

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.233664

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE COMPOSITION OF THE GEL BASE WITH HYDROCORTISONE FOR USE IN VETERINARY MEDICINE

p. 4–10

Viktoriia Pul-Luzan, PhD, Assistant, Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: pulluzanv@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9553-1143>

Olga Rukhmakova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8573-8965>

As veterinary practice shows, most often atopic dermatitis in animals manifests itself in the form of a rash (in the ears, muzzle, paws, etc.), which in turn is accompanied by itching. First of all, prescribe a single injection of glucocorticoids, or short-term therapy. Corticosteroid hormones (glucocorticoids) are one of the most powerful antiallergic drugs. They are effective in treating almost all types of allergic reactions. An appropriate dose of glucocorticoids is required to obtain a rapid effect, and the form of the drug should be convenient to use.

The aim of the research. *The aim of our study was experimentally substantiate the choice of the optimal gelling agent when developing a gel composition with hydrocortisone for use in veterinary medicine.*

Materials and methods. *Physical, physico-chemical and pharmaco-technological methods were used during the experimental study. Studies were performed according to the method described in the SPH.U. The rheological properties of the samples were determined using a rotary viscometer type Brookfield HB DV (USA) with spindle SC4-21.*

Results. *As a result of the research, it was found that Aristoflex as a gelling agent in the development of a veterinary drug of local action will ensure the availability of appropriate extrusion properties (namely, easy and uniform application of animal skin, ease of use). Gels with hydrocortisone based on Aristoflex gave stable performance, which was confirmed by the results of mechanical and colloidal stability.*

Conclusions. *The composition and technology of a hydrocortisone gel for local therapy of atopic dermatitis in animals has been developed. Aristoflex at a concentration of 1.5 % on the basis of a set of physicochemical, structural-mechanical and biopharmaceutical studies was selected as the optimal gelling agent in the drug*

Keywords: *gelling agent, Aristoflex, hydrocortisone, composition, technology, rheological studies, atopic dermatitis, veterinary*

References

1. Bajwa, J. (2016). Atopic dermatitis in cats. The Canadian Veterinary Journal, 59 (3), 311–313.

2. Hensel, P., Santoro, D., Favrot, C., Hill, P., Griffin, C. (2015) Canine atopic dermatitis: detailed guidelines for diagnosis and allergen identification. BMC Veterinary Research. 11 (196), 46–54. doi: <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0515-5>

3. Marsella, R., Segarra, S., Ahrens, K., Alonso, C., Ferrer, L. (2020). Topical treatment with SPHINGOLIPIDS and GLYCOSAMINOGLYCANS for canine atopic dermatitis. BMC Veterinary Research, 16 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12917-020-02306-6>

4. Santoro, D. (2019). Therapies in Canine Atopic Dermatitis: An Update. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 49 (1), 9–26. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.002>

5. Fridman-Bengtsson, O., Höybye, C., Porthén, L., Stjärne, P., Hulting, A.-L., Sunnergren, O. (2019). Evaluation of different hydrocortisone treatment strategies in transsphenoidal pituitary surgery. Acta Neurochirurgica, 161 (8), 1715–1721. doi: <http://doi.org/10.1007/s00701-019-03885-6>

6. Mueller, R. S. (2019). Update on Allergen Immunotherapy. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 49 (1), 1–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.08.001>

7. Ibrahim, F., El-Deen, A. K., Shimizu, K. (2018). Comparative study of two different chromatographic approaches for quantitation of hydrocortisone acetate and pramoxine hydrochloride in presence of their impurities. Journal of Food and Drug Analysis, 26 (3), 1160–1170. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jfda.2017.12.008>

8. Folster-Holst, R., Abeck, D., Torrelo, A. (2016). Topical hydrocortisone 17-butyrate 21-propionate in the treatment of inflammatory skin diseases: pharmacological data, clinical efficacy, safety and calculation of the therapeutic index. Pharmazie, 71 (3), 115–121.

9. Kligman, A. M., Kaidbey, K. H. (1978). Hydrocortisone revisited. An historical and experimental evaluation. Cuties, 22 (2), 232–244.

10. Bruet, V., Bourdeau, P. J., Roussel, A., Imparato, L., Desfontis, J.-C. (2012). Characterization of pruritus in canine atopic dermatitis, flea bite hypersensitivity and flea infestation and its role in diagnosis. Veterinary Dermatology, 23 (6), 487–493. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2012.01092.x>

11. Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. Veterinary Dermatology, 21 (1), 23–31. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2009.00758.x>

12. Miller, W. H., Griffin, C. E. (2013). Small animal dermatology. St. Louis: W.B. Elsevier, 24 (3), 57–107.

13. Olivry, T., DeBoer, D. J., Prélaud, P., Bensignor, E. (2007). Food for thought: pondering the relationship between canine atopic dermatitis and cutaneous adverse food reactions. Veterinary Dermatology, 18 (6), 390–391. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2007.00625.x>

14. Lourenço, A. M., Schmidt, V., São Braz, B., Nóbrega, D., Nunes, T., Duarte-Correia, J. H. et. al. (2016). Efficacy of proactive long-term maintenance therapy of canine atopic dermatitis with 0.0584 % hydrocortisone aceponate spray: a double-blind placebo controlled pilot study. Veterinary Dermatology, 27 (2), 88. doi: <http://doi.org/10.1111/vde.12285>

15. Yarnykh, T. G., Tykhonov, O. I., Melnyk, G. M., Yuryeva, G. B. (2017). Pharmacopoeian aspects of suspensions preparation in pharmacy conditions. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (4), 859–864.

16. Rukhmakova, O. A., Yarnykh, T. G., Pul-Luzan, V. V., Kotenko, O. M., Buryak, M. V. (2020). Experimental research on the development of extemporaneous ointment for the treatment of proctologic diseases. *Journal of Global Pharma technology*, 12 (1), 229–234.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234250

BIOPHARMACEUTICAL AND RHEOMETRIC STUDIES IN THE DEVELOPMENT OF A GEL COMPOSITION WITH DIMETHINDENE MALEATE

p. 11–18

Tetiana Popova, Postgraduate Student, Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2334-903X>

Halyna Kukhtenko, PhD, Associate Professor, Department of Cosmetology and Aromology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: galinakukh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7914-8053>

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

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

Oleksandr Kukhtenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Technologies of Pharmaceutical Preparations, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4908-6717>

Every year there is an increase in the number of cases of hypersensitivity to bites from various insects. A local allergic reaction to bites occurs within a few minutes and is accompanied by acute pain at the site of the bite, severe itching, hyperemia, the appearance of papules, tissue edema, and sometimes a small-point rash around. Considering the small number of drugs for local therapy of allergic manifestations and the unidirectional nature of their action, it is urgent to develop a drug containing the antihistamine dimethindene maleate and dexpanthenol, which plays the role of an anti-inflammatory, reparative and dermatoprotective substance.

The aim. The aim of the study is to substantiate the delivery system of dimethindene maleate and dexpanthenol based on biopharmaceutical and rheometric research methods.

Materials and methods. To determine the component composition of the active ingredient delivery system, the type of dimethindene maleate administration was substantiated by studying its solubility. As a delivery system for active pharmaceutical ingredients, hydrogels were considered, which were made using

high-molecular compounds of various origins: a natural substance – xanthan gum, a semi-synthetic substance – glyoxypropyl methylcellulose, and a synthetic substance – carbomer. The rate of release of dimethindene maleate from hydrogels was estimated by studying the kinetics of release through a semipermeable membrane. The assessment of the viscoelastic properties of hydrogels was carried out by performing an oscillatory rheometry test, which makes it possible to quantitatively determine the viscous and elastic components, as well as to characterize the bioadhesive properties.

Results. Based on the results of studying the solubility of dimethindene maleate in hydrophilic non-aqueous solvents, it was determined that propylene glycol is optimal for ensuring the introduction of a substance into hydrogel bases as a solution. As a result of studying the kinetics of the release of dimethindene maleate from hydrogels, it was found that the use of carbomer as a delivery system provides the release of 28.33 % of dimethindene maleate, xanthan gum – 25 %, hydroxypropyl methylcellulose – 7.33 %. When studying the viscoelastic properties by determining the values of the storage modulus G' , the loss modulus G'' and the damping (attenuation) factor $\tan \delta$, it was found that the carbomer-based hydrogel is a viscoelastic solid, the xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose-based hydrogels are a viscoelastic liquid. Bioadhesion on the surface of the skin during use has the advantage of carbomer hydrogel.

Conclusions. Based on the combination of biopharmaceutical and rheometric methods for substantiating the composition of the delivery system for dimethindene maleate and dexpanthenol, it is rational to use carbomer for further pharmacological and microbiological studies

Keywords: hydrogel, dimethindene maleate, dexpanthenol, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), xanthan gum, carbomer, G' storage modulus, G'' loss modulus, viscoelastic properties

References

1. European Academy of Allergy and Clinical Immunology. EAACI. Available at: <https://www.eaaci.org/organisation/about-us.html>
2. World Allergy Organization. WAO. Available at: <https://www.worldallergy.org/>
3. Uter, W., Werfel, T., Lepoittevin, J.-P., White, I. R. (2020). Contact Allergy-Emerging Allergens and Public Health Impact. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (7), 2404. doi: <http://doi.org/10.3390/ijerph17072404>
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua>
5. T Ryvak, T. B., Nepyivoda, O. M., Koval, A. Y. (2020). Pharmaceutical care for symptoms of allergy during pregnancy and lactation: rational choice and use of antihistamines. *Zaporozhye Medical Journal*, 22 (2), 192–199. doi: <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.2.200594>
6. Eschler, D., Klein, P. (2010). An Evidence-based Review of the Efficacy of Topical Antihistamines in the Relief of Pruritus. *Journal of Drugs in Dermatology*, 9 (8), 992–997.
7. Kalkan, F., Parlakpınar, H., Disli, O. M., Tanriverdi, L. H., Ozhan, O., Polat, A. et. al. (2018). Protective and therapeutic effects of dexpanthenol on isoproterenol-induced cardiac

damage in rats. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119 (9), 7479–7489. doi: <http://doi.org/10.1002/jcb.27058>

8. Proksch, E., de Bony, R., Trapp, S., Boudon, S. (2017). Topical use of dexpantenol: a 70th anniversary article. *Journal of Dermatological Treatment*, 28 (8), 766–773. doi: <http://doi.org/10.1080/09546634.2017.1325310>

9. Medicines. Pharmaceutical development (ICH Q8) (2011). ST-N MoHU 42-3.0:2011. Kyiv. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>

10. Ul Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H. M. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414–433. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msec.2015.07.053>

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

12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 2 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmatsevtichnyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724 s.

13. Handbook of Pharmaceutical Excipients. 8th ed. / eds. P. J. Sheskey, W. G. Cook, C. G. Cable. London : American Pharmacists Association, Pharmaceutical Press, 2017. 1216 p.

14. Neutralizing Carbopol® and Pemulen™ Polymers in Aqueous and Hydroalcoholic Systems, Technical Data Sheet (TDS-237) (2009). Cleveland: Lubrizol Advanced Materials, Inc. Cleveland.

15. Kukhtenko, H. P., Popova, T. V., Gladukh, Ie. V., Kukhtenko, O. S. (2020). Comparative analysis of carbomer polymers for pharmaceutical and cosmetic practice. *Zaporozhye Medical Journal*, 3, 431–436. doi: <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2020.3.204960>

16. Dimethindene (2021). National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 21855. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dimethindene> Last accessed: 11.04.2021

17. Dexpantenol (2021). National Center for Biotechnology Information PubChem Compound Summary for CID 131204. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dexpantenol> Last accessed: 11.04.2021

18. Suhail, M., Wu, P.-C., Minhas, M. U. (2020). Using Carbomer-Based Hydrogels for Control the Release Rate of Diclofenac Sodium: Preparation and In Vitro Evaluation. *Pharmaceuticals*, 13 (11), 399. doi: <http://doi.org/10.3390/ph13110399>

19. Babiy, E. V., Vashchenko, K. F., Vashchenko, O. O. (2014). Investigation of amixin release from semisolid preparations. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1 (30), 46–50.

20. Kukhtenko, O., Gladukh, Ie., Kukhtenko, H., Bevz, N. (2019). Pharmaceutical Studies on Development of Venotonic Action Gel Based on Plant Extract. *Retsept*, 22 (1), 34–42.

21. Lyapunov, A. N., Bezuglaya, E. P., Lyapunov, N. A., Kirilyuk, I. A. (2015). Studies of Carbomer Gels Using Rotational Viscometry and Spin Probes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49 (9), 639–644. doi: <http://doi.org/10.1007/s11094-015-1344-3>

22. De Souza Ferreira, S. B., Moço, T. D., Borghi-Panconi, F. B., Junqueira, M. V., Bruschi, M. L. (2016). Rheological, mucoadhesive and textural properties of thermoresponsive polymer blends for biomedical applications. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 55, 164–178. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.10.026>

23. Kukhtenko, H., Gladukh, I., Kukhtenko, O., Soldatov, D. (2017). Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (3), S575–S578. doi: <http://doi.org/10.22377/ajp.v11i03.1462>

24. Risaliti, L., Piazzini, V., Di Marzo, M. G., Brunetti, L., Cecchi, R., Lencioni, P. et. al. (2018). Topical formulations of delta-aminolevulinic acid for the treatment of actinic keratosis: Characterization and efficacy evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 115, 345–351. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejps.2018.01.045>

25. Sosa, L., Calpena, A. C., Silva-Abreu, M., Espinoza, L. C., Rincón, M., Bozal, N. et. al. (2019). Thermoreversible Gel-Loaded Amphotericin B for the Treatment of Dermal and Vaginal Candidiasis. *Pharmaceutics*, 11 (7), 312. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11070312>

26. Carvalho, F. C., Calixto, G., Hatakeyama, I. N., Luz, G. M., Gremião, M. P. D., Chorilli, M. (2012). Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 39 (11), 1750–1757. doi: <http://doi.org/10.3109/03639045.2012.734510>

27. Mazger, T. G. (2006). *The Rheology Handbook: For users of rotational and oscillatory rheometers*. Hannover: Vincentz Network, 299.

28. Alghooneh, A., Razavi, S. M. A., Kasapis, S. (2019). Classification of hydrocolloids based on small amplitude oscillatory shear, large amplitude oscillatory shear, and textural properties. *Journal of Texture Studies*, 50 (6), 520–538. doi: <http://doi.org/10.1111/jtxs.12459>

29. Savary, G., Gilbert, L., Grisel, M., Picard, C. (2019). Instrumental and sensory methodologies to characterize the residual film of topical products applied to skin. *Skin Research and Technology*, 25 (4), 415–423. doi: <http://doi.org/10.1111/srt.12667>

30. Kalouta, K., Eleni, P., Boukouvalas, C., Vassiloutou, K., Krokida, M. (2019). Dynamic mechanical analysis of novel cosmeceutical facial creams containing nano-encapsulated natural plant and fruit extracts. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19 (5), 1146–1154. doi: <http://doi.org/10.1111/jocd.13133>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234493

QSAR ANALYSIS AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF PYRROLO- AND PYRIDOQUINOLINECARBOXAMIDES WITH DIURETIC ACTIVITY

p. 19–27

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3134-9849>

Tetiana Titko, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002.

E-mail: tsapko.tatyana@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4305-3674>

Angelina Shaposhnyk, PhD, Associate Professor, Department of Natural Disciplines, International Education Institute for Study and Research, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9338-3789>

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

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

Iryna Drapak, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6830-2908>

Irina Sych, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-7038>

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

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

The aim. The aim of the study was to reveal QSAR and ascertain the possible mechanism of action via docking study in the row of tricyclic quinoline derivatives with diuretic activity.

Materials and methods. Pyrrolo- and pyridoquinolinecarboxamides with proven diuretic activity were involved in the study. Molecular descriptors were calculated using HyperChem and GRAGON software, and QSAR models were built using Build-QSAR software. For receptor-oriented flexible docking, the Autodock 4.2 software package was used.

Results. Multivariate linear QSAR models were built on two datasets of quinolinecarboxamides: $Vol = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$, where Vol – volume of the daily produced urine in rats, X_1 – molecular descriptor. QSAR analysis showed that the diuretic activity is determined by the geometric and spatial structure of molecules, logP, the energy values, RDF- and 3D-MoRSE-descriptors. Based upon internal and external validation of the models, the most informative two-parameter linear QSAR model **3a** was proposed. Docking data showed the high affinity of two lead compounds to the carbonic anhydrase II.

Conclusions. QSAR analysis of tricyclic quinoline derivatives revealed that the diuretic activity increases with the increase of value of logP, refractivity, and dipole moment and with the decrease of volume, surface area, and polarization of the molecules. Increase of values of such energy descriptors as bonds energy, core-core interaction, and energy of the highest occupied molecular orbital results in higher diuresis; decrease in hydration energy leads to higher diuretic activity. Based upon molecular docking calculation, the mechanism of diuretic action is proposed to be carbonic anhydrase inhibition.

QSAR models and docking data are useful for in-depth study of diuretic activity of tricyclic quinolines and could be a theoretical basis for de novo-design of new diuretics

Keywords: molecular descriptors, quantitative structure-activity relationship (QSAR), molecular docking, diuretic activity, quinolones, carboxamides, tricyclic heterocycles

References

1. Cherkasov, A., Muratov, E. N., Fourches, D., Varnek, A., Baskin, I. I., Cronin, M. et. al. (2014). QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To? Journal of Medicinal Chemistry, 57 (12), 4977–5010. doi: <http://doi.org/10.1021/jm4004285>
2. Neves, B. J., Braga, R. C., Melo-Filho, C. C., Moreira-Filho, J. T., Muratov, E. N., Andrade, C. H. (2018). QSAR-Based Virtual Screening: Advances and Applications in Drug Discovery. Frontiers in Pharmacology, 9. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2018.01275>
3. Wang, T., Wu, M.-B., Lin, J.-P., Yang, L.-R. (2015). Quantitative structure–activity relationship: promising advances in drug discovery platforms. Expert Opinion on Drug Discovery, 10 (12), 1283–1300. doi: <http://doi.org/10.1517/17460441.2015.1083006>
4. Tandon, H., Chakraborty, T., Suhag, V. (2019). A Concise Review on the Significance of QSAR in Drug Design. Chemical and Biomolecular Engineering, 4 (4), 45–51. doi: <http://doi.org/10.11648/j.cbe.20190404.11>
5. Perekhoda, L. A. (2013). Quantitative Analysis of the Structure – Anticonvulsant Activity Relationship in Series of 1,2,3-Triazole(1H), 1,2,4-Triazole(4H), 1,3,4-Oxadiazole(1H), and 1,3,4-Thiadiazole(1H) Derivatives. Pharmaceutical Chemistry Journal, 47 (11), 42–44.
6. Perekhoda, L., Drapak, I., Sych, I., Tsapko, T. (2016). (2016). In silico approaches for rational design of potential anticonvulsants among 5-substituted 2-(R-amino)-1,3,4-thiadiazoles. ScienceRise, 2 (4 (19)), 44–50. doi: <http://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.61078>
7. Huang, H.-J., Chetyrkina, M., Wong, C.-W., Kraevaya, O. A., Zhilenkov, A. V., Voronov, I. I. et. al. (2021). Identification of potential descriptors of water-soluble fullerene derivatives responsible for antitumor effects on lung cancer cells via QSAR analysis. Computational and Structural Biotechnology Journal, 19, 812–825. doi: <http://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.012>
8. Tejera, E., Munteanu, C. R., López-Cortés, A., Cabreira-Andrade, A., Pérez-Castillo, Y. (2020). Drugs Repurposing Using QSAR, Docking and Molecular Dynamics for Possible Inhibitors of the SARS-CoV-2 Mpro Protease. Molecules, 25 (21), 5172. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules25215172>
9. Hadavand Mirzaei, H., Jassbi, A. R., Pirhadi, S., Firuzi, O. (2020). Study of the mechanism of action, molecular docking, and dynamics of anticancer terpenoids from Salvia lachnocalyx. Journal of Receptors and Signal Transduction, 40 (1), 24–33. doi: <http://doi.org/10.1080/10799893.2019.1710847>
10. Vilar, S., Costanzi, S. (2012). Predicting the biological activities through QSAR analysis and docking-based scoring. Methods in molecular biology, 914, 271–284. doi: http://doi.org/10.1007/978-1-62703-023-6_16
11. Roush, G. C., Sica, D. A. (2016). Diuretics for Hypertension: A Review and Update. American Journal of Hypertension, 29 (10), 1130–1137. doi: <http://doi.org/10.1093/ajh/hpw030>

12. Li, X., Liao, J., Jiang, Z., Liu, X., Chen, S., He, X. et. al. (2020). A concise review of recent advances in anti-heart failure targets and its small molecules inhibitors in recent years. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 186, 111852. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111852>
13. Sica, D. A. (2011). Diuretic use in renal disease. *Nature Reviews Nephrology*, 8 (2), 100–109. doi: <http://doi.org/10.1038/nrneph.2011.175>
14. Burnier, M., Bakris, G., Williams, B. (2019). Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *Journal of Hypertension*, 37 (8), 1574–1586. doi: <http://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002088>
15. Alzghari, S. K., Rambaran, K. A., Ray, S. D. (2020). Diuretics. *Side Effects of Drugs Annual*, 42, 227–237. doi: <http://doi.org/10.1016/bs.seda.2020.07.005>
16. Bowman, B. N., Nawarskas, J. J., Anderson, J. R. (2016). Treating Diuretic Resistance. *Cardiology in Review*, 24 (5), 256–260. doi: <http://doi.org/10.1097/crd.0000000000000116>
17. Titko, T., Perekhoda, L., Drapak, I., Tsapko, Y. (2020). Modern trends in diuretics development. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208, 112855. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112855>
18. Honndorf, V. S., Heine, A., Klebe, G., Supuran, C. T. (2006). carbonic anhydrase II in complex with furosemide as sulfonamide inhibitor. doi: <http://doi.org/10.2210/pdb1z9y/pdb>
19. Supuran, C. T., De Simone, G. (Ed.) (2015). *Carbonic Anhydrases as Biocatalysts*. Elsevier, 398. doi: <http://doi.org/10.1016/c2012-0-13548-1>
20. Ukrainets, I., Golik, M., Sidorenko, L., Korniyenko, V., Grinevich, L., Sim, G., Kryvanych, O. (2018). The Study of the Structure—Diuretic Activity Relationship in a Series of New N-(Arylalkyl)-6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo-[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxamides. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (3), 31. doi: <http://doi.org/10.3390/scipharm86030031>
21. Ukrainets, I., Sidorenko, L., Golik, M., Chernenok, I., Grinevich, L., Davidenko, A. (2018). N-Aryl-7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido-[3,2,1-ij]quinoline-6-carboxamides. The Synthesis and Effects on Urinary Output. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (2), 12. doi: <http://doi.org/10.3390/scipharm86020012>
22. de Oliveira, D. B., Gaudio, A. C. (2000). Build-QSAR: A New Computer Program for QSAR Analysis. *Quantitative Structure-Activity Relationships*, 19(6), 599–601. doi: [http://doi.org/10.1002/1521-3838\(200012\)19:6<599::aid-qsar599>3.0.co;2-b](http://doi.org/10.1002/1521-3838(200012)19:6<599::aid-qsar599>3.0.co;2-b)
23. Semenets, A., Suleiman, M., Georgiyants, V., Kovalenko, S., Kobzar, N., Grinevich, L. et. al. (2020). Theoretical justification of a purposeful search of potential neurotropic drugs. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (26), 4–17. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.210042>
24. Hehre, W. J. (2003). *A Guide to Molecular Mechanics and Quantum Chemical Calculations*. Irvine: Wavefunction, 796.
25. Chemistry Software, HyperChem, Molecular Modeling. Available at: <http://www.hyper.com/>
26. Todeschini, R., Consonni, V. (2009). Molecular Descriptors for Chemoinformatics. *Molecular Descriptors for Chemoinformatics*. doi: <http://doi.org/10.1002/9783527628766>
27. Patel, S. R., Gangwal, R., Sangamwar, A. T., Jain, R. (2015). Synthesis, biological evaluation and 3D QSAR study of 2,4-disubstituted quinolines as anti-tuberculosis agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 93, 511–522. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.034>
28. Wang, J., Zhao, C., Tu, J., Yang, H., Zhang, X., Lv, W., Zhai, H. (2018). Design of novel quinoline-aminopiperidine derivatives as Mycobacterium tuberculosis (MTB) GyrB inhibitors: an in silico study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37 (11), 2913–2925. doi: <http://doi.org/10.1080/07391102.2018.1498806>
29. Jiménez Villalobos, T. P., Gaitán Ibarra, R., Montalvo Acosta, J. J. (2013). 2D, 3D-QSAR and molecular docking of 4(1H)-quinolones analogues with antimalarial activities. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 46, 105–124. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jmgm.2013.10.002>
30. Karnik, K. S., Sarkate, A. P., Tiwari, S. V., Azad, R., Burra, P. V. L. S., Wakte, P. S. (2021). Computational and Synthetic approach with Biological Evaluation of Substituted Quinoline derivatives as small molecule L858R/T790M/C797S triple mutant EGFR inhibitors targeting resistance in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Bioorganic Chemistry*, 107, 104612. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104612>
31. Metelytsia, L., Hodyna, D., Dobrodub, I., Semenyuta, I., Zavhorodnii, M., Blagodatny, V. et. al. (2020). Design of (quinolin-4-ylthio)carboxylic acids as new Escherichia coli DNA gyrase B inhibitors: machine learning studies, molecular docking, synthesis and biological testing. *Computational Biology and Chemistry*, 85, 107224. doi: <http://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107224>
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235774**
- A NOVEL COMPARATIVE CHROMATOGRAPHIC RESEARCH OF SECOIRIDOID GLYCOSIDES IN TWO SPECIES OF CENTAURY HERB**
- p. 28–33**
- Svitlana Gubar**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5434-9502>
- Anna Materiienko**, PhD, Assistant, Department of Quality, Standardization and Certification of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: anna.materienko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4184-2944>
- Liudas Ivanauskas**, Doctor of Biomedical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus g. 9, Kaunas, Lithuania, LT-44307
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5390-2161>
- Volodymyr Mishchenko**, PhD, Associate Professor Department of Quality, Standardization and Certification of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1694-376X>

Olha Vasylieva, PhD, Associate Professor, Department of Quality, Standardization and Certification of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str. 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3380-3083>

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

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

The aim: A novel comparative analysis of the secoiridoid glycosides composition in *Centaurium erythraea* Rafn. and *Centaurium pulchellum* (Sw.) Druce has being described. Swertiamarin has been chosen as an active marker and its comparative quantitative estimation in two species of the raw material has been carried out by HPLC method.

Materials and methods: The quantitative HPLC analysis of swertiamarin was conducted using a chromatographic column ACE 5 C18. Methanol and 0,5 % acetic acid aqueous solution were used as mobile phases; the chromatographic procedure was carried out in a gradient mode.

Results: The content of swertiamarin in the *C. pulchellum* herb ranges from 2.51 to 3.07 mg/100 mg. In that time swertiamarin content in *C. erythraea* herb varies and depends from 3.83 to 8.94 mg/100 mg. The content of swertiamarin in *C. pulchellum* herb is much lower than in *C. erythraea* herb. Taking into account this fact the possibility of using of *C. pulchellum* herb for medicine instead of *C. erythraea* herb must be proven additionally by biological experiments. Also it could be preliminary concluded that the most appropriate climate for swertiamarin accumulation in *C. erythraea* herb is located in Central and Eastern parts of Ukraine.

Conclusions: It was discovered that the main representative of secoiridoid glycosides in *C. erythraea* is swertiamarin when in *C. pulchellum* Druce that are represented by both sweroside and swertiamarin. A more perspective raw material – *C. erythraea* herb, according to the content of swertiamarin, was chosen

Keywords: *Centaurium erythraea*, *Centaurium pulchellum*, secoiridoid glycosides, swertiamarin, HPLC, validation

References

1. Siler, B., Mistic, D. (2016). Chapter 11 - Biologically Active Compounds from the Genus *Centaurium* s.l. (Gentianaceae): Current Knowledge and Future Prospects in Medicine Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier, 49, 363–397. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-444-63601-0.00011-9>
2. Petropoulos, S. A., Karkanis, A., Martins, N., Ferreira I. C. F. R. (2018). Halophytic herbs of the Mediterranean basin: An alternative approach to health. Food and Chemical Toxicology, 114, 155–169. doi: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2018.02.031>
3. Hamza, N., Berke, B., Cheze, C., Marais, S., Lorrain, S., Abdouelfath, A. et. al. (2015). Effect of *Centaurium erythraea* Rafn, *Artemisia herba-alba* Asso and *Trigonella foenum-graecum* L. on liver fat accumulation in C57BL/6J mice with high-fat diet-induced type 2 diabetes. Journal of Ethnopharmacology, 171, 4–11. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2015.05.027>
4. Stefkov, G., Miova, B., Dinevska-Kjovkarovska, S., Stanoeva, J. P., Stefova, M., Petrusevska, G., Kulevanova, S.

(2014). Chemical characterization of *Centaurium erythraea* L. and its effects on carbohydrate and lipid metabolism in experimental diabetes. Journal of Ethnopharmacology, 152 (1), 71–77. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.047>

5. Tuluze, Y., Ozkol, H., Koyuncu, I., Ine, H. (2011). Gastroprotective effect of small centaury (*Centaurium erythraea* L) on aspirin-induced gastric damage in rats. Toxicology and Industrial Health, 27 (8), 760–768. doi: <http://doi.org/10.1177/0748233710397421>

6. Patel, M. B., Mishra, S. H. (2011). Hypoglycemic activity of C-glycosyl flavonoid from *Enicostemma hyssopifolium*. Pharmaceutical Biology, 49 (4), 383–391. doi: <http://doi.org/10.3109/13880209.2010.517759>

7. El Menyiy, N., Guaouguaou, F.-E., El Baaboua, A., El Omari, N., Taha, D., Salhi, N. et. al. (2021). Phytochemical properties, biological activities and medicinal use of *Centaurium erythraea* Rafn. Journal of Ethnopharmacology, 276, 114171. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114171>

8. Aberham, A., Pieri, V., Croom, E. M., Ellmerer, E., Stuppner, H. (2011). Analysis of iridoids, secoiridoids and xanthones in *Centaurium erythraea*, *Frasera carolinensis* and *Gentiana lutea* using LC–MS and RP–HPLC. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 54 (3), 517–525. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.09.030>

9. Boroduske, A., Nakurte, I., Tomsone, S., Lazdane, M., Boroduskis, M., Rostoks, N. (2016). In vitro culture type and elicitation affects secoiridoid and xanthone LC–ESI–TOF MS profile and production in *Centaurium erythraea*. Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC), 126 (3), 567–571. doi: <http://doi.org/10.1007/s11240-016-1016-3>

10. Shikov, A. N., Pozharitskaya, O. N., Makarov, V. G., Wagner, H., Verpoorte, R., Heinrich, M. (2014). Medicinal Plants of the Russian Pharmacopoeia; their history and applications. Journal of Ethnopharmacology, 154 (3), 481–536. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.04.007>

11. European Pharmacopoeia (2017). Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care.

12. Sharma, M. K., Bachwani, M. (2013). Significance of Plant Bitters In The Field of Pharmacognosy. Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation, 1 (3), 1–14.

13. Jaishree, V., Badami, S. (2010). Antioxidant and hepatoprotective effect of swertiamarin from *Enicostemma axillare* against d-galactosamine induced acute liver damage in rats. Journal of Ethnopharmacology, 130 (1), 103–106. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.019>

14. Proskurova, Ya., Gubar, S., Kotova, E., Kotov, A., Datkhayev, U. (2017). Development of the method for Centaury herb identification by thin layer chromatography for the State Pharmacopoeia of Ukraine monograph. Bulletin of National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan, 2 (5), 5–12.

15. Proskurova, Y. A., Gubar, S. N., Kotova, E. E., Kotov, A. G. (2016). A comparative analysis of european and german pharmacopoeias requirements to the “bitterness value” test. ScienceRise, 4 (4 (21)), 65–68. doi: <http://doi.org/10.15587/2313-8416.2016.67687>

16. ICH harmonized tripartite guideline Q2(R1). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1) (2005). Proceedings of the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals

for Human Use. Geneva. Available at: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>

17. State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 3 (2014). Kharkiv: State enterprise "Ukrainian scientific pharmacopoeial center of medicines quality".

18. Xiong, K., Gao, T., Zhang, T., Wang, Z., Han, H. (2017). Simultaneous determination of gentiopicroside and its two active metabolites in rat plasma by LC-MS/MS and its application in pharmacokinetic studies. *Journal of Chromatography B*, 1065-1066, 1–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.09.017>

19. Glatz, Z., Pospíšilová, J., Musil, P. (2000). Determination of gentiopicroside in extracts of centaurium erythraea and gentiana lutea by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 23 (12), 1831–1839. doi: <http://doi.org/10.1081/jlc-100100454>

20. Xu, Y., Li, Y., Maffucci, K., Huang, L., Zeng, R. (2017). Analytical Methods of Phytochemicals from the Genus *Gentiana*. *Molecules*, 22 (12), 2080. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules22122080>

21. Alam, P., Ali, M., Singh, R., Shakeel, F. (2009). Estimation of swertiamarin in *Enicostemma littorale* and marketed formulations using HPLC-UV Method. *Journal of Bioanalysis and Biomedicine*, 1 (1), 22–27.

22. Kshirsagar, P. R., Pai, S. R., Nimbalkar, M. S., Gaikwad, N. B. (2015). RP-HPLC analysis of seco-iridoid glycoside swertiamarin from different *Swertiaspecies*. *Natural Product Research*, 30 (7), 865–868. doi: <http://doi.org/10.1080/14786419.2015.1071366>

23. Gubar, S. M., Materiienko, A. S., Smielova, N. M., Budanova, L. G., Georgiyants, V. A. (2020). Development of a New Approach for Standardization of the Herb *Centaurium erythraea* Rafn. by High Performance Liquid Chromatography. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 17 (6), 593–598. doi: <http://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.71542>

24. Pataczek, L., Cheilari, A., Zikeli, S., Sturm, S., Stupner, H., Gruber, S. (2017). *Centaurium erythraea* Cultivation Method for Optimal Yield and Product Quality. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 23 (3), 193–215. doi: <http://doi.org/10.1080/10496475.2017.1295414>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235787

COMPARATIVE ANALYSIS OF INDICATORS THAT DETERMINE THE EFFECTIVENESS OF THE IMPLEMENTATION OF SOCIO-ECONOMIC DETERMINANTS OF HEALTH IN EUROPE AND UKRAINE

p. 34–41

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6650-1583>

Alina Volkova, PhD, Associated Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Iuliia Korzh, PhD, Associated Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>

Iryna Surikova, PhD, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: socpharm@nuph.ed.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-2112>

The introduction of national strategies aimed at improving the well-being of the population of the country is one of the current approaches to reforming the public policies of the countries of the world. It is the socioeconomic determinants of health that determine the conditions in which people are born, grow, live and getting old, as well as the spheres of influence on these conditions, such as public policy, state of economic development, demographic trends, etc.

The aim. *In this way, our research has focused on a comparative analysis of macroeconomic indicators that determine the effectiveness of socioeconomic determinants of healthcare in Europe and Ukraine, that are used to provide scientific justification for the construction of humanistic models for the provision of pharmaceutical care to the population in the context of the rapid stratification of Ukrainian society according to socioeconomic indicators.*

Materials and methods. *The research methodology is based on the principles of systems analysis and an interdisciplinary scientific and systemic approach. The study used the empirical method, the method of comparative analysis and synthesis of statistical data, the graphical method.*

Results. *A comparative analysis of the socioeconomic determinants of health in the countries of the European region and in Ukraine was carried out on three levels of indicators: the level of health-care expenditure, the structure of health-care expenditure and expenditure on medicines.*

The analysis revealed that in 2019, the average health expenditure of the countries analyzed was 8.2 % of GDP. Only two of the 34 countries - Ukraine and Turkey - have a rate below the 5 % that recommended by WHO.

Public health financing schemes and compulsory health insurance are the main funding mechanisms in all countries, with the exception of Cyprus. Ukraine, Russia, Greece, Latvia and Bulgaria have the largest share of direct costs to patients as a source of health care financing.

The results of the analysis of the medicine expenditure indicator as a proportion of total health expenditure showed that the highest level was in Bulgaria (35.4 %), the lowest in Denmark (6.4 %). Overall, five countries have high levels of pharmaceutical expenditures.

In most European countries, the cost of purchasing medicines has been found to range from 346 to 619 USD per person per year. The highest value of this indicator from the European region is in Switzerland (894 USD per person), and the lowest is in Ukraine (73 USD).

Based on the results of the comparative analysis, the countries were grouped according to key indicators into three categories - high, medium and low.

Conclusions. A comparative analysis of key indicators of the socio-economic determinants of health in the country of the European region has been carried out

Keywords: socioeconomic determinants, financing of healthcare and pharmaceutical provision, comparative analysis, Ukraine, European region

References

1. The WHO strategy on research for health (2012). World Health Organization. Available at: https://www.who.int/phi/WHO_Strategy_on_research_for_health.pdf
2. Developing a national health financing strategy (2017). World Health Organization, 37. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512107>
3. Implementing Health Financing Reform: Lessons from countries in transition (2017). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/implementing-health-financing-reform-lessons-from-countries-in-transition>
4. World Health Assembly. 62. Reducing health inequities through action on the social determinants of health (2009). World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/2257>
5. Alderwick, H., Gottlieb, L. M. (2019). Meanings and Misunderstandings: A Social Determinants of Health Lexicon for Health Care Systems. *The Milbank Quarterly*, 97 (2), 407–419. doi: <http://doi.org/10.1111/1468-0009.12390>
6. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. CSDH final report (2008). Geneva: WHO. Available from: https://www.who.int/social_determinants/final_report/csdh_finalreport_2008.pdf
7. Rasanathan, K., Diaz, T. (2016). Research on health equity in the SDG era: the urgent need for greater focus on implementation. *International Journal for Equity in Health*, 15 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12939-016-0493-7>
8. Marmot, M., Allen, J., Bell, R., Bloomer, E., Goldblatt, P. (2012). WHO European review of social determinants of health and the health divide. *The Lancet*, 380 (9846), 1011–1029. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61228-8](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61228-8)
9. Closing the gap: policy into practice on social determinants of health (2011). World Health Organization. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44731/9789241502405_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. European action plan for strengthening public health capacities and services (2012). WHO Regional Office for Europe. Available at: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/public-health-services/publications/2012/european-action-plan-for-strengthening-public-health-capacities-and-services>
11. Samborskyi, O., Slobodyanyuk, M., Panfilova, H. (2020). Comparative analysis of the dynamics of healthcare expenditures from country GDP and cash payments of families to medical and pharmaceutical support in Ukraine, CIS countries and EU. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (25), 20–27. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.206569>
12. Proskurova, I. O., Kubarieva, I. V., Yevsieieva, L. V., Boldar, G. E. (2019). Analysis of handling practice with unused medicines in home first aid kits of the Ukrainian households.

Journal of Advanced Pharmacy Education & Research, 9 (3), 123–127.

13. Houlihan, J., Leffler, S. (2019). Assessing and Addressing Social Determinants of Health: A Key Competency for Succeeding in Value-Based Care. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 46 (4), 561–574. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pop.2019.07.013>

14. Machledt, D. (2017). Addressing the Social Determinants of Health Through Medicaid Managed Care. *Issue Brief (Commonw Fund)*, 1–9.

15. Health at a Glance: Europe 2018: state of health in the EU cycle (2018). OECD/European Union. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/state/docs/2018_healthatglance_rep_en.pdf

16. Thornton, R. L. J., Glover, C. M., Cené, C. W., Glik, D. C., Henderson, J. A., Williams, D. R. (2016). Evaluating Strategies For Reducing Health Disparities By Addressing The Social Determinants Of Health. *Health Affairs*, 35 (8), 1416–1423. doi: <http://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1357>

17. OECD. Pharmaceutical spending (indicator). Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/pharmaceutical-spending/indicator/english_998febfb6-en

18. OECD. Health spending (indicator). Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/health-spending/indicator/english_8643de7e-en

19. Soboliev, V. M., Chala, T. H., Korepanov, O. S. et. al.; Soboliev, V. M. (Ed.) (2017). *Ekonomichna statystyka*. Kharkiv: KhNU imeni V. N. Karazina, 388.

20. Bush, M. (2018). Addressing the Root Cause: Rising Health Care Costs and Social Determinants of Health. *North Carolina Medical Journal*, 79 (1), 26–29. doi: <http://doi.org/10.18043/ncm.79.1.26>

21. Hosseini Shokouh, S. M., Arab, M., Emamgholipour, S., Rashidian, A., Montazeri, A., Zaboli, R. (2017). Conceptual Models of Social Determinants of Health: A Narrative Review. *Iranian Journal of Public Health*, 46 (4), 435–446.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235939

RESEARCH IN PHYTOCHEMICAL COMPOSITION AND HYPOGLYCEMIC ACTIVITY SCREENING OF THE DRY EXTRACTS FROM BEARBERRY LEAVES

p. 42–50

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

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

Matar Mazen, Medical Representative, Benta Pharma Industries, Zouk el Khrab 104, Dbayeh, Lebanon, 7031

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

E-mail: oleh.koshovyi@gmail.com

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

Ganna Kravchenko, PhD, Associate Professor, Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6574-5028>

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

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

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

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

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

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

Roman Darmograi, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Botany, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

Diabetes mellitus is a global medical and social issue. In the developed countries of the world, from 5 to 12% of the population are diagnosed with diabetes mellitus and, according to WHO prognosis, the level of this disease may increase to 30-35%. Type 2 diabetes is a disease that progresses over time, but the rational and systematic use of hypoglycemic synthetic drugs and phytopreparations can significantly delay the onset of insulin therapy. A promising source of BAS with a hypoglycemic effect is the raw material of plants of the Heather family, namely, bearberry leaves. However, on the Ukrainian market there are no domestic galenic and novo-galenic preparations based on biologically active substances of this raw material, which indicates the prospects for the development of new drugs, including those with hypoglycemic action.

The aim. The aim of the study was to study the phytochemical composition and to carry out a screening of the hypoglycemic activity of dry extracts from bearberry leaves modified with various amino acids to identify promising substances with hypoglycemic action.

Materials and methods. The objects of the study were 11 dry extracts from bearberry leaves, 10 of which were modified with various amino acids. The study of the phenolic compounds of the extracts was carried out by TLC, HPLC, and spectrophotometry. To assess the hypoglycemic activity of the extracts, two experiments were carried out - primary screening and oral glucose tolerance test.

Results. Using TLC and HPLC, in the extracts obtained arbutin, gallic acid, 5 flavonoids were identified, among which hyperoside was dominant, 4 hydroxycinnamic acids, among which chlorogenic and caffeic acids were dominant, and their content was established. In the extracts obtained, main groups of phenolic compounds were quantified using a spectrophotometric method. Dry extracts from bearberry leaves, modified with cysteine, arginine and glutamic acid, showed the strongest hypoglycemic activity.

Conclusions. The chemical composition of phenolic compounds and the hypoglycemic activity of dry extracts from bearberry leaves modified with 10 different amino acids were determined.

The most promising substances turned out to be extracts modified with cysteine, arginine and glutamic acid; therefore, they are promising agents for the development of new drugs.

Keywords: bearberry, leaves, extract, modification, amino acid, phenolic compounds, hypoglycemic activity.

References

1. About metabolic syndrome. American Heart Association. Available at: <https://www.heart.org/en/health-topics/metabolic-syndrome/about-metabolic-syndrome> Last accessed: 12.02.2019
2. Aguilar-Salinas, C. A., Viveros-Ruiz, T. (2019). Recent advances in managing/understanding the metabolic syndrome. *F1000Research*, 8, 370. doi: <http://doi.org/10.12688/f1000research.17122.1>
3. Ferri, F. F. (2019). Metabolic syndrome. *Ferri's Clinical Advisor 2019*. Philadelphia: Elsevier. Available at: <https://evolve.elsevier.com/cs/product/9780323611855?role=student> Last accessed: 12.02.2019
4. Gregory, J. W. (2019). Prevention of Obesity and Metabolic Syndrome in Children. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00669>
5. Williamson, G., Sheedy, K. (2020). Effects of Polyphenols on Insulin Resistance. *Nutrients*, 12 (10), 3135. doi: <http://doi.org/10.3390/nu12103135>
6. Van Sloun, B., Goossens, G., Erdos, B., Lenz, M., van Riel, N., Arts, I. (2020). The Impact of Amino Acids on Postprandial Glucose and Insulin Kinetics in Humans: A Quantitative Overview. *Nutrients*, 12 (10), 3211. doi: <http://doi.org/10.3390/nu12103211>
7. Parejo, I., Viladomat, F., Bastida, J., Codina, C. (2001). A single extraction step in the quantitative analysis of arbutin in bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaves by high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*, 12 (5), 336–339. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.602>
8. Radulović, N., Blagojević, P., Palić, R. (2010). Comparative Study of the Leaf Volatiles of *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. and *Vaccinium vitis-idaea* L. (Ericaceae). *Molecules*, 15 (9), 6168–6185. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules15096168>
9. Linderborg, K., Laaksonen, O., Kallio, H., Yang, B. (2011). Flavonoids, sugars and fruit acids of alpine bearberry (*Arctostaphylos alpina*) from Finnish Lapland. *Food Research International*, 44 (7), 2027–2033. doi: <http://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.10.036>
10. Amarowicz, R., Pegg, R. B., Kosińska, A. (2008). Chromatographic separation of tannin fractions from a bearberry-leaf (*Arctostaphylos uva-ursi* L. Sprengel) extract by HPLC – a short report. *Polish Journal of Food and Nutrition Sciences*, 58 (4), 485–490.
11. Mashkovskiy, M. D. (2010). *Lekarstvennyye sredstva*. Moscow: OOO «Izd-vo Novaya Volna», 1216.
12. Kovalenko, V. N. (2020) *Compendium 2020 – Medicines*. Kyiv: MORION, 2700.
13. Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Iliina, T., Romanenko, Y. et. al. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10 (2), 230. doi: <http://doi.org/10.3390/plants10020230>

14. Zagayko, A. L., Kolisnyk, T. Y., Chumak, O. I., Ruban, O. A., Koshovyi, O. M. (2018). Evaluation of anti-obesity and lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* leaves powder extract in a hamster model. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29 (6), 697–703. doi: <http://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0161>
15. Koshovyi, O. M., Zagayko, A. L., Kolychev, I. O., Akhmedov, E. Yu., Komissarenko, A. N. (2016). Phytochemical study of the dry extract from bilberry leaves. *Azerbaijan Pharmaceutical and Pharmacotherapy Journal*, 16 (1), 18–23.
16. Chaika, N., Koshovyi, O., Ain, R., Kireyev, I., Zupa-nets, A., Odyntsova, V. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activity of the dry extract from *Arctostaphylos uva-ursi* leaves modified with phenylalanine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 74–84. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.222511>
17. Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., Koshovyi, O. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activities of water and hydroethanolic dry extracts of *Calluna vulgaris* (L.) Hull. *herb. Plants*, 9, 751; doi:10.3390/plants9060751
18. Dobrochaeva, D. N., Kotox, M. I., Prokudin, Y. N., Barbarich, A. I. (1999). *Key to Higher Plants of Ukraine*. Kyiv: Naukova dumka.
19. Koshovyi, O., Raal, A., Kovaleva, A., Myha, M., Ili-na, T., Borodina, N. (2020). The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8 (3), 29–36. doi: <http://doi.org/10.7324/jabb.2020.80306>
20. Romas, K., Polovko, N., Vyshnevskaya, L., Shmalko, A. (2020). The Investigation of the Stability of the Granules Based on Arginine and Tincture of Ginseng. *Journal of Global Pharma Technology*, 12 (2), 108–114.
21. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
22. Kurkin, V. A., Ryazanova, T. K., Platonov, I. A., Pavlova, L. V. (2015). Quantitative determination of arbutin in the leaves of *arctostaphylos uva-ursi* (L.) spreng. *Khimiya rastitelno-go syrya*, 1, 95–100.
23. Krivoruchko, E., Markin, A., Samoilova, V.A., Ili-na, T., Koshovyi, O. (2018). Research in the chemical composition of the bark of *sorbus aucuparia*. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (3), 113–115.
24. Shinkovenko, I. L., Kashpur, N. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Koshovyi, O. M. et. al. (2018). The immunomodulatory activity of the extracts and complexes of biologically active compounds of *Galium verum* L. herb. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (1), 25–29.
25. Gontova, T., Ilyinska, N., Golembiovskaya, O. (2016). A study of the component composition of phenolic compounds obtained from *Dahlia* varieties Ken's Flame herb. *Der Pharma Chemica*, 8 (18), 455–459.
26. 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 *Irisspecies* from Latvia, Lithuania and Ukraine. *Phytochemical Analysis*, 31 (5), 545–563. doi: <http://doi.org/10.1002/pca.2918>
27. Zdoryk, O. A., Khokhlova, K. O., Georgiyants, V., Vyshnevskaya, L. I. (2014). Investigation of Physical and Chemical Stability of Ointment with Herbs. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 18 (3), 248–252.
28. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhen-nia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
29. Kravchenko, G. B., Mazen, M., Krasilnikova, O. A. (2018). Screening of Bearberry leaves extracts hypoglycemic effect and study of acute toxicity. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 2 (55), 13–16. doi: <http://doi.org/10.24959/ubphj.18.173>
30. De Olivera, D. T., Soursa-Silva, E., Scand, T. (2009). Gingival Vein Punction: A New Simple Technique for Drug Administration or Blood Sampling in Rats and Mice. *Scandinavian Journal of Laboratory Animal Science*, 36 (2), 109–113.
31. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. doi: <http://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
32. Koshevoy, N., Zabolotny, A., Koshevaya, I., Kostenko, E. M., Rozhnova, T. (2019). Research of moisture-meter device for bulk and liquid materials. 29th International Scientific Symposium Metrology and Metrology. doi: <http://doi.org/10.1109/mma.2019.8935983>
33. Korobiichuk, I., Bezvesilna, O., Kachniarz, M., Koshoviy, M., Kvasnikov, V. (2018). Methods and Ways of Piezo-electric Accelerometers Fastening on the Objects of Research. *Acta Physica Polonica A*, 133 (4), 1112–1115. doi: <http://doi.org/10.12693/aphyspola.133.1112>
34. Sakaguchi, K., Takeda, K., Maeda, M., Ogawa, W., Sato, T., Okada, S. et. al. (2015). Glucose area under the curve during oral glucose tolerance test as an index of glucose intolerance. *Diabetology International*, 7 (1), 53–58. doi: <http://doi.org/10.1007/s13340-015-0212-4>
35. Kutsik, R. V., Zuzuk, B. M., Nedostup, A.T., Petsko T. (2003). *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng: Analytical review. *Provizor*, 18, 27–31.
36. Dykes, G. A., Amarowicz, R., Pegg, R. B. (2003). Enhancement of nisin antibacterial activity by a bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaf extract. *Food Microbiology*, 20 (2), 211–216. doi: [http://doi.org/10.1016/s0740-0020\(02\)00107-7](http://doi.org/10.1016/s0740-0020(02)00107-7)
37. Jahodár, L., Grygarová, V., Budésinský, M. (1988). Triterpenoids of *Arctostaphylos uva-ursi* roots. *Pharmazie*, 43 (6), 442–443.
38. Cogan, K. E., Carson, B. P., Patel, B., Amigo-Benavent, M., Jakeman, P. M., Egan, B. (2019). Regulation of GLUT4 translocation in anin vitrocell model using postprandial human serumex vivo. *Experimental Physiology*, 104 (6), 800–807. doi: <http://doi.org/10.1113/ep087356>
39. Sulochana, K., Srinivasan, V., Radhakrishnan, S., Angayarkanni, N. (2019). Antidiabetic effect of free amino acids supplementation in human visceral adipocytes through adiponec-tin-dependent mechanism. *Indian Journal of Medical Research*, 149 (1), 41–46. doi: http://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_1782_16
40. Omnia, A., Ehsan, B., Hanan, H. Z. (2019). Antiath-erogenic Effect of L-Arginine in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Public Health Research & Develop-ment*, 10 (12), 4148–4154.
41. Achari, A. E., Jain, S. K. (2017). L-Cysteine supple-mentation increases insulin sensitivity mediated by upregulation of GSH and adiponectin in high glucose treated 3T3-L1 adipo-

cytes. Archives of Biochemistry and Biophysics, 630, 54–65. doi: <http://doi.org/10.1016/j.abb.2017.07.016>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235980

SUBSTANTIATION OF AN APPROACH TO DETERMINATION OF KETOPROFEN MACROGOL 400 ESTERS

p. 51–63

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

E-mail: bezugla.op@gmail.com

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

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

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

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

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

Hanna Vlasenko, PhD, Junior Researcher, Department of Luminescent Materials and Dyes, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4317-6044>

Vladimir Musatov, PhD, Senior Researcher, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7457-9460>

The aim. The work is concerned with the substantiation of the approach to the identification and quantitative determination of ketoprofen macrogol 400 esters.

Materials and methods. Ketoprofen, macrogol 400, ketoprofen macrogol 400 ester (KM400E), as well as model cream-gels were studied by the following methods: absorption spectrophotometry ultraviolet (UV) and visible, high-performance liquid chromatography (HPLC), gas chromatography (GC), GC/mass spectrometry, nuclear magnetic resonance (NMR) spectrometry and thermogravimetry.

Results. It was found by GC and GC/mass spectrometry that the average molecular mass (M_n) of the test macrogol 400 is 383.50 and it contains oligomers with molecular masses from 150.17 to 546.65. KM400E, which is a mixture of esters of ketoprofen with macrogol oligomers, was synthesized. The formed esters were characterized by ^1H NMR spectra. It was shown that the

ratio of the average molecular mass of KM400E, calculated for monoesters, and the molecular mass of ketoprofen corresponds to the ratio of specific absorbances of solutions of ketoprofen and solutions of KM400E, this fact indicated the formation of monoesters. Taking into account the risk of variability of the fractional composition of macrogol 400 in different batches, it is advisable to quantify KM400E using ketoprofen reference standard (RS) and not KM400E RS. Using HPLC with diode array detection the peak of KM400E should be identified by the UV absorption spectrum with $\lambda_{\text{max}} \approx 255$ nm, which is characteristic for ketoprofen, and the relative retention time (RRT) of the peak; KM400E should be quantified by the content of ketoprofen in this impurity.

During storage of model cream-gels the content of KM400E impurity is significantly lower than the content of ketoprofen propylene glycol ester (mixture of isomers).

Conclusions. The approach to the identification and quantitative determination of KM400E is substantiated. The analytical procedure for determination of KM400E impurity by HPLC with a diode array detection using ketoprofen RS was developed. Correctness of the procedure was proved by the results of the validation studies

Keywords: ketoprofen, macrogol 400, ester, impurity, chromatogram, absorption spectrum, molecular mass

References

- Derry, S., Wiffen, P. J., Kalso, E. A., Bell, R. F., Aldington, D., Phillips, T. et. al. (2017). Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews, 5. doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd008609.pub2>
- Zeng, C., Wei, J., Persson, M. S. M., Sarmanova, A., Doherty, M., Xie, D. et. al. (2018). Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. British Journal of Sports Medicine, 52 (10), 642–650. doi: <http://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098043>
- Rother, M., Conaghan, P. G. (2013). A Randomized, Double-blind, Phase III Trial in Moderate Osteoarthritis Knee Pain Comparing Topical Ketoprofen Gel with Ketoprofen-free Gel. The Journal of Rheumatology, 40 (10), 1742–1748. doi: <http://doi.org/10.3899/jrheum.130192>
- Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Lanata, L., Bagnasco, M. (2013). Efficacy of ketoprofen vs. ibuprofen and diclofenac: a systematic review of the literature and meta-analysis. Clinical and Experimental Rheumatology, 31 (5), 731–738.
- Davishnia, N. V. (2016). Eksperymentalne obruntuвання kombinovanoho zastosuvannya hliukozaminu z ketoprofenom u formi krem-heliu pry osteoartryti. Kharkiv, 20
- Lyapunov, N. A., Zinchenko, I. A., Bezuglaya, E. P., Lysokobilka, A. A. (2019). Effect of the Ketoprofen Distribution in Cream-gels on the Formation of the Impurities. Drug Development & Registration, 8 (2), 55–64. doi: <http://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-55-64>
- Buckingham, R. (Ed.) (2020). Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 4912.
- Patil, S. J., Shirote, P. J. (2012). Synthesis and evaluation of carrier linked prodrug of ketoprofen with glucosamine. Journal of Pharmacy Research, 5, 954–957. Available at: <http://jprsolutions.info/files/final-file-57de8ca6e160e8.65433122.pdf>

9. The European Pharmacopoeia (2019). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 5224.
10. British Pharmacopoeia (2020). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/>
11. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-2018-usp-41-the-national-formulary-nf-36/oclc/1013752699>
12. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
13. Dhokchawle, B., Tauro, S., Bhandari, A. (2015). Ester Prodrugs of Ketoprofen: Synthesis, Hydrolysis Kinetics and Pharmacological Evaluation. *Drug Research*, 66 (1), 46–50. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0035-1548908>
14. Redasani, V. K., Bari, S. B. (2012). Synthesis and evaluation of mutual prodrugs of ibuprofen with menthol, thymol and eugenol. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 56, 134–138. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2012.08.030>
15. Chawla, G., Ranjan, C., Kumar, J., A. Siddiqui, A. (2017). Chemical Modifications of Ketoprofen (NSAID) in Search of Better Lead Compounds: A Review of Literature From 2004-2016. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 15 (3), 154–177. doi: <http://doi.org/10.2174/1871523016666170217094722>
16. Choi, H.-K., Chun, M.-K., Lee, S. H., Jang, M. H., Kim, H. D., Jung, C. S., Oh, S. Y. (2007). In vitro and in vivo study of poly(ethylene glycol) conjugated ketoprofen to extend the duration of action. *International Journal of Pharmaceutics*, 341 (1-2), 50–57. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.045>
17. Note for Guidance on Impurities in New Drug Products (2006). CPMP/ICH/2738/99 (ICH Topic Q3B (R2)). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-b-r2-impurities-new-drug-products-step-5_en.pdf
18. Muro, S. (Ed.) (2016). *Drug Delivery Across Physiological Barriers*. Pan Stanford Reference, 426. doi: <http://doi.org/10.1201/b19907>
19. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
20. Bezuglaya, E. P., Zinchenko, I. A., Lyapunov, N. A., Stolper, YU. M. (2019). Pat. No. 2685436 C1 RU. Transdermalniy preparat dlya lecheniya i profilaktiki bolezney sustavov i myagkikh tkaney. MPK: A61K 31/7008, A61K 31/192, A61K 31/351, A61K 47/10, A61P 19/02. declared: 22.06.2018; published: 18.04.2019, No. 11.
21. Zinchenko, I. A., Lyapunov, N. A., Bezuglaya, E. P. (2017). Study of the formation of ketoprofen impurities in model solutions. *Farmakom*, 4, 16–22.
22. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Ed.) (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Ninth edition. London: Pharm. Press, 1296.
23. Lyapunov, A. N. (2015). Solubility study of meloxicam and meloxicam trometamol in some non-aqueous solvents and mixed solvents. *Farmakom*, 2, 41–48.
24. Note for Guidance on Pharmaceutical Development, Part I (2009). EMEA/CHMP/167068/2004 (ICH Topic Q 8 (R2) Pharmaceutical Development).
25. LGC standards. Available at: <https://www.lgcstandards.com>
26. TLC standards. Available at: <https://www.tlcstandards.com>
27. Onigbinde, A., Nicol, G., Munson, B. (2001). Gas Chromatography/Mass Spectrometry of Polyethylene Glycol Oligomers. *European Journal of Mass Spectrometry*, 7 (3), 279–291. doi: <http://doi.org/10.1255/ejms.438>
28. Lyapunov, N. A., Zinchenko, I. A., Bezuglaya, E. P. (2018). Identification and assay of the ketoprofen esters. *Belgorod State University Scientific Bulletin Medicine Pharmacy*, 41 (3), 473–483. doi: <http://doi.org/10.18413/2075-4728-2018-41-3-473-483>
29. Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Step 5 (1995). CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1) Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology).
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235976**
- SYNTHESIS AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF S-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF 1,2,4-TRIAZOL-3-THIOL**
- p. 64–69**
- Yevhen Karpun**, Assistant, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
E-mail: ekarpun@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1816-812X>
- Nataliia Polishchuk**, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9791-5818>
- The aim of the work.** 1,2,4-triazole derivatives possess a wide range of pharmacological activity, so they are used for the development of drugs and active pharmaceutical ingredients. Due to the reactivity of 1,2,4-triazoles there are many options for their further structural modification on different reaction centers. Therefore, the aim of the work was to obtain new S-substituted derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiols, study physicochemical parameters of the substances synthesized, evaluate the antimicrobial activity of new S-derivatives of the 4-R¹-5-((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol series, and study some regularities of the “structure – biological activity” relationship for the synthesized compounds as well.
- Materials and methods.** The subject of the study was new S-substituted 1,2,4-triazoles containing 2-oxopropan-1-yl and 2-aryl-2-oxoethan-1-yl substituents. The antimicrobial activity was studied by double serial dilutions on test cultures of *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), and *Candida albicans* (ATCC 885-653).

The results of the biological screening showed that at a concentration of 125 g/mL, all synthesized substances showed activity (MIC – in the range of 31.25 – 62.5 µg/mL, MBCK - in the range of 62.5–125 µg/mL) against strains of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Variation of substituents on the sulfur atom did not lead to a significant change in antimicrobial and antifungal activities among derivatives of 4-R¹-5-((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiols.

Conclusions. Biological screening data indicate the prospects for the search for new antimicrobial substances among the above-mentioned derivatives of 1,2,4-triazoles. The most active compounds were 1-((4-ethyl-5-((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)propan-2-one and 1-(4-methoxyphenyl)-2-(4-ethyl-5-((3-(pyridin-4-yl)-1H)-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)ethanone, which showed the most pronounced antimicrobial activity against the *Pseudomonas aeruginosa* strain (MIC – 31.25 µg/mL, MBCK – 62.5 µg/mL)

Keywords: 1,2,4-triazole, antibacterial activity, antifungal activity

References

1. Serwecińska, L. (2020). Antimicrobials and Antibiotic-Resistant Bacteria: A Risk to the Environment and to Public Health. *Water*, 12 (12), 3313. doi: <http://doi.org/10.3390/w12123313>
2. Boraci, A. T. A., El Ashry, E. S. H., Duerkop, A. (2016). Regioselectivity of the alkylation of S-substituted 1,2,4-triazoles with dihaloalkanes. *Chemistry Central Journal*, 10 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13065-016-0165-0>
3. Safonov, A. A. (2018). Study acute toxicity of 4-(R-amino)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in vivo. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 2, 98–101. doi: <http://doi.org/10.32352/0367-3057.2.16.06>
4. Bihdan, O. A., Parchenko, V. V. (2018). Synthesis and physical-chemical properties of some 5-(3-fluorophenyl)-4-methyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 2, 38–47. doi: <http://doi.org/10.32352/0367-3057.2.17.05>
5. Chaudhary, P. M., Tupe, S. G., Jourwekar, S. U. et al. (2015). Synthesis and antifungal potential of 1,2,3-triazole and 1,2,4-triazole thiol substituted strobilurin derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 54 B, 908–911.
6. Parchenko, V. V., Parkhomenko, L. I., Izdepskyi, V. Y., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. H. (2013). Pharmacological and biochemical characteristics of piperidine 2-(5-furan-2-yl)-4-phenyl-1,2,4-triazol-3-ylthioacetate. *Zaporozhye Medical Journal*, 1, 39–41.
7. Rao, D. V. N. (2015). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Substituted 1,2,4-Triazole Thiones Containing Pyrazole Moiety. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 6 (5). doi: <http://doi.org/10.4328/jcam.2323>
8. Saadeh, H. A., Mosleh, I. M., Al-Bakri, A. G., Mubarak, M. S. (2010). Synthesis and antimicrobial activity of new 1,2,4-triazole-3-thiol metronidazole derivatives. *Chemical Monthly*, 141 (4), 471–478. doi: <http://doi.org/10.1007/s00706-010-0281-9>
9. Metodychni vkazivky 9.9.5-143-2007 «Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antybakterialnykh preparativ» (2007). Kyiv: MOZ Ukrainy, 63.
10. Ding, Y., Zhang, Z., Zhang, G., Mo, S., Li, Q., Zhao, Z. (2015). Green synthesis and evaluation of the antitumor activity of a novel series of 3-[4-bi-(4-fluorophenyl)methylpiperazinyl]-4-amino-5-thione-1,2,4-triazole Schiff bases. *Research on Chemical Intermediates*, 42 (4), 3105–3116. doi: <http://doi.org/10.1007/s11164-015-2200-5>
11. Perekhoda, L. A. (2014). Assessment of Quantitative Structure-Anticonvulsive Activity Relationships in a Series of Derivatives of 1,2,3-Triazole(1H), 1,2,4-Triazole(4H), 1,3,4-Oxadiazole(1H), and 1,3,4-Thiadiazole(1H). *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 47 (11), 586–588. doi: <http://doi.org/10.1007/s11094-014-1012-z>
12. Gotsulya, A. S., Mikolasyuk, O. O., Panasenko, O. I., Knysh, Ye. G. (2014). Synthesis and investigation of the physicochemical properties of 2-(5-((theophylline-7'-yl)methyl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-ylthio)-acetic acid salts. *Zaporozhye Medical Journal*, 1, 91–94. doi: <http://doi.org/10.14739/2310-1210.2014.1.23820>
13. Volyanskiy, Yu. L., Gritsenko, I. S., Shirobokov, V. P. et al. (2004). Vivchennya spetsifichnoi aktivnosti protimikrobnikh likarskikh zasobiv. Kyiv: DFTS MOZ Ukraini, 38.
14. Hotsulia, A. S., Knysh, Y. H. (2020). Synthesis, structure and properties of 7-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)-theophylline derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 13 (2 (33)), 176–184. doi: <http://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207019>
15. Bihdan, O. A., Parchenko, V. V. (2017). Physical-chemical properties of 5-(3-fluorophenyl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol s-derivatives. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 10 (2 (24)), 135–140. doi: <http://doi.org/10.14739/2409-2932.2017.2.103517>
16. Zamani, K., Faghihi, K., Sangi, M. R., Zolgharnein, J. (2003). Synthesis of some new substituted 1,2,4-triazole and 1,3,4-thiadiazole and their derivatives. *Turkish Journal of Chemistry*, 27, 119–125.
17. Davari, M. D., Bahrami, H., Haghghi, Z. Z., Zahedi, M. (2009). Quantum chemical investigation of intramolecular thione-thiol tautomerism of 1,2,4-triazole-3-thione and its disubstituted derivatives. *Journal of Molecular Modeling*, 16 (5), 841–855. doi: <http://doi.org/10.1007/s00894-009-0585-z>
18. Datoussaid, Y., Othman, A., Kirsch, G. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some 5,5'-(1,4-phenylene)-bis-1,3,4-oxadiazole and bis-1,2,4-triazole derivatives as precursors of new S-nucleosides. *South African Journal of Chemistry*, 65, 30–35.

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.233664

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ОСНОВИ ГЕЛЮ З ГІДРОКОРТИЗОНОМ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНИ (с. 4–10)

Пуль-Лузан Вікторія Вікторівна, Рухмакова Ольга Анатоліївна

Як показує ветеринарна практика, найчастіше атопічний дерматит у тварин проявляється у вигляді висипу (у вухах, на морді, лапах тощо), що в свою чергу супроводжується свербінням. Перш за все, призначається одноразова ін'єкція глюкокортикоїдів або короткочасна терапія. Гормони кортикостероїдів (глюкокортикоїди) є одними з найпотужніших протиалергічних засобів. Вони ефективні при лікуванні майже всіх видів алергічних реакцій. Для отримання швидкого ефекту потрібна відповідна доза глюкокортикоїдів, а форма препарату повинна бути зручною у використанні.

Метою нашого дослідження було експериментальне обґрунтування вибору оптимального гелеутворювача при розробці гелевої композиції з гідрокортизоном для використання у ветеринарній практиці.

Матеріали і методи. Під час експериментального дослідження використовувались фізичні, фізико-хімічні та фармакотехнологічні методи. Дослідження проводили за методикою, описаною у Державній фармакопеї України. Реологічні властивості зразків визначали за допомогою ротаційного віскозиметра типу Brookfield HB DV (США), шпindel SC4 - 21.

Результати. В результаті досліджень було встановлено, що Аристофлекс як гелеутворювач при розробці ветеринарного препарату місцевої дії забезпечить наявність відповідних екструзійних властивостей (а саме, легке та рівномірне нанесення на шкіру тварин, простота використання). Гелі з гідрокортизоном на основі Аристофлексу дали стабільні показники, що підтвердили результати механічної та колоїдної стабільності.

Висновки. Розроблено склад та технологію гелю з гідрокортизоном для місцевої терапії атопічного дерматиту у тварин. В якості оптимального гелеутворювача у складі препарату обрано Аристофлекс у концентрації 1,5 % на підставі комплексу проведених фізико-хімічних, структурно-механічних і біофармацевтичних досліджень

Ключові слова: гелеутворювач, Аристофлекс, гідрокортизон, склад, технологія, реологічні дослідження, атопічний дерматит, ветеринарія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234250

БІОФАРМАЦЕВТИЧНІ ТА РЕОМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ ГЕЛЮ ІЗ ВМІСТОМ ДИМЕТИНДЕНУ МАЛЕАТУ (с. 11–18)

Т. В. Попова, Г. П. Кухтенко, Н. Ю. Бевз, О. С. Кухтенко

З кожним роком відмічається збільшення кількості випадків прояву гіперчутливості до різних представників комах. Місцева алергічна реакція на ужалення виникає уже через кілька хвилин і проявляється гострим болем в місці укусу, вираженим свербезем, гіперемією, появою папули, набряком тканин, інколи дрібноточковими висипами навкруги. З огляду на малу чисельність препаратів місцевої терапії алергічних проявів та мононаправленість дії, актуальним є розробка лікарського засобу із вмістом антигістамінної речовини диметиндену малеату та декспантенолу, як протизапальної, репаративної та дерматопротекторної сполуки.

Мета. Метою дослідження є обґрунтування системи доставки диметиндену малеату та декспантенолу на підставі біофармацевтичних та реометричних методів дослідження.

Матеріали та методи. Для визначення компонентного складу системи доставки активних інгредієнтів було здійснено обґрунтування типу введення диметиндену малеату шляхом вивчення його розчинності. Як системи доставки активних фармацевтичних інгредієнтів розглядали гідрогелі, які були виготовлені з використанням високомолекулярних сполук різної природи походження: природна речовина – ксантанова камедь, напівсинтетична – гідроксипропілметилцелюлоза, синтетична – карбомер. Оцінку швидкості вивільнення диметиндену малеату із гідрогелів проводили шляхом вивчення кінетики вивільнення через напівпроникну мембрану. Оцінку в'язко-пружних властивостей гідрогелів проводили шляхом виконання осциляційного тесту реометрії, який дозволяє кількісно визначити в'язку та пружну складову, а разом з тим характеризувати біоадгезивні властивості.

Результати. За результатами вивчення розчинності диметиндену малеату в гідрофільних неводних розчинниках було визначено пропіленгліколь як оптимальний для забезпечення введення речовини до гідрогелевої основи по типу розчину. У результаті вивчення кінетики вивільнення диметиндену малеату із гідрогелів було встановлено, що використання карбомеру як системи доставки забезпечує вивільнення 28,33 % диметиндену малеату, ксантанової камеді – 25 %, гідроксипропілметилцелюлози – 7,33 %. При дослідженні в'язко-пружних властивостей шляхом визначення значень модулю накопичення G' , модулю втрат G'' та фактору демпфірування (затухання) $\lg \delta$ було встановлено, що гідрогель на основі карбомеру є в'язко-пружним тілом, гідрогелі на основі ксантанової камеді та гідроксипропілметилцелюлози – в'язко-пружними рідинами. З позиції біоадгезії на поверхні шкіри при використанні перевагу має карбомерний гідрогель.

Висновки. За сукупністю біофармацевтичних та реометричних методів обґрунтування складу системи доставки диметиндену малеату та декспантенолу раціональним є використання карбомеру для проведення подальших фармакологічних та мікробіологічних досліджень

Ключові слова: гідрогель, диметиндену малеат, декспантенол, гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), ксантанова камедь, карбомер, G' модуль накопичення, G'' модуль втрат, в'язко-пружні властивості

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.234493

QSAR-АНАЛІЗ ТА ДОКІНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПІРОЛО- ТА ПІРИДОХІНОЛІНКАРБОКСАМІДІВ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ДІУРЕТИЧНУ АКТИВНІСТЬ (с. 19–27)

М. Ю. Голік, Т. О. Тітко, А. М. Шапошник, М. М. Сулейман, І. В. Драпак, І. А. Сич, Л. О. Перехода

Мета. Метою роботи було проведення QSAR аналізу та дослідження механізму дії шляхом докінгового дослідження в ряду трициклічних похідних хіноліну з діуретичною активністю.

Матеріали і методи. Дослідження проводили в ряду піроло- та піридохінолінкарбоксамідів з доведеною діуретичною активністю. Молекулярні дескриптори розраховували за допомогою програмного забезпечення HyperChem та GRAGON, а моделі QSAR були побудовані з використанням програмного забезпечення BuildQSAR. Для докінгових досліджень використовувався програмний пакет Autodock 4.2.

Результати. Багатопараметричні лінійні моделі QSAR побудовані на двох вибірках хінолінкарбоксамідів: $Vol = a \cdot X_1 + b \cdot X_2 + c \cdot X_3 + d$, де Vol – добовий об'єм сечі у щурів, X_1 – молекулярний дескриптор. QSAR аналіз показав, що діуретична активність визначається геометричною та просторовою будовою молекул, $\log P$, енергетичними характеристиками, RDF- та 3D-MoRSE-дескрипторами. На основі внутрішньої та зовнішньої валідації моделей була відібрана найбільш інформативна двопараметрична лінійна модель QSAR 3а. Дані молекулярного докінгу показали високу спорідненість двох сполук-лідерів до карбоангідрази II.

Висновки. QSAR аналіз трициклічних похідних хіноліну показав, що діуретична активність зростає із збільшенням значення $\log P$, рефрактивності та дипольного моменту, а також із зменшенням об'єму, площі поверхні та поляризації молекул. Збільшення значень таких енергетичних дескрипторів як енергія зв'язків, енергія між'ядерних взаємодій та енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі посилює діуретичну дію; так самий ефект дає і зменшення енергії гідратації. На основі розрахунків молекулярного докінгу як вірогідний механізм діуретичної дії запропоновано інгібування карбоангідрази.

QSAR-моделі та докінгові дані є корисними для поглибленого вивчення діуретичної активності трициклічних хінолінів та можуть стати теоретичною основою для дизайну нових діуретичних засобів

Ключові слова: молекулярні дескриптори, QSAR аналіз, молекулярний докінг, діуретична активність, хінолони, карбоксаміди, трициклічні гетероцикли

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235774

НОВІТНЄ ПОРІВНЯЛЬНЕ ХРОМАТОГРАФІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕКОЇРИДОЇДНИХ ГЛІКОЗИДІВ В ДВОХ ВИДАХ ТРАВИ ЗОЛОТОТИСЯЧНИКА (с. 28–33)

С. М. Губарь, А. С. Матерієнко, Liudas Ivanauskas, В. А. Міщенко, О. А. Васильєва, В. А. Георгіяни

Мета. В статті описаний порівняльний аналіз складу секоїридоїдних глікозидів в траві Золототисячника звичайного і Золототисячника красивого. Свертіамарін був обраний як активний маркер, і його порівняльна кількісна оцінка в двох видах сировини була проведена методом ВЕРХ.

Матеріали і методи. Кількісний аналіз свертіамаріну методом ВЕРХ проводили з використанням хроматографічної колонки ACE 5 C18. Метанол і 0,5 % водний розчин оцтової кислоти використовували як рухомі фази; хроматографічне розділення проводили в градієнтному режимі.

Результати. Вміст свертіамаріну в траві З. красивого коливається від 2,51 до 3,07 мг/100 мг. У той же час вміст свертіамаріну в траві З. звичайного сильно варіюється від 3,83 до 8,94 мг/100 мг. Вміст свертіамаріну в траві З. красивого набагато нижче, ніж в траві З. звичайного. Беручи до уваги цей факт, можливість використання трави З. красивого в медицині замість трави З. звичайного повинна бути додатково підтверджена біологічними експериментами. Також можна зробити попередній висновок, що найбільш сприятливий клімат для накопичення свертіамаріну в траві З. звичайного це клімат центральної та східної частин України.

Висновки. Було виявлено, що основним представником секоїридоїдних глікозидів З. звичайного трави є свертіамарін, в той час як у З. красивого трави - сверозід і свертіамарін. За вмістом свертіамаріну було вибрано більш перспективну сировину - траву З. звичайного

Ключові слова. Золототисячник звичайний, Золототисячник красивий, секоїридоїдні глікозиди, свертіамарін, ВЕРХ, валідація

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235787

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ, ЯКІ ВИЗНАЧАЮТЬ ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕАЛІЗАЦІЇ СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНИХ ДЕТЕРМІНАНТ ЗДОРОВ'Я В ЄВРОПІ ТА УКРАЇНІ (с. 34–41)

А. А. Котвіцька, А. В. Волкова, Ю. В. Корж, І. О. Сурікова

Впровадження національних стратегій, спрямованих на покращення добробуту населення країни, є одним із сучасних підходів до реформування державної політики країн світу. Саме соціально-економічні детермінанти здоров'я визначають умови, в

яких люди народжуються, ростуть, живуть та старіють, а також сфери впливу на ці умови, такі як державна політика, стан економічного розвитку, демографічні тенденції тощо.

Мета. Таким чином, наше дослідження було зосереджено на порівняльному аналізі макроекономічних показників, які визначають ефективність реалізації соціально-економічних детермінант здоров'я в Європі та Україні для наукового обґрунтування побудови гуманістичних моделей надання фармацевтичної допомоги населенню в контексті швидкої стратифікації українського суспільства за соціально-економічними показниками.

Матеріали і методи. Методологія дослідження базується на принципах системного аналізу та міждисциплінарного науково-системного підходу. У дослідженні використовувались емпіричний метод, метод порівняльного аналізу, статистичний та графічний методи.

Результати. Порівняльний аналіз соціально-економічних детермінант здоров'я в країнах європейського регіону та в Україні був проведений за трьома показниками: рівнем витрат на охорону здоров'я, структурою витрат на охорону здоров'я та витратами на ліки.

Аналіз показав, що в 2019 році середні витрати на охорону здоров'я в аналізованих країнах становили 8,2 % ВВП. Лише в двох із 34 країн – Україні та Туреччині – показник нижче рекомендованого ВООЗ у 5 %.

Державні асигнування та обов'язкове медичне страхування є основними механізмами фінансування сфери охорони здоров'я у всіх країнах, за винятком Кіпру. Україна, Росія, Греція, Латвія та Болгарія мають найбільшу частку прямих витрат пацієнтів як джерело фінансування охорони здоров'я.

Результати аналізу показника витрат на ліки як частки від загальних витрат на охорону здоров'я показали, що найвищий рівень був у Болгарії (35,4 %), найнижчий у Данії (6,4 %). Загалом у п'яти країнах спостерігався високий рівень фармацевтичних витрат. Встановлено, що у більшості європейських країн вартість придбання ліків становить від 346 до 619 доларів США на людину на рік. У Європейському регіоні найвище значення цього показника у Швейцарії (894 дол. США на людину), а найнижче – в Україні (73 дол. США).

За результатами порівняльного аналізу ключових показників країни були згруповані за трьома категоріями – висока, середня та низька.

Висновки. Проведено порівняльний аналіз ключових показників соціально-економічних детермінант здоров'я в країні європейського регіону

Ключові слова: соціально-економічні детермінанти, фінансування охорони здоров'я та фармацевтичного забезпечення, порівняльний аналіз, Україна, Європейський регіон

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235939

ДОСЛІДЖЕННЯ ФІТОХІМІЧНОГО СКЛАДУ ТА СКРІНІНГ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ З МУЧНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ ЛИСТЯ (с. 42–50)

Н. Б. Чайка, Matar Mazen, О. М. Кошовий, А. Б. Кравченко, О.В. Горяча, І. В. Кіресев, С. М. Коваленко, Р. Є. Дармограй

Цукровий діабет – глобальна медико-соціальна проблема. У розвинутих країнах світу на цукровий діабет хворіють від 5 до 12 % населення і, за прогнозами ВООЗ, рівень цього захворювання може збільшитися до 30–35 %. Діабет II типу – захворювання, яке з часом прогресує, але раціональне та систематичне застосування цукрознижувальних синтетичних і фітопрепаратів дозволяє суттєво відтермінувати початок інсулінотерапії. Перспективним джерелами БАР з гіпоглікемічною дією є сировина рослин родини Вересові, а саме мучниці звичайної листя. Однак на ринку України відсутні вітчизняні галенові та новогаленові препарати на основі БАР цієї сировини, що вказує на перспективність створення нових лікарських засобів, у тому числі з гіпоглікемічною дією.

Мета. Метою дослідження було вивчення фітохімічного складу та проведення скринінгу гіпоглікемічної активності сухих екстрактів з мучниці звичайної листя, модифікованих різними амінокислотами для виявлення перспективних субстанцій з гіпоглікемічною дією.

Матеріали та методи. Об'єктами дослідження були 11 сухих екстрактів з мучниці звичайної листя, 10 з яких модифіковані різними амінокислотами. Дослідження фенольних сполук екстрактів проводили методами ТШХ, ВЕРХ та спектрофотометрії. Для оцінки гіпоглікемічної активності екстрактів було проведено два експерименти – первинний скринінг та оральний тест толерантності до глюкози.

Результати. В одержаних екстрактах методом ТШХ та ВЕРХ було ідентифіковано арбутин, галову кислоту, 5 флавоноїдів, серед яких домінуючим був гіперозид, 4 гідроксикоричні кислоти, серед яких домінуючими були хлорогенова та кофейна кислоти, та встановлено їх кількісний вміст. В одержаних екстрактах методом спектрофотометрії встановлено вміст основних груп фенольних сполук. Сухі екстракти мучниці звичайної листя, модифіковані цистеїном, аргініном та глутаміновою кислотою, виявили найбільшу гіпоглікемічну активність.

Висновки. Визначено хімічний склад фенольних сполук та гіпоглікемічну активність сухих екстрактів з мучниці звичайної листя, модифікованих 10 різними амінокислотами. Найбільш перспективними субстанціями виявились екстракти, модифіковані цистеїном, аргініном та глутаміновою кислотою, тому є перспективними агентами для створення нових лікарських засобів

Ключові слова: мучниця звичайна, листя, екстракт, модифікація, амінокислота, фенольні сполуки, гіпоглікемічна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235980

ОБҐРУНТУВАННЯ ПІДХОДУ ДО ВИЗНАЧЕННЯ ЕСТЕРІВ КЕТОПРОФЕНУ ТА МАКРОГОЛУ 400 (с. 51–63)

О. П. Безугла, І. А. Зінченко, М. О. Ляпунов, Г. С. Власенко, В. І. Мусатов

Мета. Робота присвячена обґрунтуванню підходу до ідентифікації й кількісного визначення естерів кетопрофену з макроголом 400.

Матеріали та методи. Досліджували кетопрофен, макрогол 400, естер кетопрофену й макроголу 400 (ЕКМ400), а також модельні крем-гелі такими методами: абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій (УФ) і видимій областях, високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) на хроматографі з діодно-матричним детектором, газова хроматографія (ГХ), ГХ/мас-спектрометрія, ЯМР-спектрометрія й термогравіметричний аналіз.

Результати. Встановлено методами ГХ та ГХ/мас-спектрометрії, що середня молекулярна маса (М. м.) досліджуваного макроголу 400 становить 383,5 і він містить олігомери з молекулярними масами від 150,17 до 546,65. Синтезовано ЕКМ400, що є сумішшю естерів кетопрофену з олігомерами макроголу. Утворені естери охарактеризовано за ¹H ЯМР-спектрами. Показано, що співвідношення середньої М. м. ЕКМ400, розрахованої для моноестерів, і М. м. кетопрофену відповідає співвідношенню питомих показників поглинання розчинів кетопрофену та розчинів ЕКМ400, що свідчить про утворення моноестерів. З урахуванням ризику варіабельності фракційного складу різних серій макроголу 400 раціонально кількісно визначати ЕКМ400, використовуючи стандартний зразок (СЗ) кетопрофену, а не СЗ ЕКМ400. При визначенні методом ВЕРХ на хроматографі з діодно-матричним детектором пік ЕКМ400 слід ідентифікувати за УФ спектром поглинання з $\lambda_{\text{max}} \approx 255$ нм, що характерний для кетопрофену, та відносним часом утримування (RRt) піка, а кількісно визначати ЕКМ400 за вмістом в цій домішці кетопрофену. При зберіганні модельних крем-гелів вміст домішки ЕКМ400 є суттєво меншим ніж вміст домішки естеру кетопрофену з пропіленгліколем (суміші ізомерів).

Висновки. Обґрунтовано підхід до ідентифікації й кількісного визначення ЕКМ400. Розроблено аналітичну методику визначення домішки ЕКМ400 методом ВЕРХ на хроматографі з діодно-матричним детектором з використанням СЗ кетопрофену. Коректність методики доведено результатами валідаційних досліджень

Ключові слова: кетопрофен, макрогол 400, естер, домішка, хроматограма, спектр поглинання, молекулярна маса

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.235976

СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ S-ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛІВ (с. 64–69)

Є. О. Карпун, Н. М. Поліщук

Мета роботи. Похідні 1,2,4-триазолів володіють широким спектром фармакологічної активності, тому вони використовуються для розробки лікарських препаратів та активних фармацевтичних інгредієнтів. Завдяки реакційній здатності похідних 1,2,4-триазолу, існує безліч варіантів їх подальшої структурної модифікації за різними реакційними центрами. Тому метою роботи було синтезувати нові S-заміщені похідні 1,2,4-триазол-3-тіолів, вивчити фізико-хімічні параметри синтезованих речовин, дослідити протимікробну активність нових S-похідних ряду 4-R¹-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів, та встановити певні закономірності взаємозв'язку «структура – біологічна активність» для синтезованих сполук.

Матеріали і методи. Предметом дослідження стали нові S-заміщені 1,2,4-триазолі із 2-оксипропан-1-ільним та 2-арил-2-оксоетан-1-ільним замісниками. Протимікробну активність синтезованих похідних було досліджено методом дворазових серійних розведень на тест-культурах *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) і *Candida albicans* (ATCC 885-653).

Результати проведеного біологічного скринінгу показали, що за концентрації 125 мкг/мл всі синтезовані речовини виявляли протимікробну активність (МІК – в межах 31,25 – 62,5 мкг/мл, МБЦК – в межах 62,5 – 125 мкг/мл) відносно штамів *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*. Варіація замісників за атомом Сульфору не призводила до радикальної зміни антимікробної активності в ряді похідних 4-R¹-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Висновки. Дані біологічного скринінгу свідчать про перспективність пошуку протимікробних речовин серед обговорених похідних 1,2,4-триазолів. Найбільш активними протимікробними агентами виявились 1-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)пропан-2-он та 1-(4-метоксифеніл)-2-((4-етил-5-(((3-(піридин-4-іл)-1H-1,2,4-триазол-5-іл)тіо)метил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанон, які виявляють найбільш виражену протимікробну дію відносно штаму *Pseudomonas aeruginosa* (МІК – 31,25 мкг/мл, МБЦК – 62,5 мкг/мл)

Ключові слова: 1,2,4-триазол, антибактеріальна активність, протигрибкова активність