

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.242997

## STRUCTURAL MODIFICATION OF CIPROFLOXACIN AND NORFLOXACIN FOR SEARCHING NEW ANTIBIOTICS TO COMBAT DRUG-RESISTANT BACTERIA

p. 4–11

**Halyna Hryhoriv**, PhD, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: galkagrigoriv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6761-4478>

**Illia Mariutsa**, Postgraduate Student, Department of Organic Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1545-967X>

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

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

**Lyudmila Sidorenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-8398>

**Lina Perekhoda**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

**Nataliia Filimonova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7447-6579>

**Olga Geyderikh**, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5244-6632>

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

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

**The aim of the work.** Among all the representatives of four generations of fluoroquinolones ciprofloxacin (CIPRO) and norfloxacin (NOR) remain widely used and prescribed antibiotics in clinical practice. However, the problem of resistance towards them is gradually increasing. Thus, our investigation is dedicated to chemical modification of C-7 position of Ciprofloxacin and Norfloxacin ring as a promising solution to combat antibiotic resistance and open a pathway towards convenient synthesis of new fluoroquinolones derivatives.

**Materials and methods.** The subjects of the research were N-piperazine-substituted ciprofloxacin and norfloxacin. The methods of molecular docking and organic synthesis were applied in the study. The structures of the obtained compounds were confirmed by <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, <sup>19</sup>F NMR, LC/MS, IR, UV spectroscopy. The antimicrobial activity was measured by the method of double serial dilutions against *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (NCTC 885-653) and diffusion in agar method against clinical strains.

**The results.** 7-(4-(2-Cyanoacetyl)piperazin-1-yl)-1-R-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acids were synthesized and their structures were confirmed. The obtained compounds showed the antibacterial activity on the reference level for double dilution method and exceeded control for “well” method.

**Conclusions.** The current investigation revealed the promising route for the expanding of the existing fluoroquinolones diversity. Pharmacodynamics and pharmacokinetics changes could be achieved by chemical modifications of C-7 position of the initial ring. Further research utilizing the obtained compounds as starting ones opens a promising way to novel active molecules synthesis and combating the problem of antibiotic resistance

**Keywords:** fluoroquinolones, ciprofloxacin, norfloxacin, synthesis, antibiotic resistance, molecular docking, antibacterial activity

## References

1. The evolving threat of antimicrobial resistance. Options for action. WHO. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44812/9789241503181_eng.pdf?sequence=1)
2. Polk, R. E., Fox, C., Mahoney, A., Letcavage, J., MacDougall, C. (2007). Measurement of Adult Antibacterial Drug Use in 130 US Hospitals: Comparison of Defined Daily Dose and Days of Therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 44 (5), 664–670. doi: <http://doi.org/10.1086/511640>
3. Birnbaum, D. (2003). Resistance CCoA. Antimicrobial resistance: a deadly burden no country can afford to ignore. *Canada Communicable Disease Report*, 29 (18), 157–164.
4. Feshchenko, Yu. I., Humeniuk, M. I., Denysov, O. S. (2010). Antybiotykozystentnist mikroorhanizmiv. Stan problemy ta shliakhy vyrishennia. *Ukrainskyi khimioterapevtychnyi zhurnal*, 1-2 (23), 4–10.
5. Suaifan, G. A. R. Y., Mohammed, A. A. M. (2019). Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013–2018): Where are we now? *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27 (14), 3005–3060. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038>
6. Bush, N. G., Diez-Santos, I., Abbott, L. R., Maxwell, A. (2020). Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*, 25 (23), 5662. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules25235662>
7. Dalhoff, A. (2012). Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use. *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*, 2012, 1–37. doi: <http://doi.org/10.1155/2012/976273>
8. Fasugba, O., Gardner, A., Mitchell, B. G., Mnatzaganian, G. (2015). Ciprofloxacin resistance in community- and hospital-acquired *Escherichia coli* urinary tract infections: a

systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Infectious Diseases*, 15 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12879-015-1282-4>

9. Savchenko, T. I., Silin, O. V., Kovalenko, S. M., Musatov, V. I., Nikitchenko, V. M., Ivachtchenko, A. V. (2007). Alkylation of 3-Phenyl-1H-pyrazolo[4,3-c]quinoline: Theoretical Analysis of Regioselectivity. *Synthetic Communications*, 37 (8), 1321–1330. doi: <http://doi.org/10.1080/00397910701227077>

10. Ivachtchenko, A., Silin, O., Savchenko, T., Kovalenko, S., Nikitchenko, V. (2004). Synthesis of 5H-Pyrazolo[4,3-c]quinolines. *Heterocycles*, 63 (8), 1883–1890. doi: <http://doi.org/10.3987/com-04-10092>

11. Bylov, I. E., Bilokin, Y. V., Kovalenko, S. M. (1999). Specific Features of Reactions of 2-Aminobenzotrifluoride and Anthranilates with Ethyl Cyanoacetate – Expeditious Routes to 3-Substituted 4-Amino- and 4-Hydroxyquinolin-2(1H)-Ones. *Heterocyclic Communications*, 5 (3). doi: <http://doi.org/10.1515/hc.1999.5.3.281>

12. Naidu, K. M., Nagesh, H. N., Singh, M., Sriram, D., Yogeewari, P., Gowri Chandra Sekhar, K. V. (2015). Novel amide and sulphonamide derivatives of 6-(piperazin-1-yl)phenanthridine as potent Mycobacterium tuberculosis H37Rv inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 415–426. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.013>

13. Black, T. A., Menicholas, P. M., Walker, S. S., Xu, Y., Ting, P. C. (2008). Pat. WO2008115385A2. Piperazine-substituted pyridazinone derivatives useful as glucan synthase inhibitors. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2008115385A2/en>

14. Pushpan, S., Ramachandran, U., Kundu, M., Anantharaman, V., Subramanian, S., Viswanathan R., Tadi-parthi, R. et. al. (2008). Novel compounds and their use. Pat. WO2009001192A2. Available at: <https://patents.google.com/patent/WO2009001192A2/en>

15. Mohapatra, R. K., El-ajaily, M. M., Alassbaly, F. S., Sarangi, A. K., Das, D., Maihub, A. A. et. al. (2020). DFT, anticancer, antioxidant and molecular docking investigations of some ternary Ni(II) complexes with 2-[(E)-[4-(dimethylamino)phenyl]methyleneamino]phenol. *Chemical Papers*, 75 (3), 1005–1019. doi: <http://doi.org/10.1007/s11696-020-01342-8>

16. Mohapatra, R. K., Perekhoda, L., Azam, M., Suleiman, M., Sarangi, A. K., Semenets, A. et. al. (2021). Computational investigations of three main drugs and their comparison with synthesized compounds as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease (Mpro): DFT, QSAR, molecular docking, and in silico toxicity analysis. *Journal of King Saud University – Science*, 33 (2), 101315. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101315>

17. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. (2004). *Vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti protymikrobnnykh likarskykh zasobiv*. Kyiv: DFTs MOZ Ukrainy, 38.

18. *Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do anty-bakterialnykh preparativ* (2007). *Metodychni vkazivky*, 70.

19. Sheldon, R. A. (2012). Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews*, 41 (4), 1437–1451. doi: <http://doi.org/10.1039/c1cs15219j>

20. Sheldon, R. A. (2019). The greening of solvents: Towards sustainable organic synthesis. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry*, 18, 13–19. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cogsc.2018.11.006>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243040

## STUDY OF FACTORS AFFECTING THE *IN VITRO* RELEASE OF DICLOFENAC SODIUM FROM HYPROMELOSE-BASED GELS

p. 12–31

**Elena Bezuglaya**, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**E-mail:** [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

**Hanna Ivashchenko**, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1983-6695>

**Nikolay Lyapunov**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>

**Igor Zinchenko**, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>

**Anna Liapunova**, PhD, Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7997-3929>

**Yurij Stolper**, PhD, Senior Researcher of the Department, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-7652-7624>

**Oleksii Liapunov**, PhD, Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6103-7489>

**Tetiana Pukhova**, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8736-5605>

*The aim of our study was to identify factors affecting the in vitro release of diclofenac sodium (DS) from hypromellose-based gels (HPMC).*

**Materials and methods.** Gels with HPMC and liquids without HPMC were studied by viscosity-rotating viscometer method and spin probe electron paramagnetic resonance spectroscopy. Rheograms were used to determine the flow behavior and the apparent viscosity, and the EPR spectra were used to determine the rotational correlation time ( $\tau_{\perp}$ ) of the dissolved spin probes. The *in vitro* release tests were performed using vertical diffusion cells according to a validated procedure. The assay of DS and isopropyl alcohol (IPA) in the receptor medium was performed by high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography (GC) according to validated procedures, and the water content was determined using semi-micro method.

**Results.** The apparent viscosity of the gels increased with increasing HPMC content and depended on the HPMC grade. The high apparent viscosity of the gels did not affect the values of  $\tau_{\perp}$  of the dissolved spin probes. In viscous gels and Newtonian fluids, the composition of which corresponded to the dispersion medium of gels, the values of  $\tau_{\perp}$  were identical and were in the range of rapid rotation, which is a prerequisite for similar and rapid release of the dissolved substances from gels and liquids. It was shown that the HPMC-based gel and Newtonian liquid without HPMC in terms of *in vitro* release parameters DS and IPA were equivalent. During *in vitro* testing the release of dissolved DS increased with increasing its concentration in the gel and depended on the dispersed state of DS. When the content of IPA was changed from 45.0 % to 22.5 %, the water absorption by the gel and the release of IPA decreased, and the release of DS increased, which was due to the decrease in the solubility of DS in the gel.

**Conclusions.** HPMC, which provided high apparent viscosity of the gels, did not affect the value of  $\tau_{\perp}$  of the dissolved spin probes and the *in vitro* release of DS from the gels. The gel and Newtonian liquid were equivalent in terms of *in vitro* release of DS and IPA. The release of DS altered proportionally with the concentration of DS and depended on its dispersed state. As the content of IPA decreased, the release of IPA decreased, but the release of DS increased because of the decrease in the solubility of the DS in the gel

**Keywords:** hypromellose, gel, liquid, diclofenac sodium, isopropyl alcohol, viscosity, rotational correlation time ( $\tau_{\perp}$ ), *in vitro* release test (IVRT)

## References

1. The European Pharmacopoeia (2019). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 5224.
2. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharm. Press, 1296.
3. Lyapunov, A. N., Bezuglaya, E. P., Lyapunov, N. A., Kirilyuk, I. A. (2015). Studies of Carbomer Gels Using Rotational Viscometry and Spin Probes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49 (9), 639–644. doi: <http://doi.org/10.1007/s11094-015-1344-3>
4. Mašková, E., Kubová, K., Raimi-Abraham, B. T., Vllasaliu, D., Vohlídalová, E., Turánek, J., Mašek, J. (2020). Hypromellose – A traditional pharmaceutical excipient with modern applications in oral and oromucosal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 324, 695–727. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.05.045>
5. Kollí, S., Vijaya, K., Murthy, P. N., Sirisha, K. V. R. (2018). Solubility Enhancement of Itraconazole by Hypromellose Formulated by Solution-Suspension Layering Technique. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11 (11), 4850–4853. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2018.00882.x>
6. Dharmalingam, K., Anandalakshmi, R. (2019). Fabrication, characterization and drug loading efficiency of citric acid crosslinked NaCMC-HPMC hydrogel films for wound healing drug delivery applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 134, 815–829. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.05.027>
7. Asare-Addo, K., Kaiyaly, W., Levina, M., Rajabi-Siahboomi, A., Ghori, M. U., Supuk, E. et. al. (2013). The influence of agitation sequence and ionic strength on *in vitro* drug release from hypromellose (E4M and K4M) ER matrices – The use of the USP III apparatus. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 104, 54–60. doi: <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.11.020>
8. Mason, L. M., Campiñez, M. D., Pygall, S. R., Burrey, J. C., Gupta, P., Storey, D. E. et. al. (2015). The influence of polymer content on early gel-layer formation in HPMC matrices: The use of CLSM visualisation to identify the percolation threshold. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 94, 485–492. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.06.019>
9. Franek, F., Holm, P., Larsen, F., Steffansen, B. (2014). Interaction between fed gastric media (Ensure Plus®) and different hypromellose based caffeine controlled release tablets: Comparison and mechanistic study of caffeine release in fed and fasted media versus water using the USP dissolution apparatus 3. *International Journal of Pharmaceutics*, 461 (1-2), 419–426. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.12.003>
10. Ghori, M. U., Ginting, G., Smith, A. M., Conway, B. R. (2014). Simultaneous quantification of drug release and erosion from hypromellose hydrophilic matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 465 (1-2), 405–412. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.02.028>
11. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
12. Gosudarstvennii reestr lekarstvennykh sredstv (GRLS). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
13. Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., Young, C. (2015). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75 (8), 859–877. doi: <http://doi.org/10.1007/s40265-015-0392-z>
14. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 4912.
15. Seefried, L., Blyth, M., Maheshwari, R., McDonnell, S. M., Frappin, G., Hagen, M., Maybaum, N. Moreira, S., Pandit H. (2020). Penetration of topical diclofenac into synovial tissue and fluid of osteoarthritic knees: a multicenter, randomized, placebocontrolled, pharmacokinetic study. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 12, 1–13. doi: [10.1177/1759720X20943088](https://doi.org/10.1177/1759720X20943088)
16. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-2018-usp-41-the-national-formulary-nf-36/oclc/1013752699>
17. Draft guideline on quality and equivalence of topical products (2018). CHMP/QWP/708282/2018. Available at: [www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products](http://www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products)
18. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>

19. Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls (1997). In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 37.

20. Maanvizhi, S., Iyyappan, V., Bhavishi, P. G. (2020). In-vitro release study of Diclofenac sodium from topical gel formulations using diffusion cell. Research Journal of Pharmacy and Technology, 13 (6), 2901–2905. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00517.x>

21. Pleguezuelos-Villa, M., Merino-Sanjuán, M., Hernández, M. J., Náchter, A., Peris, D., Hidalgo, I. et al. (2019). Relationship between rheological properties, in vitro release and in vivo equivalency of topical formulations of diclofenac. International Journal of Pharmaceutics, 572, 118755. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118755>

22. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. Pharmaceutics, 7 (4), 438–470. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>

23. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.

24. Likhtenshtein, G. I. (1974). Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii. Moscow: Nauka, 256.

25. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4 (2020). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 600.

26. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5 %. International Journal of Pharmaceutics, 535 (1-2), 217–227. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>

27. Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (2000). CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A).

28. Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 5 (1995). CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology).

29. Guideline on Excipients in the Dossier for Application for Marketing Authorisation of a Medicinal Product (2007). EMEA/CHMP/QWP/396951/2006.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.242761

#### CHROMATO-MASS-SPECTROMETRIC RESEARCH IN *SALVIA GRANDIFLORA L.*, *SALVIA PRATENSIS L.* AND *SALVIA VERTICILLATA L.* ABOVE GROUND ORGANS

p. 32–40

**Mykhailo Myha**, Postgraduate Student, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0748-9358>

**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: [oleh.koshovyi@gmail.com](mailto:oleh.koshovyi@gmail.com)

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

**Yevhen Karpun**, Assistant, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>

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

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

**Olga Mala**, PhD, Associate Professor, Department of Botany, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5911-8236>

**Volodymyr Parchenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

**Oleksandr Panasenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Department, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>

**Vera Bunyatyan**, PhD, Associate Professor, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya str., 8, Moscow, Russian Federation, 119991

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4661-7167>

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

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

*The genus Salvia L. has more than 900 species distributed throughout the globe. 21 species are growing in Ukraine. All species of this genus have essential oils. Salvia officinalis and Salvia sclarea have been used in the culture and are widely used in medical practice. The chemical composition of other species of sage and the possibility of their use in pharmaceutical and medical practice are almost not studied. Taking into account the results of chemotaxonomic studies of species of the flora genus of Ukraine, their prevalence and prospects for introduction into the culture, for further studies were selected raw materials of S. grandiflora, S. pratensis and S. verticillata.*

*The aim. The aim of the study was to conduct a chromatographic study of the aboveground organs of S. grandiflora L., S. pratensis L. and S. verticillata L. to establish the prospects for the use of raw materials of these species in medical and pharmaceutical practice.*

**Materials and methods.** The objects of the study were leaves of *S. officinalis*, leaves, stems and flowers of *S. grandiflora*, *S. pratensis* and *S. verticillata*, which were harvested on the basis of the botanical garden of Ivan Franko National University of Lviv. The research of volatile substances in the objects of the research was carried out by the method of GC-MS on the basis of the Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry of Zaporizhia State Medical University.

**Results.** As a result of the study, 243 substances were found in the objects of the study, of which 149 were identified. 77 substances were found in the leaves of *S. officinalis*, 80, 26 and 63 substances in the leaves, stems and flowers of *S. grandiflora*, respectively, in the leaves, stems and flowers of *S. pratensis* – 28, 30 and 48 substances, respectively, in leaves, stems and flowers of *S. verticillata* – 39, 22 and 39 substances, respectively. Dominant compounds among substances of terpenoid nature are: cyclofenchene, camphene, 1,8-cineole,  $\alpha$ -thujone,  $\beta$ -thujone, camphor borneol, caryophyllene, humulene, viridiflorol, sabinene, pyranone,  $\beta$ -pinene, phytol, kolavenol,  $\beta$ -copaen, loliolide, pseudolimonene and spatulenol. Among the dominant substances, 8 were detected for the first time in these species: cyclofenchene, viridiflorol, sabinene, pyranone, phytol, kolavenol, loliolide and pseudolimonene.

**Conclusions.** The leaves of *S. officinalis*, leaves, stems and flowers of *S. grandiflora*, *S. pratensis* and *S. verticillata* of the flora of Ukraine were studied by chromat-mass spectrometric method. As a result of the study, 243 substances were identified, of which 149 were identified. Promising raw materials containing terpene compounds for *S. grandiflora* there are leaves, and for *S. pratensis* and *S. verticillata* – flowers, so they are promising agents for introduction into pharmaceutical practice

**Keywords:** *Salvia*, leaves, flowers, stems, terpenes, chromat-mass spectrometry

## References

- Komarov, V. L. (1954). Shalfei– *Salvia*. Flora SSSR. Moscow-Leningrad, 21, 244–374.
- Komarov, V. L. (1991). Rastitelnye resursy SSSR: TSvetkovye rasteniia, ikh khimicheskii sostav, ispolzovanie. Saint Petersburg: Nauka, 200.
- Kamatou, G. P. P., Viljoen, A. M., Steenkamp, P. (2010). Antioxidant, antiinflammatory activities and HPLC analysis of South African *Salvia* species. Food Chemistry, 119 (2), 684–688. doi: <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.07.010>
- Shanaida, M., Hudz, N., Korzeniowska, K., Wiczorek, P. P. (2018). Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species. International Journal of Green Pharmacy, 12 (3), 200–204.
- Eidi, M., Eidi, A., Bahar, M. (2006). Effects of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. Nutrition, 22 (3), 321–326. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2005.06.010>
- Tildesley, N., Kennedy, D., Perry, E., Ballard, C., Wesnes, K., Scholey, A. (2005). Positive modulation of mood and cognitive performance following administration of acute doses of *Salvia lavandulaefolia* essential oil to healthy young volunteers. Physiology & Behavior, 83 (5), 699–709. doi: <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.09.010>
- Mahdizadeh, R., Moein, S., Soltani, N., Malekzadeh, K., Moein, M. (2018). Study of molecular mechanism of *Salvia* species in prevention of diabetes. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 9, 4512–4521. doi: [http://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9\(11\).4512-21](http://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.9(11).4512-21)
- Eidi, M., Eidi, A., Zamanizadeh, H. (2005). Effect of *Salvia officinalis* L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 100 (3), 310–313. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2005.03.008>
- Bjarnason, I., Scarpignato, C., Holmgren, E., Olszewski, M., Rainsford, K. D., Lanas, A. (2018). Mechanisms of Damage to the Gastrointestinal Tract From Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Gastroenterology, 154 (3), 500–514. doi: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.10.049>
- Ghorbani, A., Esmailizadeh, M. (2017). Pharmacological properties of *Salvia officinalis* and its components. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 7 (4), 433–440. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.12.014>
- 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>
- Nizhenkovska, I. V., Tsurkan, O. O., Sedko, K. V. (2014). Shavlilia likarska – suchasni aspekty zastosuvannia (Ohliad literatury). Fitoterapiia. Chasopys, 2, 58–61.
- Raja, R. R. (2012). Medicinally Potential Plants of Labiatae (Lamiaceae) Family: An Overview. Research Journal of Medicinal Plant, 6 (3), 203–213. doi: <http://doi.org/10.3923/rjmp.2012.203.213>
- 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.
- Verkhovodova, Yu., Kireyev, I., Koshovyi, O., Myha, M., Osolodchenko, T. (2020). The effect of common sage extracts on the intestinal microbiota in experimental infectious colitis. Georgian Medical News, 4 (301), 165–170.
- Nikavar, B., Abolhasani, L., Izadpanah, H. (2008). Alpha-amylase inhibitory activities of six *salvia* species. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 7, 297–303. doi: <http://doi.org/10.22037/IJPR.2010.779>
- Khan, A., Rehman, N., AlKharfy, K. M., Gilani, A.-H. (2011). Antidiarrheal and antispasmodic activities of *Salvia officinalis* are mediated through activation of K<sup>+</sup> channels. Bangladesh Journal of Pharmacology, 6 (2), 111–116. doi: <http://doi.org/10.3329/bjpp.v6i2.9156>
- Hamidpour, M., Hamidpour, R., Hamidpour, S., & Shahlari, M. (2014). Chemistry, Pharmacology, and Medicinal Property of Sage (*Salvia*) to Prevent and Cure Illnesses such as Obesity, Diabetes, Depression, Dementia, Lupus, Autism, Heart Disease, and Cancer. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 4 (2), 82–88. doi: <http://doi.org/10.4103/2225-4110.130373>
- Mashkovskii, M. D. (2010). Lekarstvennye sredstva. Moscow: OOO «Izd-vo Novaia Volna», 1216.
- Kovalenko, V. N. (2020). Compendium 2020 – Medicines. Kyiv: MORION, 2700.
- Koshovyi, O., Raal, A., Kovaleva, A., Myha, M., Ilina, T., Borodina, N., Komissarenko, A. (2020). The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing

in Ukraine. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8 (3), 29–36. doi: <http://doi.org/10.7324/jabb.2020.80306>

22. Semenchenko, O. M., Tsurkan, O. O., Korablova, O. A., Burmaka, O. V. (2013). Determination of volatile compounds of essential oils of different species of genus of *Salvia* by chromatography-mass spectrometric method. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 1, 62–65.

23. Jasicka-Misiak, I., Poliwoda, A., Petecka, M., Buslovych, O., Shlyapnikov, V. A., Wiczorek, P. P. (2018). Antioxidant Phenolic Compounds in *Salvia officinalis* L. and *Salvia sclarea* L. *Ecological Chemistry and Engineering S*, 25 (1), 133–142. doi: <http://doi.org/10.1515/eces-2018-0009>

24. Kharazian, N. (2013). Identification of flavonoids in leaves of seven wild growing *Salvia* L. (Lamiaceae) species from Iran. *Progress in Biological Sciences*, 3 (2), 81–98. doi: <http://doi.org/10.22059/PBS.2013.35842>

25. Myha, M., Koshovyi, O., Gamulya, O., Iliina, 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. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 23–28. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197299>

26. Rami, K., Zheng Guo, L. (2011). Antimicrobial activity of essential oil of *Salvia officinalis* L. collected in Syria. *African Journal of Biotechnology*, 10 (42), 8397–8402. doi: <http://doi.org/10.5897/ajb10.2615>

27. Khedher, M. R., Khedher, S. B., Chaieb, I., Tounsi, S., Hammami, M. (2017). Chemical composition and biological activities of *Salvia officinalis* essential oil from Tunisia. *EXCLI Journal*, 16, 160–173. doi: <http://doi.org/10.17179/excli2016-832>

28. Gericke, S., Lübken, T., Wolf, D., Kaiser, M., Hannig, C., Speer, K. (2018). Identification of New Compounds from Sage Flowers (*Salvia officinalis* L.) as Markers for Quality Control and the Influence of the Manufacturing Technology on the Chemical Composition and Antibacterial Activity of Sage Flower Extracts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66 (8), 1843–1853. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00581>

29. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and mono-saccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>

30. Dobrochaeva, D. N., Kotox, M. I., Prokudin, Y. N., Barbarich, A. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy*. Kyiv: Naukova dumka.

31. Koshevoy, N., Zabolotny, A., Koshevaya, I., Kostenko, E. M., Rozhnova, T. (2019). Research of moisture-meter device for bulk and liquid materials. 29th International Scientific Symposium Metrology and Metrology, MMA. doi: <http://doi.org/10.1109/mma.2019.8935983>

32. Korobiichuk, I., Bezvesilna, O., Kachniarz, M., Koshoviy, M., Kvasnikov, V. (2018). Methods and Ways of Piezoelectric Accelerometers Fastening on the Objects of Research. *Acta Physica Polonica A*, 133 (4), 1112–1115. doi: <http://doi.org/10.12693/aphyspola.133.1112>

33. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.

34. Krivoruchko, E., Markin, A., Samoilova, V. A., Iliina, T., Koshovyi, O. (2018). Research in the chemical composition of the bark of *sorbus aucuparia*. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (3), 113–115.

35. 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>

36. Shinkovenko, I. L., Kashpur, N. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V. 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.

37. Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Iliina, T., Romanenko, Y. et al. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10 (2), 230. doi: <http://doi.org/10.3390/plants10020230>

38. Klauke, A.-L., Racz, I., Pradier, B., Markert, A., Zimmer, A. M., Gertsch, J., Zimmer, A. (2014). The cannabinoid CB2 receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology*, 24 (4), 608–620. doi: <http://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.008>

39. Al Mansouri, S., Ojha, S., Al Maamari, E., Al Ameri, M., Nurulain, S. M., Bahi, A. (2014). The cannabinoid receptor 2 agonist,  $\beta$ -caryophyllene, reduced voluntary alcohol intake and attenuated ethanol-induced place preference and sensitivity in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 124, 260–268. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.06.025>

40. Basha, R. H., Sankaranarayanan, C. (2016).  $\beta$ -Caryophyllene, a natural sesquiterpene lactone attenuates hyperglycemia mediated oxidative and inflammatory stress in experimental diabetic rats. *Chemico-Biological Interactions*, 245, 50–58. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.12.019>

41. Quintans-Júnior, L. J., Araújo, A. A. S., Brito, R. G., Santos, P. L., Quintans, J. S. S., Menezes, P. P. et al. (2016).  $\beta$ -caryophyllene, a dietary cannabinoid, complexed with  $\beta$ -cyclodextrin produced anti-hyperalgesic effect involving the inhibition of Fos expression in superficial dorsal horn. *Life Sciences*, 149, 34–41. doi: <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.049>

42. Islam, M. T., de Alencar, M. V. O. B., da Conceição Machado, K., da Conceição Machado, K., de Carvalho Melo-Cavalcante, A. A., de Sousa, D. P., de Freitas, R. M. (2015). Phytol in a pharma-medico-stance. *Chemico-Biological Interactions*, 240, 60–73. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cbi.2015.07.010>

43. Islam, M. T., Ali, E. S., Uddin, S. J., Shaw, S., Islam, M. A., Ahmed, M. I. et al. (2018). Phytol: A review of biomedical activities. *Food and Chemical Toxicology*, 121, 82–94. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.032>

44. Sundarraj, S., Thangam, R., Sreevani, V., Kaveri, K., Gunasekaran, P., Achiraman, S., Kannan, S. (2012).  $\gamma$ -Sitosterol from *Acacia nilotica* L. induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis through c-Myc suppression in MCF-7 and A549 cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 141 (3), 803–809. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.014>

45. Balamurugan, R., Durajpandian, V., Ignacimuthu, S. (2011). Antidiabetic activity of  $\gamma$ -sitosterol isolated from *Lippia nodiflora* L. in streptozotocin induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 667 (1-3), 410–418. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.05.025>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243123

## COSMETIC PRODUCTS AS AN OBJECT OF TECHNICAL REGULATION OF THE MINISTRY OF HEALTH. DEVELOPMENT OF A METHODOLOGY FOR THE IMPLEMENTATION OF THE TECHNICAL REGULATIONS

p. 41–48

**Iryna Kazakova**, Postgraduate Student, Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

E-mail: quality@nuph.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8966-8039>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9473-685X>

**Viacheslav Lebedynets**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economics and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

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

**Daria Bondarenko**, CEO, Association of market operators of medical devices AMOMD®, Simi Sosninykh str., 9, Kyiv, Ukraine, 03134

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4966-7386>

**Viktoriya Kazakova**, PhD, Associate Professor, Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9448-6539>

*From 2021, cosmetic products are subject to technical regulation of the Ministry of Health, which is responsible for ensuring the implementation of Technical Regulations, approval of guidelines for their application, national standards in accordance with the requirements of Technical Regulations. It was adopted in early 2021. For the first time in Ukraine, the technical regulations for cosmetic products apply to cosmetic products the principles of technical regulation, powers to comply with which are vested in the relevant Ministry of Health.*

*The aim of this work is to develop a methodology for implementing the Technical Regulations for cosmetic products as an object of authority of the Ministry of Health.*

*As research materials the processes of technical regulation of cosmetic products are studied, logical, investigation methods of research, and also a method of the content analysis are used.*

*Results. An analysis of the practice of regulating the circulation of cosmetic products in a number of foreign countries, identified and systematized potential risks in the implementation of the principles of its technical regulation. Based on the analysis of causal relationships in the process of implementing the requirements of the Technical Regulations for cosmetic products, the methodology of its practical application is proposed.*

**Conclusions.** *The tendencies of regulatory policy in relation to cosmetic products in a number of foreign states and Ukraine are established. The analysis of the main provisions of the Technical Regulations for cosmetic products is carried out and the methodology of its introduction is developed*

**Keywords:** *technical regulation, cosmetic products, Technical regulations for cosmetic products, standards, quality management system*

### References

1. Annual growth of the global cosmetics market from 2004 to 2020. Available at: <https://www.statista.com/statistics/297070/growth-rate-of-the-global-cosmetics-market/>
2. Cosmetics Market. Available at: <https://www.loreal-finance.com/en/annual-report-2020/cosmetics-market-2-1-0/>
3. Lebedynets, V. O., Kazakova, I. S. (2020). The analysis and determination of prospects for the development of the market of medicinal cosmetic products in Ukraine. *Social Pharmacy in Health Care*, 6 (2), 44–60. doi: <http://doi.org/10.24959/sphhcj.20.185>
4. Pro zatverdzhennia Tekhnichnoho rehlamentu na kosmetychnu produktsiiu (2021). Postanova Kabinetu ministriv Ukrainy No. 65. 20.01.2021. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/65-2021-%D0%BF#Text>
5. Regulation (EC) No 1223/2009 (2009). European parliament and of the council of 30 November 2009 on cosmetic products. *Official Journal of the European Union*, L 342/59–L 342/209.
6. Kovalova, O. M., Tsyhulova, O. M., Shumilo, O. M., Dieieva, O. O. (2016). Bezpeka kosmetychnykh tovariv v Ukraini. Medyko-pravovi aspekty ta suchasna koniunktura na vnutrishnomu rynku. Kyiv: FOP «Klymenko», 447.
7. Baitsar, R. I., Kordiiaka, Yu. M. (2015). Aktualni problemy ta perspektyvy rozvytku kosmetychnoi haluzi. *Visnyk Natsionalnoho universytetu "Lvivska politekhnika"*. Avtomatyka, vymyriuvannia ta keruvannia, 821, 44–49.
8. Burd, N. B., Heorhiants, V. A., Polovko, N. P., Hryzodub, O. I. (2016). Likuvalna kosmetyka v Ukraini: realii ta perspektyvy. *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 41–44.
9. Popko, O. V. (2016). Unifikatsiia vymoh tekhnichnoho rehluiuvannia parfumerno-kosmetychnoho rynku Ukrainy z normamy YeS: tovaroznavchi aspekty. *Instytutsionalizatsiia protsesiv yevrointehratsii: suspilstvo, ekonomika, administruvannia*. Rivne, 198.
10. Beg, M. R. (2020). Cosmetic-Regulations, Research Marketing challenges and global compliance: An overview. doi: <http://doi.org/10.31219/osf.io/d8tzu>
11. Lores, M., Celeiro, M., Rubio, L., Llompert, M., Garcia-Jares, C. (2018). Extreme cosmetics and borderline products: an analytical-based survey of European regulation compliance. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 410 (27), 7085–7102. doi: <http://doi.org/10.1007/s00216-018-1312-3>
12. Monteiro Rodrigues, L., Fluhr, J. W. (2019). EEMCO Guidance for the in vivo Assessment of Biomechanical Properties of the Human Skin and Its Annexes: Revisiting Instrumentation and Test Modes. *Skin Pharmacology and Physiology*, 33 (1), 44–60. doi: <http://doi.org/10.1159/000504063>
13. Amberg, N. (2018). Environmentally conscious consumer behaviour in the cosmetics markets of the United States and Europe. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/338233673\\_ENVIRONMENTALLY\\_CONSCIOUS\\_CONSUMER\\_BEHAVIOUR\\_IN\\_THE\\_COSMETICS\\_MARKETS\\_OF\\_THE\\_UNITED\\_STATES\\_AND\\_](https://www.researchgate.net/publication/338233673_ENVIRONMENTALLY_CONSCIOUS_CONSUMER_BEHAVIOUR_IN_THE_COSMETICS_MARKETS_OF_THE_UNITED_STATES_AND_)

EUROPE\_in\_ESZTERHAZY\_KAROLY\_EGYETEM\_GYONGYOSI\_KAROLY\_ROBERT\_CAMPUS\_ESZTERHAZY\_KAROLY\_UNIVERSITY\_A\_TUDOMAN

14. Eixarch, H., Wyness, L., Sibanda, M. (2019). The Regulation of Personalized Cosmetics in the EU. *Cosmetics*, 6 (2), 29. doi: <http://doi.org/10.3390/cosmetics6020029>

15. Legislation. Available at: [https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation\\_en](https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/legislation_en)

16. Inspection of Cosmetics. Available at: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetics-compliance-enforcement/inspection-cosmetics>

17. China Releases New Guidelines on Cosmetic Safety Assessments (2021). Available at: <https://www.sgs.com/en/news/2021/05/safeguards-06121-china-releases-new-guidelines-on-cosmetic-safety-assessments>

18. Hu, A. (2021). CSAR Subsidiary Regulations: China Finalizes Standards for Cosmetic Efficacy Claim Evaluation. Available at: <https://cosmetic.chemlinked.com/news/cosmetic-news/csar-subsidiary-regulations-china-finalizes-standards-for-cosmetic-efficacy-claim-evaluation>

19. Hu, A. (2021). Japan Cosmetic Regulation. Available at: <https://cosmetic.chemlinked.com/cosmopedia/japan-cosmetic-regulation>

20. Guidance on Skin Irritation Assessment System for Quasi-Drugs and cosmetics safety Assessment (2021). Available at: <https://cosmetic.chemlinked.com/database/view/1241#documents-list>

21. Sarma, P., Kumar, H., Medhi, B. (2017). Cosmetovigilance in India: Need of the day. *Indian Journal of Pharmacology*, 49 (5), 341–343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5830843/#idm140273848653776title>

22. Pro tekhnichni rehlymenty ta otsinku vidpovidnosti (2015). *Zakon Ukrainy No. 124-VIII*. 15.01.2015. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/124-19#Text>

23. Tekhnicheskii reglament Tamozhennogo soiuza «O be-zopasnosti parfiumerno-kosmeticheskoi produktsii» TR TS 009/2011 (2011). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/902303206>

24. Kazakova, I., Lebedynets, V. (2020). Analysis of the technical regulation state of cosmetic products turnover in Ukraine. *ScienceRise*, 2, 39–46. doi: <http://doi.org/10.21303/2313-8416.2020.001279>

25. Kazakova, I., Lebedynets, V., Kovalenko, S., Kazakova, V. (2021). Research of the activities of the enterprises of the perfume and cosmetic industry of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 2, 44–55. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.001700>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243240

## PROBLEMS OF FALSE MEDICINES' DISTRIBUTION AND PROSPECTS OF COMBAT: SURVEY OF SPECIALISTS AND CONSUMERS RESULTS

p. 49–56

**Serhii Lebed**, Postgraduate Student, Department of Organization and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Head of Service, State Service for Medicines and Drug Control in the Rivne region, 16 Lypnia str., 38, Rivne, Ukraine, 33028

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>

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

E-mail: [asnemchenko@ukr.net](mailto:asnemchenko@ukr.net)

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

**The aim:** comparative analysis of the results of a questionnaire survey of pharmaceutical and medical professionals and consumers, conducted by the authors during 2019-2021 to identify opinions on which there are coincidences and differences, as well as an assessment of the problem of drug counterfeiting in Ukraine to develop approaches to prevent their spread.

**Materials and methods.** The study used scientific publications, as well as the results of a survey of specialists of the State Service of Ukraine for Medicines and Drug Control (State Medical Service) and its territorial bodies, pharmaceutical and medical professionals of health care institutions and consumers on the fight against drug falsification. The research was conducted using the methods of questionnaires, systematization and generalization.

**Results.** According to the results of a comprehensive questionnaire during 2019–2021, it was found that the share of CM in the Ukrainian pharmaceutical market is estimated at 5 % by a majority of respondents on average 58.5 %, including 59.7 % of experts of the State Medical Service, 42.3 % of pharmacy specialists, 11.4 % by doctors and 73.5 % by consumers. Respondents' answers about the signs of drug falsification differ significantly, so most experts believe that this is a change in the usual signs (taste, smell, color), while pharmacy specialists – labelling in a foreign language, doctors – no therapeutic effect, for consumers it is a change in packaging design (labels) and a significantly lower price. The main sales channels of CM for experts and pharmacy specialists are e-commerce (68.7 % and 75.7 %, respectively), while the majority of consumers could not determine.

Many experts and pharmacy specialists pointed to the need to introduce special security features of packaging in the form of 2d barcodes as the main method for protection and detection of CM (79.1 % and 39.6 %, respectively). Most of the surveyed pharmacy workers and consumers believe that the risk of purchasing counterfeit drugs is higher in the pharmacies of individual entrepreneurs or small pharmacy chains.

The main problem that hinders the effective fight against drug counterfeiting was the imperfect legislation (68.7 %). Regarding effective tools in the fight against counterfeit drugs, experts called a significant strengthening of the powers of the regulatory body – following the example of the FDA (70.1 %).

**Conclusions.** It is established that the most important priorities of the state policy for combating CM in Ukraine are the improvement of the system of state control and quality assurance of medicines, in particular 2d coding, as well as the need to strengthen the responsibility for drug falsification. The results of research on the problem of drug falsification indicate the feasibility of introducing a systematic survey for a wider range of respondents – professionals and consumers

**Keywords:** falsification, medicines, questionnaires, expert evaluation, efficiency, experts, pharmaceutical specialists, doctors, consumers

## References

1. Schneider, M., Ho Tu Nam, N. (2020). Africa and counterfeit pharmaceuticals in the times of COVID-19. *Journal*



of Intellectual Property Law & Practice, 15 (6), 417–418. doi: <http://doi.org/10.1093/jiplp/jpaa073>

2. Counterfeit drugs 2021: Statistics and Facts on how Blockchain can fight the pandemic? (2021). Available at: <https://vaultsecurity.io/counterfeit-drugs-2021>

3. A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products (2017). WHO. Available at: [https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study\\_EN\\_web.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/regulation/ssffc/publications/SE-Study_EN_web.pdf?ua=1)

4. Ciapponi, A., Donato, M., Gülmezoglu, A. M., Alconada, T., Bardach, A. (2021). Mobile apps for detecting falsified and substandard drugs: A systematic review. PLOS ONE, 16 (2), e0246061. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0246061>

5. Chitre, M., Sapkal, S., Adhikari, A., Mulla, S. (2019). Monitoring Counterfeit Drugs using CounterChain. 2019 International Conference on Advances in Computing, Communication and Control (ICAC3). doi: <http://doi.org/10.1109/icac347590.2019.9036794>

6. Felicity, T. (2021). Securing Each Dose: Reducing Falsification Risk with Dosage Level Authentication. Pharmaceutical Technology, 2, 29–31.

7. May, C. (2019). Counterfeit medicines – fake drugs and falsified medicines – are endangering lives. Available at: <https://www.pharmout.net/counterfeit-medications-global-statistics/>

8. Alfadl, A., Ibrahim, M., Maraghi, F., Mohammad, K. (2016). An examination of income effect on consumers' ethical evaluation of counterfeit drugs buying behaviour: a cross-sectional study in Qatar and Sudan. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 10 (9), IC01–IC04. doi: <http://doi.org/10.7860/jcdr/2016/19526.8410>

9. Funestrand, H., Liu, R., Lundin, S., Troein, M. (2019). Substandard and falsified medical products are a global public health threat. A pilot survey of awareness among physicians in Sweden. Journal of Public Health, 41 (1), e95–e102. doi: <http://doi.org/10.1093/pubmed/fdy092>

10. Tulegenova, A. R., Dilbarhanova, J. R., Sokurenko, I. A. (2018). Analysis of the results of pollution of pharmaceutical workers on the problem of falsification of pharmaceutical drugs and their illegal turnover on the pharmaceutical market of the Republic of Kazakhstan. Management, economics and quality assurance in pharmacy 1 (53), 63–71. doi: <http://doi.org/10.24959/uekj.18.7>

11. Gutorova, N. (2019). Vidpovidalnist za falsyfikatsiiu likarskykh zasobiv: chy stvorena v Ukraini nalezhna pravova baza? Apteka, 2 (1173). Available at: <https://www.apteka.ua/article/485029>

12. Galt, K., Fuji, K., Kaufman, T., Shah, S. (2019). Health Information Technology Use and Patient Safety: Study of Pharmacists in Nebraska. Pharmacy, 7 (1), 7. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmacy7010007>

13. Cvetanovski, F., Asanova, B., Brezovska, K. (2016). Comparative analysis of EU and USA falsified medicine legislation. Macedonian pharmaceutical bulletin, 62, 681–682. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/80818116.pdf#page=681>

14. Yolanda, R., Jean, C., Casauay, B., Paul I. (2016). Addressing the Barriers to Effective Monitoring, Reporting and Containment of Spurious/ Substandard/ Falsely-labelled/ Falsified/ Counterfeit Medical Products through Sustainable Multi-stakeholder Collaboration and Community/ Consumer-based Interventions. Final Report. Available at: [https://www.who.int/medicines/areas/coordination/SSFFC\\_Report.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/coordination/SSFFC_Report.pdf)

15. Houlton, S. (2018). Tackling the problem of falsified medicines in the UK. Prescriber, 29 (7), 33–35. doi: <http://doi.org/10.1002/psb.1690>

16. Laín Abril, J., Holt, D. W. (2016). Falsified Medicines in the European Union and North America: What are we doing to Protect Public Health? Journal of Pharmacovigilance, 4 (3). doi: <http://doi.org/10.4172/2329-6887.1000213>

17. Cuomo, R. E., Mackey, T. K. (2014). An exploration of counterfeit medicine surveillance strategies guided by geospatial analysis: lessons learned from counterfeit Avastin detection in the US drug supply chain. BMJ Open, 4 (12), e006657. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-006657>

18. Counterfeit medicine in America 9th Annual Drug Abuse Symposium (2018). Available at: <https://www.in.gov/bitterpill/files/Safdar-Counterfeit-IN-AG-Opioid-Summit-2018-10-29-FINAL.pdf>

19. Counterfeit medications a growing problem in Canada, warns new report (2018). Available at: <https://www.ctvnews.ca/health/counterfeit-medications-a-growing-problem-in-canada-warns-new-report-1.3795239>

20. Hensey, C. C., Gwee, A. (2016). Counterfeit drugs: an Australian perspective. Medical Journal of Australia, 204 (9), 344–344. doi: <http://doi.org/10.5694/mja16.00105>

21. Sur, S. (2021). Stvorennia, rozvytok i zanepad systemy borotby z falsyfikatsiieiu likarskykh zasobiv v Ukraini. Apteka, 3 (1274). Available at: <https://www.apteka.ua/article/581247>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243361

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF RAW MATERIAL OF RYE (KHAMARKA VARIETY) AND BARLEY (SHEDEVVARIETY) OF UKRAINIAN SELECTION**

p. 57–63

**Ganna Tartynska**, PhD, Assistant, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

E-mail: [annatartynskaya1984@gmail.com](mailto:annatartynskaya1984@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5107-7778>

**Iryna Zhuravel**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8092-733X>

**Viktoriia Kyslychenko**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutritiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

**Viktoriia Hutsol**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy, National Pirogov Memorial Medical University, Pyrohova str., 56, Vinnytsia, Ukraine, 21018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1477-2186>

*Sowing rye (Secale cereale L.) and common barley (Hordeum vulgare L.) are annual herbaceous plants of the Poaceae family,*

they are widely cultivated in many countries around the world as cereals and fodder crops. Sufficient raw material base of sowing rye and barley makes them promising sources for new drugs.

**Materials and methods.** The fatty acid composition in lipophilic fractions of seeds, stems and leaves of sowing (Khamarka variety) and common barley (Shedevr variety) was studied by gas chromatography.

**Results.** As a result of the study, the quantitative content of 14 fatty acids in the stems and leaves of barley, 13 – in the leaves of rye and 12 – in the stems of rye and in both types of studied seeds was identified and established. In all types of the studied raw materials, unsaturated fatty acids were quantitatively predominant, the content of which prevailed in seeds of rye – 82.89 % and barley – 76.35 %. In stems of common barley their content was 64.04 %, leaves of common barley – 66.31 % of the amount. In stems and leaves of rye, the predominance of unsaturated fatty acids over saturated ones was insignificant: 49.00 % vs. 47.05 % and 53.70 % vs. 43.03 %, respectively. Among the unsaturated fatty acids, linoleic and linolenic acids dominated. Palmitic acid predominated among the saturated raw materials in all types of studied raw materials

**Conclusions.** Quantitative content of fatty acids in seeds, stems and leaves of sowing rye (Khamarka variety) and common barley (Shedevr variety) was identified and established by gas chromatography. The results of the research indicate a rich fatty acid composition of the studied raw materials and can be used to create drugs based on them

**Keywords:** Rye (Khamarka variety), common barley (Shedevr variety), fatty acid composition, gas chromatography

## References

1. Cardiovascular diseases statistics. Eurostat. Available at: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular\\_diseases\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Cardiovascular_diseases_statistics)
2. Sokoła-Wysoczańska, E., Wysoczański, T., Wagner, J., Czyż, K., Bodkowski, R., Lochyński, S., Patkowska-Sokoła, B. (2018). Polyunsaturated Fatty Acids and Their Potential Therapeutic Role in Cardiovascular System Disorders – A Review. *Nutrients*, 10 (10), 1561–1582. doi: <http://doi.org/10.3390/nu10101561>
3. Bulba, P. O., Hubskeyi, I. S. (2017). Faktory ryzyku khvorob sersevo-sudynnoi systemy v ramkakh profilaktychnykh zakhodiv. Aktualni problemy ta perspektyvy rozvytku pryrodnych, medychnykh ta farmatsevychnykh nauk. *Zaporizhzhia: ZDMU*, 31–33.
4. Buts, M. A. (2016). Terms of origin, prophylaxis and treatment of cardiovascular illnesses of children and teenagers. *Molodyi vchenyi*, 1, 9–13.
5. Sakhanda, I. V. (2018). Statistics of the incidence of the population as of 01.12.2017 in the context of cardiovascular diseases. *Fitoterapiia*, 1, 56–58.
6. Omega-3 fatty acid medicines no longer considered effective in preventing heart disease (2019). European Medicines Agency, 1, 19056–19058.
7. Del Gobbo, L. C., Imamura, F., Aslibekyan, S., Marklund, M., Virtanen, J. K. et al. (2016)  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acid biomarkers and coronary heart disease: pooling project of 19 cohort studies. *JAMA Internal Medicine*, 176 (8), 1155–1166. doi: [http://doi.org/10.1161/circ.129.suppl\\_1.p357](http://doi.org/10.1161/circ.129.suppl_1.p357)
8. Andreasen, M. F., Landbo, A.-K., Christensen, L. P., Hansen, Å., Meyer, A. S. (2001). Antioxidant Effects of Phenolic Rye (*Secale cereale* L.) Extracts, Monomeric Hydroxycinnamates, and Ferulic Acid Dehydromers on Human Low-Density Lipoproteins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49 (8), 4090–4096. doi: <http://doi.org/10.1021/jf0101758>
9. Gozukirmizi, N., Karlik, E. (2017). Barley (*Hordeum vulgare* L.) improvement past, present and future. *Brewing Technology*. IntechOpen, 49–78. doi: <http://doi.org/10.5772/intechopen.68359>
10. Kulichová, K., Sokol, J., Nemeček, P., Maliarová, M., Maliar, T., Havrlentová, M., Kraic, J. (2019). Phenolic compounds and biological activities of rye (*Secale cereale* L.) grains. *Open Chemistry*, 17 (1), 988–999. doi: <http://doi.org/10.1515/chem-2019-0103>
11. Chikmawati, T., Miftahudin, Gustafson, J. P. (2013). Rye (*Secale cereale* L.) and Wheat (*Triticum aestivum* L.) Simple Sequence Repeat Variation within *Secale* spp. (Poaceae). *HAYATI Journal of Biosciences*, 20 (4), 163–170. doi: <http://doi.org/10.4308/hjb.20.4.163>
12. Bagci, A., Dursun, N., Ozcan, M. M., Tamkoc, A., Ozer, I. (2019). The Oil Yield, Mineral Content, and Fatty Acid Compositions of Some Rye (*Secale cereale*) Grains. *Iranian journal of chemistry and chemical engineering*, 38 (5), 285–292.
13. Derzhavnyi reiestr sortiv roslyn, prydatnykh dlia poshyrennia v Ukraini na 2021 rik (2021). Kyiv: Ministerstvo ahromoi polityky ta prodovolstva Ukrainy, 525.
14. Tartynska, G. S., Moeen, F. D., Naeem, S., Zhuravel, I. O., Kyslychenko, V. S., Popyk, A. I. (2018). The study of macro- and microelement composition of rye and barley. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 10 (2), 314–317.
15. Tartynska, H. S., Zhuravel, I. O., Kyslychenko, V. S., Hutsol, V. V., Martynov, A. V. (2021). Doslidzhennia aminokyslotnoho skladu travy yachmeniu zvychainoho i zhyta posivnoho. *Medychna ta klinichna khimiiia*, 2, 98–103.
16. Pietkova, I. B., Unhurian, L. M., Horiacha, L. M., Kyslychenko, V. S., Zhuravel, I. O., Kuznietsova, V. Yu., Panasenko, O. I. (2020) Composition of fatty acids in *Centaurea cyanus* (L.). *Ceska a Slovenska Farmacie*, 69, 194–197.
17. Pinkevych, V. O., Dababneh, M. F., Burda, N. Y., Zhuravel, I. O. (2021). Fatty acid composition of night-scented stock (*Matthiola bicornis* (Sibth. & Sm.) DC.) raw materials. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34 (1), 34–41. doi: <http://doi.org/10.2478/cipms-2021-0007>
18. Osman, R. O., El-Gelil, F. M. A., El-Noamany, H. M., Dawood, M. G. (2000). Oil content and fatty acid composition of some varieties of barley and sorghum grains. *Grasas y Aceites*, 51 (3), 157–162. doi: <http://doi.org/10.3989/gya.2000.v51.i3.472>
19. Magnusdottir, O. K., Landberg, R., Gunnarsdottir, I., Cloetens, L., Åkesson, B., Rosqvist, F. et al. (2014). Whole Grain Rye Intake, Reflected by a Biomarker, Is Associated with Favorable Blood Lipid Outcomes in Subjects with the Metabolic Syndrome – A Randomized Study. *PLoS ONE*, 9 (10), e110827. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0110827>
20. Makhatova, B. G., Datkhayev, U. M., Burda, N. Y., Kyslychenko, V. S. (2016). Fatty acids from *Verbascum songaricum* herb. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 7 (2), 277–279.
21. Molfino, A., Gioia, G., Fanelli, F., Muscaritoli, M. (2014). The Role for Dietary Omega-3 Fatty Acids Supplementation in Older Adults. *Nutrients*, 6 (10), 4058–4072. doi: <http://doi.org/10.3390/nu6104058>
22. Zheng, C. J., Yoo, J.-S., Lee, T.-G., Cho, H.-Y., Kim, Y.-H., Kim, W.-G. (2005). Fatty acid synthesis is a target for antibacterial

activity of unsaturated fatty acids. *FEBS Letters*, 579 (23), 5157–5162. doi: <http://doi.org/10.1016/j.febslet.2005.08.028>

23. Watson, K. S., Boukhlofi, I., Bowerman, M., Parson, S. H. (2021). The Relationship between Body Composition, Fatty Acid Metabolism and Diet in Spinal Muscular Atrophy. *Brain Sciences*, 11 (2), 131. doi: <http://doi.org/10.3390/brainsci11020131>

**DOI: 10.15587/2519-4852.2021.201074**

## RESEARCH OF APPROACHES TO FORMATION OF LEGISLATION IN THE SPHERE OF ONLINE RETAIL SELLING (DISTANCE SELLING) OF MEDICINES

p. 64–70

**Alina Volkova**, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2718-5407>

**Galyna Boldar**, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8497-4977>

**Oksana Ryshchenko**, PhD, Assistant, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

**E-mail:** [hakamachi@gmail.com](mailto:hakamachi@gmail.com)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8542-4333>

**Iana Proskurova**, PhD, Assistant, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkov, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9429-0149>

*The aim of the study is to study approaches to the formation of legislation in the field of the online retail selling (distance selling) of medicines in the EU with further development of areas for improvement of pharmaceutical legislation of Ukraine.*

*Materials and methods.* During the research, scientific methods were used, in particular, system-analytical, content analysis, comparative legal, graphic, etc.

*Results.* The main provisions of the EU Directives 2000/31/EU “On some legal aspects of information services, in particular, electronic commerce, in the internal market” (Directive on electronic commerce) and EU Directive 2001/83 EU “On the Community code relating to medicinal products for human use”, the Council of Europe Convention “On counterfeiting medical products and similar involving threats to public health”, Implementing Regulation of the EU Commission No. 699/2014 of June 24, 2014, as well as the Law of Ukraine “On Electronic Commerce”, “On medicines”, Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine (CMU) of March 23, 2020 No. 220, of November 30, 2016 No. 929 and others.

*Conclusions.* The main directions of improving the current legislation of Ukraine in the field of the online retail selling of medicines are proposed. The necessity to supplement the Regulation “On the State Service of Ukraine for Medicines and Drug Control” (Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of November 30, 2016 No. 929) with certain norms has been substantiated. In particular, to impose on this state body the obligation to regis-

ter business entities that plan to sell drugs using information and communication means, as well as maintain their Register

**Keywords:** medicines, e-retail, information and communication facilities, licensing conditions, pharmaceutical legislation, regulations

## References

1. Association Agreement between the European Union and Ukraine Association Agreement between the European Union and Ukraine. Government portal. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/en/yevropejska-integraciya/ugoda-pro-asociacyu>

2. Pro ratyfikatsiiu Uhody pro asotsiatsiiu mizh Ukrainoiu, z odniiei storony, ta Yevropeiskym Soiuzom, Yevropeiskym spivtovarystvom z atomnoi enerhii i yikhnimy derzhavamy-chlenamy, z inshoi storony (2014). *Zakon Ukrainy # 1678-VII*. 16.09.2014. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1678-18#Text>

3. Pro vnesennia zmin do statii 19 Zakonu Ukrainy «Pro likarski zasoby» shchodo zdiisnennia elektronnoi rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy (2020). *Zakon Ukrainy No. 904-IX*. 17.09.2020. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/904-IX#Text>

4. Kotvitska, A. A., Kubarieva I. V., Volkova, A. V., Boldar, G. E., Cherkashyna, A. V. (2020). Determining the position of pharmaceutical law in the modern legal system of Ukraine. *Pharmaceutical Review*, 4, 89–97. doi: <http://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.4.11542>

5. Kotvitska, A. A., Volkova, A. V., Boldar, G. Y., Proskurova, I. O. (2020). The substantiation of modern pedagogical technologies for improving the quality of teaching the discipline “Pharmaceutical law and legislation.” *Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy*, 4 (64), 18–26. doi: <http://doi.org/10.24959/uekj.20.29>

6. Boldar, H. Ye., Ryshchenko, O. O. (2021) Analysis of modern pedagogical technologies for the formation of legal competence of applicants for higher pharmaceutical education. Project approach in the didactic process of universities – international dimension, 3, 12–21.

7. Kotvitska, A., Surikova, I. (2020). Rationale of the methodology classification of medication related errors during the retail sales of drugs in Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 4–9. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.197342>

8. Posilkina, O., Bondarieva, I., Malyi, V., Timanyuk, I., Mala, Z. (2021). Peculiarities of effective management of products assortment depending on different sizes of pharmacy chains. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (30), 55–63. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.230287>

9. Fittler, A., Bösze, G., Botz, L. (2013). Evaluating Aspects of Online Medication Safety in Long-Term Follow-Up of 136 Internet Pharmacies: Illegal Rogue Online Pharmacies Flourish and Are Long-Lived. *Journal of Medical Internet Research*, 15 (9), 199–209. doi: <http://doi.org/10.2196/jmir.2606>

10. Littlejohn, C., Baldacchino, A., Schifano, F., Deluca, P. (2005). Internet pharmacies and online prescription drug sales: a cross-sectional study. *Drugs: Education, Prevention and Policy*, 12 (1), 75–80. doi: <http://doi.org/10.1080/0968763042000275326>

11. Ignjatović, D., Cogoljević, M. (2019). The importance of modern pharmacy marketing to conquer new markets through electronic pharmacy. *International Review*, 3-4, 121–125. doi: <http://doi.org/10.5937/intrev1903121i>

12. WTO Reports on COVID-19 and World Trade: E-commerce, Trade and the COVID-19 Pandemic. (2020.) World

Trade Organization (WTO). Available at: [https://www.wto.org/english/tratop\\_e/covid19\\_e/covid\\_reports\\_e.htm](https://www.wto.org/english/tratop_e/covid19_e/covid_reports_e.htm)

13. Fittler, A., Vida, R. G., Káplár, M., Botz, L. (2018). Consumers Turning to the Internet Pharmacy Market: Cross-Sectional Study on the Frequency and Attitudes of Hungarian Patients Purchasing Medications Online. *Journal of Medical Internet Research*, 20 (8), e11115. doi: <http://doi.org/10.2196/11115>

14. Schaub, M. Y. (2004). *European Legal Aspects of E-commerce*. Groningen: Europa Law Publishing. Available at: <https://lib.ugent.be/catalog/rug01:000887775>

15. Hertig, J. B., James, S. M., Hummel, C. J., Rubin, M. J. (2021). Evaluation of pharmacists' awareness of illegal online pharmacies and perceived impact on safe access to medicines. *Medicine Access @ Point of Care*, 5. doi: <http://doi.org/10.1177/23992026211005642>

16. Illegal online pharmacies: how endemic are they? (2018). *Pharmaceutical Technology*. Available at: <https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/illegal-online-pharma>

17. Directive 2000/31/EC of European Parliament and of Council of 8 June 2000 on certain legal aspects of information society services, in particular electronic commerce, in Internal Market (Directive on electronic commerce) (2000). *Official Journal of European Communities*. L 178. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32000L0031>

18. Directive 2000/31/EC of European Parliament and of Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (2001). *Official Journal of European Communities*. L 311. Available at: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf)

19. Pro pidroblennia medychnoi produktsii ta podibni zlochynty, shcho zahrozhuut okhoroni zdorovia (2011). *Konventsiiia Rady Yevropy No. 994\_a91*. 28.10.2011. Available at: [https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994\\_a91#Text](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_a91#Text)

20. Pro zatverdzhennia polozhennia pro Derzhavnu sluzhbu Ukrainy z likarskykh zasobiv ta kontroliu za narkotyky (2015). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 647*. 12.08.2015. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/647-2015-%D0%BF#Text>

21. Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z vyrobnytstva likarskykh zasobiv, optovoi ta rozdrubnoi torhivli likarskymy zasobamy, importu likarskykh zasobiv (2016). *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 929*. 30.11.2016. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/929-2016-%D0%BF#Text>

22. Pro elektronni dokumenty ta elektronnyi dokumentoobih (2003). *Zakon Ukrainy No. 851-IV*. 22.05.2003. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/851-15#Text>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243525

## COMPARATIVE PHARMAKOGNOSTICAL STUDY OF ROOTS OF *ROSA MAJALIS HERRM.* AND *ROSA CANINA L.*

p. 71–78

**Tetiana Oproshanska**, PhD, Assistant Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** [arctium55@ukr.net](mailto:arctium55@ukr.net)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>

**Olga Khvorost**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

**Kateryna Skrebtsova**, PhD, Assistant, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7421-8761>

**Konradas Vitkevicius**, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Medical academy, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickeviaus str., 9, Kaunas, Lithuania, LT-44307

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6897-5267>

The **aim** is to conduct a comparative pharmacognostical study of the series of roots of *Rosa (R.) majalis Herrm.* and *Rosa (R.) canina L.* with the establishment of diagnostic features of morphological and anatomical structure and boundary limits of numerical indicators of raw materials.

**Materials and methods.** The fresh and dry raw materials were used to study the macroscopic microscopic features by microscope Delta optical BioLight 300 (Poland). Determination of total polyphenols was performed by spectrophotometry (on a spectrophotometer Optizen POP (Korea)) and HPLC (chromatograph an Agilent 1200 3 D LC System Technologies (USA)).

**Results.** The morphological (nature of the surface (periderm) and fracture) and anatomical (color of cell walls and their cavities; location of the sclerenchyma; the presence of a crystalline coating of the sclerenchyma at the root of *R. canina*; of various elements of the remains of the tetraarchic conducting bundle in the center of the root) diagnostic features of roots of *R. majalis* and *R. Canina* were established.

Comparing the numerical values of loss on drying (not more than 10 %), total ash (not more than 5 %), extractable matter (not less than 9 %) and the quantitative content of total polyphenols (not less than 4 %) it was determined that both types of raw materials according to these indicators are almost indistinguishable.

**Conclusions.** Loss on drying, total ash, extractable matter and content of total polyphenols of the root of *R. majalis* and *R. canina* do not have significant differences, that is why the root of both plant species can be used as medicinal plant raw materials such as "Rose root". The obtained data will be used in further research when creating methods of quality control of plant raw materials and phytomedicines

**Keywords:** root, *Rosa*, diagnostic features, morphological and anatomical structure, numerical indicators

## References

- Vasileva, O. Iu. (2006). Osobennosti ontogeneza nekotorykh vidov roda *Rosa* (Rosaceae). *Rastitelnye resursy*, 42 (3), 25–37.
- Navruzov, A. R., Shamsizade, L. A. (2011). Antotsiiany plodov dvukh vidov roda *Rosa*. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 1, 107.
- The plant list. A working list of all plant species. Available at: <http://www.theplantlist.org/tpl1.1/search?q=rosa>
- Kapelian, A. I. (2015). Sezonnii ritm razvitiia introdutsirovannykh vidov roda *Rosa* (Rosaceae) v parke botanich-

eskogo sada Bin Ran (g. Sankt-Peterburg). Rastitelnye resursy, 51 (3), 357–364.

5. Novruzov, A. R. (2014). Contents and dynamics of accumulation of the ascorbic acid in fruits of *Rosa Canina* L. *Chemistry of Plant Raw Material*, 3, 221–226. doi: <http://doi.org/10.14258/jcprm.1403221>

6. Sergunova, E. V., Sorokina, A. A. (2011). Issledovaniya po standartizacii plodov shipovnika. *Pharmacy*, 5, 12–15.

7. Crabowska, K., Janeczko, Z. (2012). Fatty acid composition of the monogalactosyldiacyl-glycerol fraction obtained from *Rosa* sp. And litizin. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 3, 416–418.

8. Oproshanska, T., Khvorost, O. (2021). Potentiometric determination of organic acids in the medicinal plant raw material. *News of Pharmacy*, 1 (101), 11–17. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.21.42>

9. Novruzov, A. R., SHamsizade, L. A. (2012). Karotinoidy plodov nekotorykh vidov *Rosa*. *KHimiia prirodnykh soedinenii*, 5, 802.

10. Honarvar, M., Javidnia, K., Khosh-Khui, M. (2011). Essential oil composition of fresh and dried flowers of *Rosa moschata* from Iran. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (5), 826–828. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-011-0075-2>

11. Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 1 (2.0). (2016). Kharkiv: DP «Naukovo-eksportnyi farmakopeinyi tsentr», 360.

12. Compendium. Available at: <https://compendium.com.ua/>

13. Li, Y.-L., Dai, H.-N., Ma, G.-X., Zhang, W., Wu, T.-Y., Wang, Y.-Q. et. al. (2017). A new triterpenic acid from the roots of *Rosa laevigata*. *Yao Xue Xue Bao*, 52 (3), 425–429.

14. Jiang, H., Han, H., Man, W.-J., Hou, A.-J., Guo, X.-Y., Xing, X.-D. et. al. (2020). Ursane-type triterpenoids from the roots of *Rosa multiflora* with their anti-inflammatory activity. *Journal of Asian Natural Products Research*, 22 (2), 131–137. doi: <http://doi.org/10.1080/10286020.2018.1541135>

15. Dai, H.-N., Ma, G.-X., Zhou, J.-M., Zhong, X. Q., Zhou, Y.-L., Lv, G.-R. et. al. (2016). Triterpenoids from roots of *Rosa laevigata*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 41 (12), 2267–2272. doi: <https://doi.org/10.4268/cjcm20161216>

16. Ma, Y., Wang, Y., Zhang, H., Sun, W., Li, Z., Zhang, F. et. al. (2020). Antimicrobial mechanism of strictinin isomers extracted from the root of *Rosa roxburghii* Tratt (Ci Li Gen). *Journal of Ethnopharmacology*, 250, 112498. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112498>

17. Fan, X., Bai, L., Lin, L., Liao, D., Gong, Y., Liu, X. et. al. (2020). Studies on the chemical constituents and quality evaluation of *Rosa cymosa* Tratt. root. *Journal of Separation Science*, 43 (24), 4379–4389. doi: <http://doi.org/10.1002/jssc.202000005>

18. Ji, Y., Xia, X., Xu, X., Zhu, N. (2019). Three new triterpenoids with their bioactives from the roots of *Rosa cymosa*. *Natural Product Research*, 34 (20), 2931–2937. doi: <http://doi.org/10.1080/14786419.2019.1599886>

19. Huang, X.-Y., Ma, G.-X., Zhong, X.-Q., Zhou, Y.-L., Dai, H.-N., Wu, H.-F. et. al. (2014). Triterpene constituents from *Rosa cymosa* Tratt. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 39 (23), 4637–4641.

20. Park, K. H., Jeong, M. S., Park, K. J., Choi, Y. W., Seo, S. J., Lee, M. W. (2014). Topical Application of *Rosa multiflora* Root Extract Improves Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions Induced by Mite Antigen in NC/Nga Mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37 (1), 178–183. doi: <http://doi.org/10.1248/bpb.13-00619>

21. Upton, R., Graff, A., Jolliffe, G., Länger, R., Williamson, E. (Eds.) (2011). *American Herbal Pharmacopoeia: botanical pharmacognosy-microscopic characterization of botanical medicines*. CRC Press, 800.

22. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2.0). (2015). Kharkiv: DP «Naukovo-eksportnyi farmakopeinyi tsentr».

23. Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 5 (2.0). (2021). Kharkiv: DP «Naukovo-eksportnyi farmakopeinyi tsentr».

24. European Pharmacopoeia. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home>

25. Aliyev, B. M., Qabilov, M. Y., Aliyeva, I. F., Huseynova, S. A. (2019). Morphological and anatomical structure of *Rosa canina* L. *Modern Science*, 10-1, 25–28.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243526

**THE EFFECT OF FLUOXETINE AND IMIPRAMINE ON THE IMPROVEMENT OF DEPRESSIVE-LIKE BEHAVIORS AND HPA AXIS (HYPOTHALAMIC-PITUITARY-ADRENAL CORTEX) ACTIVITY – AN ANIMAL MODEL**

p. 79–88

**Raghad Abdulsalam Khaleel**, Department of Pharmacology, College of Medicine, Al Iraqia University, Baghdad, Iraq, 10071  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5757-5356>

**Saja Majeed Shareef**, Department of pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9246-2741>

**Zinah Essam Hameed**, Department of pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1392-9391>

**Khulood Majid Alsaraf**, Department of pharmacy, Al-Esraa University College, Baghdad, Iraq, 10071  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2455-2585>

**Maadh Fawzi Nassar**, Department of Chemistry, Faculty of Science, University Putra Malaysia, UPM Serdang, Selangor, Malaysia, 43400

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0643-7337>

*Depression is one of the most common mental disorders and numerous medications are used to reduce the psychotic symptoms.*

*The aim of this study was to evaluate the therapeutic effects of two commonly used antidepressant drugs, including Fluoxetine (Flx) and Imipramine (IMP) to improve depressive-like behaviors as well as the activity of hypothalamic pituitary-adrenal cortex (HPA).*

*Methods: Initially, 40 adult male albino rats weighing 25±5 g were selected for this experimental study. The animals were kept or housed in separate cages under standard temperature (25±1 °C) and light-dark conditions (12 hours light/dark cycle). Rats were divided into four groups: each group containing 10 rats, control, immobility stress, Flx receiver, and IMP receiver. Polyethylene restrainer was used to induce immobility stress for 14 days. Finally, the parameters of IMT, ST, serum levels of corticosterone and glucose were evaluated in all four mentioned groups.*

**Results:** The results showed that the patient group's immobility time (IMT) increased compared to the control group, but the patient group's swimming time (ST) decreased compared to the control group. The effect of immobility stress on IMT, ST, corticosterone, and glucose factors in the patient group was increasing and decreasing, respectively, whereas the effect of Flx drug on these mentioned factors was decreasing, increasing and respectively, while the effect of IMP on all mentioned factors was decreasing and increasing, respectively.

**Conclusion:** Based on the results, it can be concluded that the antidepressant Flx and IMP drugs have various effects on the HPA activity, and the application of immobility stress causes depressive-behavior. Moreover, Flx is more effective than IMP in the treatment of depressive behaviors

**Keywords:** Depressive-like behaviors, HPA axis, Fluoxetine, Imipramine, Animal model

## References

- Doron, R., Lotan, D., Einat, N., Yaffe, R., Winer, A., Marom, I. et. al. (2014). A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases BDNF levels in the brain of stressed mice. *Life Sciences*, 94 (2), 151–157. doi: <http://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.10.025>
- Cao, X., Li, L.-P., Wang, Q., Wu, Q., Hu, H.-H., Zhang, M. et. al. (2013). Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nature Medicine*, 19 (6), 773–777. doi: <http://doi.org/10.1038/nm.3162>
- Abildgaard, A., Elfving, B., Hokland, M., Wegener, G., Lund, S. (2017). Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology*, 79, 40–48. doi: <http://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.02.014>
- Norden, D. M., Devine, R., Bicer, S., Jing, R., Reiser, P. J., Wold, L. E. et. al. (2015). Fluoxetine prevents the development of depressive-like behavior in a mouse model of cancer related fatigue. *Physiology & Behavior*, 140, 230–235. doi: <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.12.045>
- Park, S.-W., Kim, Y.-K., Lee, J.-G., Kim, S.-H., Kim, J.-M., Yoon, J.-S. et. al. (2007). Antidepressant-like effects of the traditional Chinese medicine kami-shoyo-san in rats. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 61 (4), 401–406. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01676.x>
- Gałecki, P., Szemraj, J., Bienkiewicz, M., Zboralski, K., Gałecka, E. (2009). Oxidative stress parameters after combined fluoxetine and acetylsalicylic acid therapy in depressive patients. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 24 (4), 277–286. doi: <http://doi.org/10.1002/hup.1014>
- Sakr, H. F., Abbas, A. M., Elsamanoudy, A. Z., Ghoneim, F. M. (2015). Effect of fluoxetine and resveratrol on testicular functions and oxidative stress in a rat model of chronic mild stress-induced depression. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 66 (4), 515–527.
- Salmon, E. (2007). A review of the literature on neuroimaging of serotonergic function in Alzheimer's disease and related disorders. *Journal of Neural Transmission*, 114 (9), 1179–1185. doi: <http://doi.org/10.1007/s00702-007-0636-5>
- Shah, S. K., Dangre, S. C., Charbe, N. B. (2012). Development of RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Alprazolam and Fluoxetine Hydrochloride in Pharmaceutical Tablet Dosage Form. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 5 (7), 938–941.
- Cowen, P. (2008). Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends in Pharmacological Sciences*, 29 (9), 433–436. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.004>
- Hellweg, R., Zueger, M., Fink, K., Hörtnagl, H., Gass, P. (2007). Olfactory bulbectomy in mice leads to increased BDNF levels and decreased serotonin turnover in depression-related brain areas. *Neurobiology of Disease*, 25 (1), 1–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2006.07.017>
- Benfield, P., Heel, R. C., Lewis, S. P. (1986). Fluoxetine. *Drugs*, 32 (6), 481–508. doi: <http://doi.org/10.2165/00003495-198632060-00002>
- Dixit, N., Trivedi, A., Ahirwar, D. (2020). Synthesis of Cytosol Nanocarrier Systems for Improving SSRI-Fluoxetine Efficacy in MDD. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13 (5), 2387. doi: <http://doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00429.1>
- Zarrindast, M. R., Shamsi, T., Azarmina, P., Rostami, P., Shafaghi, B. (2004). GABAergic system and imipramine-induced impairment of memory retention in rats. *European Neuropsychopharmacology*, 14 (1), 59–64. doi: [http://doi.org/10.1016/s0924-977x\(03\)00068-3](http://doi.org/10.1016/s0924-977x(03)00068-3)
- Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A.-H., Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
- Chen, Y.-C., Shen, Y.-C., Hung, Y.-J., Chao-Ha, C., Yeh, C.-B., Perng, C.-H. (2007). Comparisons of glucose-insulin homeostasis following maprotiline and fluoxetine treatment in depressed males. *Journal of Affective Disorders*, 103 (1-3), 257–261. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jad.2007.01.023>
- Hajrasouliha, S., Khakpour, S. (2020). Comparison of antidepressant effect of Melissa officinalis L. hydroalcoholic extract with fluoxetine in male mice. *Medical Science Journal of Islamic Azad University-Tehran Medical Branch*, 30 (4), 418–424. doi: <http://doi.org/10.29252/iau.30.4.418>
- Shafei, Z., Abbasi Maleki, S., Ghaderi-Pakdel, F. (2018). Evaluation of the antidepressant-like effect of Viola odorata hydroalcoholic extract in male mice. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*, 25 (4), 286–296.
- Bayramlou, R., Mohammadzadeh, M., Babaei Balderlou, F. (2018). A Comparative Survey of the Effects of Fluoxetine and Imipramine on Depression-Like Behavior and Serum Levels of Corticosterone and Glucose in Male Rats under Immobilization Stress. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 12 (2), 1–10. doi: <http://doi.org/10.29252/qums.12.2.1>
- Wang, W., Hu, X., Zhao, Z., Liu, P., Hu, Y., Zhou, J. et. al. (2008). Antidepressant-like effects of liquiritin and isoliquiritin from Glycyrrhiza uralensis in the forced swimming test and tail suspension test in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32 (5), 1179–1184. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.12.021>
- Dias Elpo Zomkowski, A., Oscar Rosa, A., Lin, J., Santos, A. R. S., Batista Calixto, J., Lúcia Severo Rodrigues, A. (2004). Evidence for serotonin receptor subtypes involvement in agmatine antidepressant like-effect in the mouse forced swimming test. *Brain Research*, 1023 (2), 253–263. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.041>
- Mitic, M., Simic, I., Djordjevic, J., Radojic, M. B., Adzic, M. (2013). Gender-specific effects of fluoxetine on hippocampal glucocorticoid receptor phosphorylation and behavior in chronically stressed rats. *Neuropharmacology*, 70, 100–111. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.12.012>

23. Roghani, M., Arbab-Soleymani, S. (2013). The Effect of Oral Feeding of Tribulus Terrestris Fruit on Some Markers of Oxidative Stress in the Brain of Diabetic Rats. *SSU\_Journals*, 21 (2), 127–135.
24. Pytka, K., Podkowa, K., Rapacz, A., Podkowa, A., Żmudzka, E., Olczyk, A. et. al. (2016). The role of serotonergic, adrenergic and dopaminergic receptors in antidepressant-like effect. *Pharmacological Reports*, 68 (2), 263–274. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.08.007>
25. Liu, L., Zhou, X., Zhang, Y., Liu, Y., Yang, L., Pu, J. et. al. (2016). The identification of metabolic disturbances in the prefrontal cortex of the chronic restraint stress rat model of depression. *Behavioural Brain Research*, 305, 148–156. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.005>
26. Yoon, S. H., Kim, B.-H., Ye, S.-K., Kim, M.-H. (2014). Chronic Non-Social Stress Affects Depressive Behaviors But Not Anxiety in Mice. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18 (3), 263. doi: <http://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.3.263>
27. Parihar, V. K., Hattiangady, B., Kuruba, R., Shuai, B., Shetty, A. K. (2009). Predictable chronic mild stress improves mood, hippocampal neurogenesis and memory. *Molecular Psychiatry*, 16 (2), 171–183. doi: <http://doi.org/10.1038/mp.2009.130>
28. Buynitsky, T., Mostofsky, D. I. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33 (7), 1089–1098. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.004>
29. Safari, H., Miladi Gorji, H. (2013). Anxiety-like behavior profile in morphine dependent rats exposed to acute and chronic stress. *Tehran University Medical Journal*, 709–716.
30. Sirisha, G., Prakash, R. A., Usha, N. S. (2014). Evaluation of antidepressant effect of chronic administration of tramadol alone and in combination with fluoxetine in low doses in albino mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (6), 101–105.
31. Nagasawa, M., Otsuka, T., Yasuo, S., Furuse, M. (2015). Chronic imipramine treatment differentially alters the brain and plasma amino acid metabolism in Wistar and Wistar Kyoto rats. *European Journal of Pharmacology*, 762, 127–135. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.043>
32. Heidari, M. (2014). The effect of interference of morphine and immobility stress on performance of pituitary–adrenal axis in mature male rats. *Hormozgan Medical Journal*, 18 (1), 11–20.
33. Heidari Oranjaghi, N., Ghasemi, E., Mahdipour, H., Salehi, B., Sofiabadi, M., Erami, E., Azhdari Zarmehri, H. (2012). Effects of acute and chronic immobilization stress on formalin test on the male rat. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 11 (4), 391–402.
34. Fagerholm, V., Haaparanta, M., Scheinin, M. (2011).  $\alpha$ 2-Adrenoceptor Regulation of Blood Glucose Homeostasis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 108 (6), 365–370. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00699.x>
35. Hashemi, S. S., Jelodar, G. A., Rafati, A. (2014). Investigating the effects of fluoxetine on cortisol and thyroid hormone levels in rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*, 17 (2), 82–89.
36. Frost, P., Bornstein, S., Ehrhart-Bornstein, M., O’Kiran, F., Hutson, C., Heber, D. et. al. (2003). The Prototypic Antidepressant Drug, Imipramine, but not Hypericum perforatum (St. John’s Wort), Reduces HPA-Axis Function in the Rat. *Hormone and Metabolic Research*, 35 (10), 602–606. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2003-43507>
37. Heydendael, W., Jacobson, L. (2010). Widespread hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis-relevant and mood-relevant effects of chronic fluoxetine treatment on glucocorticoid receptor gene expression in mice. *European Journal of Neuroscience*, 31 (5), 892–902. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07131.x>
38. Bambauer, K. Z., Soumerai, S. B., Adams, A. S., Mah, C., Zhang, F., McLaughlin, T. J. (2004). Does Antidepressant Adherence Have an Effect on Glycemic Control among Diabetic Antidepressant Users? *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 34 (4), 291–304. doi: <http://doi.org/10.2190/kkgw-y42p-baab-jdj0>
39. McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Konarski, J. Z., Kennedy, S. H. (2005). The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opinion on Drug Safety*, 5 (1), 157–168. doi: <http://doi.org/10.1517/14740338.5.1.157>
40. Carvalho, F., Barros, D., Silva, J., Rezende, E., Soares, M., Fregoneze, J., De Castro e Silva, E. (2004). Hyperglycemia induced by acute central fluoxetine administration: role of the central CRH system and 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Neuropeptides*, 38 (2-3), 98–105. doi: <http://doi.org/10.1016/j.npep.2004.04.004>
41. Khoza, S., Barner, J. C. (2011). Glucose dysregulation associated with antidepressant agents: an analysis of 17 published case reports. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 33 (3), 484–492. doi: <http://doi.org/10.1007/s11096-011-9507-0>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.228132

## РОЗРОБКА МЕТОДИК ВИЗНАЧЕННЯ КВЕТІАПІНУ ФУМАРАТУ ДЛЯ СУДОВО-ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЦІЛЕЙ (с. 4–12)

О. В. Бевз, І. В. Сич, А. М. Шапошник, І. А. Сич, О. В. Криванич, С. Г. Таран, Л. О. Перехода

Кветіапін фумарат (нейролептик) входить до складу чисельних препаратів-генериків, які користуються доволі широким попитом у населення, тому все частіше з'являються дані щодо фальсифікації та контрабанди засобів, а також немедичного використання, які є загрозовими для життя населення та пояснюють високу поширеність активного компоненту як об'єкта судової експертизи.

**Мета.** Розробити алгоритм проведення судово-фармацевтичної експертизи та запропонувати методики визначення кветіапін фумарату для судово-фармацевтичних цілей.

**Матеріали і методи.** Усі дослідження проводились з використанням реактивів, що задовольняють вимогам ЄФ/ДФУ, посуду класу А та на кваліфікованому обладнанні.

Ідентифікацію методом ІЧ-спектроскопії проводили на ділянці від 500 до 4000 см<sup>-1</sup> на приладі «Nicolet 380 FT-IR Spectrometer by Thermo Fisher Scientific» за допомогою приставки «Smart Performer» з кристалом ZnSe.

УФ-спектри поглинання розчинів реєстрували за допомогою спектрофотометру Specord 205 фірми «Analytik Jena AG» (Німеччина). ТШХ проводили на хроматографічних пластинках Merck (сілікагель 60G F254, Німеччина). Як рухомі фази використовували системи: гексан–ацетон–25 % розчин амоніаку (60:40:2); метанол–25 % розчин амоніаку (100:1.5), гексан–ацетон–25 % розчин амоніаку (50:45:5). Детектування проводили при УФ-світлі (254 нм), з подальшим обприскуванням реактивом Драгендорфа.

Аналіз методом газової хроматографії з мас-детектуванням проводили з використанням газового хроматографа GC з мас-спектрометричним детектором GCMS-QP2020. Дані аналізували за допомогою програми: GCMSsolution, LabSolutions Insight (Shimadzu Corporation, Токіо, Японія).

**Результати.** Розроблено алгоритм проведення судово-фармацевтичної експертизи згідно чинного законодавства України, запропоновано методики визначення кветіапін для судово-фармацевтичних цілей.

**Висновки.** Розроблені методики визначення кветіапін задовольняють вимогам чинного законодавства України та Міністерства юстиції України. Отримані дані доводять високу чутливість і відтворюваність методик та доводять можливість впровадження їх в практику судової експертизи

**Ключові слова:** кветіапін фумарат, судово-фармацевтична експертиза, спектральний аналіз, хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.242997

## СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ ЦИПРОФЛОКСАЦИНУ ТА НОРФЛОКСАЦИНУ З МЕТОЮ ПОШУКУ НОВИХ АНТИБІОТИКІВ ЗАДЛЯ ПОДОЛАННЯ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ДО НИХ (с. 4–11)

Г. В. Григорів, І. О. Маріуца, С. М. Коваленко, Л. В. Сидоренко, Л. О. Перехода, Н. І. Філімонова, О. Г. Гейдеріх, В. А. Георгіяц

**Мета роботи.** Серед існуючих представників чотирьох поколінь фторхінолонів ципрофлоксацин (CIPRO) та норфлоксацин (NOR) залишаються широко використовуваними в клінічній практиці антибіотиками. Однак поступово зростає проблема резистентності до них. Дане дослідження присвячене хімічній модифікації положення С-7 ципрофлоксацину та норфлоксацину як перспективному підходу до боротьби зі стійкістю до антибіотиків та пошуку нових методик задля синтезу похідних фторхінолонів.

**Матеріали та методи.** Предметами дослідження були ципрофлоксацин та норфлоксацин. У дослідженні були застосовані методи молекулярного докінгу та органічного синтезу. Структури отриманих сполук були доведені методами <sup>1</sup>H ЯМР, <sup>13</sup>C ЯМР, <sup>19</sup>F ЯМР, РХМС, ІЧ, УФ-спектроскопії. Антимікробну активність вимірювали методом подвійних серійних розведень проти *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Candida albicans* (NCTC 885-653) та методом дифузії в агар проти клінічних штамінів.

**Результати.** Синтезовано 7-(4-(2-ціаноацетил)піперазин-1-іл)-1-Р-6-фтор-4-оксо-1,4-дигідрохінолін-3-карбонові кислоти та доведено їх структуру. Отримані сполуки продемонстрували антибактеріальну активність на рівні контролю для методу подвійних серійних розведень та перевищили контроль у методі дифузії в агар.

**Висновки.** Проведене дослідження виявило перспективний шлях розширення існуючого різноманіття фторхінолонів. Фармакодинамічні та фармакокінетичні зміни можуть бути досягнуті шляхом хімічних модифікацій положення С-7 відомих молекул. Подальші дослідження з використанням отриманих сполук як вихідних відкривають перспективний шлях до синтезу нових активних молекул та боротьби з проблемою стійкості до антибіотиків

**Ключові слова:** фторхінолони, ципрофлоксацин, норфлоксацин, синтез, стійкість до антибіотиків, молекулярний докінг, антибактеріальна активність



DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243040

**ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВІЛЬНЕННЯ *IN VITRO* ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ З ГЕЛІВ НА ОСНОВІ ГІПРОМЕЛОЗИ (с. 12–31)**

О. П. Безугла, Г. Л. Іващенко, М. О. Ляпунов, І. О. Зінченко, А. М. Ляпунова, Ю. М. Столпер, О. М. Ляпунов, Т. М. Пухова

**Мета.** Визначити фактори, що впливають на вивільнення *in vitro* диклофенаку натрію (DS) з гелів на основі гіпромелози (HPMC). **Матеріали та методи.** Досліджували гелі на основі HPMC і рідини без HPMC методами ротаційної віскозиметрії та спінових зондів. За реограмами визначали тип течії й уявну в'язкість, а за спектрами електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) – час кореляції обертальної дифузії ( $\tau_{\perp}$ ) розчинених спінових зондів. Випробування з вивільнення *in vitro* проводили з використанням вертикальних дифузійних камер за валідованою методикою. Вміст DS і ізопропілового спирту (IPA) в діалізаті визначали відповідно методами високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) і газової хроматографії (ГХ) за валідованими методиками, а вміст води – напівмікрометодом.

**Результати.** Уявна в'язкість гелів збільшується з підвищенням вмісту HPMC і залежить від марки HPMC. Висока уявна в'язкість гелів не впливає на значення  $\tau_{\perp}$  розчинених в них спінових зондів. У в'язких гелях і ньютонівських рідинах, що за складом відповідають дисперсійному середовищу гелів, значення  $\tau_{\perp}$  ідентичні й знаходяться в області швидких обертань, що є передумовою для однакового та швидкого вивільнення *in vitro* розчинених речовин з гелів і рідин. Показано, що гель на основі HPMC і ньютонівська рідина без HPMC за параметрами вивільнення *in vitro* DS і IPA є еквівалентними. Вивільнення *in vitro* розчиненого DS зростає при підвищенні його концентрації в гелі і залежить від дисперсного стану DS. Якщо вміст IPA змінюється від 45,0% до 22,5%, абсорбція води гелем і вивільнення IPA зменшуються, а вивільнення DS зростає, що пов'язано зі зниженням розчинності DS в гелі.

**Висновки.** HPMC, що забезпечує високу уявну в'язкість гелів, не впливає на значення  $\tau_{\perp}$  розчинених спінових зондів і на вивільнення *in vitro* DS з гелів. Гель й ньютонівська рідина за вивільненням *in vitro* DS та IPA є еквівалентними. Вивільнення DS пропорційно змінюється з концентрацією DS і залежить від його дисперсного стану. Зі зменшенням вмісту IPA вивільнення IPA знижується, а вивільнення DS зростає, що пов'язано зі зниженням розчинності DS в гелі

**Ключові слова:** гіпромелоза, гель, рідина, диклофенак натрію, ізопропіловий спирт, в'язкість, час кореляції обертальної дифузії ( $\tau_{\perp}$ ), випробування вивільнення *in vitro* (IVRT)

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.242761

**ХРОМАТО-МАСС-СПЕКТРОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НАДЗЕМНИХ ОРГАНІВ *SALVIA GRANDIFLORA L.*, *SALVIA PRATENSIS L.* ТА *SALVIA VERTICILLATA L.* (с. 32–40)**

М. М. Мига, О. М. Кошовий, Є. О. Карпун, А. М. Ковальова, О. С. Мала, В. В. Парченко, О. І. Панасенко, Vera Bunyatyan, С. М. Коваленко

Рід *Salvia L.* нараховує понад 900 видів, розповсюджених по всій земній кулі. В Україні зростає 21 вид. Усі види цього роду є ефіроолійними. Шавлія лікарська і шавлія мускатна ввійшли у культуру та широко використовуються у медичній практиці. Хімічний склад інших видів шавлії і можливість їх використання у фармацевтичній та медичній практиці майже не вивчені. Враховуючи результати хемотаксономічних досліджень видів роду флори України, їх поширеність та перспективи введення у культуру, для подальших досліджень було обрано сировину *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*.

**Мета.** Метою дослідження було провести хромато-масс-спектрометричне дослідження надземних органів *S. grandiflora L.*, *S. pratensis L.* та *S. verticillata L.* для встановлення перспективи використання сировини цих видів у медичній та фармацевтичній практиці.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження було листя *S. officinalis*, листя, стебла та квітки *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata*, які було заготовлено на базі ботанічного саду Львівського національного університету імені Івана Франка. Дослідження летких речовин у об'єктах дослідження проводили методом ГХ-МС на базі кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії Запорізького державного медичного університету.

**Результати.** В результаті проведеного дослідження було виявлено 243 речовини в об'єктах дослідження, з них ідентифіковано – 149. У листі *S. officinalis* було виявлено 77 речовин, у листі, стеблі та квітках *S. grandiflora* – 80, 26 та 63 речовини відповідно, у листі, стеблі та квітках *S. pratensis* – 28, 30 та 48 речовин відповідно, у листі, стеблі та квітках *S. verticillata* – 39, 22 та 39 речовин відповідно. Домінуючими сполуками серед речовин терпеноїдної природи є: циклофенхен, камфен, 1,8-цинеол,  $\alpha$ -туїон,  $\beta$ -туїон, камфора борнеол, каріофілен, гумулен, вірідіфлорол, сабінен, піранон,  $\beta$ -пінен, фітол, колавенон,  $\beta$ -копа-ен, лоліолід, псевдолімонен та спатуленон. Серед домінують речовин 8 були виявлені вперше у цих видах: циклофенхен, вірідіфлорол, сабінен, піранон, фітол, колавенон, лоліолід та псевдолімонен.

**Висновки.** Хромато-масс-спектрометричним методом досліджено листя *S. officinalis*, листя, стебла та квітки *S. grandiflora*, *S. pratensis* та *S. verticillata* флори України. В результаті проведеного дослідження було виявлено 243 речовини, з них ідентифіковано – 149. Перспективною сировиною, яка містить терпенові сполуки, для *S. grandiflora* є листя, а для *S. pratensis* та *S. verticillata* – квітки, тому саме вони є перспективними агентами для введення у фармацевтичну практику

**Ключові слова:** шавлія, листя, квітки, стебла, терпени, хромато-масс-спектрометрія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243123

**КОСМЕТИЧНА ПРОДУКЦІЯ ЯК ОБ'ЄКТ ТЕХНІЧНОГО РЕГУЛЮВАННЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я. РОЗРОБКА МЕТОДОЛОГІЇ ВПРОВАДЖЕННЯ ТЕХНІЧНОГО РЕГЛАМЕНТУ (с. 41–48)**

І. С. Казакова, С. М. Коваленко, В. О. Лебединець, В. С. Казакова, Д. О. Бондаренко

З 2021 р. косметична продукція є об'єктом технічного регулювання Міністерства охорони здоров'я, на яке покладено повноваження щодо забезпечення впровадження Технічних регламентів, затвердженню методичних рекомендацій щодо їх застосування, національних стандартів відповідно до вимог Технічних регламентів. Прийнятий на початку 2021 р. Технічний регламент на косметичну продукцію вперше в Україні застосовує до косметичної продукції принципи технічного регулювання, повноваження щодо дотримання яких покладаються на профільне Міністерство охорони здоров'я.

**Метою** даної роботи є розробка методології впровадження Технічного регламенту на косметичну продукцію як об'єкта повноважень Міністерства охорони здоров'я.

Як **матеріали** дослідження вивчені процеси технічного регулювання косметичної продукції, використані логічний, дослідний методи дослідження, а також метод контент-аналізу.

**Результати.** Проведено аналіз практики регулювання обігу косметичної продукції в ряді зарубіжних країн, визначено та систематизовано потенційні ризики при впровадженні принципів її технічного регулювання. На підставі аналізу причинно-наслідкових зв'язків в процесі реалізації вимог Технічного регламенту на косметичну продукцію, запропонована методологія його практичного застосування.

**Висновки.** Встановлено тенденції регуляторної політики по відношенню до косметичної продукції в ряді зарубіжних стан і України. Проведено аналіз основних положень Технічного Регламенту на косметичну продукцію і розроблена методологія його впровадження.

**Ключові слова:** технічне регулювання, косметична продукція, Технічний регламент на косметичну продукцію, стандарти, система менеджменту якості

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243240

**ПРОБЛЕМИ ПОШИРЕННЯ ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ПЕРСПЕКТИВИ БОРОТЬБИ: РЕЗУЛЬТАТИ ОПИТУВАННЯ ФАХІВЦІВ ТА СПОЖИВАЧІВ (с. 49–56)**

С. О. Лебедь, А. С. Немченко

**Мета:** порівняльний аналіз результатів анкетного опитування фармацевтичних і медичних фахівців та споживачів, яке проводилося авторами впродовж 2019-2021 рр. для визначення думок за якими спостерігаються співпадіння та розбіжності, а також оцінка масштабів проблеми фальсифікації ліків в Україні для напрацювання підходів щодо запобігання їх поширенню.

**Матеріали і методи.** В дослідженні були використані наукові публікації, а також результати анкетування фахівців Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (Держлікслужби) та її територіальних органів, фармацевтичних і медичних фахівців закладів охорони здоров'я і споживачів щодо проблем боротьби з фальсифікацією ліків. Дослідження проводилось з використанням методів анкетного опитування, систематизації та узагальнення.

**Результати дослідження.** За результатами комплексного анкетного опитування впродовж 2019-2021 рр. було встановлено, що частка ФЛЗ на українському фармацевтичному ринку оцінюється до 5 % більшістю респондентів в середньому 58,5 %, зокрема 59,7 % експертами Держлікслужби, 42,3 % фахівцями аптечних закладів, 11,4 % лікарями та 73,5 % споживачами. Відповіді респондентів щодо ознак фальсифікації ЛЗ значно відрізняються, так більшість експертів вважають, що це зміна звичайних ознак (смак, запах, колір), натомість фахівці аптечних закладів - маркування на іноземній мові, лікарі – відсутність терапевтичного ефекту, для споживачів це зміна дизайну упаковки (етикетки) та суттєво нижча ціна. Основними каналами збуту ФЛЗ для експертів та фахівців аптек є інтернет-торгівля (68,7 % та 75,7 % відповідно), натомість, більшість споживачів не змогли визначитись.

Значна частина експертів та фахівців аптек вказали на необхідність впровадження спеціальних захисних елементів упаковок у вигляді 2d штрих-кодів, як основний метод для захисту та виявлення ФЛЗ (79,1 % та 39,6 % відповідно). Більшість опитуваних працівників аптек та споживачів вважають, що ризик придбання фальсифікованих ЛЗ більший в аптеках фізичних осіб-підприємців або невеликих аптечних мережах.

Основною проблемою, яка заважає ефективно боротися з фальсифікацією ЛЗ експертами було названо недосконале законодавство (68,7 %). Стосовно дієвих інструментів у боротьбі з обігом фальсифікованих ЛЗ експертами було названо суттєве посилення повноважень регуляторного органу - за прикладом FDA (70,1 %).

**Висновки.** Встановлено, що найважливішими пріоритетами державної політики для боротьби з ФЛЗ в Україні є удосконалення системи державного контролю та забезпечення якості ЛЗ, зокрема 2d кодування, а також необхідність посилення відповідальності за фальсифікацію ліків. Результати досліджень проблеми фальсифікації ліків свідчать про доцільність впровадження систематичного опитування для більш широкого кола респондентів - фахівців та споживачів

**Ключові слова:** фальсифікація, лікарські засоби, анкетування, експертна оцінка, ефективність, експерти, фармацевтичні фахівці, лікарі, споживачі

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243361

**ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ СИРОВИНИ ЯЧМЕНЮ ЗВИЧАЙНОГО (СОРТ ШЕДЕВР) ТА ЖИТА ПОСІВНОГО (СОРТ ХАМАРКА) УКРАЇНСЬКОЇ СЕЛЕКЦІЇ (с. 57–63)**

Г. С. Таргинська, І. О. Журавель, В. С. Кисличенко, В. В. Гуцол

*Жито посівне (Secale cereale L.) та Ячмінь звичайний (Hordeum vulgare L.) – однорічні трав'янисті рослини родини Злакових (Poaceae), їх широко культивують в багатьох країнах світу як зернові та кормові культури. Достатня сировинна база жита посівного та ячменю звичайного робить їх перспективними джерелами для одержання нових лікарських засобів.*

**Матеріали і методи.** *Методом газової хроматографії досліджено жирнокислотний склад у ліпофільних фракціях насіння, стебел і листя жита посівного (сорт Хамарка) та ячменю звичайного (сорт Шедевр).*

**Результати.** *У результаті проведеного дослідження ідентифіковано і встановлено кількісний вміст 14 жирних кислот у стеблах та листі ячменю звичайного, 13 – у листі жита посівного і 12 – у стеблах жита посівного та в обох видах досліджуваного насіння. В усіх видах досліджуваної сировини кількісно переважали ненасичені жирні кислоти, вміст яких переважав у насінні жита посівного – 82.89 % та ячменю звичайного – 76.35 %. У стеблах ячменю звичайного їх вміст склав 64.04 %, листі ячменю звичайного – 66.31 % від суми. В стеблах та листі жита посівного перевага вмісту ненасичених жирних кислот над насиченими була несуттєва: 49.00 % проти 47.05 % та 53.70 % проти 43.03 % відповідно. Серед ненасичених жирних кислот домінували лінолева та ліноленова кислоти. Серед насичених у всіх видах досліджуваної сировини переважала пальмітинова кислота*

**Висновки.** *Методом газової хроматографії ідентифіковано та встановлено кількісний вміст жирних кислот у насінні, стеблах і листі жита посівного (сорт Хамарка) та ячменю звичайного (сорт Шедевр). Одержані результати проведених досліджень свідчать про багатий жирнокислотний склад досліджуваної сировини і можуть бути використані для створення лікарських засобів на їх основі*

**Ключові слова:** *жито посівне (сорт Хамарка), ячмінь звичайний (сорт Шедевр), жирнокислотний склад, газова хроматографія*

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.201074

**ДОСЛІДЖЕННЯ ПІДХОДІВ ДО ФОРМУВАННЯ ЗАКОНОДАВСТВА У СФЕРІ ЕЛЕКТРОННОЇ РОЗДРІБНОЇ ТОРГІВЛІ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ (с. 64–70)**

А. В. Волкова, Г. Є. Болдарь, О. О. Рищенко, Я. О. Проскурава

**Метою** дослідження є вивчення підходів до формування законодавства у сфері електронної роздрібною торгівлі ЛЗ на території ЄС з подальшою розробкою напрямів удосконалення фармацевтичного законодавства України.

**Матеріали і методи.** Під час дослідження було використано наукові методи, зокрема, системно-аналітичний, контент-аналіз, порівняльно-правовий, графічний тощо.

**Результати.** За результатами дослідження здійснено вивчення основних правових норм законодавства ЄС та України щодо електронної роздрібною торгівлі ЛЗ. Виділено основні суб'єкти правовідносин у сфері торгівлі ЛЗ із застосуванням інформаційно-комунікаційних засобів та вимоги до них. Встановлено, що основні вимоги до аптечних закладів, які планують провадити електронну роздрібною торгівлю ЛЗ, відповідають правовим нормам, які містяться у Директиві 2011/83/ЄС. Однак цілісна правова система України щодо здійснення електронної роздрібною торгівлі ЛЗ потребує удосконалення.

**Висновки.** Запропоновано основні напрями вдосконалення чинного законодавства України у сфері здійснення електронної роздрібною торгівлі ЛЗ. Обґрунтовано необхідність внести зміни до Положення «Про Державну службу України з лікарських засобів та контролю за наркотиками» (постанова КМУ від 30.11.2016 р. № 929). Зокрема, покласти на цей державний орган обов'язок щодо реєстрації суб'єктів підприємницької діяльності, які планують провадити електронну роздрібною торгівлю ЛЗ за допомогою інформаційно-комунікаційних засобів, а також вести їх Реєстр

**Ключові слова:** *лікарські засоби, електронна роздрібною торгівля, інформаційно-комунікаційні засоби, ліцензійні умови, фармацевтичне законодавство, нормативно-правові акти*

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243525

**ПОРІВНЯЛЬНЕ ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕНІВ ROSA MAJALIS HERRM. AND ROSA CANINA L. (с. 71–78)**

Т. В. Опрошанська, О. П. Хворост, К. С. Скребцова, Konradas Vitkevicius

**Мета** – провести порівняльне фармакогностичне дослідження серій коренів *Rosa (R.) majalis Herrm.* і *Rosa (R.) canina L.* зі встановленням діагностичних ознак морфологічної і анатомічної будови та пограничних меж числових показників сировини.

**Матеріали та методи.** Для вивчення макро- та мікроскопічних ознак сировини використовували суху та свіжу сировину і мікроскоп *Delta optic BioLight 300* (Польща). Визначення вмісту суми поліфенолів проводили спектрофотометрією (на спектрофотометрі *Optizen POP* (Корея)) та ВЕРХ (хроматограф *Agilent 1200 3 D LC System Technologies* (США)).

**Результати.** В результаті дослідження сировини встановлено морфологічні (характер поверхні (перидерми) та зламу) та анатомічні (колір клітинних оболонок та їх порожнин; розташування склеренхіми; наявність кристалоносної обкладки склеренхіми у корені *R. sapina*; різні елементи залишків тетраархного провідного пучка в центрі кореня) діагностичні ознаки кореня *R. majalis* та *R. sapina*.

Порівняння числових показників – втрата в масі при висушуванні (не більше 10 %), загальна зола (не більше 5 %), екстрактивні речовини (не менше 9 %), кількісний вміст суми поліфенолів (не менше 4 %) – показало, що обидва види сировини за цими показниками практично неможливо відрізнити.

**Висновки.** Вперше проведено порівняльне фармакогностичне дослідження коренів *R. majalis* і *R. sapina* та встановлені їх макро- і мікроскопічні загальні та відмінні ознаки. Втрата в масі при висушуванні, загальна зола, екстрактивні речовини, вміст суми поліфенолів в корені *R. majalis* та *R. sapina* не мають значних відмінностей, тому корінь обох видів рослин може використовуватися як лікарська рослинна сировина «Шипшина корінь». Отримані дані будуть використані у подальших дослідженнях при створенні методів контролю якості сировини та фітозасобів

**Ключові слова:** корінь, шипшина, діагностичні ознаки, морфолого-анатомічна будова, числові показники

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.243526

### ВПЛИВ ФЛУОКСЕТИНУ ТА ІМПРАМІНУ НА ПОКРАЩЕННЯ ДЕПРЕСІВНОЇ ПОВЕДІНКИ ТА ДІЯЛЬНОСТІ ОСІ НРА (ГІПОТАЛАМ-ГІПОФІЗ-КОРА НАДНИРНИКІВ) У ДОСЛІДЖЕННІ НА ТВАРИНАХ (с. 79–88)

Raghad Abdulsalam Khaleel, Raghad Abdulsalam Khaleel, Saja Majeed Shareef, Zinah Essam Hameed, Khulood Majid Alsaraf, Maadh Fawzi Nassar

Депресія є одним з найпоширеніших психічних розладів, і для зменшення психотичних симптомів використовуються численні ліки.

**Метою цього дослідження** була оцінка терапевтичних ефектів двох широко використовуваних антидепресантів, включаючи флуоксетин (Flx) та імпрамін (IMP), для покращення депресивної поведінки, а також активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової кори (НРА).

**Методи:** Спочатку для цього експериментального дослідження було відібрано 40 дорослих самців щурів-альбіносів вагою  $25 \pm 5$  г. Тварин утримували в окремих клітках при стандартній температурі ( $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ) та умовах світло-темря (12-годинний цикл світло/темрява). Щури були розділені на чотири групи: кожна група містила 10 щурів, контрольну групу, група іммобілізаційного стресу, група, що отримувала Flx та група, що отримувала IMP. Поліетиленовий фіксатор використовувався для створення іммобілізаційного стресу протягом 14 днів. Нарешті, параметри IMT, ST, сироваткові рівні кортикостерону та глюкози оцінювали у всіх чотирьох зазначених групах.

**Результати:** Результати показали, що час нерухомості (IMT) у групі пацієнтів збільшився порівняно з контрольною групою, але час плавання (ST) у групі пацієнтів зменшився порівняно з контрольною групою. Вплив іммобілізаційного стресу на фактори IMT, ST, кортикостерон та глюкози у групі пацієнтів збільшувався та зменшувався відповідно, тоді як вплив препарату Flx на ці фактори зменшувався, збільшувався та посилювався, відповідно, тоді як вплив IMP на всі згадані фактори відповідно зменшувався та посилювався.

**Висновки:** Грунтуючись на отриманих результатах можна зробити висновок, що антидепресанти Flx та IMP мають різний вплив на активність НРА, а застосування іммобілізаційного стресу викликає депресивну поведінку. Крім того, Flx більш ефективний, ніж IMP, у лікуванні депресивної поведінки

**Ключові слова:** депресивна поведінка, вісь НРА, флуоксетин, імпрамін, експериментальна модель на тваринах