

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210042

**THEORETICAL JUSTIFICATION OF A  
PURPOSEFUL SEARCH OF POTENTIAL  
NEUROTROPIC DRUGS**

p. 4-17

**Anton Semenets**, Postgraduate Student, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** semenetsanton1996@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7156-3375>

**Marharyta Suleiman**, PhD, Assistant, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** suleiman.nfau@outlook.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6388-5342>

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

**E-mail:** vgeor@ukr.net

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

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

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

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

**Natalia Kobzar**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** kobzar.np@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-2062-2769>

**Lina Grinevich**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**E-mail:** grinevich.lina@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3762-8670>

**Mikhail Pokrovskii**, MD, Professor, Head of Department, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015

**E-mail:** pokrovskii@bsu.edu.ru

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-1493-3376>

**Mikhail Korokin**, MD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015

**E-mail:** korokin@bsu.edu.ru

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5402-0697>

**Vladislav Soldatov**, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State University, Pobedy str., 85, Belgorod, Russia, 308015

**E-mail:** zinkfingers@gmail.com

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9706-0699>

**Vera Bunyatyan**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubeckaya Str., 8, Moscow, Russia, 119991

**E-mail:** vera13121@rambler.ru

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

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

**E-mail:** lina\_perekhoda@nuph.edu.ua

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

*A targeted search for potential drugs of neurotropic action involves the choice of a basic “pharmacophore”, which is advisable to carry out on the basis of the achieved principle among the classes of chemical compounds where active pharmaceutical substances with high targeted activity have already been identified. Therefore, the pyrrolidine core, which is the basic fragment of nootropics of the racetam group, is promising for the rational design of biologically active compounds of neurotropic action. Its combination with other heterocyclic fragments, in particular, the 1,2,4-triazole ring, allows for these “hybrid” molecules to expect a permanent change in the magnitude of the pharmacological effects. Creation of a virtual library of compounds, 3D-pharmacophore screening and molecular docking is a promising way to optimize a targeted search for substances with a given pharmacological activity.*

**The aim.** To optimize targeted search for new neurotropic compounds.

**Materials and methods.** The base generation for the virtual screening was carried out using the Marvin Sketch 20.5 software. For receptor-oriented flexible docking, the Autodock 4.2 software package was used.

**Results.** New derivatives of 1-benzyl-4-pyrrolidin-2-one were selected as the object of the study. Based on the results of the 3D pharmacophore screening and molecular docking to neurotropic targets of the virtual base compounds, scoring functions were calculated. A detailed analysis of the geometrical arrangement of “hit compounds” at the active sites of neurotropic receptors (PDB ID: 5UOW, 5CXV, 6PV7) made it possible to formulate hypotheses regarding possible ways of interaction of “hybrid” compounds with biotargets.

*The activity of promising molecules with respect to the studied receptors can be realized by creating complexes between them, the stability of which is ensured mainly due to the energetically favourable geometric arrangement of ligands in the active center of these acceptors, the formation of hydrogen bonds between them, and intermolecular electrostatic and donor-acceptor interactions.*

**Conclusions.** Structural modification of the pyrrolidine ring by combining with 1,2,4-triazole scaffold containing substituents of various electronic nature has been proposed. Using 3D-pharmacophore screening, the virtual base of 1-benzyl-4-pyrrolidin-2-one derivatives was analyzed in order to search among them for new molecules of neurotropic action. Docking studies have identified a promising group of derivatives of 1-benzyl-4 (4-R-5-sulfanylidene-4,5 dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl) pyrroli-

*din-2-one, which have affinity for nootropic biotargets and are promising for further synthetic and pharmacological studies*

**Keywords:** 1-benzyl-4-pyrrolidin-2-one derivatives, virtual screening, nootropic action, molecular docking

## References

- Vyas, S., Kothari, S. L., Kachhwaha, S. (2019). Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer's disease. *Journal of Herbal Medicine*, 17-18, 100291. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100291>
- Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P., Farah, M. J. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, 456 (7223), 702–705. doi: <https://doi.org/10.1038/456702a>
- Saiz Garcia, H., Montes Reula, L., Portilla Fernandez, A., Pereira Sanchez, V., Olmo Lopez, N., Mancha Heredero, E. et al. (2017). Nootropics: Emergent drugs associated with new clinical challenges. *European Psychiatry*, 41 (S1), s877–s878. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1769>
- Grön, G., Kirstein, M., Thielscher, A., Riepe, M. W., Spitzer, M. (2005). Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology*, 182 (1), 170–179. doi: <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0043-2>
- Levin, E. D., Sledge, D., Roach, S., Petro, A., Donerly, S., Linney, E. (2011). Persistent behavioral impairment caused by embryonic methylphenidate exposure in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (6), 668–673. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.06.004>
- Normann, C., Berger, M. (2008). Neuroenhancement: status quo and perspectives. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 258 (S5), 110–114. doi: <https://doi.org/10.1007/s00406-008-5022-2>
- Chesnut, R. M., Temkin, N., Carney, N., Dikmen, S., Pridgeon, J., Barber, J. et al. (2012). Traumatic Brain Injury in Latin America. *Neurosurgery*, 71 (6), 1055–1063. doi: <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31827276b7>
- Savelieva, O. V., Shumova, H. S., Vladymyrova, I. M. (2015). Analysis of pharmaceutical market of nootropic drugs in Ukraine. *ScienceRise*, 11 (4 (16)), 30–36. doi: <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.54873>
- Kotvitska, A. A., Lobova, I. O. (2013). Assessment of the epidemiological situation of cerebral vascular diseases among the population of Ukraine and ways of its improvement. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsiyi*, 2, 74–80. Available at: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf\\_2013\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2013_2_14)
- Al Nukari Abdulkarim (2019). Teoretychne ta eksperymentalne obgruntuvannia stvorennia nazalnoi miakoi likarskoi formy z vazopresynom dlia nootropnoi terapiyi. *Zaporizhzhia*, 24.
- Yamashita, S., Mase, N., Takabe, K. (2008). Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (S)-nebracetam. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19 (18), 2115–2118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.09.004>
- Scapecchi, S., Martelli, C., Ghelardini, C., Guandalini, L., Martini, E., Gualtieri, F. (2003). 2-Pyrrolidinone moiety is not critical for the cognition-enhancing activity of piracetam-like drugs. *Il Farmaco*, 58 (9), 715–722. doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(03\)00111-3](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(03)00111-3)
- Winblad, B. (2006). Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses. *CNS Drug Reviews*, 11 (2), 169–182. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x>
- Winnicka, K., Tomasiak, M., Bielawska, A. (2005). Piracetam - an old drug with novel properties? *Acta Pol Pharm - Drug Res.*, 62 (5), 405–409.
- Genton, P., Van Vleymen, B. (2000). Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disorders*, 2 (2), 99–105.
- Nakamura, K., Kurasawa, M., Shirane, M. (2000). Impulsivity and AMPA receptors: aniracetam ameliorates impulsive behavior induced by a blockade of AMPA receptors in rats. *Brain Research*, 862 (1-2), 266–269. doi: [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(00\)02160-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(00)02160-0)
- Shorvon, S. (2001). Pyrrolidone derivatives. *The Lancet*, 358 (9296), 1885–1892. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(01\)06890-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(01)06890-8)
- Khomenko, D. M., Doroshchuk, R. O., Raspertova, I. V., García López, J., López Ortiz, F., Shova, S. et al. (2019). Cascade reactions for constructing heterocycles containing a pyrimidino-pyrazino-pyrimidine core using 1,2,4-triazole scaffolds. *Tetrahedron Letters*, 60 (39), 151089. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151089>
- Yeye, E. O., Kanwal, Mohammed Khan, K., Chigurupati, S., Wadood, A., Ur Rehman, A. et al. (2020). Syntheses, in vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase dual inhibitory activities of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives their molecular docking and kinetic studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28 (11), 115467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115467>
- Shahzad, S. A., Yar, M., Khan, Z. A., Shahzadi, L., Naqvi, S. A. R., Mahmood, A. et al. (2019). Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: Future anti-tumor drugs. *Bioorganic Chemistry*, 85, 209–220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.005>
- Lü, W., Du, J., Goehring, A., Gouaux, E. (2017). Cryo-EM structures of the triheteromeric NMDA receptor and its allosteric modulation. *Science*, 355 (6331), eaal3729. doi: <https://doi.org/10.1126/science.aal3729>
- Severina, H. I., Georgiyants, V. A., Kovalenko, S. M., Avdeeva, N. V., Yarcev, A. I., Prohoda, S. N. (2020). Molecular docking studies of N-substituted 4-methoxy-6-oxo-1-aryl-pyridazine-3-carboxamide derivatives as potential modulators of glutamate receptors. *Research Results in Pharmacology*, 6 (1), 69–82. doi: <https://doi.org/10.3897/rpharmacology.6.52026>
- Gharpure, A., Teng, J., Zhuang, Y., Noviello, C. M., Walsh, R. M., Cabuco, R. et al. (2019). Agonist Selectivity and Ion Permeation in the  $\alpha 3\beta 4$  Ganglionic Nicotinic Receptor. *Neuron*, 104 (3), 501–511.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.030>
- Sun, B., Feng, D., Li, X., Kobilka, T. S., Kobilka, B. K. (2016). Structure of the human M1 muscarinic acetylcholine receptor bound to antagonist Tiotropium. doi: <https://doi.org/10.2210/pdb5cxv/pdb>
- Winblad, B. (2006). Piracetam: A Review of Pharmacological Properties and Clinical Uses. *CNS Drug Reviews*, 11 (2), 169–182. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2005.tb00268.x>
- Vaglenova, J., Pandiella, N., Wijayawardhane, N., Vaithianathan, T., Birru, S., Breese, C. et al. (2007). Aniracetam Reversed Learning and Memory Deficits Following Prenatal Ethanol Exposure by Modulating Functions of Synaptic AMPA Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 33 (5), 1071–1083. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301496>

27. Ahmed, A. H., Oswald, R. E. (2010). Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (5), 2197–2203. doi: <https://doi.org/10.1021/jm901905j>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210728

## DETERMINATION OF DIPHENHYDRAMINE BY HPLC METHOD IN BIOLOGICAL LIQUIDS

p. 18-24

**Olena Mamina**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [a\\_mamina@ukr.net](mailto:a_mamina@ukr.net)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

**Volodimir Kabachny**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

**Tetyana Tomarovska**, PhD, Associate Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: [tomarovskaya63@gmail.com](mailto:tomarovskaya63@gmail.com)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

**Natalya Bondarenko**, PhD, Associate Professor, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0620-2255>

*The aim of the study was to develop an algorithm for directed analysis of diphenhydramine in biological extracts from urine and blood using a unified method of HPLC research.*

*Materials and methods.* The extraction of diphenhydramine was carried out with chloroform at pH 9.0. The extracts were purified from impurities by a combination of TLC and extraction with hexane. TLC purification and identification of diphenhydramine were carried out under optimal conditions: organic solvents systems – chloroform-methanol (90:10); methanol; methanol-25 % solution of ammonium hydroxide (100:1.5) and chromatographic plates – Sorbfil PTLC-AF-A, Sorbfil PTLC-P-B-UV. For the detection of diphenhydramine, the most sensitive location reagents were used – UV light ( $\lambda=254$  nm) and Dragendorff reagent in the modification of Mounier.

HPLC analysis was carried out on a microcolumn liquid chromatograph “Milichrome A-02” in conditions: reversed-phase variant, column with non-polar sorbent Prontosil 120-5  $C_{18}$  AQ, 5  $\mu$ m; mobile phase in the mode of linear gradient – from eluent A (5 % acetonitrile and 95 % buffer solution) to eluent B (100 % acetonitrile) as during 40 min. The flow rate of the mobile phase has been formed 100  $\mu$ l/min, injection volume – 4  $\mu$ l. Multichannel detection of the substance was carried out using a UV spec-

trophotometer at 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 and 300 nm; the optimal value of column temperature – 37–40° and pressure of pump – 2.8–3.2 MPa.

**Results and its discussion.** Extraction, purification, identification and quantitative determination of diphenhydramine were carried out according to the developed methods. It is established that when isolating diphenhydramine from blood according to the developed methods it is possible to allocate 34.2–38.4 % of substance ( $\bar{\epsilon} = \pm 5.69\%$ ,  $RSD\bar{x} = 2.04\%$ ) and from urine – 55.8–60.5 % of substance ( $\bar{\epsilon} = \pm 3.91\%$ ,  $RSD\bar{x} = 1.40\%$ ).

**Conclusions.** An algorithm has been developed for directed analysis of diphenhydramine in biological extracts from urine and blood using a unified HPLC method. Statistical processing of the experimental results indicates the reliability and reproducibility of the technique

**Keywords:** diphenhydramine hydrochloride, extraction with chloroform, analysis by HPLC method, blood, urine

## References

- Mashkovskii, M. D. (2012). *Lekarstvennye sredstva*. Moscow: Novaia Volna, 1216.
- Luss, L. V. (2016). Choice of an antihistamine administration route in the treatment of allergic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*, 88 (3), 93–95. doi: <http://doi.org/10.17116/terarkh201688393-95>
- Sawicka, K. M., Goez, H., Huntsman, R. J. (2016). Successful Treatment of Paroxysmal Movement Disorders of Infancy With Dimenhydrinate and Diphenhydramine. *Pediatric Neurology*, 56, 72–75. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.019>
- Li, Y.-Y., Zeng, Y.-S., Chen, J.-Y., Wang, K.-F., Hsing, C.-H., Wu, W.-J. et al. (2019). Prophylactic diphenhydramine attenuates postoperative catheter-related bladder discomfort in patients undergoing gynecologic laparoscopic surgery: a randomized double-blind clinical study. *Journal of Anesthesia*, 34 (2), 232–237. doi: <http://doi.org/10.1007/s00540-019-02724-3>
- Pickett, L. E., Macdonald, J. (2016). Injectable Diphenhydramine Used as Anaesthetic for Wide Local Excision With Flap Closure. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*, 21 (3), 256–257. doi: <http://doi.org/10.1177/1203475416681760>
- Drogovoz, S. M., Lukianchuk, V. D., Sherman, B. S., Kononenko A. V. (2012). Toksicheskie efekty blokatorov N1 – gistaminovykh retseptorov i mekhanizmy ikh formirovaniia. *Sovremennye problemy toksikologii*, 3-4, 58–59.
- Thomas, S. H. L. (2012). Antihistamine poisoning. *Medicine*, 40 (3), 109–110. doi: <http://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.12.012>
- Varma, A., Ford, L., Patel, N., Vale, J. A. (2017). Elimination half-life of diphenhydramine in overdose. *Clinical Toxicology*, 55 (6), 615–616. doi: <http://doi.org/10.1080/15563650.2017.1296153>
- Cherukuri, S. V., Purvis, A. W., Tosto, S. T., Velayati, A. (2019). IV Lipid Emulsion Infusion in the Treatment of Severe Diphenhydramine Overdose. *American Journal of Case Reports*, 20, 758–763. doi: <http://doi.org/10.12659/ajcr.912523>
- Namazova-Baranova, L. S. (2009). Smertnost ot antigistaminnykh preparatov pervogo pokoleniia. Pozitsiia regulatornykh organov. Pozitsiia vracha-pediatra. *Pediatricheskaia farmakologiya*, 6 (3), 52.
- Zagorodniy, S. L., Vasyuk, S. O. (2015). Validation of quantitative determination methods of diphenhydramine tablets by high performance liquid chromatography. *Zaporozhye Med-*

ical Journal, 2 (89), 89–92. doi: <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2015.2.42122>

12. Zhiliakova, E. T., Zinchenko A. A., Novikov, O. O., Popov, N. N. (2015). Razrabotka metodiki opredeleniia miramistina i dimedrola v novykh prolongirovannykh glaznykh kapiakh dlia lecheniia bakterialnykh koniuktivov. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiia, 30 (10), 211–217.

13. Grigorev, A. M., Mashkova, I. V., Rudakova, L. V. (2008). Opredelenie metabolitov dimedrola metodami GKH-MS i VEZHKh v moche. Sorbtionnye i khromatograficheskie protsessy, 8 (1), 134–140.

14. Gelotte, C. K., Zimmerman, B. A., Thompson, G. A. (2017). Single-Dose Pharmacokinetic Study of Diphenhydramine HCl in Children and Adolescents. Clinical Pharmacology in Drug Development, 7 (4), 400–407. doi: <http://doi.org/10.1002/cpdd.391>

15. Krupina, N. A., Krasnova, R. R., Pashovkina, R. N. (2005). Khimiko-toksikologicheskii analiz lekarstvennykh veschestv v krovi (plazme, syvorotke) metodom vysokoefektivnoi zhidkostnoi khromatografii. Perspektivy razvitiia i sovershenstvovaniia sudebno-meditsinskoi nauki i praktiki. Tiumen, 316.

16. Melentev, A. B. (2002). Skrining lekarstvennykh, narkoticheskikh veschestv i ikh metabolitov metodom gazovoi khromatografii s mass-selektivnym detektorom. Problemy ekspertizy v meditsine, 2 (4), 15–20.

17. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2004). DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr». Kharkiv: RIREH, 520.

18. Clarke, E. J. C. (2011). Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material. London: The Pharm. Press, 2463.

19. Tomarovskaya, T. O., Mamina, O. O., Kabachny, V. I. (2018). The choice of optimal conditions for chemical-toxicological analysis of diphenhydramine by the thin-layer chromatography. Science and Society. Hamilton, 194–200.

20. Baram, G. I. (2005). Khromatograf «Milikhrom A–02». Opredelenie veschestv s primeneniem baz dannykh «VEZHKh–UF». Novosibirsk: ZAO Institut khromatografii, 64.

21. Mamina, O. O., Kabachny, V. I., Bondarenko, N. Yu. (2019). The determination of dimedrol by the HPLC method. Advances of science. Karlovy Vary – Kyiv, 91–101.

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210825

## REVIEW OF FORMULATION AND EVALUATION OF SELF-MICRO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SMEDDS)

p. 25-35

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

E-mail: [pragyabaghel88@gmail.com](mailto:pragyabaghel88@gmail.com)

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

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

E-mail: [k.yadu19962015@gmail.com](mailto:k.yadu19962015@gmail.com)

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

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

E-mail: [sanjib\\_pharmacist@yahoo.co.in](mailto:sanjib_pharmacist@yahoo.co.in)

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

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

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

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

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

E-mail: [manishasahu0411@gmail.com](mailto:manishasahu0411@gmail.com)

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

*Approximately half of the new drug applicants that reach formulation have poor water solubility. Oral delivery has been the main route of drug administration for the chronic treatment of numerous diseases. In different cases, in oral conveyance, 50 % of the medication compound is hampered because of the high lipid soluble or fat soluble of the medication itself. Around 40 % of new drug applicants show low solubility in water, which prompts poor oral bioavailability, high Intra and Intersubject changeability, and deficiency of dose proportionality*

**Aim of review.** The main aim of this review article is to gather the information related to design and evaluation of SMEDDS. These information can be utilized to enhance the bioavailability of the poorly aqueous soluble drug for various types of orally administered drugs. In this review article, various literature are reviewed and summerised in single paper to serve as reference guide to various research scholars and researchers working on self-micro-emulsifying drug delivery systems.

**Materials and Methods.** To prepare this manuscript various keywords were searched in different search engine such as Google, Yahoo and Bing etc. This review article reviews the recent work done in the field of SMEDDS. It comprises review of literatures available in public domain and formulation of SMEDDS and its characterization is summarized in this article.

**Result.** The various strategies to developed poor aqueous soluble drug for improvement of bioavailability for example, salt development and molecular size reduction of the compound might be one technique to enhance the dissolution rate of the drug. In any case, these methods have their limitations. SMEDDS is one of the novel applications for the delivery of low water soluble and low bioavailability of drug. SMEDDS is a method to improve the aqueous solubility of the medication; SMEDDS are described as isotropic blenders of oils, surfactants, and co-surfactant. Upon slightly stir followed by dilution with distilled water, for example, gastrointestinal liquids, these techniques can define clear o/w micro emulsion. SMEDDS is first choice and key technology for developing the lipophilic drug and other different factors that chance to affect the oral bioavailability.

**Conclusions.** This review paper attempts to describe the preparation of SMEDDS and furthermore discusses the development of pseudo ternary phase diagram for SMEDDS. It describes the mechanism and method of preparation involved in SMEDDS. The capability of oral absorption of drug compound from the SMEDDS relies upon numerous formulation-related param-

ters, for example, surfactant concentration, oil/surfactant ratio, and hydrophobicity of emulsion, globule size and charge, in vitro, in vivo all of which basically characterized the ability of self-emulsification. SMEDDS are administered as unit dosage form and it also protect the degradation of drug

**Keywords:** SMEDDS (self micro emulsifying drug delivery system), GI fluids (gastrointestinal fluids), o/w (oil in water), optimization, Isotropic mixture, X-ray powder diffraction (XPRD), zeta potential, surfactant, co-surfactant

## References

- Maurya, S. D., Arya, R. K., Rajpal, G., Dhakar, R. C. (2017). Self-micro emulsifying drug delivery systems (smeddts): a review on physico-chemical and biopharmaceutical aspects. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 7 (3), 55–65. doi: <http://doi.org/10.22270/jddt.v7i3.1453>
- Ramya, A. R., Sudheer, P., Mohameid, A. S., Das, A. K. (2019). Design and Evaluation of a Self-Emulsifying Drug Delivery System of Aripiprazole. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81 (6), 1089–1098. doi: <http://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.607>
- Gumaste, S. G., Freire, B. O. S., Serajuddin, A. T. M. (2017). Development of solid SEDDS, VI: Effect of pre-coating of Neusilin® US2 with PVP on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110, 124–133. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.02.022>
- Ramesh, B. J., Ramu, A., Vidyadhara, S., Balakrishna, T. (2019). Design and Evaluation of Telmisartan SMEDDS for Enhancing Solubility and Dissolution Rate. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 12 (6), 4721–4730. doi: <http://doi.org/10.37285/ijpsn.2019.12.6.8>
- Patel, M. J., Patel, S. S., Patel, N. M., Patel, M. M. (2010). A self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS). *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4 (3), 29–35. doi: <http://doi.org/10.14843/jpstj.70.32>
- Kalamkar, P., Pawar, K., Baddi, H., Thawkar, B., Yevale, R., Kale, M. (2016). A Review on “ Self Micro Emulsifying Drug Delivery System (SMEDDS ). *Indian Journal of Drug*, 4 (3), 361–373.
- Dokania, S., Joshi, A. K. (2014). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) – challenges and road ahead. *Drug Delivery*, 22 (6), 675–690. doi: <http://doi.org/10.3109/10717544.2014.896058>
- Patel, M. H., Sawant, K. K. (2019). Self micro-emulsifying drug delivery system of lurasidone hydrochloride for enhanced oral bioavailability by lymphatic targeting: In vitro, Caco-2 cell line and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 138, 105027. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105027>
- Aggarwal, G., Harikumar, S., Jaiswal, P., Singh, K. (2014). Development of self-microemulsifying drug delivery system and solid-self-microemulsifying drug delivery system of telmisartan. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 4 (4), 195. doi: <http://doi.org/10.4103/2230-973x.143123>
- Shakeel, F., Raish, M., Anwer, M. K., Al-Shdefat, R. (2016). Self-nanoemulsifying drug delivery system of sinapic acid: In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, 224, 351–358. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.10.017>
- Bolko Seljak, K., Ilić, I. G., Gašperlin, M., Zvonar Pobirk, A. (2018). Self-microemulsifying tablets prepared by direct compression for improved resveratrol delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 548 (1), 263–275. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.06.065>
- Pandit, A., Kedar, A., Koyate, K. (2020). Hollow pessler loaded with lawsone via self-microemulsifying drug delivery system for vaginal candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 101955. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101955>
- Reddy, S., Katyayani, T., Navatha, A., Ramya, G. (2011). Review on self micro emulsifying drug delivery systems. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 2 (3), 382–392.
- Akiladevi, D. N. M. (2017). Formulation And Development Of Self Emulsifying Drug Delivery System For Few Drugs. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8 (0975–1491), 1–133.
- Yetukuri, K. S. P. (2012). Yetukuri and Sudheer. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*, 3 (10), 3550–3558.
- Talele, S. G., Gudsoorkar, V. R., Pharmacy, M. V. P. C. (2016). Novel Approaches for Solidification of Smedds. *International Journal of pharma and bio sciences*, 4, 90–101.
- Patil, A. S., Mahajan, H. D., Wagh, R. D., Deore, B. L., Mali, B. J. (2016). Self-micro emulsifying drug delivery system (SMDDDS): a novel approach for enhancement of bioavailability. *Pharma Science Monitor*, 5 (1), 133–143. Available at: [http://www.pharmasm.com/download1.php?articleid=712&download\\_file=20140320110931\\_20140123221316\\_10\\_amod.pdf](http://www.pharmasm.com/download1.php?articleid=712&download_file=20140320110931_20140123221316_10_amod.pdf)
- Shah Sanket, P., Shah Mansi, D. A. Y. (2012). Self-Micro Emulsifying Drug Delivery System: A Novel Approach For Enhancement Of Oral Bioavailability Of Poorly Soluble Drugs. *American Journal of PharmTech Research*, 2249-3387, 194–215.
- Shi, C.-H., Cai, S., Zhang, X., Tang, xiaojiao, Suo, H., Yang, li, Zhao, Y. (2014). Self-microemulsifying drug-delivery system for improved oral bioavailability of 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3beta;, 12beta;, 20-triol: preparation and evaluation. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 913–920. doi: <http://doi.org/10.2147/ijn.s56894>
- Chaudhari, K. S., Akamanchi, K. G. (2019). Novel bicephalous heterolipid based self-microemulsifying drug delivery system for solubility and bioavailability enhancement of efavirenz. *International Journal of Pharmaceutics*, 560, 205–218. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.01.065>
- Timur, S. S., Yöyen-Ermiş, D., Esendağlı, G., Yonat, S., Horzum, U., Esendağlı, G., Gürsoy, R. N. (2019). Efficacy of a novel LyP-1-containing self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for active targeting to breast cancer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 136, 138–146. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.01.017>
- Huang, W., Su, H., Wen, L., Shao, A., Yang, F., Chen, G. (2018). Enhanced anticancer effect of Brucea javanica oil by solidified self-microemulsifying drug delivery system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, 266–273. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.001>
- Cirri, M., Roghi, A., Valleri, M., Mura, P. (2016). Development and characterization of fast-dissolving tablet formulations of glyburide based on solid self-microemulsifying systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 104, 19–29. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.04.008>
- Janković, J., Djekic, L., Dobričić, V., Primorac, M. (2016). Evaluation of critical formulation parameters in design

and differentiation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) for oral delivery of aciclovir. *International Journal of Pharmaceutics*, 497 (1-2), 301–311. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.11.011>

25. Chintalapudi, R., Murthy, T. E. G. K., Lakshmi, Kr., Manohar, Gg. (2015). Formulation, optimization, and evaluation of self-emulsifying drug delivery systems of nevirapine. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 5 (4), 205. doi: <http://doi.org/10.4103/2230-973x.167676>

26. Nardin, I., Köllner, S. (2019). Successful development of oral SEDDS: screening of excipients from the industrial point of view. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 128–140. doi: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2018.10.014>

27. Truong, D. H., Tran, T. H., Ramasamy, T., Choi, J. Y., Lee, H. H., Moon, C. et. al. (2015). Development of Solid Self-Emulsifying Formulation for Improving the Oral Bioavailability of Erlotinib. *AAPS PharmSciTech*, 17 (2), 466–473. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-015-0370-5>

28. Parakh, D. R., Patil, M. P., Sonawane, S. S., Kshirsagar, S. J. (2016). Application of factorial design approach in development and evaluation of self microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of mebendazole. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 47 (6), 507–519. doi: <http://doi.org/10.1007/s40005-016-0279-3>

29. Sunazuka, Y., Ueda, K., Higashi, K., Tanaka, Y., Moribe, K. (2018). Combined effects of the drug distribution and mucus diffusion properties of self-microemulsifying drug delivery systems on the oral absorption of fenofibrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 546 (1-2), 263–271. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.05.031>

30. Chou, Y.-C., Li, S., Ho, C.-T., Pan, M.-H. (2020). Preparation and evaluation of self-microemulsifying delivery system containing 5-demethyltangeretin on inhibiting xenograft tumor growth in mice. *International Journal of Pharmaceutics*, 579, 119134. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119134>

31. Zheng, D., Lv, C., Sun, X., Wang, J., Zhao, Z. (2019). Preparation of a supersaturatable self-microemulsion as drug delivery system for ellagic acid and evaluation of its antioxidant activities. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101209. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101209>

32. Jo, K., Kim, H., Khadka, P., Jang, T., Kim, S. J., Hwang, S.-H., Lee, J. (2020). Enhanced intestinal lymphatic absorption of saquinavir through supersaturated self-microemulsifying drug delivery systems. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15 (3), 336–346. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.009>

33. Shete, H., Sable, S., Tidke, P., Selkar, N., Pawar, Y., Chakraborty, A. et. al. (2015). Mono-guanidine heterolipid based SMEDDS: A promising tool for cytosolic delivery of antineoplastics. *Biomaterials*, 57, 116–132. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.040>

34. Pandey, V., Kohli, S. (2017). SMEDDS of pioglitazone: Formulation, in-vitro evaluation and stability studies. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 53–59. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fjps.2017.02.003>

35. Wu, L., Qiao, Y., Wang, L., Guo, J., Wang, G., He, W. et. al. (2015). A Self-microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS) for a Novel Medicative Compound Against Depression: a Preparation and Bioavailability Study in Rats. *AAPS PharmSciTech*, 16 (5), 1051–1058. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-014-0280-y>

36. Akula, S., Gurram, A. K., Devireddy, S. R. (2014). Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems: An Attractive Strategy for Enhanced Therapeutic Profile. *International Scholarly Research Notices*, 2014, 1–11. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/964051>

37. Djekic, L., Janković, J., Rašković, A., Primorac, M. (2018). Semisolid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs): Effects on pharmacokinetics of acyclovir in rats. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 121, 287–292. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.06.005>

38. Gao, H., Wang, M., Sun, D., Sun, S., Sun, C., Liu, J., Guan, Q. (2017). Evaluation of the cytotoxicity and intestinal absorption of a self-emulsifying drug delivery system containing sodium taurocholate. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106, 212–219. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.06.005>

39. Akram, J., Khan, J., Asbi, A., Budiasih, S. (2014). Formulation And Development Of Self Micro- Emulsifying Drug. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 3 (7), 105–124.

40. Hintzen, F., Perera, G., Hauptstein, S., Müller, C., Laffleur, F., Bernkop-Schnürch, A. (2014). In vivo evaluation of an oral self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) for leuprorelin. *International Journal of Pharmaceutics*, 472 (1-2), 20–26. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.05.047>

41. Sprunk, A., Strachan, C. J., Graf, A. (2012). Rational formulation development and in vitro assessment of SMEDDS for oral delivery of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (5), 508–515. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.04.001>

42. Rajpoot, K., Tekade, M., Pandey, V., Nagaraja, S., Youngren-Ortiz, S. R., Tekade, R. K. (2020). Self-microemulsifying drug-delivery system: ongoing challenges and future ahead. *Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc., 393–454. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-12-814487-9.00009-0>

43. Chen, X.-Q., Ziemba, T., Huang, C., Chang, M., Xu, C., Qiao, J. X. et. al. (2018). Oral Delivery of Highly Lipophilic, Poorly Water-Soluble Drugs: Self-Emulsifying Drug Delivery Systems to Improve Oral Absorption and Enable High-Dose Toxicology Studies of a Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor in Preclinical Species. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (5), 1352–1360. doi: <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.003>

44. Tung, N.-T., Tran, C.-S., Pham, T.-M.-H., Nguyen, H.-A., Nguyen, T.-L., Chi, S.-C. et. al. (2018). Development of solidified self-microemulsifying drug delivery systems containing l-tetrahydropalmatine: Design of experiment approach and bioavailability comparison. *International Journal of Pharmaceutics*, 537 (1-2), 9–21. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.12.027>

45. Wei, Y., Ye, X., Shang, X., Peng, X., Bao, Q., Liu, M. et. al. (2012). Enhanced oral bioavailability of silybin by a supersaturatable self-emulsifying drug delivery system (S-SEDDS). *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 396, 22–28. doi: <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.12.025>

46. Cheng, G., Hu, R., Ye, L., Wang, B., Gui, Y., Gao, S. et. al. (2015). Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation of Puerarin Solid Self-Microemulsifying Drug Delivery System by Spherical Crystallization Technique. *AAPS PharmSciTech*, 17 (6), 1336–1346. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-015-0469-8>

47. Ujhelyi, Z., Kalantari, A., Vecsernyés, M., Róka, E., Fenyvesi, F., Póka, R. et. al. (2015). The Enhanced Inhibitory

Effect of Different Antitumor Agents in Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems on Human Cervical Cancer HeLa Cells. *Molecules*, 20 (7), 13226–13239. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules200713226>

48. Yang, S., Gursoy, R. N., Lambert, G., Benita, S. (2004). Enhanced Oral Absorption of Paclitaxel in a Novel Self-Microemulsifying Drug Delivery System with or Without Concomitant Use of P-Glycoprotein Inhibitors. *Pharmaceutical Research*, 21 (2), 261–270. doi: <http://doi.org/10.1023/b:pham.0000016238.44452.f1>

49. Aswar, M., Bhalekar, M., Trimukhe, A., Aswar, U. (2020). Self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) of curcumin attenuates depression in olfactory bulbectomized rats. *Heliyon*, 6 (8), e04482. doi: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04482>

50. Visetvichaporn, V., Kim, K.-H., Jung, K., Cho, Y.-S., Kim, D.-D. (2020). Formulation of self-microemulsifying drug delivery system (SMEDDS) by D-optimal mixture design to enhance the oral bioavailability of a new cathepsin K inhibitor (HL235). *International Journal of Pharmaceutics*, 573, 118772. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118772>

51. Gumaste, S. G., Serajuddin, A. T. M. (2017). Development of solid SEDDS, VII: Effect of pore size of silica on drug release from adsorbed self-emulsifying lipid-based formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110, 134–147. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.05.014>

52. Prachi, S., Prajapati, S. K. K. S. U., Shipra, S., Ali, A. (2012). a Review on Self Micro Emulsifying Drug Delivery System: an Approach To Enhance the Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Drugs. *International Research Journal of Pharmacy*, 3 (9), 1–6.

53. Sha, X., Wu, J., Chen, Y., Fang, X. (2012). Self-microemulsifying drug-delivery system for improved oral bioavailability of probucol: Preparation and evaluation. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 705–712. doi: <http://doi.org/10.2147/ijn.s28052>

54. Joyce, P., Dening, T. J., Meola, T. R., Schultz, H. B., Holm, R., Thomas, N., Prestidge, C. A. (2019). Solidification to improve the biopharmaceutical performance of SEDDS: Opportunities and challenges. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 102–117. doi: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2018.11.006>

55. Goyal, U., Gupta, A., Rana, A. C., Aggarwal, G. (2012). Self microemulsifying drug delivery system: A method for enhancement of bioavailability. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 66–79.

56. Milović, M., Djuriš, J., Djekić, L., Vasiljević, D., Ibrić, S. (2012). Characterization and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery systems with porous carriers as systems for improved carbamazepine release. *International Journal of Pharmaceutics*, 436 (1-2), 58–65. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.032>

57. Hyma, P., Abbulu, K. (2013). Formulation and characterisation of self-microemulsifying drug delivery system of pioglitazone. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3 (4), 345–350. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bionut.2013.09.005>

58. Chen, X.-Q., Ziemba, T., Huang, C., Chang, M., Xu, C., Qiao, J. X. et al. (2018). Oral Delivery of Highly Lipophilic, Poorly Water-Soluble Drugs: Self-Emulsifying Drug Delivery Systems to Improve Oral Absorption and Enable High-Dose Toxicology Studies of a Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibitor in Preclinical Species. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107 (5), 1352–1360. doi: <http://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.003>

59. Shahnaz, G., Hartl, M., Barthelmes, J., Leithner, K., Sarti, F., Hintzen, F. et al. (2011). Uptake of phenothiazines by the harvested chylomicrons ex vivo model: Influence of self-nanoemulsifying formulation design. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 79 (1), 171–180. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2011.01.025>

60. McConville, C., Friend, D. (2013). Development and characterisation of a self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) for the vaginal administration of the antiretroviral UC-781. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 83 (3), 322–329. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2012.10.007>

61. Qureshi, M. J., Mallikarjun, C., Kian, W. G. (2015). Enhancement of solubility and therapeutic potential of poorly soluble lovastatin by SMEDDS formulation adsorbed on directly compressed spray dried magnesium aluminometasilicate liquid loadable tablets: A study in diet induced hyperlipidemic rabbits. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (1), 40–56. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajps.2014.08.003>

62. Gu, M., Gong, M., Qian, Y., Yan, G. (2013). Development of a self-microemulsifying drug delivery system to enhance oral bioavailability of  $\beta$ -elemene in rats. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 23 (5), 485–491. doi: [http://doi.org/10.1016/s1773-2247\(13\)50070-0](http://doi.org/10.1016/s1773-2247(13)50070-0)

63. Niederquell, A., Völker, A. C., Kuentz, M. (2012). Introduction of diffusing wave spectroscopy to study self-emulsifying drug delivery systems with respect to liquid filling of capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 426 (1-2), 144–152. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.01.042>

64. Abdulkarim, M., Sharma, P. K., Gumbleton, M. (2019). Self-emulsifying drug delivery system: Mucus permeation and innovative quantification technologies. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 62–74. doi: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2019.04.001>

65. Djekić, L., Janković, J., Čalića, B., Primorac, M. (2017). Development of semisolid self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDSs) filled in hard capsules for oral delivery of aciclovir. *International Journal of Pharmaceutics*, 528 (1-2), 372–380. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.028>

66. Čerpnjak, K., Pobirk, A. Z., Vrečer, F., Gašperlin, M. (2015). Tablets and minitables prepared from spray-dried SMEDDS containing naproxen. *International Journal of Pharmaceutics*, 495 (1), 336–346. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.08.099>

67. Li, Q., Zhai, W., Jiang, Q., Huang, R., Liu, L., Dai, J. et al. (2015). Curcumin–piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 490 (1-2), 22–31. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.05.008>

68. Krstić, M., Popović, M., Dobričić, V., Ibrić, S. (2015). Influence of Solid Drug Delivery System Formulation on Poorly Water-Soluble Drug Dissolution and Permeability. *Molecules*, 20 (8), 14684–14698. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules200814684>

69. Shanmugam, S., Im, H. T., Sohn, Y. T., Kim, Y.-I., Park, J.-H., Park, E.-S., Woo, J. S. (2015). Enhanced oral bioavailability of paclitaxel by solid dispersion granulation. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 41 (11), 1864–1876. doi: <http://doi.org/10.3109/03639045.2015.1018275>

70. Kanwal, T., Kawish, M., Maharjan, R., Ghaffar, I., Ali, H. S., Imran, M. et al. (2019). Design and development of

permeation enhancer containing self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) for ceftriaxone sodium improved oral pharmacokinetics. *Journal of Molecular Liquids*, 289, 111098. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111098>

71. Kumar, R., Khurshed, R., Kumar, R., Awasthi, A., Sharma, N., Khurana, S. et. al. (2019). Self-nanoemulsifying drug delivery system of fisetin: Formulation, optimization, characterization and cytotoxicity assessment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 54, 101252. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101252>

72. Čerpnjak, K., Zvonar, A., Vrečer, F., Gašperlin, M. (2015). Characterization of naproxen-loaded solid SMEDDSs prepared by spray drying: The effect of the polysaccharide carrier and naproxen concentration. *International Journal of Pharmaceutics*, 485 (1-2), 215–228. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.015>

73. Garg, V., Kaur, P., Singh, S. K., Kumar, B., Bawa, P., Gulati, M., Yadav, A. K. (2017). Solid self-nanoemulsifying drug delivery systems for oral delivery of polypeptide-k: Formulation, optimization, in-vitro and in-vivo antidiabetic evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109, 297–315. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2017.08.022>

74. Gupta, S., Chavhan, S., Sawant, K. K. (2011). Self-nanoemulsifying drug delivery system for adefovir dipivoxil: Design, characterization, in vitro and ex vivo evaluation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 392 (1), 145–155. doi: <http://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.09.048>

75. Kumar, B., Garg, V., Singh, S., Pandey, N. K., Bhatia, A., Prakash, T. et. al. (2018). Impact of spray drying over conventional surface adsorption technique for improvement in micromeritic and biopharmaceutical characteristics of self-nanoemulsifying powder loaded with two lipophilic as well as gastrointestinal labile drugs. *Powder Technology*, 326, 425–442. doi: <http://doi.org/10.1016/j.powtec.2017.12.005>

76. Silva, L. A. D., Almeida, S. L., Alonso, E. C. P., Rocha, P. B. R., Martins, F. T., Freitas, L. A. P. et. al. (2018). Preparation of a solid self-microemulsifying drug delivery system by hot-melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*, 541 (1-2), 1–10. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.020>

77. Parmar, N., Singla, N., Amin, S., Kohli, K. (2011). Study of cosurfactant effect on nanoemulsifying area and development of lercanidipine loaded (SNEDDS) self nanoemulsifying drug delivery system. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 86 (2), 327–338. doi: <http://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.04.016>

78. Inugala, S., Eedara, B. B., Sunkavalli, S., Dhurke, R., Kandadi, P., Jukanti, R., Bandari, S. (2015). Solid self-nanoemulsifying drug delivery system (S-SNEDDS) of darunavir for improved dissolution and oral bioavailability: In vitro and in vivo evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74, 1–10. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.024>

79. Shakeel, F., Raish, M., Anwer, M. K., Al-Shdefat, R. (2016). Self-nanoemulsifying drug delivery system of sinapic acid: In vitro and in vivo evaluation. *Journal of Molecular Liquids*, 224, 351–358. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molliq.2016.10.017>

80. Kuentz, M. (2011). Oral self-emulsifying drug delivery systems, from biopharmaceutical to technical formulation aspects. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 21 (1), 17–26. doi: [http://doi.org/10.1016/s1773-2247\(11\)50002-4](http://doi.org/10.1016/s1773-2247(11)50002-4)

81. Kalam, M. A., Raish, M., Ahmed, A., Alkharfy, K. M., Mohsin, K., Alshamsan, A. et. al. (2017). Oral bioavailability

enhancement and hepatoprotective effects of thymoquinone by self-nanoemulsifying drug delivery system. *Materials Science and Engineering: C*, 76, 319–329. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.088>

82. Aloisio, C., Bueno, M. S., Ponte, M. P., Paredes, A., Palma, S. D., Longhi, M. (2019). Development of solid self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) to improve the solubility of resveratrol. *Therapeutic Delivery*, 10 (10), 626–641. doi: <http://doi.org/10.4155/tde-2019-0054>

83. Balata, G., Eassa, E., Shamrool, H., Zidan, S., Abdo Rehab, M. (2016). Self-emulsifying drug delivery systems as a tool to improve solubility and bioavailability of resveratrol. *Drug Design, Development and Therapy*, 10, 117–128. doi: <http://doi.org/10.2147/dddt.s95905>

84. Dhumal, D. M., Akamanchi, K. G. (2018). Self-microemulsifying drug delivery system for camptothecin using new bicephalous heterolipid with tertiary-amine as branching element. *International Journal of Pharmaceutics*, 541 (1-2), 48–55. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.02.030>

85. Mekjaruskul, C., Yang, Y.-T., Leed, M. G. D., Sadgrove, M. P., Jay, M., Sripanidkulchai, B. (2013). Novel formulation strategies for enhancing oral delivery of methoxyflavones in *Kaempferia parviflora* by SMEDDS or complexation with 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. *International Journal of Pharmaceutics*, 445 (1-2), 1–11. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.01.052>

86. Kheawfu, K., Pikulkaew, S., Rades, T., Müllertz, A., Okonogi, S. (2018). Development and characterization of clove oil nanoemulsions and self-microemulsifying drug delivery systems. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 330–338. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.05.028>

87. Ishak, R. A. H., Osman, R. (2015). Lecithin/TPGS-based spray-dried self-microemulsifying drug delivery systems: In vitro pulmonary deposition and cytotoxicity. *International Journal of Pharmaceutics*, 485 (1-2), 249–260. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.03.019>

88. Vasconcelos, T., Marques, S., Sarmiento, B. (2018). Measuring the emulsification dynamics and stability of self-emulsifying drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 123, 1–8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.11.003>

89. Christiansen, M. L., Holm, R., Abrahamsson, B., Jacobsen, J., Kristensen, J., Andersen, J. R., Müllertz, A. (2016). Effect of food intake and co-administration of placebo self-nanoemulsifying drug delivery systems on the absorption of cinnarizine in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84, 77–82. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.01.011>

90. Kauss, T., Gaubert, A., Tabaran, L., Tonelli, G., Phoeung, T., Langlois, M.-H. et. al. (2018). Development of rectal self-emulsifying suspension of a moisture-labile water-soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 536 (1), 283–291. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.067>

91. Kadu, P. J., Kushare, S. S., Thacker, D. D., Gattani, S. G. (2010). Enhancement of oral bioavailability of atorvastatin calcium by self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS). *Pharmaceutical Development and Technology*, 16 (1), 65–74. doi: <http://doi.org/10.3109/10837450903499333>

92. Baghel, P., Roy, A., Verma, S., Satapathy, T., Bahadur, S. (2020). Amelioration of lipophilic compounds in regards to bioavailability as self-emulsifying drug delivery system

(SEDDS). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s43094-020-00042-0>

93. Yi, T., Wan, J., Xu, H., Yang, X. (2008). A new solid self-microemulsifying formulation prepared by spray-drying to improve the oral bioavailability of poorly water soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70 (2), 439–444. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.05.001>

94. Patel, D., Sawant, K. K. (2007). Oral Bioavailability Enhancement of Acyclovir by Self-Microemulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS). *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33 (12), 1318–1326. doi: <http://doi.org/10.1080/03639040701385527>

95. Shen, H., Zhong, M. (2006). Preparation and evaluation of self-microemulsifying drug delivery systems (SMEDDS) containing atorvastatin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 58 (9), 1183–1191. doi: <http://doi.org/10.1211/jpp.58.9.0004>

96. Singh, A. K., Chaurasiya, A., Awasthi, A., Mishra, G., Asati, D., Khar, R. K., Mukherjee, R. (2009). Oral Bioavailability Enhancement of Exemestane from Self-Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). *AAPS PharmSciTech*, 10 (3), 906–916. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-009-9281-7>

97. Truong, D. H., Tran, T. H., Ramasamy, T., Choi, J. Y., Lee, H. H., Moon, C. et. al. (2015). Development of Solid Self-Emulsifying Formulation for Improving the Oral Bioavailability of Erlotinib. *AAPS PharmSciTech*, 17 (2), 466–473. doi: <http://doi.org/10.1208/s12249-015-0370-5>

98. Xu, Y., Wang, Q., Feng, Y., Firempong, C. K., Zhu, Y., Omari-Siaw, E. et. al. (2016). Enhanced oral bioavailability of [6]-Gingerol-SMEDDS: Preparation, in vitro and in vivo evaluation. *Journal of Functional Foods*, 27, 703–710. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jff.2016.10.007>

99. Mahmood, A., Bernkop-Schnürch, A. (2019). SEDDS: A game changing approach for the oral administration of hydrophilic macromolecular drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 142, 91–101. doi: <http://doi.org/10.1016/j.addr.2018.07.001>

100. Kazi, M., Al-Swairi, M., Ahmad, A., Raish, M., Alanaazi, F. K., Badran, M. M. et. al. (2019). Evaluation of Self-Nanoemulsifying Drug Delivery Systems (SNEDDS) for Poorly Water-Soluble Talinolol: Preparation, in vitro and in vivo Assessment. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2019.00459>

101. Peltier, S., Oger, J.-M., Lagarce, F., Couet, W., Benoit, J.-P. (2006). Enhanced Oral Paclitaxel Bioavailability After Administration of Paclitaxel-Loaded Lipid Nanocapsules. *Pharmaceutical Research*, 23 (6), 1243–1250. doi: <http://doi.org/10.1007/s11095-006-0022-2>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210768

## COMPARISON OF COMPONENTS PROFILE IN HERBAL RAW MATERIAL, EXTRACT AND PHARMACEUTICALS OF HEDERA HELIX

p. 36-39

**Ivan Bezruk**, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1212-1649>

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

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

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

**Liudas Ivanauskas**, Doctor of Biomedical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences, Mickevičiaus g. 9, Kaunas, Lithuania, LT 44307

E-mail: [liudas.ivanauskas@ismuni.lt](mailto:liudas.ivanauskas@ismuni.lt)

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

**The aim.** To investigate both the profile of components and possible difference among herbal raw materials, semi-products and pharmaceuticals of *Hedera helix* for determination of main standardisation markers.

**Materials and methods.** Investigation of components profile has been performed using the Shimadzu Nexera X2 chromatographic system coupled with a diode-area detector. The ACE C 18 column (250×4.6 mm with particle size 5 μm) was used for the separation of components. 0.1 % acetic acid and acetonitrile were used as mobile phase A and B, respectively. Studies have been performed on the leaves, dry extract and capsules of *H. helix*.

**Results.** The determined profile had no significant variation among samples. It has been presented by 19 various components, such as phenolic acids, flavonoids and triterpene saponins. However, kaempferol, nicotiflorin and *t*-cinnamic acid were not found in the leaf raw material. Hederacoside C might be highlighted as the main marker of raw materials and products of *H. helix* due to its significant amount in comparison to other components. Its amount was in the range of 64,80 % up to 71,46 % of the total content of components. Moreover, according to some pharmacological studies, hederacoside C is responsible for pharmaceutical usage of *H. helix* pharmaceuticals. Nevertheless, it is not recommended to standardize the plant-based medicines by one marker, since the pharmaceutical activity of such dosage forms is defined by synergism action of all constituents. Except for hederacoside C significant amounts in comparison to other components were found for chlorogenic acid and 4,5-dicaffeoylquinic acid about 5 % and 3 % respectively. Though the latter was found in small concentrations in leaves (0,058 %). This sample had a much higher amount of 3,5-dicaffeoylquinic acid, but in the case of extract and capsules, its content was lower 1,55 % and 0,66 % respectively. Thus, chlorogenic acid has been chosen as a second marker due to its high concentration in all samples and some pharmaceutical activities, such as antioxidant and anti-inflammatory effects.

**Conclusions.** It was found, that standardisation of *H. helix* products is preferably to perform with determination both hederacoside C and chlorogenic acid. These components were dominant among all components; besides they possess a wide range of pharmaceutical effects. Hence, quantification of hederacoside C and chlorogenic acid is necessary to ensure the high quality of *H. helix* pharmaceuticals

**Keywords:** ivy leaf, components profile, pharmaceuticals, extracts, HPLC

## References

1. Obiageri, O. (2012). Pharmacokinetics and Drug Interactions of Herbal Medicines: A Missing Critical Step in the

Phytopharmaceuticals/Drug Development Process. Readings in Advanced Pharmacokinetics – Theory, Methods and Applications. doi: <http://doi.org/10.5772/33699>

2. Tistaert, C., Dejaeger, B., Heyden, Y. V. (2011). Chromatographic separation techniques and data handling methods for herbal fingerprints: A review. *Analytica Chimica Acta*, 690 (2), 148–161. doi: <http://doi.org/10.1016/j.aca.2011.02.023>

3. Guo, D. (2017). Quality Marker Concept Inspires the Quality Research of Traditional Chinese Medicines. *Chinese Herbal Medicines*, 9 (1), 1–2. doi: [http://doi.org/10.1016/s1674-6384\(17\)60069-8](http://doi.org/10.1016/s1674-6384(17)60069-8)

4. Edeoga, H. O., Okwu, D. E., Mbaebie, B. O. (2005). Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*, 4 (7), 685–688. doi: <http://doi.org/10.5897/ajb2005.000-3127>

5. Muthuselvam, S. A. (2009). Analysis of phytochemical constituents and antimicrobial activities of aloe vera L. against clinical pathogens. *World Journal of Agriculture and Soil Science*, 5 (5), 572–576.

6. European Pharmacopoeia (2019). Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>

7. Derzhavna Farmakopeya Ukrainy. Vol. 1. DP «Naukovo-ekspertnyi farmakopeyniy tsentr» (2015). Kharkiv: DP «Ukrayinskiy naukoviy farmakopeyniy tsentr yakosti Ilkarskih zasobiv», 1128.

8. Bezruk, I., Kotvitska, A., Korzh, I., Materienko, A., Gubar, S., Budanova, L. et. al. (2020). Combined Approach to the Choice of Chromatographic Methods for Routine Determination of Hederacoside C in Ivy Leaf Extracts, Capsules, and Syrup. *Scientia Pharmaceutica*, 88 (2), 24. doi: <http://doi.org/10.3390/scipharm88020024>

9. Glushchenko, A., Bezruk, I., Beviz, N., Ivanauskas, L., Georgiyants, V. (2019). Development of the procedure of quantitative determination of the biological active substances in the extract of a bupleurum aureum in the composition of a combined dosage form. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (17), 11–16. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.157947>

10. Mykhailenko, O., Gudžinskas, Z., Kovalyov, V., Desenko, V., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Georgiyants, V. (2020). Effect of ecological factors on the accumulation of phenolic compounds in Iris species from Latvia, Lithuania and Ukraine. *Phytochemical Analysis*, 31 (5), 545–563. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.2918>

11. Bezruk, I., Marksa, M., Georgiyants, V., Ivanauskas, L., Raudone, L. (2020). Phytogeographical profiling of ivy leaf (*Hedera helix* L.). *Industrial Crops and Products*, 154, 112713. doi: <http://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.112713>

12. Greunke, C., Hage-Hülsmann, A., Sorkalla, T., Keksel, N., Häberlein, F., Häberlein, H. (2015). A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the  $\beta_2$ -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 31, 92–98. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pupt.2014.09.002>

13. Schmidt, O. (2003). Biopharmazeutische Charakterisierung von Efeublattertrockenextrakten durch in vivo und in vitro Studien (Dissertation). Heidelberg: Ruprecht-Karls-Universität.

14. Naveed, M., Hejazi, V., Abbas, M., Kamboh, A. A., Khan, G. J., Shumzaid, M. et. al. (2018). Chlorogenic acid (CGA): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 67–74. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.10.064>

15. Kim, H.-R., Lee, D.-M., Lee, S.-H., Seong, A.-R., Gin, D.-W., Hwang, J.-A., Park, J.-H. (2010). Chlorogenic acid suppresses pulmonary eosinophilia, IgE production, and Th2-type cytokine production in an ovalbumin-induced allergic asthma: Activation of STAT-6 and JNK is inhibited by chlorogenic acid. *International Immunopharmacology*, 10 (10), 1242–1248. doi: <http://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.07.005>

16. Yu, M., Shin, Y. J., Kim, N., Yoo, G., Park, S., Kim, S. H. (2014). Determination of Saponins and Flavonoids in Ivy Leaf Extracts Using HPLC-DAD. *Journal of Chromatographic Science*, 53 (4), 478–483. doi: <http://doi.org/10.1093/chromsci/bmu068>

17. Demirci, B., Goppel, M., Demirci, F., Gerhard, F. (2004). HPLC profiling and quantification of active principles in leaves of *Hedera helix* L. *Die Pharmazie*, 59, 770–774.

18. Khair, A., Mohammad, M. K., Tawaha, K., Al-Hamarsheh, E., AlKhatib, H. S., Al-khalidi Bashar et. al. (2010). A Validated RP HPLC-PAD Method for the Determination of Hederacoside C in Ivy-Thyme Cough Syrup. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2010, 1–5. doi: <http://doi.org/10.1155/2010/478143>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210734

#### SCREENING STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF THE HERBAL MIXTURES (MESSAGE 1)

p. 40–46

**Alona Savych**, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacognosy with Medical Botany, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-6053-7625>

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

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

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-9585-1251>

**Roksolana Basaraba**, PhD, Assistant Professor, Department of Pharmacy, Higher State Educational Institution of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

**E-mail:** [roksishka1@gmail.com](mailto:roksishka1@gmail.com)

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0799-7718>

**The aim.** To study the hypoglycemic activity of the herbal mixtures, which are used in folk medicine for the prevention and treatment of diabetes mellitus type 2, but do not have a scientific basis and to establish their conditional therapeutic dose.

**Materials and methods.** The study was performed on male albino rats weighing 180–200 g, which for preventive treatment during 20 days orally received aqueous extracts (1:10) of the studied herbal mixtures at a dose 6 mL/kg/day, 9 mL/kg/day and 12 mL/kg/day and comparison drugs – the officinal herbal mixtures “Arfazetin” at a dose 9 mL/kg/day and metformin tablets at a dose 60 mg/kg/day. The study of hypoglycemic properties

and the establishment of a conditional therapeutic dose of the studied mixtures was carried out using glucose loading tests. All experiments were performed in accordance with general ethical principles with the recommendations of the EEC Council directive 2010/63/EU about the protection of animals, which are used for scientific purposes.

**Results.** The results of the study showed that the 20-day preventive treatment by the herbal mixtures reduced alimentary hyperglycemia at the 30th minutes of OGTT and helped regulate carbohydrate tolerance disorders by reducing hyperglycemia at the 15th minutes of IPGTT. The highest hypoglycemic activity showed the herbal mixtures No. 3 (12 mL/kg/day) and No. 4 (12 mL/kg/day), which was almost on a par with the comparison drug –metformin tablets, but exceeded the official herbal mixture “Arfazetin”. In addition, the dose-dependence of the effectiveness of all five studied herbal mixtures was established.

**Conclusions.** For the first time, it was conducted the screening study of hypoglycemic activity of the herbal mixtures, which are used in folk medicine for the prevention and treatment of diabetes mellitus type 2. It was determined that the greatest effectiveness in terms of the ability to reduce alimentary hyperglycemia during OGTT and reduce impaired carbohydrate tolerance during IPGTT show the herbal mixtures No. 3 (which includes *Urticea folia*, *Cichorii radices*, *Rosae fructus*, *Elymi repens rhizomata*, *Taraxaci radices*) and No. 4 (which includes *Arctii lappae radices*, *Elymi repens rhizomata*, *Maydis style cum sigmatis*, *Helichrysi arenarii flores*, *Rosae fructus*). It was established their conditional therapeutic dose of 12 mL/kg/day

**Keywords:** herbal mixtures, hypoglycemic activity, diabetes mellitus

## References

- American Diabetes Association (2020). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*, 43, 1–2. doi: <http://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
- International Diabetes Federation (2019). *IDF Diabetes Atlas*. Brussels. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
- Skyler, J. S., Bakris, G. L., Bonifacio, E., Darsow, T., Eckel, R. H., Groop, L. et. al. (2016). Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*, 66 (2), 241–255. doi: <http://doi.org/10.2337/db16-0806>
- Ndjaboue, R., Farhat, I., Ferlatte, C.-A., Ngueta, G., Guay, D., Delorme, S. et. al. (2020). Predictive models of diabetes complications: protocol for a scoping review. *Systematic Reviews*, 9 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13643-020-01391-w>
- Gothai, S., Ganesan, P., Park, S.-Y., Fakurazi, S., Choi, D.-K., Arulselvan, P. (2016). Natural Phyto-Bioactive Compounds for the Treatment of Type 2 Diabetes: Inflammation as a Target. *Nutrients*, 8 (8), 461. doi: <http://doi.org/10.3390/nu8080461>
- Governa, P., Bains, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A. et. al. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*, 23 (1), 105. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules23010105>
- Kooti, W., Farokhipour, M., Asadzadeh, Z., Ashtary-Larky, D., Asadi-Samani, M. (2016). The role of medicinal plants in the treatment of diabetes: a systematic review. *Electronic Physician*, 8 (1), 1832–1842. doi: <http://doi.org/10.19082/1832>
- Savych, A. O., Marchyshyn, S. M., Kozyr, G. R., Skrynychuk, O. Y. (2019). Basic principles of the using of medicinal plants and their collections for treatment and prevention of diabetes mellitus type 2 (literature review). *Fitoterapia*, 4 (4), 43–46. doi: <http://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-4-43>
- Tovstuha, Ye. S. (2010). *Zoloti retsepty ukrayinskoyi narodnoyi medytsyny*. Kyiv: Kraina Mriy Publishers, 550.
- WHO Guidelines on good agricultural and mixture practices (GACP) for medicinal plants (2003). World Health Organization. Geneva, 72.
- EEC (2010). Council directive 2010/63/EU, of the 22nd September 2010 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions of the member states regarding the protection of animals used for experimental and other scientific purposes. *Official Journal of the European Communities*, 1–29.
- Savych, A., Marchyshyn, S. (2017). Investigation of pharmacological activity the new antidiabetic plant gathering in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetes in the rats. *The Pharma Innovation Journal*, 6 (3), 175–177.
- Horakova, O., Kroupova, P., Bardova, K., Buresova, J., Janovska, P., Kopecky, J., Rossmeisl, M. (2019). Metformin acutely lowers blood glucose levels by inhibition of intestinal glucose transport. *Scientific Reports*, 9 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-019-42531-0>
- Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennya likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena Publishers, 528.
- Kietsiroje, N., Kanjanahirun, K., Kwankaew, J., Ponrak, R., Soonthornpun, S. (2018). Phytosterols and inulin-enriched soymilk increases glucagon-like peptide-1 secretion in healthy men: double-blind randomized controlled trial, subgroup study. *BMC Research Notes*, 11 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13104-018-3958-5>
- Paternoster, S., Falasca, M. (2018). Dissecting the Physiology and Pathophysiology of Glucagon-Like Peptide-1. *Frontiers in Endocrinology*, 9. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2018.00584>
- Kang, G. G., Francis, N., Hill, R., Waters, D., Blanchard, C., Santhakumar, A. B. (2019). Dietary Polyphenols and Gene Expression in Molecular Pathways Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (1), 140. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms21010140>
- Adisakwattana, S. (2017). Cinnamic Acid and Its Derivatives: Mechanisms for Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Nutrients*, 9 (2), 163. doi: <http://doi.org/10.3390/nu9020163>
- Sarian, M. N., Ahmed, Q. U., Mat So'ad, S. Z., Alhasan, A. M., Murugesu, S., Perumal, V. et. al. (2017). Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed Research International*, 2017, 1–14. doi: <http://doi.org/10.1155/2017/8386065>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. doi: <http://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Kaurinovic, B., Vastag, D. (2019). Flavonoids and Phenolic Acids as Potential Natural Antioxidants. *Antioxidants*. doi: <http://doi.org/10.5772/intechopen.83731>

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210828

**STUDY OF THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC SIGNS OF THE FLOWERS OF THE CHRYSANTHEMUM HORTORUM BAILEY SORT PECTORAL (PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS)**

p. 47-53

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

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9585-1251>

**Olha Polonets**, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova str., 56, Vinnitsya, Ukraine, 21018

E-mail: olghapolonets@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9763-9801>

**Myroslava Harnyk**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National Pirogov Memorial Medical University, Pirogova str., 56, Vinnitsya, Ukraine, 21018

E-mail: svlava-garnyk@ukr.net

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8238-7629>

**The aim.** To study of the morphological and anatomical features of the structure of inflorescences of *Chrysanthemum × hortorum Bailey*, variety *Pectoral*.

**Materials and methods.** The inflorescences of *Chrysanthemum × hortorum Bailey*, cultivar *Pectoral* were used for the analysis. The raw materials were harvested in the phase of mass flowering of plants in September-October 2019 at the experimental plots of the department of floral and ornamental plants of the National Botanical Garden named after M. M. Grishko of the National Academy of Sciences of Ukraine in Kyiv.

**Results.** The investigated inflorescences are represented by bright orange double baskets, consisting of seated semiflorets and disk flowers arranged spirally on a convex bare anthoclinium. The involucre of *Chrysanthemum × hortorum Bailey* inflorescences of the *Pectoral* variety has a dense structure with elongated leathery leaves. The marginal flowers of the anthodium are red-orange, pseudo-ligate female; the middle flowers are yellow, tubular, bisexual. The apex and edge of the epidermal cells of pseudo-ligate flowers are characterized by papillary growth and slight folding of the cuticle; at the base of the corolla lingula there are cells with calcium oxalate crystals in the form of small druses. The anatomical structure of tubular flowers is characterized by essential oil glands, typical for the Asteraceae family. The epidermis of the wrapper leaves is represented by oval cells with numerous essential oil glands and large surface outgrowths.

**Conclusions.** The main diagnostic morphological and anatomical features of the inflorescences of *Chrysanthemum × hortorum Bailey* cultivar *Pectoral* have been established, which can be further used in the identification of new medicinal plant materials

**Keywords:** morphological structure, anatomical structure, inflorescences, *Chrysanthemum × hortorum Bailey*, cultivar *Pectoral*

## References

1. Demydiak, O. L. (2014). Vmist zhyrnykh ta orhanichnykh kyslot u kvitkakh i lystkakh khryzantemy sadovoi bahatorichnoi. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 3, 27–31.
2. Marchyshyn, S. M., Harnyk, M. S., Polonets, O. V., Ambok, Kh. Yu. (2020). Dosvid vykorystannia dekoratyvnykh roslyn u medychnii praktytsi (ohliad literatury) Perspektivni napriamky naukovykh doslidzhen likarskykh ta efirooliinykh kultur, 219–225.
3. Trautwein, K. S., Klemeshova, K. V. (1970). The history of studying chrysanthemum (*Chrysanthemum × hortorum Bailey*) in the Russian Research Institute of Floriculture and Subtropical Crops. *Subtropical and Ornamental Horticulture*, 64, 26–33. doi: <http://doi.org/10.31360/2225-3068-1970-64-26-33>
4. Antonova, K. S., Klemeshova, K. V. (2017). Kultura *Chrysanthemum × hortorum Bailey* vo Vserossiiskom nauchno-issledovatelskom institute tsvetovodstva i subtropicheskikh kultur i perspektivy ee izuchenia. *Plodovodstvo i iagodovodstvo*, 51, 121–129.
5. Novye sorta khryzantemy vo vlazhnykh subtropikakh Chernomorskogo poberezhia Krasnodarskogo kraia. *Subtropicheskoe i dekorativnoe sadovodstvo*. (2016). Sochi: VNIIT-SiSK, 90–94.
6. Kozmenko, N. P. (2015). Melkotsvetnye khryzantemy. Novinki dlia subtropicheskoi zony Rossii. *Tsvetovodstvo*, 1, 12–15.
7. Ivanova, V. (1998). Morphological Characteristics of *Chrysanthemum* Plants, One-; Two-Or Three Stem Formated. *Progress in Botanical Research*, 313–316. doi: [http://doi.org/10.1007/978-94-011-5274-7\\_71](http://doi.org/10.1007/978-94-011-5274-7_71)
8. Hoang, T. K., Wang, Y., Hwang, Y.-J., Lim, J.-H. (2020). Analysis of the morphological characteristics and karyomorphology of wild *Chrysanthemum* species in Korea. *Horticulture, Environment, and Biotechnology*, 61 (2), 359–369. doi: <http://doi.org/10.1007/s13580-019-00222-9>
9. Gao, K., Song, X., Kong, D., Dai, S. (2020). Genetic Analysis of Leaf Traits in Small-Flower *Chrysanthemum* (*Chrysanthemum × morifolium* Ramat.). *Agronomy*, 10 (5), 697. doi: <http://doi.org/10.3390/agronomy10050697>
10. Burmistrova, N. O., Fabryka, M. R. (2020). *Chrysanthemum coronarium* L. v koleksii Natsionalnoho dendrolohichnoho parku «Sofiivka» NAN Ukrainy, Perspektivni napriamky naukovykh doslidzhen likarskykh ta efirooliinykh kultur, 21–23.
11. Chinese Pharmacopoeia Commission (2010). *Pharmacopoeia of the people's Republic of China*, 292.
12. Duke, J. A. (2002). *Handbook of medicinal herbs*. CRC PRESS, 193–194.
13. Sambukova, T. V., Ovchinnikov, B. V., Ganapol'sky, V. P., Yatmanov, A. N., Shabanov, P. D. (2017). Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 15 (2), 56–63. doi: <http://doi.org/10.17816/rcf15256-63>
14. Marchishin, S. M., Demidiak, O. L., Dakhim, I. S., Berdei, T. S., Kozir, G. R. (2015). Research of polysaccharide complexes from asteraceae family plants. *ScienceRise*, 10 (4 (15)), 31–36. doi: <http://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52002>
15. Polonets, O. V. Marchyshyn, S. M., Sira, L. M., Demydiak, O. L. (2018). Morphological and anatomical

characteristics of leaves of chrysanthemum garden perennial varieties Belgo and Pectoral. *Pharmaceutical review*, 2, 17–22.

16. Marchyshyn, S., Polonets, O., Zarichanska, O., Harnyk, M. (2017). GS/MS analysis of fatty acids in flowers and leaves of *Chrysanthemum × hortorum* Bailey Belgo and Pectoral' variants. *The Pharma Innovation International Journal*, 6 (11), 463–466.

17. Marchyshyn, S. M., Polonets, O. V., Harnyk, M. S., Zarichanska, O. V. (2019). Volatile compounds of garden chrysanthemum (*Chrysanthemum × hortorum* bailey) variant pectoral. *Fitoterapia*, 3 (3), 38–42. doi: <http://doi.org/10.33617/2522-9680-2019-3-38>

18. Marchyshyn, S. M., Demydiak, O. L., Polonets, O. V., Harnyk, M. S. (2016). Doslidzhennia fenolnykh spoluk khryzantemy sadovoi bahatorichnoi (*Chrysanthemum × hortorum* Bailey). *Medychna ta klinichna khimiiia*, 18 (2), 48–53.

19. Marchyshyn, S. M., Polonets, O. V., Harnyk, M. S., Demydiak, O. L. (2017). Elementnyi sklad kvitok ta lystkiv khryzantemy sadovoi bahatorichnoi (*Chrysanthemum ×*

*hortorum* Bailey). *Ukrainskyi biofarmatsevtichnyi zhurnal*, 5 (52), 46–49.

20. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsent yakosti likarskykh zasobiv, 724.

21. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsent yakosti likarskykh zasobiv, 1126.

22. Furst, G. P. (1979). *Metody anatomo-gistokhimicheskogo issledovaniia rastitelnykh tkanei*. Moscow: Nauka, 154.

23. Serbin, A. G., Kartamazova, L. S., Rudenko, V. P., Gontovaia, T. N. (2006). *Atlas po anatomii rastenii*. Kharkiv: Kolorit, 86.

24. Hajibagheri, N. (2003). *Electron Microscopy. Methods and Protocols. Methods In Molecular Biology*. Totowa: Humana Press, 284.

25. Gao, K., Song, X., Kong, D., Dai, S. (2020). Genetic Analysis of Leaf Traits in Small-Flower Chrysanthemum (*Chrysanthemum × morifolium* Ramat.). *Agronomy*, 10 (5), 697. doi: <http://doi.org/10.3390/agronomy10050697>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210042

## THEORETICAL JUSTIFICATION OF A PURPOSEFUL SEARCH OF POTENTIAL NEUROTROPIC DRUGS (p. 4-17)

A. Semenets, M. Suleiman, S. Kovalenko, V. Georgiyants, M. Pokrovskii, M. Korokin, V. Soldatov, V. Bunyatyan, N. Kobzar, L. Grinevich, L. Perekhoda

Цілеспрямований пошук потенційних лікарських засобів нейротропної дії передбачає вибір базового «фармакофору», який доцільно проводити за принципом «від досягнутого» серед класів хімічних сполук, де вже виявлено активні фармацевтичні субстанції з високою спрямованою дією. Тому перспективним для раціонального дизайну біологічно активних сполук ноотропної дії є ядро піролідину – що є базовим фрагментом ноотропів групи рацетамів. Поєднання його з іншими гетероциклічними фрагментами, зокрема 1,2,4-тріазольним циклом, дозволяє для цих «гібридних» молекул очікувати перманентної зміни величин фармакологічних ефектів. Створення віртуальної бібліотеки сполук, 3D-фармакофорний скринінг та молекулярний докінг є перспективним шляхом оптимізації цілеспрямованого пошуку речовин із заданою фармакологічною активністю.

**Мета.** Оптимізувати цілеспрямований пошук нових сполук ноотропної дії.

**Матеріали і методи.** Генерація бази для віртуального скринінгу проводилась за допомогою програми Marvin Sketch 20.5. Для рецепторно-орієнтованого гнучкого докінгу використовували пакет програм Autodock 4.2.

**Результати.** Об'єктом дослідження обрано нові похідні 1-бензил-4-піролідин-2-ону. За результатами проведеного 3D-фармакофорного скринінгу та молекулярного докінгу до ноотропних мішеней сполук віртуальної бази були обчислені скорингові функції. Детальний аналіз геометричного розташування в активних сайтах ноотропних рецепторів (PDB ID: 5UOW, 5CXV, 6PV7) «сполук-хітів», дозволив сформулювати гіпотези щодо можливих шляхів взаємодії «гібридних» сполук з біомішенями.

Активність перспективних молекул відносно досліджуваних рецепторів може бути реалізована шляхом утворення між ними комплексів, стійкість яких забезпечується переважно за рахунок енергетично сприятливого геометричного розташування лігандів в активному центрі цих акцепторів, утворення між ними водневих зв'язків, міжмолекулярних електростатичних та донорно-акцепторних взаємодій.

**Висновки.** Запропонована структурна модифікація піролідинового циклу шляхом об'єднання з 1,2,4-тріазольним скафолдом, що містить замісники різної електронної природи. За допомогою 3D-фармакофорного скринінгу проаналізована віртуальна база похідних 1-бензил-4-піролідин-2-ону з метою пошуку серед них нових молекул ноотропної дії. Докінговими дослідженнями виявлено перспективну групу похідних 1-бензил-4-(4-R-5-сульфанілден-4,5-дігідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл) піролідин-2-ону, що мають афінитет до ноотропних біомішеней і перспективні для подальших синтетичних та фармакологічних досліджень

**Ключові слова:** похідні 1-бензил-4-піролідин-2-ону, віртуальний скринінг, ноотропна активність, молекулярний докінг

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210728

## DETERMINATION OF DIPHENHYDRAMINE BY HPLC METHOD IN BIOLOGICAL LIQUIDS (p. 18-24)

O. Mamina, V. Kabachny, T. Tomarovska, N. Bondarenko

**Метою дослідження** є розробка алгоритму спрямованого аналізу дифенгідраміну у біологічних екстрактах із сечі та крові при застосуванні уніфікованої методики дослідження ВЕРХ-методом.

**Матеріали та методи.** Екстракцію дифенгідраміну проводили хлороформом при рН 9,0. Очистку екстрактів від домішок виконували при сполученні ТШХ і екстракції гексаном. ТШХ-очистку та ідентифікацію дифенгідраміну проводили в оптимальних умовах: системи органічних розчинників – хлороформ – метанол (90:10); метанол; метанол-25 % розчин амонію гідроксиду (100:1,5) і хроматографічні пластинки – Сорбфіл ПСТХ-АФ-А, Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ. Для детектування дифенгідраміну використовували найбільш чутливі проявники – УФ-світло ( $\lambda=254$  нм) і реактив Драгендорфа у модифікації за Муньє. ВЕРХ-аналіз проводили на мікроколоночному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» в умовах: обернено-фазовий варіант, колонка з неполярним сорбентом Prontosil 120-5 C<sub>18</sub> AQ, 5 мкм; рухлива фаза у режимі лінійного градієнту – від елюенту А (5 % ацетонітрил і 95 % буферний розчин) до елюенту В (100 % ацетонітрил) протягом 40 хв. Швидкість потоку рухомої фази складала 100 мкл/хв, об'єм проби – 4 мкл. Багатоканальне детектування речовини проводили з використанням УФ-спектрофотометру при 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 і 300 нм; оптимальне значення температури колонки – 37–40 °С та тиску насоса – 2,8–3,2 МПа.

**Результати та їх обговорення.** Проведено екстракцію, очистку, ідентифікацію та кількісне визначення дифенгідраміну за розробленими методиками. Встановлено, що при ізолюванні дифенгідраміну з крові можна виділити 34,2–38,4 % речовини ( $\bar{\varepsilon} = \pm 5.69$  %,  $RSD\bar{x} = 2.04$  %) та із сечі – 55,8–60,5 % речовини ( $\bar{\varepsilon} = \pm 3.91$  %,  $RSD\bar{x} = 1.40$  %).

**Висновки.** Розроблено алгоритм спрямованого аналізу дифенгідраміну у біологічних екстрактах із сечі та крові при застосуванні уніфікованої методики дослідження ВЕРХ-методом. Статистична обробка результатів експерименту свідчить про надійність і відтворюваність методики

**Ключові слова:** дифенгідраміну гідрохлорид, екстракція хлороформом, аналіз методом ВЕРХ, кров, сеча

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210825

## REVIEW OF FORMULATION AND EVALUATION OF SELF-MICRO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SMEDDS) (p. 25-35)

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

Приблизно половина складів нових препаратів, які досягають етапу розробки ліків, мають погану розчинність в воді. Пероральна доставка була основним шляхом введення ліків при хронічному лікуванні безлічі захворювань. У різних випадках при пероральному транспортуванні, 50 % лікарського з'єднання погано засвоюються через високу розчинність в жирах або жиророзчинності самих ліків. Близько 40 % заявників на нові лікарські препарати демонструють низьку розчинність в воді, що призводить до поганої пероральної біодоступності, високою внутрішньо- і межсуб'єктної мінливості і недостатньою дозовою пропорційністю.

**Мета дослідження.** Основна мета цієї оглядової статті - зібрати інформацію, що відноситься до розробки та оцінки SMEDDS. Ця інформація може бути використана для підвищення біодоступності погано розчинного у воді лікарського засобу для різних типів ліків, що вводяться перорально. У цій оглядовій статті розглядається і узагальнюється різна література, яка може служити довідковим керівництвом для різних вчених і дослідників, що працюють над системами доставки ліків, що самоемуються.

**Матеріали та методи.** Щоб підготувати цей огляд, був проведений пошук за різними ключовими словами в різних пошукових системах, таких як Google, Yahoo, Bing та ін. У цій оглядовій статті розглядається недавня робота, виконана в області SMEDDS. Вона включає огляд літератури, яка є в загальному доступі, а характеристика SMEDDS також резюмується в цій статті.

**Результат.** Різні стратегії розробки погано розчинного у воді лікарського засобу для поліпшення біодоступності, наприклад утворення солей і зменшення розміру молекули сполуки, можуть бути одним з методів підвищення швидкості розчинення лікарського засобу. У будь-якому випадку у цих методів є свої обмеження. SMEDDS - одна з нових розробок для доставки ліків з низькою розчинністю у воді і низькою біодоступністю. SMEDDS - це метод поліпшення розчинності ліків у воді; SMEDDS описується як ізотропні суміші олій, поверхнево-активних речовин і додаткових поверхнево-активних речовин. При невеликому перемішуванні з подальшим розведенням дистильованою водою, або, наприклад, шлунково-кишковими рідинами, може утворюватися тонка мікроемульсія олія/вода.

**Висновки.** У цій оглядовій статті робиться спроба описати підготовку SMEDDS і, крім того, обговорюється розробка помилково фазової діаграми для SMEDDS. Вона описує механізм і метод підготовки, задіяні в SMEDDS. Здатність перорального всмоктування лікарського з'єднання з SMEDDS залежить від безлічі параметрів, пов'язаних з препаратом, наприклад, концентрації поверхнево-активних речовин, співвідношення олія/поверхнево-активна речовина і гідрофобності емульсії, розміру глобул і заряду, *in vitro*, *in vivo*, всі з яких в основному характеризуються здатність до утворення системи, що самоемуються. SMEDDS вводять у вигляді стандартної лікарської форми, а також SMEDDS захищає препарат від деградації

**Ключові слова:** SMEDDS (система доставки ліків, що самоемуються), шлунково-кишкові рідини, масло в воді, оптимізація, ізотропна суміш, порошкова дифракція рентгенівських променів (XPRD), дзета-потенціал, поверхнево-активна речовина, супутні речовини, додаткова поверхнево-активна речовина

---

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210768

## COMPARISON OF COMPONENTS PROFILE IN HERBAL RAW MATERIAL, EXTRACT AND PHARMACEUTICALS OF *HEDERA HELIX* (p. 36-39)

I. Bezruk, V. Georgiyants, L. Ivanauskas

**Мета.** Дослідити профіль компонентів та можливі відмінності між рослинною сировиною, напівпродуктами та лікарським засобом плюща звичайного для визначення основних маркерів для стандартизації.

**Матеріали і методи.** Дослідження профілів компонентів проводили з використанням системи Shimadzu Nexera X2 з діодно-матричним детектором. Для розділення компонентів використовували колонку ACE C18, розміром 250×4,6 мм, з розміром часток 5 мкм. 0,1 % оцтової кислоти використовували у якості рухомої фази А та ацетонітрил Р, як рухому

фазу Б. Вивчення профілів було здійснено на листях, сухому екстракті та капсулах площа звичайного.

**Результати.** Визначений профіль компонентів не суттєво варіювався між зразкам. Він був представлений 19 різними речовинами, такими як фенольні кислоти, флавоноїди та тритерпенові сапоніни. Проте у листках площа звичайного не було знайдено коричневої кислоти, кверцетину та нікотифлорину. Серед усіх компонентів, найбільший вміст мав гедеракозид С, він мав від 64,80 % до 71,46 % від загального вмісту інших речовин, тому як основний маркер сировини та продуктів *H. helix* можна рекомендувати саме цю речовину. Також, у відповідності до певних фармакологічних досліджень ця речовина відповідає за активність препаратів площа. Проте оскільки фармакологічна активність рослинних лікарських засобів визначається синергізм компонентів, що входять до його складу, стандартизація таких препаратів лише за одним маркером не рекомендується. Крім гедеракозиду С, значний вміст у порівнянні з іншими речовинами мали хлорогенова та 4,5-кофеоілхінінова кислоти, приблизно 5 % та 3 % відповідно. Хоча остання була у відносно невеликій кількості у листках (0.058 %). Даний зразок мав значно більший вміст 3,5-кофеоілхінінової кислоти (приблизно 3,24 %), але у випадку капсул та екстракту її вміст був нижчим 1,55 % та 0,66 відповідно. Тому, другим маркером було обрано хлорогенову кислоту, через її високий вміст в усіх зразках та певні фармакологічні ефекти, серед яких антиоксидантна та протизапальна активності.

**Висновки.** Встановлено, що для стандартизації продуктів площа звичайного бажано використовувати гедеракозид С та хлорогенової кислоти. Дані компоненти були домінуючими серед усіх компонентів, крім того дані речовини мають широкий спектр фармакологічних дій. Тому кількісне визначення гедеракозиду С та хлорогенової кислоти необхідне для забезпечення більш якісних препаратів площа звичайного

**Ключові слова:** листя площа, профіль компонентів, препарати, екстракти, ВЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210734

SCREENING STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF THE HERBAL MIXTURES (MESSAGE 1) (p. 40-46)

A. Savych, S. Marchyshyn, R. Basaraba

**Мета.** Вивчення гіпоглікемічних властивостей рослинних зборів, що використовуються у народній медицині для профілактики та лікування цукрового діабету 2 типу та встановлення їх умовно терапевтичної дози.

**Матеріали та методи.** Дослідження проводилися на інтактних нормоглікемічних білих щурах самцях масою 180–200 г, які з метою профілактичного лікування впродовж 20-ти днів перорально отримували водні екстракти (1:10) досліджуваних зборів у дозі 6 мл/кг/день, 9 мл/кг/день та 12 мл/кг/день та препарати порівняння – офіційний збір «Арфазетин» у дозі 9 мл/кг/день та таблетки метформіну у дозі 60 мг/кг/день. Вивчення гіпоглікемічних властивостей та встановлення умовно терапевтичної дози досліджуваних засобів здійснювали за допомогою тестів глюкозного навантаження. Усі досліді виконували з дотриманням загальних етичних принципів згідно рекомендацій Директиви ЄС 2010/63/EU про захист використовуваних тварин для наукових цілей.

**Результати.** Результати дослідження показали, що 20-ти денне профілактичне лікування за допомогою рослинних зборів знижувало аліментарну гіперглікемію на 30-й хв ОТТГ та сприяло зменшенню порушень толерантності до вуглеводів шляхом зниження гіперглікемії на 15-й хв ВОТТГ. Найбільшу гіпоглікемічну активність проявили рослинні збори № 3 (12 мл/кг/день) та № 4 (12 мл/кг/день), яка була практично на рівні з препаратом порівняння – таблетками метформіну, але перевищувала за ефективністю офіційний збір «Арфазетин». Окрім цього, було встановлено дозо-залежність ефективності усіх п'яти досліджуваних рослинних зборів.

**Висновки.** Вперше проведено скринінгове дослідження гіпоглікемічної активності рослинних зборів, що застосовуються в народній медицині для профілактики та лікування цукрового діабету 2 типу. Визначено, що найбільшу ефективність за здатністю знижувати аліментарну гіперглікемію під час ОТТГ та знижувати порушення толерантності до вуглеводів під час ВОТТГ проявляють рослинні збори № 3 (до складу якого входять кропива листя, цикорію корені, шипшини плоди, пирію кореневища, кульбаби корені) та № 4 (до складу якого входять лопуха корені, пирію кореневища, кукурудзи стовпчики з приймочками, цмину квітки, шипшини плоди). Встановлено їх умовно терапевтичну дозу, яка складає 12 мл/кг/день

**Ключові слова:** рослинні збори, гіпоглікемічна активність, цукровий діабет

DOI: 10.15587/2519-4852.2020.210828

STUDY OF THE MORPHOLOGICAL AND ANATOMIC SIGNS OF THE FLOWERS OF THE CHRYSANTHEMUM HORTORUM BAILEY SORT PECTORAL (PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS) (p. 47-53)

S. Marchyshyn, O. Polonets, M. Harnyk

**Мета.** Вивчення морфолого-анатомічних особливостей будови суцвіть хризантеми садової багатопорічної (*Chrysanthemum hortorum* Bailey) сорту Пектораль.

**Матеріали та методи.** Для аналізу використовували суцвіття хризантеми садової багаторічної (*Chrysanthemum ×hortorum* Bailey) сорту Пектораль. Сировину заготовляли у фазі масового цвітіння рослин у вересні-жовтні 2019 року на дослідних ділянках відділу квітниково-декоративних рослин Національного ботанічного саду імені М. М. Гришика НАН України в м. Києві.

**Результати.** Досліджувані суцвіття представлені яскраво-помаранчевими густо махровими кошиками, що складаються із сидячих язичкових і трубчастих квіток, розміщених спірально на опуклому голому квітколожі. Обгортка суцвіть хризантеми садової багаторічної сорту Пектораль має цільну структуру з довгастими шкірястими листочками. Крайові квітки кошика – червоно-помаранчевого кольору, несправжньоязичкові, жіночі; серединні квітки – жовті, трубчасті, двостатеві.

Для клітин епідерми несправжньоязичкових квіток даного сорту хризантеми садової багаторічної характерними є сосочко-подібні вирости і незначна складчастість кутикули, при основі язичка віночка наявні клітини з кристалами кальцію оксалату у вигляді дрібних друз. В анатомічній будові трубчастих квіток характерними є ефіроолійні залозки, типові для представників родини Asteraceae. Епідерміс листочків обгортки представлений овальними клітинами з численними ефіроолійними залозками і великими емергенціями.

**Висновки.** Встановлено основні діагностичні морфологічні та анатомічні ознаки суцвіть хризантеми садової багаторічної сорту Пектораль, які можуть бути в подальшому використані при ідентифікації нової лікарської рослинної сировини

**Ключові слова:** морфологічна будова, анатомічна будова, суцвіття, хризантема садова багаторічна, сорт Пектораль