic principles of relationship marketing. Management and marketing in the modern economy, science, education, practice. Kharkiv: NUPh, 218–221.
8. Kotvitska, A. A., Bardakova, L. V. (2016). Research of the system of the state regulation of pharmaceutical legal relationship in the sphere of circulation of medicine. *The scientific heritage*, 6 (6), 140–143.
9. Posylkina, O. V., Gorbunova, O. Y. (2009). The urgency of establishing a system of partnerships in the logistics chain of a pharmaceutical company. *Bulletin of the Donetsk Institute of Road Transport*, 1, 242–245.
10. Posylkina, O. V., Gorbunova, O. Y. (2010). Diagnosis of the potential for the development of partnerships in the logistics pharmaceutical chain. Kharkiv: NUPh, 27.
11. Olkhovska, A. B., Malyi, V. V. (2019). Formation of partnership relations between subjects of the pharmaceutical market in promotion of medicines in Ukraine and foreign countries. *Social Pharmacy in Health Care*, 5 (1), 31–40. doi: <http://doi.org/10.24959/sphhcj.19.146>
12. Qabbaah, H., Sammour, G., Vanhoof, K. (2015). Decision Tree Analysis To Improve E-Mail Marketing Campaigns. *Information Theories and Applications*, 26 (1), 3–36.
13. Hendalianpour, A., Razmi, J., Rameshi Sarvestani, A. (2016). Applying decision tree models to SMEs: A statistics-based model for customer relationship management. *Management Science Letters*, 6, 509–520. doi: <http://doi.org/10.5267/j.msl.2016.5.002>
14. Olkhovska, A. B. (2019). Theoretical and scientific-applied principles of improving marketing communications in the system of promotion of drugs in Ukraine. Kharkiv, 44.

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.211931

ОГЛЯД РІЗНИХ ТИПІВ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ГАСТРОРЕНЦІЙНИХ ЛІКІВ (с. 4–13)

Sanjib Bahadur, Manisha Sahu, Pragya Baghel, Kamesh Yadu, Tripti Naurange

Гастроретенційна система доставки ліків є одним із підходів до досягнення контрольованої доставки ліків. Система гастроретенційного введення ліків - це спосіб продовжити час перебування активного фармацевтичного інгредієнта в шлунково-кишковому тракту. Він також застосовується для націлювання препарату на дію у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту для створення місцевого та системного ефекту. Контрольована доставка ліків створює вікно всмоктування, яке вивільняє ліки протягом більш тривалого часу, перш ніж дійти до місця всмоктування. Гастроретенційні системи доставки ліків набули широкого розповсюдження в пероральному розподілі ліків в області пізнього періоду. Він включає всі підходи, які зберігають лікарську форму в шлунку протягом тривалого часу. Це також забезпечує тривале вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, який, у свою чергу, долає багато обмежень традиційних систем доставки ліків. Він розпочав колосальний прогрес у галузі гастро-ретенції для досягнення контрольованого вивільнення ліків.

Мета дослідження. Основна мета цієї роботи - подовжити дію гастроретенційної лікарської форми у шлунку та підвищити концентрацію ліків у шлунку.

Матеріали та методи. Для підготовки цього рукопису здійснювали пошук різних ключових слів у різних пошукових системах, таких як Google, Yahoo, Bing, тощо. Доступна загальнодоступна інформація була зібрана та класифікована відповідно до системи доставки. Цей огляд має на меті надати повну інформацію про різні системи доставки, пов'язані з гастроретенційними системами доставки ліків (GRDDS). Він також застосовується для націлювання препарату на вивільнення у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту для створення місцевого та системного ефекту.

Результат. Ознайомившись з різними літературними даними, можна сказати, що GRDDS може покращити місцеву біодоступність та терапевтичну ефективність та можливе зменшення частоти прийому ліків. Ця стаття зосереджена на різних фізіологічних спостереженнях та доступних підходах до формулювання для розробки системи гастроретенційної доставки ліків.

Висновки. У цій статті розглядаються різні типи GRDDS та їх підходи. Гастроретенційні системи доставки ліків покращують всмоктування ліків. Тривалий час утримання у шлунку терапевтичної концентрації забезпечує кілька переваг, таких як поліпшення всмоктування, біодоступності та посилення терапевтичної дії препарату.

Ключові слова: спороження шлунка, гастроретенційна система доставки ліків (GRDS), плаваюча система доставки ліків, біомукоадгезивна система.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.216474

ВИВЧЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ARNICA FOLIOSA NUTT. МЕТОДОМ ГХ/МС (с. 14–18)

Л. І. Будняк, Л. В. Слободянюк, С. М. Марчишин, О. Л. Демидяк

Лікарські рослини стали важливим джерелом для профілактики та лікування різних захворювань. Рід *Arnica L.* – рід родини айстрових, багато видів якого використовують у традиційній медицині. *Arnica chamissonis* Less. та *Arnica foliosa* Nutt., що належать до рослин роду *Arnica L.*, добре культивуються. У літературі недостатньо інформації про біологічно активні речовини *Arnica foliosa* Nutt. Указано про наявність у листках та суцвіттях сесквітерпенових лактонів. Квітки містять полісахариди, моносахариди, переважно D-глюкозу та D-ксилозу, а також фенольні сполуки (кверцетин, лютеолін, кемпферол) та ефірні олії.

Мета. Метою нашого дослідження була ідентифікація та визначення кількісного вмісту жирних кислот методом газової хромато-мас-спектрометрії (ГХ/МС) у траві *Arnica foliosa* Nutt.

Матеріали і методи. Визначення жирнокислотного складу *Arnica foliosa* Nutt. проводили на газовому хроматографом Agilent 6890N із мас-детектором 5973 inert (Agilent Technologies, США).

Результати. Аналіз трави *Arnica foliosa* Nutt. показав наявність насичених (1,61 мг/г; 48,79 % від загальної кількості усіх кислот) та ненасичених (1,69 мг/г; 51,21 % від загальної кількості усіх кислот) жирних кислот. Основними компонентами *Arnica foliosa* Nutt. були пальмітинова (1,02 мг/г; 30,91 % від загальної кількості усіх кислот), ліноленова (0,96 мг/г; 29,09 % від загальної кількості усіх кислот) та ліолева (0,67 мг/г; 20,30 % від загальної кількості усіх кислот) кислоти. Ця сировина може бути джерелом незамінних жирних кислот, таких як омега-3 (ліноленова кислота) та омега-6 (ліолева кислота).

Висновки. У результаті дослідження, в сировині *Arnica foliosa* Nutt., встановлено наявність жирних кислот. Домінуючими жирними кислотами у досліджуваній сировині були пальмітинова, ліноленова та ліолева кислоти, вміст яких становив 30,91 % (1,02 мг/г), 29,09 % (0,96 мг/г) та 20,30 % (0,67 мг/г) від загальної кількості усіх кислот, відповідно. Результат дослідження показує, що трава *Arnica foliosa* Nutt. може бути джерелом жирних кислот, тому перспективним є використання цієї рослинної сировини для одержання нових лікарських засобів у майбутньому.

Ключові слова: *Arnica foliosa* Nutt., трава, жирні кислоти, ГХ/МС, ліноленова кислота, ліолева кислота.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221043

ОЦІНКА СТАНУ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ЛІМФОГРАНУЛЕМАТОЗУ ПО РІЗНИХ РЕГІОНАХ УКРАЇНИ ЯК ВАЖЛИВА СКЛАДОВА У РОЗРОБЦІ НАПРЯМКІВ УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИХ ХВОРИХ (с. 19–25)

Г. Л. Панфілова, М. Р. Матушак, Л. В. Костишин, О. Я. Скринчук, Zygo Dominik, О. В. Цурикова

Мета: провести епідеміологічні дослідження захворюваності та смертності населенні від лімфогранулематозу по регіонах країни у динаміці років та визначити області, які потребують особливої уваги стосовно раннього виявлення цієї патології та ефективного фармацевтичного забезпечення хворих.

Матеріали і методи. Об'єктом досліджень стали офіційні дані Національного канцер-реєстру за 2012-2019 рр.. У дослідженнях використовувалися як загальнотеоретичні (історичний, аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, гіпотетико-дедуктивний), так й прикладні (математико-статистичні, епідеміологічні) методи досліджень.

Результати дослідження. Встановлено, що середні показники захворюваності та смертності населення від лімфогранулематозу в Україні перевищують аналогічні світові (захворюваність/смертність – 2,3/0,4 у чоловіків та 1,9/0,3 у жінок на 100 тис. населення) дані. Так, розраховані показники захворюваності дорівнювали 2,5, а смертність – 0,7 на 100 тис. населення. Доведено, що показники захворюваності та смертності по регіонах коливалися у значному діапазоні значень, а саме захворюваність – від 1,8 (Закарпатська область) до 3,0 (м. Київ), а смертність – від 0,4 (Черкаська область) до 0,9 (Івано-Франківська, Запорізька, Чернівецька області) на 100 тис. населення. За результатами групування більшість регіонів країни (14 областей та м. Київ) були віднесені до групи вкрай несприятливого (група D) розвитку епідеміологічної ситуації по лімфогранулематозу. Івано-Франківська область була віднесена до групи несприятливого (група C) розвитку зазначеного процесу. До складу групи сприятливого (група A) стану розвитку епідеміологічної ситуації було віднесено чотири (Закарпатська, Вінницька, Житомирська та Херсонська) області. В групу відносно сприятливого (група B) – три області. Це Волинська, Чернігівська та Черкаська області.

Висновки. Наявність вкрай несприятливої (14 областей та м. Київ) та несприятливої (Івано-Франківська область) онкоепідеміологічної ситуації обумовлює необхідність розробки та впровадження регіональних програм з раннього виявленні лімфогранулематозу та забезпечення цих хворих доступними та ефективними протипухлинними препаратами у відповідності до існуючого ресурсного забезпечення на рівні областей та місцевих громад.

Ключові слова: епідеміологія лімфогранулематозу, епідеміологія хвороби Ходжкіна, захворюваність, лімфоми, лімфома Ходжкіна лімфогранулематоз, онкогематологія, онкоепідеміологія, смертність, хвороба Ходжкіна.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221078

ДОСЛІДЖЕННЯ КАРБОНОВИХ КИСЛОТ КВІТОК ТА ЛИСТЯ ВЕРОНІКИ ДІБРОВНОЇ І ВЕРОНІКИ ШИРОКОЛИСТОЇ (с. 26–34)

А. М. Ковальова, Т. В. Ільїна, А. Рааль, А. П. Осъмачко, О. В. Горяча, Я. В. Рожковський

Мета. Рід Вероніка (*Veronica L.*) родини Подорожникові (*Plantaginaceae Juss.*) у флорі України представлено 64 видами; на території Харківської області поширені вероніка дібровна (*Veronica chamaedrys L.*) і вероніка широколиста (*Veronica teucrium L.*). Рослини використовуються у народній медицині як відхаркувальні, протизапальні, потогінні, протиалергійні, жовчогінні, спазмолітичні, протисудомні, діуретичні, седативні, ранозагоювальні та антибактеріальні засоби. Метою даної роботи стало дослідження карбонових кислот квіток та листя вероніки дібрової і квіток та листя вероніки широколистої.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження стали квітки та листя вероніки дібрової (*Veronica chamaedrys L.*) і вероніки широколистої (*Veronica teucrium L.*), заготовлені у фазу цвітіння в 2018 р. у Харківській області, Україна. Дослідження карбонових кислот проведено методом хромато-мас-спектрометрії на хроматографі 6890N MSD/DS Agilent Technologies з мас-спектрометричним детектором 5973N. Ідентифікацію метилових естерів кислот проводили з використанням даних бібліотеки мас-спектрів NIST 05 і Willey 2007 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS і NIST; також порівнювали час утримування з часом утримування стандартних сполук.

Результати. У квітках та листі вероніки широколистої ідентифіковано по 35 карбонових кислот, загальний вміст яких складає 5.55 % і 2.93 %, відповідно. У квітках та листі вероніки дібрової ідентифіковано 31 та 32 карбонові кислоти, загальний вміст їх становить 5.39 % і 7.45 %, відповідно.

Висновки. Встановлено, що квітки і листя вероніки дібрової характеризуються більшим вмістом карбонових кислот порівняно з квітками і листям вероніки широколистої. Як таксономічні хемомаркери квіток та листя можуть бути використані: для вероніки дібрової – α -фуранова кислота; для вероніки широколистої – вератрова, 4-гідроксибензилоцтова та бузкова кислоти. Отримані результати є підґрунтям для подальших хемотаксономічних досліджень.

Ключові слова: *Veronica chamaedrys L.*, *Veronica teucrium L.*, карбонові кислоти, хромато-мас-спектрометрія.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221661

ВИЗНАЧЕННЯ ВУГЛЕВОДІВ У ТРАВІ *AGRIMONIA EUPATORIA L.* (с. 35–40)

Н. М. Гузьо, А. Р. Грицик, Л. В. Слободянюк

Останніми роками методи лікування з використанням лікарських рослин та біологічно активних речовин на їх основі стають все більш поширеними. Сьогодні пошук рослин з довгою історією використання та незначними побічними ефектами цікавить наше суспільство. Найбільш перспективним для використання в медичній практиці є поширена по всій території України рослина – парило звичайне (*Agrimonia eupatoria L.*). У літературі недостатньо інформації про біологічно активні речовини *Agrimonia eupatoria L.* Вказано на наявність дубильних речовин, які представлені двома групами: конденсованими та гідролізованими дубильними речовинами. Досліджено, що парила звичайного трава містить 1,2–1,6 % флавоноїдів, які належать до різних підгруп. Таким чином, із групи флавонів виділені апігенін, лютеолін, лютеолін-7-глікозид. *Agrimonia eupatoria L.* як недостатньо вивчена рослинна сировина є перспективним об'єктом дослідження, включаючи дослідження вуглеводного складу.

Мета. Метою нашого дослідження було визначення вмісту вуглеводів у надземних частинах *Agrimonia eupatoria L.*, зібраних із природного середовища існування.

Матеріали і методи. Визначення вуглеводів *Agrimonia eupatoria L.* проводили на газовому хроматографі Agilent 6890N із мас-детектором 5973 inert (Agilent Technologies, США). Кількісний вміст водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин визначали гравіметричним методом.

Результати. У дослідженій траві *Agrimonia eupatoria L.* було виявлено три вільних вуглеводи, а саме: D-глюкозу, D-галактозу та D-фруктозу, вміст яких становив 15,02 мг/г, 0,28 мг/г та 12,90 мг/г, відповідно. Після кислотного гідролізу та дериватизації ацетилованими альдононітрилами у парилі звичайному було виявлено 8 сполук. Основними компонентами *Agrimonia eupatoria L.* були D-глюкоза, D-галактоза та D-ксилоза. Вміст водорозчинних полісахаридів та пектинових речовин у траві парила звичайного становив відповідно 2,90 % та 8,54 % від загальної сухої маси.

Висновки. Одержані результати ГХ/МС свідчать про наявність у *Agrimonia eupatoria L.* певних вуглеводів як у вільній, так і у зв'язаній формі, які мають важливу фармакологічну активність, що відповідає знанням про терапевтичну дію даної аналізованої рослини. Ми встановили, що в траві *Agrimonia eupatoria L.* переважаючою моносахаридною сполукою була D-глюкоза: 23,88 мг/г, серед моносахаридів після кислотного гідролізу, та 15,02 мг/г серед вільних моносахаридів. Отримані нами результати дозволяють припустити, що вуглеводи з досліджуваної сировини можуть бути використані для фармацевтичної промисловості, для створення ліків, та можуть бути використані для розробки нутрицевтиків.

Ключові слова: *Agrimonia eupatoria L.*, вуглеводи, ГХ/МС, водорозчинні полісахариди, пектинові речовини, гравіметричний метод.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221940

ФОРМУВАННЯ ДИЗАЙНУ ДОСЛІДЖЕНЬ ЩОДО ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЯКОСТІ ПОТЕНЦІЙНИХ АФІ, 2. РИЗИКИ ЯКОСТІ, ЯКІ ВИНИКАЮТЬ У ПРОЦЕСІ МАСШТАБУВАННЯ МЕТОДИКИ СИНТЕЗУ (с. 41–49)

Н. Ю. Бевз, В. А. Міщенко, В. М. Хоменко, В. А. Георгіянц

У рамках чинного фармацевтичного законодавства, що є максимально гармонізоване з ЄС та США для забезпечення імпорту/експорту якісних лікарських засобів (в рамках ІСН та позицій світового фармацевтичного сектора) трансфер технології отримання активного фармацевтичного інгредієнту потребує врахування багатьох факторів. Особу увагу слід приділяти знаходженню та уникненню ризиків, що можуть виникнути при перенесенні методики синтезу сполуки на промислову площадку. Масштабування методики синтезу супроводжується ризиками, що можуть впливати на якість кінцевого продукту, його безпеку та ефективність.

Мета. Метою роботи – є узагальнення відомостей щодо появи ризиків, що можуть виникати під час масштабування методики синтезу активних біологічних речовин і методів контролю якості, які дозволяють уникати появу ризиків під час виробництва, вивчення стабільності та подальшого застосування в медичній практиці.

Матеріали і методи. Для виконання досліджень використано збір та аналіз даних, наведених у сучасній науковій літературі та документах регуляторних органів і результати власних експериментальних досліджень. За допомогою FMEA аналізу визначено етапи масштабування методики синтезу, які є найбільш критичними і запропоновано відповідні заходи для їх зменшення. За результатами опитування експертів у галузі органічного синтезу та фармацевтичного виробництва складено відповідну матрицю і розраховано пріоритетне число ризиків за трьома критеріями: тяжкість наслідків, ймовірність впливу на етапи масштабування методики синтезу і ступінь ймовірності виявлення небезпеки.

Результати. Визначено ризики, що виникають при змінах технології синтезу при переносі лабораторної методики на пілотну і/або промислову площадку (спрощення схеми синтезу, використання реагентів та розчинників іншої чистоти, заміна шляху виділення сполуки тощо) і, можуть впливати на фармакологічну дію, ефективність, безпеку та умови зберігання біологічно

активних речовин. На основі аналізу ризиків, запропоновано використовувати методики контролю якості, які дозволяють уникати в подальшому цих ризиків у процесі виробництва біологічно активної сполуки.

Висновки. Визначено етапи масштабування методики синтезу потенційної активної сполуки для передачі на клінічні і доклінічні випробування, розглянуто причини виникнення ризиків, які необхідно враховувати при промисловому синтезі БАР, розробці методик контролю якості і складання відповідного «сертифікату якості» нової біологічно активної сполуки.

Ключові слова: активний фармацевтичний інгредієнт, масштабування синтезу, ризики, стандартизація, методики контролю якості.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221701

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-(2-N-(АРИЛ,АЦИЛ)АМІНО-5-МЕТИЛ-1,3-ТІАЗОЛ-4-ІЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНІВ (с. 50–55)

С. В. Власов, С. М. Коваленко, І. В. Орленко, І. О. Журавель, К. Ю. Кроленко, В. С. Власов

Мета. Метою даної роботи стало дослідження методів отримання та антимікробної активності 3-(2-N-(арил,ацил)аміно-5-метил-1,3-тіазол-4-іл)-2Н-хромен-2-онів.

Матеріали та методи. ¹H ЯМР спектри записані на приладі Varian Mercury-200 (200 МГц), ¹³C ЯМР спектри записані на приладі Bruker Avance 500 ¹H ЯМР (500 МГц) та ¹³C ЯМР (125 МГц) в ДМСО-d₆ та CDCl₃. ВЕРХ-МС аналіз сполук проведений на приладі Agilent 1100 HPLC із хімічною іонізацією при атмосферному тиску (APCI). Дослідження протимікробної активності сполук проводили методом дифузії в агар. Докінгові дослідження здійснювали за допомогою Autodock Vina.

Результати та обговорення. Взаємодією 3-(2-бромпропанол)-2Н-хромен-2-онів із N-заміщеними тіосечовинами отримано нові похідні 3-(2-N-(арил,ацил)аміно-5-метил-1,3-тіазол-4-іл)-2Н-хромен-2-онів. Дослідження протимікробної активності отриманих сполук дозволило виявити зразки активні по відношенню до штамів *E. coli* та *P. aeruginosa*. Серед тестованих сполук найбільшу протимікробну активність проявив 8-метокси-3-{2-[(2-метоксифеніл)аміно]-5-метил-1,3-тіазол-4-іл}-2Н-хромен-2-он, який перевищив за активністю препарат порівняння Стрептоміцин по відношенню до штаму *E. coli*. Деякі з тестованих сполук виявили високу активність по відношенню до *P. aeruginosa*. Докінгові дослідження, проведені для синтезованих сполук показали, що вони можуть зв'язуватися з активним сайтом бактеріальної тРНК (гуанін37-N1)-метилтрансферази.

Висновки. Отримані нові похідні 2Н-хромен-2-онів з 2-N-(арил,ацил)аміно-5-метил-1,3-тіазол-4-іл фрагментом у положенні 3 за реакцією синтезу тіазолів по Ганчу, з використанням у якості вихідної сполуки 3-(2-бромпропанол)-2Н-хромен-2-онів. Дослідження антимікробної активності дозволили виявити серед синтезованих сполук нові похідні 2Н-хромен-2-онів у якості сполук, які не поступаються за своєю активністю препарату порівняння стрептоміцину або переважають його. Докінгові дослідження виявили, що синтезовані сполуки можуть бути інгібіторами бактеріальної тРНК (гуанін37-N1)-метилтрансферази, яка є ферментом важливим для виживання різних бактерій, у тому числі *P. aeruginosa*, в умовах стресу.

Ключові слова: кумарин, тіазол, антимікробні засоби, алкільні групи, синтез.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.221721

РОЗРОБКА ПРОГРЕСИВНОЇ СТРАТЕГІЇ ТРАНСФЕРУ АНАЛІТИЧНОЇ ПРОЦЕДУРИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ (с. 56–67)

Н. В. Воловик, Д. А. Леонтьєв, В. В. Петрус, О. І. Гриздуб, Ю. В. Підпружников

Мета. Робота присвячена розробці та апробації оптимізованих науково обґрунтованих принципів трансферу аналітичних методик кількісного визначення.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на таблетках дезлоратадину, із застосуванням аналітичних ваг Mettler Toledo XP 205DR та мірного посуду класу А. Вимірювання оптичної щільності проводили на УФ-ВІД спектрофотометрі Lambda 25.

Результати та обговорення. Обґрунтовано концепцію трансферу аналітичних методик, яка доповнює класичний підхід до валідації ініціативами підходу життєвого циклу та метрологічною базою Державної Фармакопеї України, і проведено трансфер спектрофотометричної методики кількісного визначення дезлоратадину у таблетках, вкритих плівковою оболонкою. Для серії таблеток, призначеної для трансферу, був зведений бюджет аналітичного та технологічного варіювання. В процесі трансферу як критерій правильності використовували відхилення індивідуального результату кількісного визначення від середнього для серії. Як критерій прецизійності використовували односторонній довірчий інтервал, який не повинен перевищувати цільову невизначеність методики. Вимоги стратегії контролю за значущими джерелами варіювання та аналітичного цільового профілю до правильності і прецизійності були виконані в процесі трансферу.

Висновки. У статті обговорюються передумови і пропонується альтернативний підхід до трансферу аналітичних методик.

Замість вивчення прецизійності в процесі трансферу (в короткостроковому експерименті) запропоновано оцінювати її з даних вивчення стабільності (в тривалому експерименті). Забезпечення відповідності нормальній аналітичній практиці (максимально допустимій невизначеності, зумовленої роботою аналітика і вимірами на приладах) дозволяє скоротити обсяг експерименту при трансфері до підтвердження в мінімальному експерименті того, що амплітуда джерел варіювання знаходиться в межах заданого діапазону.

Ключові слова: трансфер аналітичних методик, життєвий цикл, критерії прийнятності, невизначеність вимірювань, таблетки дезлоратадину.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222219

ТЕОРЕТИКО-ПРИКЛАДНІ АСПЕКТИ АДАПТИВНОГО УПРАВЛІННЯ ВИРОБНИЧИМИ ФАРМАЦЕВТИЧНИМИ ПІДПРИЄМСТВАМИ УКРАЇНИ (с. 68–73)

Р. В. Сагайдак-Нікітjuk, К. К. Голубцова, Н. В. Демченко, М. В. Заречкова

Метою статті є проведення аналізу існуючих проблем в організації адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами України.

Матеріали та методи. До методів, які застосовувалися в дослідженні, належать методи теоретичного узагальнення, аналізу та синтезу, стратегічного аналізу.

Результати. З'ясовано, що сьогодні для національного господарства України найбільш ефективним є адаптивне управління господарюючими суб'єктами всіх видів економічної діяльності. Зазначено, що в адаптивному управлінні виробничими фармацевтичними підприємствами великого значення набуває управління змінами та пристосування до них. Відзначено роль ресурсного забезпечення у розвитку виробничих фармацевтичних підприємств, оскільки від якості та кількості ресурсів залежить розвиток господарюючого суб'єкту. Запропоновано алгоритм вирішення завдання формування системи ресурсного забезпечення розвитку виробничих фармацевтичних підприємств. Запропоновано схему формування стратегії ресурсного забезпечення виробничих фармацевтичних підприємств. Розглянуто форми фінансового забезпечення підприємств фармацевтичного сектору, яке має низку особливостей, що пов'язано зі специфікою діяльності галузі та затребуваністю її продукції на ринку. Відзначено, що незважаючи на перелічені проблеми, для виробничих фармацевтичних підприємств існує реальна можливість покращити своє фінансовий стан та отримати певні умови для їх розвитку.

Висновки. У ракурсі визначених проблем в організації адаптивного управління виробничими фармацевтичними підприємствами України та можливих шляхів їх вирішення одним із найвпливовіших факторів організаційного та фінансового оздоровлення галузі є формування конкурентних переваг вітчизняних суб'єктів господарювання та підвищення рівня якості прийняття управлінських рішень щодо їх розвитку.

Ключові слова: аналіз, адаптивне управління, виробниче фармацевтичне підприємство, організація, розвиток, проблема.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222511

ФІТОХІМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ МУЧНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ, МОДИФІКОВАНОГО З ФЕНІЛАЛАНІНОМ (с. 74–84)

Н. Б. Чайка, О. М. Кошовий, А. Рааль, І. В. Кіреєв, А.А. Зупанець, В. М. Одинцова

Хвороби сечовивідних шляхів та нирок займають провідне місце у структурі захворювань у всьому світі. Листя мучниці звичайної – одне з найбільш широко використовуваних видів лікарської рослинної сировини (ЛРС) з діуретичної та уроантисептичною дією. Проте відвар з листя мучниці звичайної має певні недоліки: тривалість процесу виготовлення лікарської форми, відсутність стандартизації перед застосуванням, неточність дозування та незначна тривалість зберігання лікарської форми, що призводить до низької компліментарності цього засобу, тому розробка стандартизованих екстрактів з цієї сировини актуальним.

Мета. Метою дослідження було фітохімічне вивчення модифікованого фенілаланіном сухого екстракту з листя мучниці звичайної для встановлення можливості створення нового діуретичного лікарського засобу.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження був сухий екстракт з листя мучниці звичайної, модифікований з фенілаланіном. Фітохімічне дослідження фенольних сполук та сапонінів проводили методом ВЕРХ та спектрофотометрії. Визначення діуретичної активності проводили за методом Е.Б. Берхіна на безпородних щурах. Визначення протизапальної активності одержаних екстрактів проводили методом карагенінового набряку на білих щурах. Вивчення антибактеріальної активності екстрактів проводили методом дифузії в агар.

Результати. В одержаних екстрактах методом ВЕРХ було ідентифіковано фенологікозид (арбутин), 2 фенолкарбонів кислоти (галову та елагову), 6 флавоноїдів та 8 сапонінів та встановлено їх кількісний вміст. Серед флавоноїдів домінуючими були гіперозид та катехін, серед сапонінів – урсолова кислота, уваол та лупеол. В одержаних екстрактах методом спектрофотометрії встановлено вміст основних груп фенольних сполук.

Сухий екстракт мучниці звичайної, модифікований з фенілаланіном проявив виражену діуретичну, протизапальну та антимікробну (по відношенню до *St. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* та *C. Albicans*) активність.

Висновки. Визначено хімічний склад, діуретичну, антимікробну та протизапальну активність сухого екстракту з листя мучниці звичайної модифікованого фенілаланіном. Отриманий сухий екстракт відзначається крацюю розчинністю, біодоступністю та фармакодинамікою, тому є перспективною субстанцією для створення нових лікарських засобів у різних лікарських формах

Ключові слова: мучниця звичайна, листя, екстракт, модифікація, фенольні сполуки, сапоніни, фармакологічна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.222252

МЕТОДИКА ОЦІНКИ ЯКОСТІ ПАРТНЕРСЬКИХ ВІДНОСИН МІЖ СУБ'ЄКТАМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ У СИСТЕМІ ПРОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНОГО ВИБОРУ (с. 85–92)

А. Ольховська, В. Малий, М. Нессонова, А. Чегринець

Мета. Розробка концептуальної моделі формування стратегічних партнерських відносин між суб'єктами фармацевтичного ринку та ефективності управління ними; розробка та апробація методики оцінки якості партнерських відносин між суб'єктами фармацевтичного ринку у системі просування лікарських засобів на основі багатокритеріального вибору.

Матеріали та методи. Для реалізації окреслених завдань дослідження застосовані методи контент-аналізу, логічного аналізу, групування, узагальнення, маркетингових досліджень, статистичного аналізу, графічний метод та метод «дерева класифікації» (CART).

Результати дослідження. Розроблено концептуальну модель формування стратегічних партнерських відносин (ПВ) та ефективності управління ними між суб'єктами фармацевтичного ринку (СФР) у системі просування лікарських засобів (ЛЗ) на фармацевтичному ринку, реалізація якої сприятиме інтеграції зусиль щодо забезпечення якісної фармацевтичної допомоги населенню України. За даними експертного опитування визначено важливість критеріїв, за якими проводять оцінку партнерських відносин СФР: довготривалість відносин, глибина партнерських зв'язків, можливість дублювання, надійність та динаміка партнерської взаємодії, ефективність партнерських відносин. Розроблено методику оцінки якості ПВ між СФР у системі просування ЛЗ на основі багатокритеріального вибору із застосуванням методу «дерева рішень», яку апробовано у практичній діяльності досліджуваного фармацевтичного підприємства (ФП) при просуванні на фармацевтичному ринку рослинного ферментного комплексу для відновлення функції хребта і суглобів. Оцінка якості ПВ між СФР у системі просування фармацевтичного товару згідно з розробленим алгоритмом відбувається шляхом послідовного порівняння предикторних показників-критеріїв із пороговими значеннями їхніх бальних оцінок, відповідно до яких здійснюється спуск уздовж певних гілок дерева доти, доки не буде досягнутий термінальний вузол, який відповідає певному значенню (високий, середній чи низький) рівня якості відносин з партнером у просуванні товару. Загальна точність побудованого алгоритму становить 80,2 %. Визначено комбінації значень оцінок критеріїв партнерства, які забезпечують високий, середній та низький рівень якості ПВ.

Висновки. Отримані результати дозволили визначити групу найбільш оптимальних партнерів досліджуваного ФП, які забезпечують ефективне просування фармацевтичного товару на підставі високого рівня якості ПВ. Розроблена методика оцінки якості ПВ між СФР у системі просування фармацевтичного товару на основі багатокритеріального вибору буде корисною для СФР, які прагнуть розвивати та підтримувати довгострокові відносини з партнерами з метою консолідованої співпраці за рахунок оптимізації маркетингової діяльності. Отримані результати мають практичне значення і можуть стати у нагоді для СФР з метою формування ефективного і тривалого партнерства у сфері просування ЛЗ, що сприятиме забезпеченню підвищення якості фармацевтичної допомоги та доступності ЛЗ для населення країни.

Ключові слова: партнерські відносини, суб'єкти фармацевтичного ринку, просування, лікарські засоби, модель «дерево рішень».