

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249312

INTERACTION OF SURFACTANTS WITH POLOXAMERS 338 AND ITS EFFECT ON SOME PROPERTIES OF CREAM BASE

p. 4–19

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

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>

Oleksii Lysokobylka, 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/0000-0003-2071-9955>

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

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

Volodimir Klochkov, PhD, Senior Researcher, Department of Nanostructured Materials, State Scientific Institution “Institute for Scintillation Materials” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-1195>

Hanna Grygorova, PhD, Senior Researcher, Department of Nanostructured Materials, State Scientific Institution “Institute for Scintillation Materials” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6585-3632>

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

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

The aim. Study of the interaction of surfactants with poloxamer 338 (P338) and the effect of P338 on the properties of cream bases.

Materials and methods. Solutions of the surfactants and P338 as well as cream bases were under study. The average hydrodynamic diameter (D_h) and zeta potential (ζ -potential) were determined by the light scattering intensity and electrophoretic mobility of micelles. The electron paramagnetic resonance (EPR) spectra of spin probes

in micelles, solvents and bases were obtained; the type of spectrum, isotropic constant (A_{\parallel}), rotational correlation times (τ) and anisotropy parameter (ϵ) were determined. Liquids and cream bases were studied by capillary and rotational viscometry; the flow behaviour and yield stress (τ_0), dynamic and apparent viscosity (η) as well as the hysteresis (thixotropic) area (A_{\parallel}) were determined. The microstructure of the bases was examined by optical microscopy. The strength of adhesion (S_m) was assessed by the pull-off test, and the absorption of water was studied by dialysis.

Results. Under the impact of P338 the hydrodynamic diameters of micelles formed by cationic, anionic and nonionic surfactants decreased as well as the absolute values of their ζ -potential became lower, but the microviscosity of the micelle nuclei increased. There was also a change in the structure of the aggregates of surfactant with fatty alcohols; EPR spectra, which were superpositions characteristic for the lateral phase separation, converted into triplets that indicated the uniform distribution of lipophilic probes in the surfactant phase. When the content of P338 increased to 17 %, the rheological parameters of the bases increased drastically, the flow behaviour and the microstructure changed. The bases had the consistency of cream within temperature range from 25 °C to 70 °C and completely restored their apparent viscosity, which had decreased under shear stress. P338 enhances the adhesive properties of the bases. Due to their microstructure, cream bases have a lower ability to absorb water compared to a solution and gel containing 17 % and 20 % P338, respectively.

Conclusions. The structure of surfactant micelles and aggregates of surfactants with fatty alcohols changed under impact of P338 due to the interaction of surfactants with P338. As a result of this interaction, at a sufficiently high concentration of P338, the microstructure and flow behaviour of bases changed, their rheological parameters, which remain high at temperatures from 25 °C to 70 °C, increased significantly, and water absorption parameters decreased. The bases with P338 were more adhesive

Keywords: poloxamer 338 (P338), surfactant, micelle, cream base, spin probe, rotational correlation time (τ), rheological parameters

References

1. The European Pharmacopoeia (2019). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg, 5224.
2. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients, London: Pharm. Press, 1296.
3. Derzhavnyi reestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drz.kiev.ua/>
4. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv (GRLS). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>
5. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Fadeikina, A. G., Lysokobylka, A. A., Stolper, Iu. M. (1999). Sozdanie miagkikh lekarstvennykh sredstv na razlichnykh osnovakh. Soobschenie 1. Issledovanie reologicheskikh svoystv mazi na vodorostvorimykh osnovakh. Farmakom, 6, 10–16.
6. Datsenko, B. M. (Ed.) (1995). Teoriya y praktyka mestnoho lechenyia hnoinikh ran. Kyiv: Zdorovia, 384.
7. Da Silva, J. B., Cook, M. T., Bruschi, M. L. (2020). Thermoresponsive systems composed of poloxamer 407 and HPMC or NaCMC: mechanical, rheological and sol-gel transi-

tion analysis. *Carbohydrate Polymers*, 240. doi: <http://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116268>

8. De Souza Ferreira, S. B., Bruschi, M. L. (2021). Investigation of the physicochemical stability of emulgels composed of poloxamer 407 and different oil phases using the Quality by Design approach. *Journal of Molecular Liquids*, 332. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.115856>

9. Lyapunova, A. M., Bezugla, O. P., Lyapunov, O. M. (2017). The study of o/w emulsions using the rotating viscometer method and the method of spin probes. *News of Pharmacy*, 4 (92), 29–34. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.17.2190>

10. Liapunov, M. O., Ivanov, L. V., Bezugla, O. P., Zhdanov, R. I., Tsybal, L. V. (1992). Doslidzhennia ahrehativ poverkhnevo-aktyvnykh rehovyn (PAR) metodom spinovykh zondiv. *Farmatsevychnyi zhurnal*, 5-6, 40–45.

11. Bodratti, A., Alexandridis, P. (2018). Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 9 (1), 11. doi: <http://doi.org/10.3390/jfb9010011>

12. Fakhari, A., Corcoran, M., Schwarz, A. (2017). Thermogelling properties of purified poloxamer 407. *Heliyon*, 3 (8). doi: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2017.e00390>

13. Russo, E., Villa, C. (2019). Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications. *Pharmaceutics*, 11 (12), 671. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120671>

14. Abdeltawab, H., Svirskis, D., Sharma, M. (2020). Formulation strategies to modulate drug release from poloxamer based in situ gelling systems. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17 (4), 495–509. doi: <http://doi.org/10.1080/17425247.2020.1731469>

15. Ci, L., Huang, Z., Liu, Y., Liu, Z., Wei, G., Lu, W. (2017). Amino-functionalized poloxamer 407 with both mucoadhesive and thermosensitive properties: preparation, characterization and application in a vaginal drug delivery system. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 7 (5), 593–602. doi: <http://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.03.002>

16. Francke, N. M., Bunjes, H. (2021). Drug localization and its effect on the physical stability of poloxamer 188-stabilized colloidal lipid emulsions. *International Journal of Pharmaceutics*, 599. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120394>

17. Kumar, K., Dhawan, N., Sharma, H., Vaidya, S., Vaidya, B. (2013). Bioadhesive polymers: Novel tool for drug delivery. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 42 (4), 274–283. doi: <http://doi.org/10.3109/21691401.2013.815194>

18. Giuliano, E., Paolino, D., Fresta, M., Cosco, D. (2018). Mucosal Applications of Poloxamer 407-Based Hydrogels: An Overview. *Pharmaceutics*, 10 (3), 159. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030159>

19. Cook, M. T., Brown, M. B. (2018). Polymeric gels for intravaginal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 270, 145–157. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.004>

20. Soliman, K. A., Ullah, K., Shah, A., Jones, D. S., Singh, T. R. R. (2019). Poloxamer-based in situ gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications. *Drug Discovery Today*, 24 (8), 1575–1586. doi: <http://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.036>

21. Ivanova, R., Alexandridis, P., Lindman, B. (2001). Interaction of poloxamer block copolymers with cosolvents and surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 183-185, 41–53. doi: [http://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00538-6](http://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00538-6)

22. Alexandridis, P., Alan Hatton, T. (1995). Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymer surfactants in aqueous solutions and at interfaces: thermodynamics, structure, dynamics, and modeling. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 96 (1-2), 1–46. doi: [http://doi.org/10.1016/0927-7757\(94\)03028-x](http://doi.org/10.1016/0927-7757(94)03028-x)

23. Ćirin, D., Krstonošić, V., Poša, M. (2017). Properties of poloxamer 407 and polysorbate mixed micelles: Influence of polysorbate hydrophobic chain. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 47, 194–201. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.11.032>

24. Kuznetsov, A. N. (1976). *Metod spinovogo zonda (Osnovy i primeneniye)*. Moscow: Nauka, 210.

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

26. Maslii, Y., Ruban, O., Levachkova, Y., Gureyeva, S., Kolisnyk, T. (2020). Choice of mucosal adhesive in the composition of a new dental gel. *Pharmaceutika*, 32 (1), 40–49.

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

28. Bezuglaya, E., Ivashchenko, H., Lyapunov, N., Zinchenko, I., Liapunova, A., Stolper, Y. et al. (2021). Study of factors affecting the in vitro release of diclofenac sodium from hypromellose-based gels. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (33), 12–31. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243040>

29. Rusanov, A. I., Schekin, A. K. (2016). *Mitselloobrazovanie v rastvorakh poverkhnostno-aktivnykh veschestv*. Saint Petersburg: OOO «Izdatelstvo «Lan»», 612.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249276

COMPARATIVE STUDY THE ESSENTIAL OIL COMPOSITION OF FLOWERS AND LEAVES OF *CRATAEGUS MONOGYNA* L.

p. 20–26

Natalia Sydora, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: sydora2005@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3333-2250>

Olena Konovalova, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6025-5230>

Svetlana Zuikina, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

Kateryna Semchenko, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3824-8899>

Anna Rudnyk, PhD, Associated Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskiy ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2860-0967>

Iryna Hurtovenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical and Biological Chemistry, Pharmacognosy, Private Higher Educational Establishment “Kyiv Medical University”, Boryspilska str., 2, Kyiv, Ukraine, 02099

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2442-3406>

The aim of the work was to obtain essential oil from the leaves and flowers of the genus Hawthorn Crataegus monogyna L. and study its component composition to justify the possibility of expanding the use of this herbal drugs in medicine.

Materials and methods. The leaves and flowers of *Crataegus monogyna L.*, which were used to obtain essential oil, were harvested in the western region of Ukraine in 2019. The quantitative content of essential oil in the herbal drugs was determined by hydrodistillation. By used chromat-mass spectrometry method determined the component composition of essential oil of leaves and flowers of *Crataegus monogyna L.* The obtained spectra were compared with the library of mass spectra NIST05 and WILEY 2007 with a total number of spectra over 470000 in combination with programs for identification AMDIS and NIST.

Results. The essential oil of leaves and flowers of *Crataegus monogyna L.* was obtained and its quantitative content was determined, which was 0.15 ± 0.02 % for flowers and 0.11 ± 0.03 % for leaves. By used chromat-mass spectrometric method in the essential oil of flowers of *Crataegus monogyna L.* revealed 37 compounds, leaves – 33. In the essential oil of flowers found monoterpenoids, the content of which was 0.44 % of the total, triterpenoids 7.17 %, aromatic compounds 12.61 %. In the essential oil of leaves were found monoterpenoids 37.8 %, aromatic compounds 10.25 %, norterpenoids 3.62 %, sesquiterpenoids 4.02 %, diterpenoids 2.17 %, triterpenoids 5.08 %.

Conclusions. Due to the defined component composition of the essential oil of flowers and leaves of *Crataegus monogyna L.*, we consider its use to create drugs of external action for the treatment of skin diseases of various etiologies caused by staphylococcal and fungal microflora

Keywords: hawthorn, leaves, flowers, essential oil, quantitative content, chemical composition

References

1. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2016). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 360.
2. European Pharmacopoeia. Vol. 1 (2010). Strasbourg: Council of Europe, 3307.
3. Rababa'h, A. M., Al Yacoub, O. N., El-Elimat, T., Rabab'ah, M., Altarabsheh, S., Deo, S. et. al. (2020). The effect of hawthorn flower and leaf extract (*Crataegus Spp.*) on cardiac hemostasis and oxidative parameters in Sprague Dawley rats. *Heliyon*, 6 (8). doi: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04617>
4. Sydora, N. V., Kovaleva, A. M., Iakovenko, V. K. (2016). Phytochemical research of *Crataegus submollis* Sarg. leaves lipophilic complex and study of its antibacterial activity. *Der Pharmacia Lettre*, 8 (21), 19–23.

5. Halver, J., Wenzel, K., Sendker, J., Carrillo García, C., Erdelmeier, C. A. J., Willems, E. et. al. (2019). *Crataegus Extract WS®1442 Stimulates Cardiomyogenesis and Angiogenesis From Stem Cells: A Possible New Pharmacology for Hawthorn?* *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2019.01357>

6. Wang, X., Liang, Y., Shi, J., Zhu, H., Bleske, B. (2018). *Crataegus Special Extract WS 1442 Effects on eNOS and microRNA 155.* *Planta Medica*, 84 (15), 1094–1100. doi: <http://doi.org/10.1055/a-0601-7083>

7. Khokhlova, K. O., Zdoryk, O. A., Sydora, N. V., Shatrovska, V. I. (2019). Chromatographic Profiles Analysis of Fruits of *Crataegus L.* Genus by High-Performance Thin-Layer Chromatography. *European Pharmaceutical Journal*, 66 (2), 45–51. doi: <http://doi.org/10.2478/afpuc-2019-0020>

8. Abuashwashi, M. A., Palomino, O. M., Gómez-Serranillos, M. P. (2016). Geographic origin influences the phenolic composition and antioxidant potential of wild *Crataegus monogyna* from Spain. *Pharmaceutical Biology*, 54 (11), 2708–2713. doi: <http://doi.org/10.1080/13880209.2016.1179769>

9. Belabdelli, F., Bekhti, N., Piras, A., Benhafsa, F. M., Ilham, M., Adil, S., Anes, L. (2021). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activity of *Crataegus monogyna* leaves' extracts. *Natural Product Research*, 1–6. doi: <http://doi.org/10.1080/14786419.2021.1958215>

10. Lis, M., Szczyпка, M., Suszko-Pawłowska, A., Sokół-Łętowska, A., Kucharska, A., Obmińska-Mrukowicz, B. (2019). Hawthorn (*Crataegus monogyna*) Phenolic Extract Modulates Lymphocyte Subsets and Humoral Immune Response in Mice. *Planta Medica*, 86 (2), 160–168. doi: <http://doi.org/10.1055/a-1045-5437>

11. Rababa'h, A. M., Altarabsheh, S. E., Haddad, O., Deo, S. V., Obeidat, Y., Al-Azzam, S. (2016). Hawthorn Herb Increases the Risk of Bleeding after Cardiac Surgery: An Evidence-Based Approach. *The Heart Surgery Forum*, 19 (4), 175–179. doi: <http://doi.org/10.1532/hsf.1570>

12. Kuhn, T., Jancso, B., Ruprecht, E. (2021). Hawthorn (*Crataegus L.*) Taxa and their hybrids in North-Western Romania: a recommendation for national identification keys based on morphometric analyses. *Contribuții Botanice*, 55, 7–26. doi: <http://doi.org/10.24193/contrib.bot.55.1>

13. Phipps, J. B. (2016). Studies in *Mespilus*, *Crataegus*, and *Crataemespilus* (Rosaceae), II. The academic and folk taxonomy of the medlar, *Mespilus germanica*, and hawthorns, *Crataegus* (Rosaceae). *Phytotaxa*, 260 (1), 25–35. doi: <http://doi.org/10.11646/phytotaxa.260.1.3>

14. Sydora, N. (2018). Morphological and taxonomic study of oxyacanthae Zbl. section of *crataegus L.* genus by vegetative characteristics. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (11), 36–41. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.124432>

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

16. Chernogorod, L. B., Vinogradov, B. A. (2006). Efirnye masla nekotorykh vidov roda *Achillea L.*, sodержaschie fragranol. *Rastitelnye resursy*, 42 (2), 61–68.

17. Sydora, N. V., Kovalova, A. M. (2016). Gas-chromatographic-mass spectrometric studies the volatile compounds and organic acids the leaves of *Crataegus macracantha* Loud. *American Journal of Science and Technologies*, 3 (1 (21)), 1041–1045.

18. Elshafie, H. S., Camele, I. (2017). An Overview of the Biological Effects of Some Mediterranean Essential Oils on Human Health. *BioMed Research International*, 2017, 1–14. doi: <http://doi.org/10.1155/2017/9268468>

19. Aljaafari, M. N., AlAli, A. O., Baqais, L., Alqubaisy, M., AlAli, M., Molouki, A. et. al. (2021). An Overview of the Potential Therapeutic Applications of Essential Oils. *Molecules*, 26 (3), 628. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules26030628>

20. Jugreet, B. S., Mahomoodally, M. F. (2020). Pharmacological Properties of Essential Oil Constituents and their Mechanisms of Action. *Plant-Derived Bioactives*. Singapore: Springer, 387–415. doi: http://doi.org/10.1007/978-981-15-2361-8_18

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249615

SUBSTANTIATION OF TECHNOLOGICAL PARAMETERS OF THE OIL EXTRACT OBTAINED FROM URTICA DIOICA ROOTS BASED ON THE YIELD DETERMINATION OF PHYTOSTEROLS USING CAPILLARY GAS CHROMATOGRAPHY METHOD

p. 27–36

Mariana Fedorovska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of Department, Department of Organization and Economics of Pharmacy and Drug Technology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

E-mail: maryana@fedorovska.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6479-6042>

Inna Yarema, Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy and Drug Technology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2081-6093>

Natalia Polovko, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1224-1739>

Iryna Ivanchuk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8974-0149>

Due to the content of phytosterols, extractive preparations of Urtica dioica roots are able to show antiandrogenic effect in the case of external therapy of men and women with androgenic alopecia. Oil extracts (OE) are characterized by several advantages when applied to the skin of the scalp compared to water-alcohol extracts. For the development of OE technology from Urtica dioica roots, it is important to choose the optimal extraction parameters, which are based on the quantitative determination of phytosterols in the extractant and the studied samples of extracts. The aim of the work is to choose the optimal parameters for obtaining OE from Urtica dioica roots based on quantitative determination of phytosterols content in experimental samples of OE by gas capillary chromatography.

Materials and methods. Objects of the research – *Urtica dioica* root, refined corn oil, refined sunflower oil, samples of oil extracts. Determination of phytosterol content in experimental samples was carried out by gas capillary chromatography (chromatograph “Crystal 2000”, manufacturer – research and production company “Analytics”).

Results. 5 different compounds of steroid structure (stigmasterol, β -sitosterol, etc.) were identified in sunflower oil by gas liquid chromatography, and 10 (campesterol, 2- α stigmasterol, β -sitosterol, Δ 5-avenosterol, etc.) were identified in sunflower oil. The quantitative content of β -sitosterol in the sum of sterols of corn oil was significantly higher compared to the content of this substance in sunflower oil and amounted to 59.33 %. Optimal technological parameters were established considering the peculiarities of extraction with oil extractant and quantitative determination of the amount of phytosterols and β -sitosterol in experimental samples of OE. The total content of plant sterols in OE, including considering their amount in the extractant, was in the range of 7880 mg/kg; the amount of β -sitosterol was 4638 mg/kg.

Conclusion. The choice of optimal parameters for obtaining OE from UDR based on determination of phytosterol yield by gas capillary chromatography was experimentally substantiated, namely: extractant – corn oil, raw material-extract ratio – 1:5, extraction time – 6 h, extraction method – maceration

Keywords: *Urtica dioica* root, androgenic alopecia, oil extract, extraction parameters, phytosterols, gas capillary chromatography

References

1. Tryneeva, O. V., Safonova, E. F. (2013). The comparative characteristic of vegetable oils and the oil extracts applied in pharmacy. *Chemistry of Plant Raw Material*, 4, 77–82. doi: <http://doi.org/10.14258/jcprm.1304077>
2. Nkachuk, O. Y., Vyshnevskaya, L. I., Zubchenko, T. M. (2016). The study of the effect of the critical parameters on the manufacturing process of the oil phytoextract with the hepatoprotective action. *News of Pharmacy*, 1 (85), 45–49. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.16.2102>
3. Saraf, S., Jharaniya, M., Gupta, A., Jain, V., Shailendra (2014). Herbal hair cosmetics: advancements and recent findings. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2, 3278–3294.
4. Sudheer Kumar, K., Gomathi, S., Seetarm Swamy, S. (2016). Formulation and evaluation of polyherbal hair oil – an economical cosmetic. *International Journal of Advanced Research in Medical & Pharmaceutical Sciences*, 1 (2), 10–14.
5. Usha Kiran Reddy, T., Sindhu, G., Rajesh, S., Aruna, B., Sandhya Rani, K. S. (2017). Preparation and evaluation of herbal hair oil. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (6), 1540–1546.
6. Kashyap, R., Shukla, K., Mahajan, S. C., Sharma, A. (2016). Formulation and evaluation of hair oil for hair loss disorders. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4 (3), 13–17.
7. Demchuk, M. B., Ivashkiv, Yu. I., Hroshovyi, T. A. (2012). Doslidzhennia vitchyznianoho rynku likarskykh preparativ i zasobiv likuvalnoi kosmetyky, shcho vykorystovuiutsia pry zovnishnii korektsii alopetsii. *Zaporozhskiy medytsynskiy zhurnal*, 3 (72), 23–25.
8. Mank, V. V., Polonska, T. A. (2016). Vegetable oils compositions for cosmetic products. *Naukovi pratsi NUKhT*, 3 (22), 217–223.

9. Pegova, R. A., Vorobeva, O. A., Kolchik, O. V. et al. (2014). Rastitelnye masla. Sostav i perspektivy ispolzovaniia masla semian tykvy Cucurbita pepo v terapii (Obzor). *Meditsinskii almanakh*, 2, 127–134.
10. Dulf, F. V., Unguresan, M. L., Vodna, D. C., Socaciu, C. (2010). Free and esterified sterol distribution in four romanian vegetable oil. *Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj*, 38 (2), 91–97.
11. Kemal, M., Amar, S. (2006). Sterols and the phyto-sterol content in oilseed rape (*Brassica napus* L.). *Journal of Cell and Molecular Biology*, 5, 71–79.
12. Chaurasia, N., Wichtl, M. (1987). Sterols and stearyl glycosides from *Urtica dioica*. *Journal of Natural Products*, 50, 881–885.
13. Schöttner, M., Ganßer, D., Spittler, G. (1997). Lig-nans from the Roots of *Urtica dioica* and their Metabolites Bind to Human Sex Hormone Binding Globulin (SHBG). *Planta Medica*, 63 (6), 529–532. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2006-957756>
14. Türkoğlu, M., Dündar, C., Sevinç, H., Kılıç, S. (2017). A comparative study to test a plant extract against Minoxidil in HaCaT cells. *American Journal of Dermatology and Venereology*, 6 (1), 6–10.
15. Semwal, B. C., Agrawal, K. K., Singh K. et al. (2011). Alopecia: switch to herbal medicine. *Journal of Pharmaceutical Research and Opinion*, 1 (4), 101–104.
16. Lourith, N., Kanlayavattanakul, M. (2013). Hair loss and herbs for treatment. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 12 (3), 210–222. doi: <http://doi.org/10.1111/jocd.12051>
17. Nahata, A., Dixit, V. K. (2013). Evaluation of 5 α -reductase inhibitory activity of certain herbs useful as antiandrogens. *Andrologia*, 46 (6), 592–601. doi: <http://doi.org/10.1111/and.12115>
18. Pekmezci, E., Dündar, C., Türkoğlu, M. (2018). A proprietary herbal extract against hair loss in androgenetic alopecia and telogen effluvium: a placebo-controlled, single-blind, clinical-instrumental study. *Acta Dermatovenerol APA*, 27 (2), 51–57. doi: <http://doi.org/10.15570/actaapa.2018.13>
19. Saeidnia, S., Manayi, A., Gohari, A. R., Abdollahi, M. (2014). The Story of Beta-sitosterol- A Review. *European Journal of Medicinal Plants*, 4 (5), 590–609. doi: <http://doi.org/10.9734/ejmp/2014/7764>
20. Bondarenko, Zh. V., Likhodievskii, A. V., Slonskaia, S. V. (2017). Vliianie parametrov ekstragirovaniia na svoistva maslianogo ekstrakta. Pererabotka i upravlenie kachestvom sel'skokhaziaistvennoi produktsii. Minsk: BGATU, 383–385.
21. Naraniwal, M., Kothari, V. (2012). Modern extraction methods for preparation of bioactive plant extracts. *International Journal of Applied and Natural Sciences*, 1 (1), 8–26.
22. Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F. et al. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering*, 117 (4), 426–436. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
23. Tkachuk, O. Yu. (2016). Rozrobka skladu ta tekhnologii kombinovanoho oliinoho fitopreparatu hepatotropnoi dii. Kharkiv, 165.
24. Grankina, I. V., Pogorelov, V. I. (2009). Tekhnologiiia polucheniia maslianogo ekstrakta tsvetkov barkhattsev. *Zhurnal nauchnykh publikatsii aspirantov i doktorantov*, 9, 89–90.
25. Azwanida, N. N. (2015). A review in the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants*, 4 (3), 196. doi: <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
26. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsestr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
27. European Pharmacopoeia (2007). Strasbourg: Council of Europe, 3261.
28. DSTU ISO 6799-2002 Zhyry ta olii tvarynni i roslynni. Vyznachannia skladu sterynovoi fraktsii. Hazokhromatohrafichnyi metod (ISO 6799:1991, IDT) (2002). Kyiv: Ukrmetrteststandart, 12.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.247443

SCREENING STUDY OF THE ANTIHYPERGLYCEMIC ACTION OF NEW SOLID QUERCETIN DISPERSIONS

p. 37–42

Olena Ruban, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Nadiia Kononenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Inna Kovalevska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Valentyna Chikitkina, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

The aim – to screen new solid dispersions of quercetin for the presence of antihyperglycemic action and to identify the most active substances that are promising for the creation of antidiabetic drugs.

Materials and methods. The object of the study was 4 new solid dispersions of quercetin, developed at the National University of Pharmacy. Solid dispersions of quercetin were prepared by the liquid-phase method; hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or polyvinylpyrrolidone (PVP) in ratios of 1:1 and 1:2 were used as a carrier. The antihyperglycemic effect of the studied substances at a dose of 50 mg/kg was assessed in rats by the ability to lower blood glucose levels after carbohydrate loading in a model of impaired glucose tolerance induced by dexamethasone and in experimental type 2 diabetes mellitus induced by dexamethasone.

Results. It was found that with impaired glucose tolerance, a solid dispersion of quercetin with HPMC (1:1) showed a pronounced antihyperglycemic effect – the glucose level 30 minutes after glu-

cose load significantly decreased by 28 % and did not differ from the action of metformin, which was confirmed by the value of the area under glycemic crooked. When solid dispersions with PVP (1:1 and 1:2) were used, the antihyperglycemic effect was less pronounced. In a model of type 2 diabetes mellitus, a significant antihyperglycemic effect was found only in a solid dispersion of quercetin with HPMC (1:1) at the metformin level, which indicates an increase in the solubility and absorption of quercetin.

Conclusions. A pronounced antihyperglycemic effect at the metformin level was found in a solid dispersion of quercetin with HPMC in a 1:1 ratio with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus. It has been proven that a solid dispersion of quercetin with HPMC is a promising substance for creating a monocomponent drug or for inclusion in a new antidiabetic combined drug

Keywords: quercetin, solid dispersion, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinylpyrrolidone, diabetes mellitus, screening, antihyperglycemic action

References

1. International diabetes federation Diabetes Atlas. Available at: <http://www.diabetesatlas.org>
2. Dedov, I. I., Shestakova, M. V., Mayorov, A. Y., Vikulova, O. K., Galstyan, G. R., Kuraeva, T. L. et. al. (2017). Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. Diabetes Mellitus, 20 (1S), 1–121. doi: <http://doi.org/10.14341/dm20171s8>
3. Unuofin, J. O., Lebelo, S. L. (2020). Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 1–36. doi: <http://doi.org/10.1155/2020/1356893>
4. Pang, G.-M., Li, F.-X., Yan, Y., Zhang, Y., Kong, L.-L., Zhu, P. et. al. (2019). Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Chinese Medical Journal, 132 (1), 78–85. doi: <http://doi.org/10.1097/cm9.0000000000000006>
5. Savka, I. I., Savka, T. B. (2020). Mechanisms of Macro-, Micro- and Ultramicroscopic Transformation of Bodies in Type 2 Diabetes. Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport, 5 (2), 36–42. doi: <http://doi.org/10.26693/jmbs05.02.036>
6. Sharafetdinov, K. K., Plotnikova, O. A., Pilipenko, V. V., Nikitjuk, D. B. (2020). Oxidative stress and increasing antioxidant defence in type 2 diabetes. Clinical Nutrition and Metabolism, 1 (3), 127–136. doi: <http://doi.org/10.17816/clinutr50340>
7. Tarakhovskii, Iu. S., Kim, Iu. A., Abdrasilov, B. S., Muzafarov, E. N. (2013). Flavonoids: biokhimiia, biofizika, meditsina. Puschino: Sunchrobook, 310.
8. Shi, G.-J., Li, Y., Cao, Q.-H., Wu, H.-X., Tang, X.-Y., Gao, X.-H. et. al. (2019). In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. Biomedicine & Pharmacotherapy, 109, 1085–1099. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.130>
9. Riva, A., Ronchi, M., Petrangolini, G., Bosisio, S., Alegrini, P. (2018). Improved Oral Absorption of Quercetin from Quercetin Phytosome®, a New Delivery System Based on Food Grade Lecithin. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 44 (2), 169–177. doi: <http://doi.org/10.1007/s13318-018-0517-3>
10. Chen, X., McClements, D. J., Zhu, Y., Chen, Y., Zou, L., Liu, W. et. al. (2018). Enhancement of the solubility, stability and bioaccessibility of quercetin using protein-based excipient emulsions. Food Research International, 114, 30–37. doi: <http://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.07.062>
11. Kononenko, N. M., Ruban, O. A., Chikitkina, V. V., Kovalevska, I. V. (2020). The influence of antidiabetic combined medicinal product glik verin based on voglibose and quercetin on lipid exchange indices under conditions of experimental metabolic syndrome. Problems of Endocrine Pathology, 74 (4), 124–130. doi: <http://doi.org/10.21856/j-pep.2020.4.16>
12. Kovalevska, I. V., Ruban, E. A., Kutsenko, S. A., Kutova, O. V., Kovalenko, Sv. M. (2017). Study of physical and chemical properties of solid dispersions of quercetin. Asian Journal of Pharmaceutics, 11 (4), 805–809.
13. Stefanova, O. V. (Ed.) (2001). Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Kyiv: Avitsenna, 528.
14. Kovalevska, I., Ruban, O. (2018). Development of the methodological approach of obtaining preparations based on solid dispersions. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (14), 4–8. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.140756>
15. Poriadok provedennia naukovomy ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh (2012). Nakaz Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz No. 249. 01.03.2012. Ofitsiinyi visnyk Ukrainy, 24, 82.
16. Rybolovlev, Iu. R., Sidliarov, D. P., Afonin, N. I. (1981). Prognosticheskaia otsenka bezopasnosti veschestv dlia cheloveka po konstantam ikh biologicheskoi aktivnosti. Toksikologicheskie aspekty bezopasnosti gotovykh lekarstvennykh form. Moscow, 9–10.
17. Nasri, H., Rafeian-Kopaei, M. (2014). Metformin: Current knowledge. International Journal of Research in Medical Sciences, 19 (7), 658–664.
18. Mauvais-Jarvis, F. (2018). Gender differences in glucose homeostasis and diabetes. Physiology & Behavior, 187, 20–23. doi: <http://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.016>
19. Zand, A., Ibrahim, K., Patham, B. (2018). Prediabetes: Why Should We Care? Methodist DeBakey Cardiovascular Journal, 14 (4), 289–297. doi: <http://doi.org/10.14797/mdcj-14-4-289>
20. Sakoda, H., Ogihara, T., Anai, M., Funaki, M., Inukai, K., Katagiri, H. et. al. (2000). Dexamethasone-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is due to inhibition of glucose transport rather than insulin signal transduction. Diabetes, 49 (10), 1700–1708. doi: <http://doi.org/10.2337/diabetes.49.10.1700>
21. Bardy, G., Virsolvy, A., Quignard, J. F., Ravier, M. A., Bertrand, G., Dalle, S. et. al. (2013). Quercetin induces insulin secretion by direct activation of L-type calcium channels in pancreatic beta cells. British Journal of Pharmacology, 169 (5), 1102–1113. doi: <http://doi.org/10.1111/bph.12194>
22. Eitah, H. E., Maklad, Y. A., Abdelkader, N. F., Gamal el Din, A. A., Badawi, M. A., Kenawy, S. A. (2019). Modulating impacts of quercetin/sitagliptin combination on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. Toxicology and Applied Pharmacology, 365, 30–40. doi: <http://doi.org/10.1016/j.taap.2018.12.011>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249634

IDENTIFICATION OF BENZYDAMINE AND ITS METABOLIT IN THE PRESENCE OF CERTAIN ANTI-INFLAMMATORY NON-STEROIDAL DRUGS

p. 43–50

Olga Chorna, PhD, Department of Common Pharmacy, Educational and Scientific Medical Institute, National Technical University «Kharkiv Politechnic Institute», Kyrpychova str., 2, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ovchorna@i.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1577-7747>

Vasyl Chorny, PhD, Head of Laboratory, Development Laboratory, JSK Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5417-9881>

Oleksandr Chubenko, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Biochemistry, Forensic Toxicology and Pharmacy, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova str., 58, Kharkiv, Ukraine, 61176

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8465-6407>

Ihor Hrubnyk, PhD, Associate Professor, Department of Common Pharmacy, Educational and Scientific Medical Institute, National Technical University «Kharkiv Politechnic Institute», Kyrpychova str., 2, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2665-9885>

Volodymyr Mishchenko, PhD, Associate Professor, Department of Quality, Standardization and Certification of Medicines, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists of National University of Pharmacy, Zahysnykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001

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

Mykola Golik, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Head of Department, Department of Inorganic and Physical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

The aim of the work. Currently, a large number of cases of non-medical use of benzydamine hydrochloride have been described. The identification of benzydamine and its metabolite, benzydamine N-oxide, in the presence of some non-steroidal anti-inflammatory drugs, has been insufficiently studied. Therefore, the development of a method for its identification in biological material is an urgent task.

Materials and methods. The subjects of the study were benzydamine hydrochloride and its metabolite, as well as some non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are its analogues in terms of pharmacological action. The studies were carried out by methods of thin layer chromatography and high-performance liquid chromatography.

Results. At the first stage a screening method for benzydamine identification was studied using the extraction in acidic and basic conditions. It was shown that benzydamine can be isolated

in both medias with subsequent development with a solution of iodoplatinate and Dragendorff's reagent according to Munier or with Mandelin reagent respectively. The mobile phase was selected and respective R_f for the target molecule were defined. After a preliminary identification of benzydamine a reference method for the final confirmation of the drug that had led to poisoning was proposed. A robust, specific and accurate reversed phase HPLC method was chosen. It was shown that benzydamine exists in biological material mainly in a form of metabolite – benzydamine N-oxide. The selected method was able to separate and determine key analytes in biological samples after a preparative isolation by TLC method. The comparison with UV spectra of the reference standard of benzydamine hydrochloride was proposed to avoid false positive conclusion of drug identification.

Conclusions. Proposed methodology can be applied for routine identification of benzydamine poisoning in toxicological laboratories

Keywords: benzydamine hydrochloride, screening, benzydamine N-oxide, thin layer chromatography, high-performance liquid chromatography

References

1. Gunaydin, C., Bilge, S. S. (2018). Effects of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs at the Molecular Level. The Eurasian Journal of Medicine, 50 (2), 116–121. doi: <http://doi.org/10.5152/eurasianjmed.2018.0010>
2. Kuriyama, A., Aga, M., Maeda, H. (2018). Topical benzydamine hydrochloride for prevention of postoperative sore throat in adults undergoing tracheal intubation for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia, 73 (7), 889–900. doi: <http://doi.org/10.1111/anae.14224>
3. Sein Anand, J., Lukasik-Głębocka, M., Paweł Korolkiewicz, R. (2007). Recreational abuse with benzydamine hydrochloride (tantum rosa). Clinical Toxicology, 45 (2), 198–199. doi: <http://doi.org/10.1080/15563650600981210>
4. Reed, P. (2017). Sussex research reveals the addictive potential of a drug legally available in the UK and other countries. University of Sussex. Available at: <https://www.sussex.ac.uk/broadcast/read/40139>
5. Opaleye, E. S., Noto, A. R., Sanchez, Z. van der M., Moura, Y. G. de, Galduróz, J. C. F., Carlini, E. A. (2009). Recreational use of benzydamine as a hallucinogen among street youth in Brazil. Revista Brasileira de Psiquiatria, 31 (3), 208–213. doi: <http://doi.org/10.1590/s1516-44462009000300005>
6. Mota, D. M., Costa, A. A. da, Teixeira, C. dos S., Bastos, A. A., Dias, M. F. (2010). Use abusive of benzydamine in Brazil: an overview in pharmacovigilance. Ciência & Saúde Coletiva, 15 (3), 717–724. doi: <http://doi.org/10.1590/s1413-81232010000300014>
7. Balaban, O. D., Atagun, M. I., Yilmaz, H., Yazar, M. S., Alpkan, L. R. (2013). Benzydamine Abuse as a Hallucinogen: A Case Report. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology, 23 (3), 276–279. doi: <http://doi.org/10.5455/bcp.20111212083751>
8. Can, B., Oz, I., Ozer, H., Simsek, T. (2016). Hallucinations after Ingesting a High Dose of Benzydamine Hydrochloride. Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, 14 (4), 407–408. doi: <http://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.4.407>

9. Acar, Y. A., Kalkan, M., Çetin, R., Çevik, E., Çınar, O. (2014). Acute Psychotic Symptoms due to Benzydamine Hydrochloride Abuse with Alcohol. *Case Reports in Psychiatry*, 2014, 1–2. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/290365>

10. Gürü, M., Şafak, Y., Cengiz, G. F., Kuru, E., Örsel, S. (2019). Chronic psychosis related to benzydamine hydrochloride abuse. *Neurocase*, 25 (3-4), 156–158. doi: <http://doi.org/10.1080/13554794.2019.1617318>

11. Schifano, F., Corazza, O., Marchi, A., Melchiorre, G. D., Sferrazza, E., Enea, A. et al. (2013). Analysis of online reports on the potential misuse of benzidamine. *Rivista di Psichiatria*, 48 (3), 182–186. doi: <http://doi.org/10.1708/1292.14286>

12. Robinson, N. A., Scully, C. (2016). Oral health: Mouthwash abuse. *British Dental Journal*, 221 (6), 280–280. doi: <http://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.663>

13. Chiappini, S., Guirguis, A., Corkery, J. M., Schifano, F. (2020). Misuse of prescription and over-the-counter drugs to obtain illicit highs: how pharmacists can prevent abuse. *Pharmaceutical Journal*. doi: <http://doi.org/10.1211/pj.2020.20208538>

14. Pubchem. Benzydamine (Compound). Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12555#section=Information-Sources>

15. Naser, I. (2006). Izuchenie khromatograficheskogo povedeniia valproevoi kisloty v smesi s drugimi veschestvami kislogo kharaktera. *Teoriia ta praktika sudovoi ekspertizi i kriminalistiki*, 6, 302–305.

16. Nasser, I. (2008). Rozrobka metodiv analitychnoyi diahnozyky otruyen valproyevoyu kyslotoyu. *Kyiv*, 163.

17. Catanese, B., Lagana, A., Marino, A., Picollo, R., Rotatori, M. (1986). HPLC determination of benzydamine and its metabolite N-oxide in plasma following oral administration or topical application in man, using fluorimetric detection. *Pharmacological Research Communications*, 18 (4), 385–403. doi: [http://doi.org/10.1016/0031-6989\(86\)90091-3](http://doi.org/10.1016/0031-6989(86)90091-3)

18. Cherniy, V. A., Gureeva, S. N., Georgiyants, V. A. (2016). Development and Validation of Alternative Analytical Method for Determination of Related Substances of Benzydamine Hydrochloride in Oral Spray by HPLC. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2 (6), 65–73.

19. Chorny, V., Chorna, O., Georgiyants, V. (2020). Development and validation of the method for simultaneous determination of Benzydamine hydrochloride and methylparaben in dosage form by HPLC. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (25), 12–19. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.206579>

20. Moffat, A. C., Osselson, M. D., Widdop, B. (2011). *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*. Pharmaceutical Press, 2736.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249480

SYNTHESIS AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 3-ARYLAMINOMETHYL-1-(2-OXO-2-ARYLETHYL)-6,7,8,9-TETRAHYDRO-5H-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a]AZEPIN-1-IUM BROMIDES AND ARYL-(4-R¹-PHENYL)-5,6,7,8-TETRAHYDRO-2,2a,8a-TRIAZACYCLOPENTA[cd]AZULEN-1-YLMETHYL)-AMINES

p. 51-57

Nataliya Demchenko, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Taras Shevchenko National University «Chernihiv Collegium», Hetmana Polubotka str., 53, Chernihiv, Ukraine, 14013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8542-730X>

Zinaida Suvorova, Leading Engineer, Department of Medical Chemistry, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Antona Tsedyka str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6307-0741>

Yuliia Fedchenkova, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Chemistry and Pharmacy, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska str., 2 Nizhyn, Ukraine, 16600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1240-3053>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3382-9013>

Oleh Shpychak, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economy, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists (IATPS) of National University of Pharmacy, Zahysnykiv Ukrainy sq., 17, Kharkiv, Ukraine, 61001

E-mail: shpychak.oleg@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-8584>

Ludmila Bobkova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Chief Researcher, Department of Medicinal Chemistry, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Antona Tsedyka str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6688-2056>

Sergii Demchenko, PhD, Researcher, Department of Pharmacology of Cell Signaling Systems and Experimental Therapy, State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Antona Tsedyka str., 14, Kyiv, Ukraine, 03057

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2242-0471>

*The aim of this work is to develop methods of synthesis of 3-arylaminomethyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-1-ium bromides and aryl-(4-R¹-phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulen-1-ylmethyl-amines and to study their antimicrobial activity against strains of gram-positive and gram-negative bacteria as well as yeast fungi. **Materials and methods.** ¹H NMR spectra were recorded on Bruker 400 spectrometer operating at frequency of 400 MHz. Antimicrobial activity of the compounds synthesized was evaluated by their minimum inhibitory concentration (MIC) values. **Results and discussion.** The interaction of 3-arylaminomethyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepines with substituted phenacyl bromides produced novel 3-arylaminomethyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-1-ium bromides. The latter when refluxed in 10 % solution of NaOH gave aryl-(4-R¹-phenyl)-5,6,7,8-tetra-*

hydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulen-1-ylmethyl)-amines. The study of antimicrobial activity of the compounds obtained allowed to find derivatives which are active against *C. albicans* and *S. aureus* strains. Among the compounds tested 3-[(4'-bromophenylamino)-methyl]-1-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-1-ium bromide **5cd** appeared to be more active than the reference drug Cefixime and displayed close antimicrobial activity as the antibiotic Linezolid.

Conclusions. It was found out that derivatives of 3-arylamino-methyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-1-ium bromides display broad spectrum of antimicrobial activity and are able to inhibit growth of both bacteria and fungi. *S. aureus* and *C. albicans* turned out to be the most sensitive strains to the compounds tested, MIC was in the range of 6.2-25.0 µg/mL. Gram-negative strains of microorganisms were less sensitive to the compounds evaluated and **5fa** was the most active derivative displaying antimicrobial activity at the concentration of 50.0 µg/mL. Antimicrobial activity of triazoloazepinium bromide derivatives was similar to that one of Linezolid and Fluconazole reference drugs and more pronounced than the activity of Cefixime.

Hence, the data gathered evidence the feasibility of further study of the antimicrobial properties of the most active compounds in in vivo experiments aiming at assessment of the prospects for the creation of new effective and safe antimicrobial drugs based on them

Keywords: 3-arylamino-methyl-1-(2-oxo-2-arylethyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]azepin-1-ium bromides, antibacterial activity, in vitro tests, minimum inhibitory concentration

References

- Low, M., Balicer, R. D., Bitterman, H., Raz, R., Lieberman, N. (2014). Unwarranted Use Of Broad-Spectrum Antibiotics. *Value in Health*, 17 (3), A281. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jval.2014.03.1635>
- Antimicrobial resistance: no action today, no cure tomorrow (2011). WHO. Available at: https://www.who.int/dg/speeches/2011/WHD_20110407/en/2011 Last accessed: 18.04.2020
- Fair, R. J., Tor, Y. (2014). Antibiotics and Bacterial Resistance in the 21st Century. *Perspectives in Medicinal Chemistry*, 6, 25–64. doi: <http://doi.org/10.4137/pmc.s14459>
- Melander, R. J., Zurawski, D. V., Melander, C. (2018). Narrow-spectrum antibacterial agents. *MedChemComm*, 9 (1), 12–21. doi: <http://doi.org/10.1039/c7md00528h>
- Moellering, R. C. (2011). Discovering new antimicrobial agents. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37 (1), 2–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.08.018>
- Cully, M. (2014). Redesign antibiotic combats drug-resistant tuberculosis. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13 (4). doi: <http://doi.org/10.1038/nrd4287>
- Demchenko, S., Lesyk, R., Zuegg, J., Elliott, A. G., Fedchenkova, Y., Suvorova, Z., Demchenko, A. (2020). Synthesis, antibacterial and antifungal activity of new 3-biphenyl-3H-Imidazo[1,2-a]azepin-1-ium bromides. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112477>
- Demchenko, S. A., Sukhoveev, V. V., Moskalenko, O. V., Fedchenkova, Y. A., Potebnia, G. P., Demchenko, A. M. (2020). Synthesis and anti-tumor properties of derivatives [4-(41-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,2a,8a-triazacyclopenta[cd]azulen-

1-yl-metil]-para-tolylamine. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 4, 69–77. doi: <http://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.07>

9. Demchenko, A. M., Nazarenko, K. G., Makei, A. P., Prikhodko, S. V., Kurmakova, I. N., Tretiak, A. P. (2004). Sintez, protivokorozionnaia i biotsidnaia aktivnost proizvodnykh triazoloazepina. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 77 (5), 794–797.

10. Demchenko, S. A., Seredinska, N. M., Bukhtiarova, T. A., Bobkova, L. S., Demchenko, A. M. (2019). Pat. No. 119003 UA. 1-Aril-aminometil-4-fenil-5,6,7,8-tetragidro-2,2a,8a-triazatsiklopenta[cd]azuleni, scho proiavlaiut analgetichnu aktivnist. No. a201707645; declared: 19.07.2017; published: 10.04.2019, Bul. No. 7.

11. Metodicheskie ukazaniia MUK 4.2.1890-04 (2004). Opredelenie chuvstvitelnosti mikroorganizmov k antibakterialnym preparatam. *Klinicheskaia Mikrobiologiya i Antimikrobnaya KHimioterapiia*, 6 (4), 306–359.

12. Arendrup, M. C., Cuenca-Estrella, M., Lass-Flörl, C., Hope, W. (2012). EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST)*. *Clinical Microbiology and Infection*, 18 (7), 246–247. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03880.x>

13. Blaskovich, M. A. T., Zuegg, J., Elliott, A. G., Cooper, M. A. (2015). Helping Chemists Discover New Antibiotics. *ACS Infectious Diseases*, 1 (7), 285–287. doi: <http://doi.org/10.1021/acsinfecdis.5b00044>

14. Desselle, M. R., Neale, R., Hansford, K. A., Zuegg, J., Elliott, A. G., Cooper, M. A., Blaskovich, M. A. (2017). Institutional profile: Community for Open Antimicrobial Drug Discovery – crowdsourcing new antibiotics and antifungals. *Future Science OA*, 3 (2), FSO171. doi: <http://doi.org/10.4155/foa-2016-0093>

15. Wayne P.A. (2017). CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute, 250.

16. Open-access antimicrobial screening program. (2017). Open-access antimicrobial screening program. <https://www.co-add.org/>

17. Zhuang, Z., Wan, D., Ding, J., He, S., Zhang, Q., Wang, X. et. al. (2020). Synergistic Activity of Nitroimidazole-Oxazolidinone Conjugates against Anaerobic Bacteria. *Molecules*, 25 (10), 2431. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules25102431>

18. Saurabh, A., Kumar, V., Kalaiselvan, V., Kumar, Ap., Thota, P., Sidhu, S., Medhi, B. (2018). Cefixime-associated acute generalized exanthematous pustulosis: Rare cases in India. *Indian Journal of Pharmacology*, 50 (4), 204–207. doi: http://doi.org/10.4103/ijp.ijp_673_17

19. Aliaga, L., Moreno, M., Aomar, I., Moya, S., Ceballos, Á., Giner, P. (2017). Treatment of acute uncomplicated cystitis – A clinical review. *Clinical and Medical Investigations*, 2 (4). doi: <http://doi.org/10.15761/cmi.1000142>

20. Sid Ahmed, M. A., Hassan, A. A. I., Abu Jarir, S., Abdel Hadi, H., Bansal, D., Abdul Wahab, A. (2019). Emergence of Multidrug- and Pandrug- Resistant *Pseudomonas aeruginosa* from Five Hospitals in Qatar. *Infection Prevention in Practice*, 1 (3-4), 100027. doi: <http://doi.org/10.1016/j.infpip.2019.100027>

21. Ishida, K., Fernandes Rodrigues, J. C., Cammerer, S., Urbina, J. A., Gilbert, I., de Souza, W., Rozental, S. (2011). Syn-

thetic arylquinuclidine derivatives exhibit antifungal activity against *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilopsis*. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 10 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/1476-0711-10-3>

22. Emami, S., Shojapour, S., Faramarzi, M. A., Samadi, N., Irannejad, H. (2013). Synthesis, in vitro antifungal activity and in silico study of 3-(1,2,4-triazol-1-yl)flavanones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 66, 480–488. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.008>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249375

LOW-DOSE DIGOXIN ENHANCES THE ANTICONVULSIVE POTENTIAL OF CARBAMAZEPINE AND LAMOTRIGINE IN CHEMO-INDUCED SEIZURES WITH DIFFERENT NEUROCHEMICAL MECHANISMS

p. 58–65

Vadim Tsyvunin, PhD, Assistant, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2980-5035>

Sergiy Shtrygol', Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: shtrygol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Ihnat Havrylov, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3483-1729>

Diana Shtrygol', PhD, Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-2677>

“Non-antiepileptic” drugs have a strong potential as adjuvants in multidrug-resistant epilepsy treatment. In previous study the influence of low doses of digoxin, which do not affect the myocardium, on the anticonvulsant potential of classical commonly used anti-epileptic drugs under conditions of seizures, induced by pentylenetetrazole and maximal electroshock, has been investigated.

The aim of the study was to investigate the influence of digoxin at a sub-cardiotonic dose on the anticonvulsant potential of carbamazepine and lamotrigine in experimental seizures with different neurochemical mechanisms.

Material and methods: A total of 192 random-bred male albino mice weighting 22–25 g were used. Carbamazepine and lamotrigine were administered intragastrically in conditionally effective (ED_{50}) and sub-effective ($1/2 ED_{50}$) doses: carbamazepine at doses of 100 and 50 mg/kg; lamotrigine at doses of 25 and 12.5 mg/kg. Digoxin was administered subcutaneously at a sub-cardiotonic dose of 0.8 mg/kg as an adjuvant to carbamazepine and lamotrigine in $1/2 ED_{50}$. Picrotoxin (2.5 mg/kg subcutaneously); thiosemicarbazide (25 mg/kg intraperitoneally);

strychnine (1.2 mg/kg subcutaneously); camphor (1000 mg/kg intraperitoneally) were used as convulsant agents.

Results: *It was found that digoxin not only has its own permanent anticonvulsant effect on different models of paroxysms with different neurochemical mechanisms of development, but also significantly enhances the anticonvulsant potential of carbamazepine (to a lesser extent – lamotrigine) regardless of the pathogenesis of experimental paroxysms.*

Conclusion: *Based on the results, it can be concluded that digoxin has a high potential as an adjuvant medicine in complex epilepsy treatment because it enhances the efficiency of low-dose traditional anticonvulsants carbamazepine and lamotrigine*

Keywords: *anti-epileptic drugs, digoxin, adjuvant, chemo-induced seizures, mice*

References

- Perucca, E. (2019). Antiepileptic drugs: evolution of our knowledge and changes in drug trials. *Epileptic disorders*, 21 (4), 319–329.
- Löscher, W., Klein, P. (2021). The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*, 35 (9), 935–963. doi: <http://doi.org/10.1007/s40263-021-00827-8>
- Kalilani, L., Sun, X., Pelgrims, B., Noack-Rink, M., Villanueva, V. (2018). The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 59 (12), 2179–2193. doi: <http://doi.org/10.1111/epi.14596>
- Pérez-Pérez, D., Frias-Soria, C. L., Rocha, L. (2021). Drug-resistant epilepsy: From multiple hypotheses to an integral explanation using preclinical resources. *Epilepsy & Behavior*, 121. doi: <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.031>
- Łukawski, K., Czuczwar, S. J. (2021). Understanding mechanisms of drug resistance in epilepsy and strategies for overcoming it. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 17 (9), 1075–1090. doi: <http://doi.org/10.1080/17425255.2021.1959912>
- Borowicz, K. K., Banach, M. (2014). Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacological Reports*, 66 (4), 545–551. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.03.009>
- Zeiler, F. A., Zeiler, K. J., Kazina, C. J., Teitelbaum, J., Gillman, L. M., West, M. (2015). Lidocaine for status epilepticus in adults. *Seizure*, 31, 41–48. doi: <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.07.003>
- Elgarhi, R., Shehata, M. M., Abdelsameea, A. A., Salem, A. E. (2020). Effects of Diclofenac Versus Meloxicam in Pentylenetetrazol-Kindled Mice. *Neurochemical Research*, 45 (8), 1913–1919. doi: <http://doi.org/10.1007/s11064-020-03054-7>
- Scicchitano, F., Constanti, A., Citraro, R., Sarro, G., Russo, E. (2015). Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. *Current Drug Targets*, 16 (7), 747–756. doi: <http://doi.org/10.2174/1389450116666150330114850>
- Markova, I. V., Mikhailov, I. B., Guzeva, V. I. (1991). Digoksin-aktivnoe protivóepilepticheskoe sredstvo. *Farmakologiya i toksikologiya*, 54 (5), 52–54.
- Shtrygol, S. Yu., Shtrygol, D. V. (2010). Digoksin kak protivóepilepticheskoe sredstvo u detei (kliniko-eksperimentalnoe issledovanie) *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 13 (4), 164.
- Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Shtrygol', D. (2020). Digoxin enhances the effect of antiepileptic drugs with different

mechanism of action in the pentylenetetrazole-induced seizures in mice. *Epilepsy Research*, 167. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106465>

13. Tsyvunin, V., Shtrygol', S., Shtrygol', D., Mishchenko, M., Kapelka, I., Taran, A. (2021). Digoxin potentiates the anticonvulsant effect of carbamazepine and lamotrigine against experimental seizures in mice. *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 45 (3), 165–171.

14. Lidster, K., Jefferys, J. G., Blümcke, I., Crunelli, V., Flecknell, P., Frenguelli, B. G. et. al. (2016). Opportunities for improving animal welfare in rodent models of epilepsy and seizures. *Journal of Neuroscience Methods*, 260, 2–25. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.09.007>

15. Kallman, M. J.; Hock, F. J. (Ed.) (2016). *Anti-Epileptic Activity. Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Switzerland: Springer International Publishing, 1215–1306. doi: http://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9_28

16. Mironov, A. N., Bunyatyan, N. D., Vasileva A. N. (2012). *Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*. Moscow: Grif and K., 235–250.

17. Duveau, V., Pouyatos, B., Bressand, K., Bouyssières, C., Chabrol, T., Roche, Y. et. al. (2016). Differential Effects of Antiepileptic Drugs on Focal Seizures in the Intrahippocampal Kainate Mouse Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 22 (6), 497–506. doi: <http://doi.org/10.1111/cns.12523>

18. El Kayal, W. M., Shtrygol, S. Y., Zalevskyi, S. V., Shark, A. abu, Tsyvunin, V. V., Kovalenko, S. M. et. al. (2019). Synthesis, in vivo and in silico anticonvulsant activity studies of new derivatives of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H-yl)acetamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 180, 134–142. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.085>

19. Olsen, R. W. (2006). Picrotoxin-like channel blockers of GABAA receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103 (16), 6081–6082. doi: <http://doi.org/10.1073/pnas.0601121103>

20. Salazar, P., Tapia, R. (2015). Epilepsy and hippocampal neurodegeneration induced by glutamate decarboxylase inhibitors in awake rats. *Epilepsy Research*, 116, 27–33. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.06.014>

21. Otter, J., D'Orazio, J. L. (2021). *Strychnine Toxicity*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459306/>

22. Narayan, S., Singh, N. (2012). Camphor poisoning – An unusual cause of seizure. *Medical Journal Armed Forces India*, 68 (3), 252–253. doi: <http://doi.org/10.1016/j.mjafi.2011.11.008>

23. Park, T.-J., Seo, H.-K., Kang, B.-J., Kim, K.-T. (2001). Noncompetitive inhibition by camphor of nicotinic acetylcholine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 61 (7), 787–793. doi: [http://doi.org/10.1016/s0006-2952\(01\)00547-0](http://doi.org/10.1016/s0006-2952(01)00547-0)

24. Funck, V. R., Ribeiro, L. R., Pereira, L. M., de Oliveira, C. V., Grigoletto, J., Della-Pace, I. D. et. al. (2015). Contrasting effects of Na⁺, K⁺-ATPase activation on seizure activity in acute versus chronic models. *Neuroscience*, 298, 171–179. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.04.031>

25. Krishnan, G. P., Filatov, G., Shilnikov, A., Bazhenov, M. (2015). Electrogenic properties of the Na⁺/K⁺ATPase control transitions between normal and pathological brain states. *Journal of Neurophysiology*, 113 (9), 3356–3374. doi: <http://doi.org/10.1152/jn.00460.2014>

26. Sergeev, P. V., Shimanovskii, N. L. (2010). *Biokhimičeskaja farmakologija*. Moscow: Moscow Information Agency, 624.

27. Patočka, J., Nepovimova, E., Wu, W., Kuca, K. (2020). Digoxin: Pharmacology and toxicology – A review. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 79. doi: <http://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103400>

28. Alrashood, S. T. (2016). *Carbamazepine. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Elsevier Inc., 133–321. doi: <http://doi.org/10.1016/bs.podrm.2015.11.001>

29. Sills, G. J., Rogawski, M. A. (2020). Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology*, 168. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.107966>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.248050

RESULTS OF PUBLIC ASSESSMENT OF INFLUENCE FACTORS ON THE FORMATION OF THE BRAND OF THE INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION IN THE PHARMACEUTICAL DIRECTION

p. 66–74

Alla Kotvitska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Rector, 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>

Olena Yakovlieva, Rector's Assistant, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: jakovlevaolena@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7211-212X>

The aim of the article is to study the attitude of target audiences to the brand of a higher education institution, taking into account the specifics of the educational services provided to them and the specifics of the educational services market.

Methods of the research: theoretical (analysis and synthesis of scientific literature and normative sources, generalization, analytical, comparative and logical), empirical (descriptions, comparison, questionnaires, mathematical and statistical).

Materials: questionnaires of respondents, which were applicants, students, alumni and employees of NUPh.

Results of the research. According to students, the most significant factors are positive reviews about HEI (14 % of respondents), the quality of educational services and the involvement of well-known scientists and practitioners (12 % each), the presence of scientific schools, traditions and the active participation of the institution in public life (11 % each factor). For applicants, an important place is occupied by the state status of a higher education institution, positive reviews about it and high quality of educational services (13 % for each factor). The advantages that graduates of the prestigious HEI have after graduation are a high level of theoretical knowledge (89 % of respondents) and practical skills (85 %), a high level of competitiveness in the labor market (81 %). Among the main directions for the development and im-

provement of the educational brand, the interviewed NUPh employees noted the constant improvement of the quality of educational services (91 % of the respondents), the intensification of international cooperation (86 %), the active involvement of practitioners and scientists in the scientific, volunteer and cultural life of the institution (79 %).

Conclusions. It has been proven that an important component of the brand of a higher education institution is an educational service; image of educational services; the benefits to be provided by the brand owner to consumers of educational services. The most significant factors of popularity and positive attitude towards NUPh and the advantages received by graduates after graduation have been established. A conclusion was made about the high level of corporate culture in HEI, the important elements of which are the presence of the NUPh development strategy, the introduction of effective management technologies and the creation of conditions for the self-realization of employees

Keywords: brand, formation, assessment, results, factors of influence, institution of higher education, public

References

1. Organisation for economic cooperation and development. Statistics and publications. Available at: www.oecd.org Last accessed: 26.03.2021
2. Melewar, T. C., Nguyen, B. (2014). Five areas to advance branding theory and practice. *Journal of Brand Management*, 21 (9), 758–769. doi: <http://doi.org/10.1057/bm.2014.31>
3. Zamerchenko, N. I. (2012). Branding in Education. *I Aroslavskii pedagogicheskii vestnik*, 2 (2), 79–81.
4. Fernandes, T., Moreira, M. (2019). Consumer brand engagement, satisfaction and brand loyalty: a comparative study between functional and emotional brand relationships. *Journal of Product & Brand Management*, 28 (2), 274–286. doi: <http://doi.org/10.1108/jpbm-08-2017-1545>
5. Vera, J. (2016). Two paths to customer loyalty: the moderating effect of the differentiation level strategy in the performance-satisfaction-value-intentions relationship. *Journal of Product & Brand Management*, 25 (2), 171–183. doi: <http://doi.org/10.1108/jpbm-01-2015-0789>
6. Mills, A. J., Robson, K. (2019). Brand management in the era of fake news: narrative response as a strategy to insulate brand value. *Journal of Product & Brand Management*, 29 (2), 159–167. doi: <http://doi.org/10.1108/jpbm-12-2018-2150>
7. Zhadko, E. A., Kapustina, L. M., Romanova, N. Iu. (2016). *Pozitsionirovanie i brending obrazovatelnoi organizatsii*. Ekaterinburg: Izd-vo Ural. gos. ekon. un-ta, 204.
8. Wohlfeil, M., Whelan, S. (2012). “Saved!” by Jena Malone: An introspective study of a consumer’s fan relationship with a film actress. *Journal of Business Research*, 65 (4), 511–519. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jbusres.2011.02.030>
9. Kandampully, J., Zhang, T., Bilgihan, A. (2015). Customer loyalty: a review and future directions with a special focus on the hospitality industry. *International Journal of Contemporary Hospitality Management*, 27 (3), 379–414. doi: <http://doi.org/10.1108/ijchm-03-2014-0151>
10. Maity, M., Gupta, S. (2016). Mediating Effect of Loyalty Program Membership on the Relationship Between Advertising Effectiveness and Brand Loyalty. *Journal of Marketing Theory and Practice*, 24 (4), 462–481. doi: <http://doi.org/10.1080/10696679.2016.1205450>
11. Garipağaoğlu, B. Ç. (2015). Branding in Higher Education: A Case Study from Turkey. *Higher Education Policy*, 29 (2), 254–271. doi: <http://doi.org/10.1057/hep.2015.24>
12. Alikperov, I. M., Zhadko, E. A., Timokhina, G. S. (2016). Model upravleniia brendom obrazovatelnoi organizatsii. *Ekonomika i predprinimatelstvo*, 11, 474–477.
13. Hwang, J., Kandampully, J. (2012). The role of emotional aspects in younger consumer-brand relationships. *Journal of Product & Brand Management*, 21 (2), 98–108. doi: <http://doi.org/10.1108/10610421211215517>
14. Kotvitska, A. A., Yakovlieva, O. Y. (2021). The study of the theoretical approaches to the event management in order to form the brand of a higher education institution. *Social Pharmacy in Health Care*, 7 (2), 4–9. doi: <http://doi.org/10.24959/sphhej.21.225>
15. National University of Pharmacy. Available at: <https://nuph.edu.ua/>
16. Gong, T. (2017). Customer brand engagement behavior in online brand communities. *Journal of Services Marketing*, 32 (3), 286–299. doi: <http://doi.org/10.1108/jsm-08-2016-0293>
17. Bakasova, O. A. (2016). The impact of social expectations of students with regard to the university brand on development of academic motivation. *Business. Education. Law. Bulletin of Volgograd Business Institute*, 1 (34), 264–268.
18. Hollebeek, L. D., Glynn, M. S., Brodie, R. J. (2014). Consumer Brand Engagement in Social Media: Conceptualization, Scale Development and Validation. *Journal of Interactive Marketing*, 28 (2), 149–165. doi: <http://doi.org/10.1016/j.intmar.2013.12.002>
19. Alikperov, I. M., Zhadko, E. A., Timokhina, G. S. (2016). Model upravleniia brendom obrazovatelnoi organizatsii. *Ekonomika i predprinimatelstvo*, 11-2 (76-2), 474–477.
20. Dudarev, O. K., Kustitskaia, T. A., Ovchinnikova, E. V. (2016). *Matematicheskaia statistika*. Krasnoiarsk, 156.
21. Chang, C.-T., Chu, X.-Y., Tsai, I.-T. (2020). How Cause Marketing Campaign Factors Affect Attitudes and Purchase Intention. *Journal of Advertising Research*, 61 (1), 58–77. doi: <http://doi.org/10.2501/jar-2019-046>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249710

THE MAIN STAGES OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF EMULGEL “PROBIOSKIN”

p. 75–84

Alina Soloviova, Postgraduate Student, Department of Biotechnology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: alina.soloviova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2593-0338>

Olha Kaliuzhnaia, PhD, Associate Professor, Department of Biotechnology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8187-517X>

Dmytro Lytkin, PhD, Vice-Director, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Oksana Strilets, Doctor of Pharmacy, Professor, Department of Biotechnology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0846-8663>

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>

The aim. To conduct research on the pharmaceutical development of a complex preparation with probiotic “Probioskin” in the form of an emulgel for the treatment of infectious and inflammatory dermatological diseases.

Methods. Uniformity was determined by visual inspection of the test samples using an XSP-128 ULAB biological microscope. The study of the rheological properties of the samples was carried out using a Rheolab QC rheovisometer (Anton Paar, Austria) using a system of coaxial cylinders C-CC27/SS. Microbiological studies and biotesting on a biological model of ciliates were carried out in aseptic conditions of a laminar box (biological safety cabinet AC2-4E1 “Esco”, Indonesia) of the Department of Biotechnology of the National University of Pharmacy (completely). Pharmacological studies (determination of the parameters of acute toxicity and anti-inflammatory properties on the model of acute exudative inflammation of the foot in rats caused by zymosan and carrageenan) were carried out on the basis of the Central Research Laboratory of the NUPh.

Results. On the basis of the complex of the carried out studies, the composition of the complex preparation for skin use “Probioskin” was substantiated. The analysis of the microbiological purity of the developed agent during the proposed shelf life of 12 months showed that the drug meets the requirements of the State Pharmacopoeia Monograph for cutaneous application in terms of the level of microbial contamination by foreign microflora. The complex of pharmacological studies carried out indicates that the drug “Probioskin” can be attributed to group 6 of class and classified as a “relatively harmless” agent. The study of the anti-inflammatory effect of the drug indicates that the drug exhibits moderate anti-inflammatory properties. Under the condition of zymosan inflammation, which is associated with the activation of leukotrienes as inflammatory mediators, the average antiexudative activity of the drug is 33 %. The drug has a moderate antiexudative effect under the condition of carrageenan edema, which is evidence of its effect on exudation processes mediated by prostaglandins. The mean AEA of the study drug was 24 %.

Conclusions. For the development of a soft preparation for skin use for the treatment of infectious and inflammatory dermatological diseases, the following components have been selected: active – lactobacilli, dexpanthenol, lactic acid; auxiliary – propylene glycol, peach oil, polysorbate-80, aristophlex, tocopherol, the concentration of which was substantiated on the basis of a complex of organoleptic, physicochemical, pharmacological, microbiological and biological studies. It has been experimentally established that the “Probioskin” emulgel meets the requirements of the SPhU in terms of the level of microbial contamination by extraneous microflora. Pharma-

logical studies allow the drug to be classified as “relatively harmless” with anti-inflammatory properties at a level not lower than the reference drug

Keywords: pharmaceutical development, probiotics, skin microbiome, dermatological diseases, emulgel, gelling agents

References

- Mukherjee, S., Mitra, R., Maitra, A., Gupta, S., Kumaran, S., Chakraborty, A., Majumder, P. P. (2016). Sebum and Hydration Levels in Specific Regions of Human Face Significantly Predict the Nature and Diversity of Facial Skin Microbiome. *Scientific Reports*, 6 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/srep36062>
- Dréno, B., Araviiskaia, E., Berardesca, E., Gontijo, G., Sanchez Viera, M., Xiang, L. F. et. al. (2016). Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30 (12), 2038–2047. doi: <http://doi.org/10.1111/jdv.13965>
- Jo, J.-H., Kennedy, E. A., Kong, H. H. (2016). Topographical and physiological differences of the skin microbiome in health and disease. *Virulence*, 8 (3), 324–333. doi: <http://doi.org/10.1080/21505594.2016.1249093>
- McLoughlin, I. J., Wright, E. M., Tagg, J. R., Jain, R., Hale, J. D. F. (2021). Skin Microbiome – The Next Frontier for Probiotic Intervention. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. doi: <http://doi.org/10.1007/s12602-021-09824-1>
- Fuchs-Tarlovsky, V., Marquez-Barba, M. F., Sriram, K. (2016). Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition*, 32 (3), 289–295. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.001>
- Yu, Y., Dunaway, S., Champer, J., Kim, J., Alikhan, A. (2019). Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *British Journal of Dermatology*, 182 (1), 39–46. doi: <http://doi.org/10.1111/bjd.18088>
- Li, X., Xing, L., Lai, R., Yuan, C., Humbert, P. (2020). Literature mapping: association of microscopic skin microflora and biomarkers with macroscopic skin health. *Clinical and Experimental Dermatology*, 46 (1), 21–27. doi: <http://doi.org/10.1111/ced.14353>
- Requena, T., Velasco, M. (2021). The human microbiome in sickness and in health. *Revista Clínica Española*, 221 (4), 233–240. doi: <http://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.07.018>
- França, K. (2020). Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and Therapy*, 11 (1), 71–77. doi: <http://doi.org/10.1007/s13555-020-00476-7>
- Berg, G., Rybakova, D., Fischer, D., Cernava, T., Vergès, M.-C. C., Charles, T. et. al. (2020). Correction to: Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, 8 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s40168-020-00905-x>
- Dmytriievskiy, D. I., Ruban, O. A., Khokhlova, L. M., Bobrytska, L. O., Hrytsenko, V. I., Spyrudonov, S. V., Kovalevska, I. V. (2016). Suchasnyi stan naukovykh znan spetsialnosti «Farmatsiia». Kharkiv, 98.
- Nastanova ST–N MOZU 42-3.0:2011. Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8) (2011). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy.
- Nastanova likarski zasoby doklinichni doslidzhennia bezpeky yak pidhruntia klinichnykh vyprobuvan za uchastiu lyudny ta reiestratsii likarskykh zasobiv (ICH M3(R2)) ST-N MOZU 42 – 6.0:2014. Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 55.

14. Soloviova, A., Kukhtenko, H., Kaliuzhnaia, O. (2021). Substantiation of the composition of a semi-solid dosage form with a probiotic component for use in dermatology. *EUREKA: Health Sciences*, 6, 54–63. doi: <http://doi.org/10.21303/2504-5679.2021.002181>

15. Drohovo, S. M., Zupanets, I. A., Mokhort, M. A. et al. (2001). Eksperymentalne (doklinichne) vvychnennia farmakolohichnykh rehovyn, yaki proponuiutsia yak nesteroidni protyzapalni zasoby. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*, 272–306.

16. Likarski zasoby. Nalezha laboratorna praktyka (2009). Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 27.

17. Evsynina, E. V., Taran, D. O., Stom, D. I., Saksonov, M. N., Balayan, A. E., Kirillova, M. A. et al. (2016). Comparative assessment of toxic effects of surfactants using biotesting methods. *Inland Water Biology*, 9 (2), 196–199. doi: <http://doi.org/10.1134/s1995082916020061>

18. Peral, M. C., Huaman Martinez, M. A., Valdez, J. C. (2009). Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *International Wound Journal*, 6 (1), 73–81. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1742-481x.2008.00577.x>

19. Soloviova, A., Kaliuzhnaia, O., Strelnikov, L. (2020). Primary selection of the prebiotic components in the complex dermatological therapeutic and preventive medicine with probiotic. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (24), 33–39. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.201104>

20. Tavaría, F. K. (2017). Topical use of probiotics: The natural balance. *Porto Biomedical Journal*, 2 (3), 69–70. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pbj.2017.02.003>

21. Soloviova, A. V., Kaliuzhnaia, O. S. (2021). Selection of auxiliary components for the development of a soft preparation for probiotic components. *Fundamentalni ta prykladni doslidzhennia u haluzi farmatsevychnoi tekhnolohii*. Kharkiv: NFAU, 28–31.

22. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2021). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmatsevychnyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.

23. Kovalenko, V. M., Stefanov, O. V., Maksymov, Yu. M., Trakhtenberh, I. M.; Stefanov, O. V. (Ed.) (2000). Eksperymentalne vvychnennia toksychnoi dii potentsiinykh likarskykh zasobiv. *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 74–97.

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249836

STUDY OF *EPILOBIUM ANGUSTIFOLIUM* L. AMINO ACIDS CONTENT BY HPLC METHOD

p. 85–90

Halyna Feshchenko, PhD, Assistant, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-9505>

Oleksandra Oleshchuk, PhD, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

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

E-mail: husaklv@tdmu.edu.ua

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

Ivanna Milian, PhD, Assistant, Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8920-3941>

*The use of plant raw materials is one of the areas of modern pharmaceutical science in the production of herbal drugs. The genus *Epilobium* counts more than 200 species, many species of which are used in traditional medicine. Among the *Epilobium* species, *Epilobium angustifolium* is one of the well-known medicinal plants which have been used worldwide in habitual medicine. There is insufficient information in the literature on the biologically active substances of *Epilobium angustifolium* L. The presence of three major polyphenol groups: phenolic acids, flavonoids, and ellagitannins were identified in *E. angustifolium* extracts. Traditionally, the infusion of leaves of this plant could be useful for headaches, cold and gastrointestinal disorder. The *Epilobium angustifolium* L. as an insufficiently studied plant is a promising object of study, including amino acids composition. To assess the relationship between the production of primary metabolites and their possible therapeutic properties, we analyzed the amino acid profile of the plant *Epilobium angustifolium* used in traditional medicine. The study of compounds generated by plants as a result of defense mechanisms permits an understanding of the molecular mechanism involved in their medicinal properties.*

The aim. Thus, the aim of the study was to conduct an HPLC analysis of the amino acids of *E. angustifolium* to establish the prospects for the use of the raw materials in medical and pharmaceutical practice. The results of the current study will be used in further breeding programs aimed to obtain an industrial form of *E. angustifolium* suitable for pharmaceutical and food applications.

Materials and methods. The determination of amino acids composition of *Epilobium angustifolium* was conducted using Agilent 1200 (Agilent Technologies, USA).

Results. The HPLC method identified sixteen free amino acids and seventeen bound amino acids in the *Epilobium angustifolium* herb. The studies have shown that *Epilobium angustifolium* L. herb is mainly composed of free amino acids such as L-phenylalanine (1.65 µg/mg), L-glutamic acid (1.51 µg/mg), L-arginine (1.24 µg/mg), L-alanine (0.98 µg/mg) and L-aspartic acid (0.57 µg/mg), which were presents in the greatest amount. The dominant bound amino acids in the studied raw material were L-glutamic acid, L-aspartic acid, L-leucine, and L-alanine, the content of which was 32.37 µg/mg, 10.59 µg/mg, 8.70 µg/mg, and 6.22 µg/mg respectively.

Conclusions. Using the HPLC method determined the amino acids in the herb of *Epilobium angustifolium* L. The concentrations of L-aspartic acid, L-glutamic acid, L-arginine, L-alanine and L-phenylalanine are predominate among free and bound amino acids in the *Epilobium angustifolium* L. herb. The result shows that *Epilobium angustifolium* L. is the source of amino acids, so the use of this plant raw material for new remedies is possible in the future

Keywords: *Epilobium angustifolium* L., herb, free amino acids, bound amino acids, HPLC

References

1. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Klepach, P. (2021). Investigation of the influence of the thick extract of common centaury (*Centaurium erythraea* RAFN.) herb on the secretory function of the stomach. *PharmacologyOnline*, 2, 352–360.
2. Huzio, N., Hrytsyk, A., Slobodianiuk, L. (2020). Determination of carbohydrates in *Agrimonia eupatoria* L. herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 35–40. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.221661>
3. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O. (2021). Investigation of the anti-inflammatory effect of the dry extract from the herb of *Stachys sieboldii* Miq. *PharmacologyOnline*, 2, 590–597.
4. Budniak, L., Vasenda, M., Slobodianiuk, L. (2021). Determination of flavonoids and hydroxycinnamic acids in tablets with thick extract of *Primula denticulata* SMITH. *PharmacologyOnline*, 2, 1244–1253.
5. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Berdey, I., Slobodianiuk, O. (2021). Study of the hypoglycemic effect of the extract from the tubers of *Stachys sieboldii* MIQ. *PharmacologyOnline*, 2, 167–178.
6. Battinelli, L., Tita, B., Evandri, M. G., Mazzanti, G. (2001). Antimicrobial activity of *Epilobium* spp. extracts. *Il Farmaco*, 56 (5-7), 345–348. doi: [http://doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01047-3](http://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01047-3)
7. *Epilobium* species (1998). DR for Herbal Medicines. New Jersey: Medical Economics Company, 828–830.
8. Kadam, P., Patil, M., Yadav, K. (2018). A Review on Phytopharmacopial Potential of *Epilobium angustifolium*. *Pharmacognosy Journal*, 10 (6), 1076–1078. doi: <http://doi.org/10.5530/pj.2018.6.181>
9. Schepetkin, I. A., Ramstead, A. G., Kirpotina, L. N., Voyich, J. M., Jutila, M. A., Quinn, M. T. (2016). Therapeutic Potential of Polyphenols from *Epilobium Angustifolium* (Fireweed). *Phytotherapy Research*, 30 (8), 1287–1297. doi: <http://doi.org/10.1002/ptr.5648>
10. Granica, S., Piwowarski, J. P., Czerwińska, M. E., Kiss, A. K. (2014). Phytochemistry, pharmacology and traditional uses of different *Epilobium* species (Onagraceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 156, 316–346. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.036>
11. Kiss, A., Kowalski, J., Melzig, M. F. (2004). Compounds from *Epilobium angustifolium* Inhibit the Specific Metalloproteinases ACE, NEP and APN. *Planta Medica*, 70 (10), 919–923. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2004-832617>
12. Monschein, M., Jandl, K., Buzimkić, S., Bucar, F. (2015). Content of phenolic compounds in wild populations of *Epilobium angustifolium* growing at different altitudes. *Pharmaceutical Biology*, 53 (11), 1576–1582. doi: <http://doi.org/10.3109/13880209.2014.993039>
13. Hunecr, S. (1967). Triterpenes unsaponifiable neutral constituents from *Chamaenerion angustifolium* and *Epilobium obscurum*. *Phytochemistry*, 6 (8), 1149–1150. doi: [http://doi.org/10.1016/s0031-9422\(00\)86074-4](http://doi.org/10.1016/s0031-9422(00)86074-4)
14. Stolarczyk, M., Naruszewicz, M., Kiss, A. K. (2013). Extracts from *Epilobium* sp. herbs induce apoptosis in human hormone-dependent prostate cancer cells by activating the mitochondrial pathway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 65 (7), 1044–1054. doi: <http://doi.org/10.1111/jphp.12063>
15. Volochai, V., Marksa, M., Jarukas, L., Skibitska, M., Ivanauskas, L., Georgiyants, V., Mykhailenko, O. (2020). The organic and amino acid composition of herb and rhizome *Chamaenerion angustifolium* (L.) Scop. Theoretical and practical aspects of the research of medicinal plants. *Kharkiv*, 28–29.
16. Lasinskas, M., Jariene, E., Vaitkeviciene, N., Hallmann, E., Najman, K. (2020). Effect of Different Durations of Solid-Phase Fermentation for Fireweed (*Chamaenerion angustifolium* (L.) Holub) Leaves on the Content of Polyphenols and Antioxidant Activity In Vitro. *Molecules*, 25 (4), 1011. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules25041011>
17. Nowak, A., Klimowicz, A., Duchnik, W., Kucharski, Ł., Florkowska, K., Muzykiewicz, A. et al. (2019). Application of green-extraction technique to evaluate of antioxidative capacity of wild population of fireweed (*Epilobium angustifolium*). *Herba Polonica*, 65 (4), 18–30. doi: <http://doi.org/10.2478/hepo-2019-0022>
18. Feshchenko, H., Marchyshyn, S., Budniak, L., Slobodianiuk, L., Basaraba, R. (2021). Study of antibacterial and antifungal properties of the lyophilized extract of fireweed (*Chamaenerion angustifolium* L.) herb. *PharmacologyOnline*, 2, 1464–1472.
19. Söukand, R., Mattalia, G., Kolosova, V., Stryamets, N., Prakofjewa, J., Belichenko, O. et al. (2020). Inventing a herbal tradition: The complex roots of the current popularity of *Epilobium angustifolium* in Eastern Europe. *Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112254. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112254>
20. Nowak, A., Cybulska, K., Makuch, E., Kucharski, Ł., Rózewicka-Czabańska, M., Prowans, P. et al. (2021). In Vitro Human Skin Penetration, Antioxidant and Antimicrobial Activity of Ethanol-Water Extract of Fireweed (*Epilobium angustifolium* L.). *Molecules*, 26 (2), 329. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules26020329>
21. Huttunen, S., Riihinen, K., Kauhanen, J., Tikkanen-Kaukanen, C. (2012). Antimicrobial activity of different Finnish monofloral honeys against human pathogenic bacteria. *APMIS*, 121 (9), 827–834. doi: <http://doi.org/10.1111/apm.12039>
22. Savych, A., Marchyshyn, S., Harnyk, M., Kudria, V., Ocheretniuk, A. (2021). Determination of amino acids content in two samples of the plant mixtures by GC-MS. *Pharmacia*, 68 (1), 283–289. doi: <http://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e63453>
23. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Marchyshyn, S., Kostyshyn, L., Ezhned, M. (2021). Determination of amino acids content of the *Tagetes lucida* Cav. by GC/MS. *Pharmacia*, 68 (4), 859–867. doi: <http://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e73325>
24. Jámbor, A., Molnár-Perl, I. (2009). Quantitation of amino acids in plasma by high performance liquid chromatography: Simultaneous deproteinization and derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. *Journal of Chromatography A*, 1216 (34), 6218–6223. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.06.083>
25. Hanczkó, R., Jámbor, A., Perl, A., Molnár-Perl, I. (2007). Advances in the o-phthalaldehyde derivatizations: Comeback to the o-phthalaldehydeethanethiol reagent. *Journal of Chromatography A*, 1163, 25–42. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.06.013>
26. Jámbor, A., Molnár-Perl, I. (2009). Amino acid analysis by high-performance liquid chromatography after derivatization with 9-fluorenylmethyloxycarbonyl chloride. *Journal of*

Chromatography A, 1216 (15), 3064–3077. doi: <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.01.068>

27. Moran-Palacio, E., Tortoledo-Ortiz, O., Yañez-Farias, G., Zamora-Álvarez, L., Stephens-Camacho, N., Soñanez-Organis, J. et. al. (2014). Determination of Amino Acids in Medicinal Plants from Southern Sonora, Mexico. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (4), 601–606. doi: <http://doi.org/10.4314/tjpr.v13i4.17>

28. Wu, G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. *Amino Acids*, 37 (1), 1–17. doi: <http://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>

29. Dioguardi, F. S. (2011). Clinical use of amino acids as dietary supplement: pros and cons. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2 (2), 75–80. doi: <http://doi.org/10.1007/s13539-011-0032-8>

30. Li, P., Yin, Y.-L., Li, D., Woo Kim, S., Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98 (2), 237–252. doi: <http://doi.org/10.1017/s000711450769936x>

31. Bouba, A. A., Ponka, R., Augustin, G., Yanou, N. N., El-Sayed, M. A.-H., Montet, D. et. al. (2016). Amino Acid and Fatty Acid Profile of Twenty Wild Plants Used as Spices in Cameroon. *American Journal of Food Science and Technology*, 4 (2), 29–37.

32. Wang, W. W., Qiao, S. Y., Li, D. F. (2008). Amino acids and gut function. *Amino Acids*, 37 (1), 105–110. doi: <http://doi.org/10.1007/s00726-008-0152-4>

33. Machado, M., Machado, S., Pimentel, F. B., Freitas, V., Alves, R. C., Oliveira, M. B. P. P. (2020). Amino Acid Profile and Protein Quality Assessment of Macroalgae Produced in an Integrated Multi-Trophic Aquaculture System. *Foods*, 9 (10), 1382. doi: <http://doi.org/10.3390/foods9101382>

34. Wu, G.; Wu, G. (Ed.) (2013). *Amino Acids: Biochemistry and Nutrition*. Boca Raton: CRC Press, 503. doi: <http://doi.org/10.1201/b14661>

35. Onuegbu, N. C., Adedokun, I. I., Kabuo, N. O., Nwosu, J. N. (2011). Amino Acid Profile and Micronutrient Composition of the African Pear (*Dacryodes edulis*) Pulp. *Pakistan Journal of Nutrition*, 10 (6), 555–557. doi: <http://doi.org/10.3923/pjn.2011.555.557>

36. Fernstrom, J. D., Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain. *The Journal of Nutrition*, 137 (6), 1539S–1547S. doi: <http://doi.org/10.1093/jn/137.6.1539s>

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249880

STUDY OF COMPATIBILITY OF COMPONENTS OF A NEW COMBINED DRUG FOR TREATMENT OF ALCOHOLIC INTOXICATION AND ITS HEPATOPROTECTIVE EFFECT ON A MODEL OF ALCOHOLIC LIVER INJURY

p. 91–100

Olha Rudakova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Lecturer, Cyclic Committee of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Professional College of National University of Pharmacy, O. Nevskogo str., 18, Kharkiv, Ukraine, 61140

E-mail: rudakovaolha@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4216-0590>

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>

Nataliia Smielova, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>

Dmytro Lytkin, PhD, Vice-director, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Tatiana Briukhanova, PhD, Assistant, Department of Biochemistry, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Elena Bezchasnyuk, PhD, Head of Laboratory, State Research Laboratory for Quality Control of Medicines, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3923-4755>

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

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

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

The aim of the work is the development of a combined drug for use in alcohol intoxication based on the physicochemical properties and chemical compatibility of active pharmaceutical ingredients and excipients, and the study of the hepatoprotective effect in alcoholic hepatitis in rats.

Materials and methods. During the studies, physical and physicochemical methods were used, a Specord 200 spectrophotometer (Germany), analytical scales Sartorius (SARTORIUS, Germany), class A volumetric glassware and reagents that meet the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPH). Alcoholic hepatitis in rats was reproduced by intragastric administration of an aqueous 40 % ethanol solution at a dose of 7 ml/kg for 1 week.

Results. A new combined agent is proposed for use in alcohol intoxication in the form of an effervescent powder for the preparation of an oral solution, which contains glycine, L-glutamic acid, acetylsalicylic acid, ascorbic acid, fructose/sorbitol and sodium bicarbonate and citric acid to accelerate the dissolution of medicinal substances. To study the compatibility of the components, experimental studies of hygroscopicity, chemical interaction/chemical stability and an assessment of the redox potential of the proposed active pharmaceutical ingredients were carried out. To study the stability of the API, studies were carried out on sugaramine condensation due to

the choice of amino acids and ascorbic acid in the composition of drugs. Based on the research results, it was decided to divide the API into 2 packages, separating sodium bicarbonate and glycine, which can interact with ascorbic acid / acetylsalicylic acid and ascorbic acid, respectively. In an in vivo experiment, it was found that the use of the new drug is accompanied by the normalization of the antioxidant-prooxidant status of the liver due to a likely decrease in the TBA-AP level and an increase in the RG index in the liver homogenate relative to the control group.

Conclusions. Evaluation of the physicochemical properties of API allowed us to propose a new combined drug (TS-PP) for use in alcohol intoxication in the form of an effervescent powder for the preparation of oral solution. In alcoholic hepatitis in rats, it was found that the use of the studied drug largely prevents the formation of the effects of the toxic effects of ethanol on the rat organism, which is manifested by inhibition of destruction of hepatocyte membranes, a decrease in the level of LPO products, restoration of the RG index and improvement of the protein synthesizing function of the liver due to the complex effect of amino acids and ascorbic acid contained in the product

Keywords: alcoholic hepatitis, effervescent powder, compatibility, physical and chemical properties, hepatoprotective effect

References

1. Global status report on alcohol and health (2014). Geneva: WHO Press. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf
2. Shield, K. D., Parry, C., Rehm, J. (2006). Chronic diseases and conditions related to alcohol use. Alcohol research: current reviews, 35 (2), 155–171.
3. Jesse, S., Bräthen, G., Ferrara, M., Keindl, M., Ben-Menachem, E., Tanasescu, R. et al. (2016). Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. Acta Neurologica Scandinavica, 135 (1), 4–16. doi: <http://doi.org/10.1111/ane.12671>
4. Attilia, F., Perciballi, R., Rotondo, C., Capriglione, I., Iannuzzi, S., Attilia, M. L. (2018). Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods. Rivista di psichiatria, 53 (3), 118–122. doi: <http://doi.org/10.1708/2925.29413>
5. Verster, J. C., Stephens, R., Penning, R., Rohsenow, D., McGeary, J., Levy, D. et al. (2010). The Alcohol Hangover Research Group Consensus Statement on Best Practice in Alcohol Hangover Research. Current Drug Abuse Review, 3 (2), 116–126. doi: <http://doi.org/10.2174/1874473711003020116>
6. Adams, B., Ferguson, K. (2017). Pharmacologic Management of Alcohol Withdrawal Syndrome in Intensive Care Units. AACN Advanced Critical Care, 28 (3), 233–238. doi: <http://doi.org/10.4037/aacnacc2017574>
7. Stefanova, A. V. (2002). Doklinscheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv. Kyiv: Avitsenna, 528.
8. Mironova, A. N., Buniatian, N. D., Vasileva, A. N. et al. (Eds.) (2012). Rukovodstvo po provedeniiu doklinicheskikh issledovaniu lekarstvennykh sredstv. Part. 1. Moscow: Grif i K, 944.
9. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia doklinicheskogo vivchennia likarskikh zasobiv (2009). Nakaz MOZ Ukraini No. 944. 14.12.2009. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0053-10#Text>
10. Likarski zasoby. Nalezha laboratorna praktyka (2009). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 27.
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 (2010). OJ L 276, 33–79.
12. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdinova, H. A. (2002). Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymanna laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy. Kyiv: Avitsena, 196.
13. Kilkenny, C., Browne, W. J., Cuthill, I. C., Emerson, M., Altman, D. G. (2010). Improving Bioscience Research Reporting: The ARRIVE Guidelines for Reporting Animal Research. PLoS Biology, 8 (6), e1000412. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000412>
14. Nair, A., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. Journal of Basic and Clinical Pharmacy, 7 (2), 27–31. doi: <http://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
15. Ellman, G. L. (1959). Tissue sulfhydryl groups. Archives of Biochemistry and Biophysics, 82 (1), 70–77. doi: [http://doi.org/10.1016/0003-9861\(59\)90090-6](http://doi.org/10.1016/0003-9861(59)90090-6)
16. Stalnaia, I. D., Garishvili, T. G. (1977). Metod opredeleniia malonovogo dialdegida s pomoschiu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennye metody v biokhimi, Moscow: Meditsina, 66–68.
17. Khalafian, A. A. (2007). Statistica 6. Statisticheskii analiz dannykh. Moscow: OOO «Binom-Press», 512.
18. Shokri-Kojori, E., Tomasi, D., Wiers, C. E., Wang, G.-J., Volkow, N. D. (2016). Alcohol affects brain functional connectivity and its coupling with behavior: greater effects in male heavy drinkers. Molecular Psychiatry, 22 (8), 1185–1195. doi: <http://doi.org/10.1038/mp.2016.25>
19. Chourpiliadis, C., Mohiuddin, S. S. (2021). Biochemistry, Gluconeogenesis. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544346/>
20. Ezequiel Leite, L., Nobre, M. J. (2012). The negative effects of alcohol hangover on high-anxiety phenotype rats are influenced by the glutamate receptors of the dorsal mid-brain. Neuroscience, 213, 93–105. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.009>
21. Wilson, D. F., Matschinsky, F. M. (2020). Ethanol metabolism: The good, the bad, and the ugly. Medical Hypotheses, 140, 109638. doi: <http://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109638>
22. Razvodovsky, Y. (2021). Hangover Syndrome: Pathogenesis and Treatment. International Archives of Substance Abuse and Rehabilitation, 3 (1). doi: <http://doi.org/10.23937/2690-263x/1710009>
23. Marik, P. E., Liggett, A. (2019). Adding an orange to the banana bag: vitamin C deficiency is common in alcohol use disorders. Critical Care, 23 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13054-019-2435-4>
24. Lim, D. J., Sharma, Y., Thompson, C. H. (2018). Vitamin C and alcohol: a call to action. BMJ Nutrition, Prevention & Health, 1 (1), 17–22. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjnp-2018-000010>
25. Spoelstra-de Man, A. M. E., Elbers, P. W. G., Oudemans-van Straaten, H. M. (2018). Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. Critical Care, 22 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s13054-018-1996-y>

26. Royle, S., Owen, L., Roberts, D., Marrow, L. (2020). Pain Catastrophising Predicts Alcohol Hangover Severity and Symptoms. *Journal of Clinical Medicine*, 9 (1), 280. doi: <http://doi.org/10.3390/jcm9010280>
27. Roze, M., Crucean, D., Diler, G., Rannou, C., Catanéo, C., Jonchère, C. et. al. (2021). Impact of Maltitol and Sorbitol on Technological and Sensory Attributes of Biscuits. *Foods*, 10 (11), 2545. doi: <http://doi.org/10.3390/foods10112545>
28. Xiang, J., Liu, F., Wang, B., Chen, L., Liu, W., Tan, S. (2021). A Literature Review on Maillard Reaction Based on Milk Proteins and Carbohydrates in Food and Pharmaceutical Products: Advantages, Disadvantages, and Avoidance Strategies. *Foods*, 10 (9), 1998. doi: <http://doi.org/10.3390/foods10091998>
29. Khoder, M., Gbormoi, H., Ryan, A., Karam, A., Alany, R. (2019). Potential Use of the Maillard Reaction for Pharmaceutical Applications: Gastric and Intestinal Controlled Release Alginate-Albumin Beads. *Pharmaceutics*, 11 (2), 83. doi: <http://doi.org/10.3390/pharmaceutics11020083>
30. Newton, D. W. (2011). Maillard reactions in pharmaceutical formulations and human health. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 15 (1), 32–40.
31. Jayawardena, R., Thejani, T., Ranasinghe, P., Fernando, D., Verster, J. C. (2017). Interventions for treatment and/or prevention of alcohol hangover: Systematic review. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32 (5), e2600. doi: <http://doi.org/10.1002/hup.2600>
32. Dunn, W., Shah, V. H. (2016). Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Clinics in Liver Disease*, 20 (3), 445–456. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cld.2016.02.004>
33. Nagy, L. E., Ding, W.-X., Cresci, G., Saikia, P., Shah, V. H. (2016). Linking Pathogenic Mechanisms of Alcoholic Liver Disease With Clinical Phenotypes. *Gastroenterology*, 150 (8), 1756–1768. doi: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.035>
34. Staudinger, H., Krisch, K., Leonhäuser, S. (1961). Role of ascorbic acid in microsomal electron transport and the possible relationship to hydroxylation reactions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 92 (1), 195–207. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1961.tb46119.x>
35. Defeng, W., Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research & Health*, 27 (4), 277–284.
36. Cederbaum, A. I., Lu, Y., Wu, D. (2009). Role of oxidative stress in alcohol-induced liver injury. *Archives of Toxicology*, 83 (6), 519–548. doi: <http://doi.org/10.1007/s00204-009-0432-0>
37. Cederbaum A. I. (2017). Role of Cytochrome P450 and oxidative stress in alcohol-induced liver injury. *Reactive Oxygen Species*, 4 (11), 303–319. doi: <http://doi.org/10.20455/ros.2017.851>
38. Hausladen, A., Ruth, G. A. (2017). Glutathione. Antioxidants in higher plants. CRC Press, 1–30. doi: <http://doi.org/10.1201/9781315149899-1>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249312

ВЗАЄМОДІЯ ПОВЕРХНЕВО-АКТИВНИХ РЕЧОВИН З ПОЛОКСАМЕРОМ 338 ТА ЇЇ ВПЛИВ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ КРЕМОВИХ ОСНОВ (с. 4–19)

О. П. Безугла, М. О. Ляпунов, О. А. Лисокобилка, О. М. Ляпунов, В. К. Клочков, Г. В. Григорова, А. М. Ляпунова

Мета. Дослідити взаємодію поверхнево-активних речовин (ПАР) з полоксамером 338 (P338) та вплив P338 на властивості кремкових основ.

Матеріали та методи. Досліджували розчини ПАР і P338, а також кремкові основи. За інтенсивністю розсіювання світла та електрофоретичною рухливістю міцел визначали їх середній гідродинамічний діаметр (D_p) та ζ-потенціал. Отримували спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) спінових зондів у міцелах, розчинниках і основах; визначали тип спектра, ізотропну константу (A_N), часи кореляції оберտальної дифузії (τ), параметр анізотропії (ϵ). Рідини й кремкові основи досліджували методами капілярної та ротаційної віскозиметрії; визначали тип течії та нижню межу плинності (τ_w), динамічну та уявну в'язкість (η), площу петлі гістерезису (A_H). Мікроструктуру основ досліджували методом оптичної мікроскопії. Силу адгезії (S_m) визначали методом прямого відриву, а абсорбцію води – методом діалізу.

Результати. Під впливом P338 зменшуються гідродинамічні діаметри міцел катіонної, аніонної та неіонної ПАР, знижуються абсолютні величини їх ζ-потенціалів і підвищується мікрів'язкість ядер міцел. Відбувається також зміна структури агрегатів ПАР з жирними спиртами; спектри ЕПР з суперпозицій, характерних для латерального розділу фаз, перетворюються на триплети, що свідчать про рівномірний розподіл ліпофільних зондів у фазі ПАР. При підвищенні вмісту P338 до 17 % суттєво зростають реологічні параметри основ, змінюється тип їх течії та мікроструктура. Основи мали характерну для кремків консистенцію в діапазоні температур від 25 °C до 70 °C та повністю відновлювали уявну в'язкість, що зменшувалася під напругою зсуву. P338 посилює адгезивні властивості кремкових основ. Через мікроструктуру кремкових основ їм властива менша здатність до абсорбції води порівняно з розчином і гелем, що містять відповідно 17 % і 20 % P338.

Висновки. Структура міцел ПАР і агрегатів ПАР з жирними спиртами змінюється під впливом P338, що обумовлено взаємодією ПАР і P338. Внаслідок цієї взаємодії при достатній високій концентрації P338 змінюються мікроструктура та тип течії основ, суттєво зростають їх реологічні параметри, що залишаються високими при температурах від 25 °C до 70 °C, і знижуються параметри абсорбції води. Основи з P338 є більш адгезивними

Ключові слова: полоксамер 338 (P338), ПАР, міцела, кремкова основа, спіновий зонд, час кореляції оберտальної дифузії (τ), реопараметри

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249276

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ КВІТОК ТА ЛИСТЯ *CRATAEGUS MONOGYNA* L. (с. 20–26)

Н. В. Сидора, О. Ю. Коновалова, С. С. Зуйкіна, К. В. Семченко, А. М. Рудник, І. О. Гуртовенко

Метою роботи стало порівняльне дослідження вмісту та хімічного складу ефірної олії листя та квіток представника роду *Gлід Crataegus monogyna* L.

Матеріали і методи. Листя та квітки *Crataegus monogyna* L., які використовували для одержання ефірної олії, заготовляли у західному регіоні України у 2019 р. Кількісний вміст ефірної олії в сировині визначали методом гідродистиляції. Хромато-мас-спектрометричним методом визначено компонентний склад ефірної олії листя та квіток *Crataegus monogyna* L. Одержані спектри порівнювали з бібліотекою мас-спектрів NIST05 та WILEY 2007 з загальною кількістю спектрів більше 470000 у поєднанні з програмами для ідентифікації AMDIS та NIST.

Результати. Одержано ефірну олію листя та квіток *Crataegus monogyna* L. та визначено її кількісний вміст, який для квіток склав 0.15±0.02 %, листя – 0.11±0.03 % в перерахунку на суху сировину. Хромато-мас-спектрометричним методом у ефірній олії квіток *Crataegus monogyna* L. встановлено 37 сполук, листя – 33. У складі ефірної олії квіток виявлено монотерпеноїди, вміст яких від загальної суми ідентифікованих сполук склав 0.44 %, тритерпеноїди 7.17 %, ароматичні сполуки 12.61 %. У ефірній олії листя встановлено монотерпеноїди 37.8 %, ароматичні сполуки 10.25 %, нортерпеноїди 3.62 %, сесквітерпеноїди 4.02 %, дитерпеноїди 2.17 %, тритерпеноїди 5.08.

Висновки. Зважаючи на визначений компонентний склад ефірної олії квіток та листя *Crataegus monogyna* L. та враховуючи відому фармакологічну активність її складових вважаємо перспективним її подальше дослідження, зокрема встановлення антимікробної активності, для прогнозування можливості створення лікарських засобів для лікування захворювань шкіри різної етіології

Ключові слова: глід, листя, квітки, ефірна олія, кількісний зміст, хімічний склад

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249615

ОБҐРУНТУВАННЯ ПАРАМЕТРІВ ОТРИМАННЯ ОЛІЙНОГО ЕКСТРАКТУ З КРОПИВИ ДВОДОМНОЇ КОРЕНІВ НА ОСНОВІ ВИЗНАЧЕННЯ ВИХОДУ ФІТОСТЕРОЛІВ МЕТОДОМ ГАЗОВОЇ КАПІЛЯРНОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ (с. 27–36)

М. І. Федоровська, І. О. Ярема, Н. П. Половко, І. М. Іванчук

Завдяки вмісту фітостеролів екстрактивні препарати кропиви дводомної коренів здатні виявляти антиандрогенну дію у разі зовнішньої терапії чоловіків і жінок з андрогенною алопецією. Олійні екстракти (ОЕ) характеризуються низкою переваг при застосуванні на шкірі скальпу порівняно з водно-спиртовими витяжками. Для розробки технології ОЕ з кропиви дводомної коренів важливим є вибір оптимальних параметрів екстрагування, які базуються на кількісному визначенні фітостеролів в екстрагенті й досліджуваних зразках екстрактів.

Мета роботи – вибір оптимальних параметрів одержання ОЕ з кропиви дводомної коренів на основі кількісного визначення вмісту фітостеролів в експериментальних зразках ОЕ методом газової капілярної хроматографії.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження – кропиви дводомної корені, олія кукурудзяна рафінована, олія соняшникова рафінована, зразки олійних екстрактів. Визначення вмісту фітостеролів в експериментальних зразках здійснювали методом газової капілярної хроматографії (хроматограф «Кристал 2000», виробник – науково-виробнича фірма «Аналітика»,).

Результати. Методом газової рідинної хроматографії ідентифіковано у соняшниковій олії 5 різних сполук стероїдної структури (стигмастерин, β -ситостерин та ін.), а у кукурудзяній олії – 10 (кампестерин, 2-а стигмастерин, β -ситостерин, Δ^5 -авеностерин та ін.). При цьому кількісний вміст β -ситостерину в сумі стеринів кукурудзяної олії був значно вищим порівняно вмісту цієї субстанції у соняшниковій олії і становив 59,33 %. Оптимальні технологічні параметри встановлено, враховуючи особливості екстракції олійним екстрагентом і за кількісним визначенням суми фітостеролів і β -ситостерину в експериментальних зразках ОЕ. Сумарний вміст рослинних стеролів в ОЕ, у тому числі з врахуванням їх кількості в екстрагенті, мав значення в межах 7880 мг/кг; кількість β -ситостерину становила 4638 мг/кг.

Висновок. Експериментально обґрунтовано вибір оптимальних параметрів отримання ОЕ з КДК на основі визначення виходу фітостеролів методом газової капілярної хроматографії, а саме: екстрагент – кукурудзяна олія, співвідношення сировина-екстракт – 1:5, час екстрагування – 6 год, метод екстрагування – мацерація

Ключові слова: кропиви дводомної корені, андрогенна алопеція, олійний екстракт, параметри екстрагування, фітостероли, газова капілярна хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.247443

СКРИНІНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИГІПЕРГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ НОВИХ ТВЕРДИХ ДИСПЕРСІЙ КВЕРЦЕТИНУ (с. 37–42)

О. А. Рубан, Н. М. Кононенко, І. В. Ковалевська, В. В. Чікіткіна

Мета – провести скринінг нових твердих дисперсій кверцетину на наявність антигіперглікемічної дії та виявити найактивніші субстанції, перспективні для створення антидіабетичного препарату.

Матеріали і методи. Об'єктом дослідження були 4 нові тверді дисперсії кверцетину, які розроблено в Національному фармацевтичному університеті. Тверді дисперсії кверцетину отримували рідкофазним методом, як носій використовували гідроксипропілметилцелюлозу (ГПМЦ) або полівінілпіролідон (ПВП) у співвідношеннях 1:1 та 1:2. Антигіперглікемічну дію досліджуваних субстанцій у дозі 50 мг/кг оцінювали у щурів за здатністю знижувати рівень глюкози в крові після вуглеводного навантаження на моделі порушеної толерантності до глюкози, індукованої дексаметазоном та за умови експериментального цукрового діабету 2 типу, викликаного дексаметазоном.

Результати. Встановлено, що за умови порушеної толерантності до глюкози найвиразніший антигіперглікемічний ефект проявила тверда дисперсія кверцетину з ГПМЦ (1:1) – рівень глюкози через 30 хвилин після глюкозного навантаження достовірно знижувався на 28 % та не відрізнявся від дії метформіну, що було підтверджено значенням площини під глікемічною кривою. При застосуванні твердих дисперсій з ПВП (1:1 та 1:2) антигіперглікемічна дія була мени виражена. На моделі цукрового діабету 2 типу достовірний антигіперглікемічний ефект виявлено лише у твердій дисперсії кверцетину з ГПМЦ, 1:1 на рівні метформіну, що свідчить про підвищення розчинності та всмоктування кверцетину.

Висновки. Найвиразніша антигіперглікемічна дія на рівні метформіну встановлена у твердій дисперсії кверцетину з ГПМЦ у співвідношенні 1:1 за умови порушеної толерантності до глюкози та цукрового діабету 2 типу. Доведено, що тверда дисперсія кверцетину з ГПМЦ є перспективною субстанцією для створення монокомпонентного лікарського препарату або включення до складу нового антидіабетичного комбінованого засобу

Ключові слова: кверцетин, тверда дисперсія, гідроксипропілметилцелюлоза, полівінілпіролідон, цукровий діабет, скринінг, антигіперглікемічна дія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249634

ІДЕНТИФІКАЦІЯ БЕНЗИДАМІНУ ТА ЙОГО МЕТАБОЛІТУ В ПРИСУТНОСТІ ДЕЯКИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРЕПАРАТІВ (с. 43–50)

О. В. Чорна, В. А. Чорний, О. В. Чубенко, І. М. Грубник, В. А. Міщенко, М. Ю. Голік

Мета роботи. На теперішній час описана велика кількість випадків немедицинного застосування бензидаміну гідрохлориду. Ідентифікація бензидаміну та його метаболіту – *N*-оксиду бензидаміну, в присутності деяких нестероїдних протизапальних засобів вивчена недостатньо. Тому розробка методу його ідентифікації в біологічному матеріалі є актуальним завданням.

Матеріали та методи. Предметами дослідження були бензидаміну гідрохлорид та його метаболіт, а також деякі нестероїдні протизапальні засоби, що є його аналогами за фармакологічною дією. Дослідження проводили методами тонкошарової хроматографії та високоефективної рідинної хроматографії.

Результати. На першому етапі вивчено скринінговий метод ідентифікації бензидаміну з використанням екстракції в кислих і лужних умовах. Показано, що бензидамін можна виділити в обох середовищах, з подальшим проявом розчином йодоплатината та реактивом Драгендорфа за Мюньє або реактивом Манделіна відповідно. Була обрана рухома фаза для розділення та визначено відповідний *hRf* для цільової молекули.

Після попередньої ідентифікації бензидаміну було запропоновано метод остаточного підтвердження речовини. Було обрано надійний, специфічний і точний метод ВЕРХ з оберненою фазою. Показано, що бензидамін знаходиться в біологічному матеріалі переважно у формі метаболіту – *N*-оксиду бензидаміну. Обраний метод дозволив розділити та визначити ключові аналіти в біологічних зразках після препаративного виділення методом тонкошарової хроматографії. Запропоновано порівняння з УФ-спектрами еталонного стандарту бензидаміну гідрохлориду, щоб уникнути хибнопозитивного висновку про ідентифікацію лікарського засобу.

Висновки. Запропонована методика може бути використана для рутинної ідентифікації отруєнь бензидаміном у токсикологічних лабораторіях

Ключові слова: бензидаміну гідрохлорид, скринінг, бензидаміну *N*-оксид, тонкошарова хроматографія, високоефективна рідинна хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249480

СИНТЕЗ ТА АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ 3-АРИЛАМІНОМЕТИЛ-1-(2-ОКСО-2-АРИЛЕТИЛ)-6,7,8,9-ТЕТРАГІДРО-5Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛО[4,3-а]АЗЕПІНІЙ-1 БРОМІДІВ ТА АРИЛ-(4-*R*¹-ФЕНІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГІДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-4-ІЛМЕТИЛ)-АМІНІВ (с. 51-57)

Н. Р. Демченко, З. С. Суворова, Ю. А. Федченкова, Т. В. Шпичак, О. С. Шпичак, Л. С. Бобкова, С. А. Демченко

Мета роботи полягає в розробці методів синтезу 3-ариламінометил-1-(2-оксо-2-арилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіній-1 бромідів та арил-(4-*R*¹-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-4-ілметил)-амнів та у вивченні їхньої антимікробної активності проти штамів грам-позитивних та грам-негативних бактерій, а також дріжджових грибів.

Матеріали та методи. ¹H ЯМР-спектри було виміряно на спектрометрі Bruker 400 (робоча частота 400 МГц). Антимікробну активність синтезованих сполук було оцінено за показником їхньої мінімальної інгібуючої концентрації (МІК).

Результати. Взаємодія 3-ариламінометил-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепінів із заміченими фенацилбромідами призводило до утворення нових 3-ариламінометил-1-(2-оксо-2-арилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіній-1 бромідів. Останні за кип'ятіння у 10 % розчині NaOH утворювали арил-(4-*R*¹-феніл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-триазаціклопента[сd]азулен-4-ілметил)-аміни. Вивчення антимікробної активності одержаних сполук дозволило знайти похідні, які є активними проти штамів *S. albicans* та *S. aureus*. Серед тестованих сполук 3-[(4¹-бромофеніламіно)-метил]-1-[2-(4-метоксифеніл)-2-оксоетил]-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіній-1-іум бромід 5сd показав вищу активність, ніж препарат порівняння Цефіксим та близьку антимікробну активність до антибіотика Лінезоліду.

Висновки. Встановлено, що похідні 3-ариламінометил-1-(2-оксо-2-арилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]азепіній-1 бромідів виявляють широкий спектр антимікробної активності та здатні пригнічувати ріст і розмноження як бактерій, так і грибів. Найбільш чутливими до дії сполук виявились *S. aureus* та *S. albicans*, значення МІК знаходилися у межах 6,2-25,0 мкг/мл. Грамнегативні мікроорганізми виявились менш чутливими до впливу сполук, лише сполука 5fа проявила активність у концентрації 50,0 мкг/мл. За вираженістю антимікробного ефекту похідні триазоло-азепіній броміду за своєю дією наближаються до препаратів порівняння Лінезолід та Флуконазол, та за інгібуючим ефектом перевершують Цефіксим.

Отже, отримані дані свідчать про доцільність подальшого вивчення властивостей найбільш активних сполук в експериментах *in vivo* з метою оцінки перспективності створення на їх основі нових ефективних та безпечних антимікробних препаратів

Ключові слова: 3-ариламінометил-1-(2-оксо-2-арилетил)-6,7,8,9-тетрагідро-5H-[1,2,4]тріазоло[4,3-a]азепіній-1 броміди, антибактеріальна активність, *in vitro* дослідження, мінімальна інгібуюча концентрація

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249375

ДИГОКСИН У НИЗЬКІЙ ДОЗІ ПОСИЛЮЄ АНТИКОНВУЛЬСИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КАРБАМАЗЕПІНУ ТА ЛАМОТРИДЖИНУ НА МОДЕЛЯХ ХЕМОІНДУКОВАНИХ СУДОМ ІЗ РІЗНИМИ НЕЙРОХІМІЧНИМИ МЕХАНІЗМАМИ (с. 58–65)

В. В. Цивунін, С. Ю. Штриголь, І. О. Гаврилов, Д. В. Штриголь

«Непротиєпілетичні» препарати мають виразний потенціал як допоміжні засоби у лікуванні поліфармакорезистентної епілепсії. Раніше було досліджено вплив низьких доз дигоксину, які не чинять ефекту на міокард, на антиконвульсивний потенціал класичних широкоспектральних протиєпілетичних препаратів за умов судом, індукованих пентилентетразолом та максимальним електрошоком.

Метою дослідження було вивчити вплив дигоксину в субкардіотонічній дозі на протисудомний потенціал карбамазепіну та ламотриджину на моделях експериментальних судом із різними нейрохімічними механізмами.

Матеріали та методи. Усього було використано 192 білих рандомбредних мишей-самців вагою 22–25 г. Карбамазепін та ламотриджин вводили внутрішньошлунково в умовно ефективній (ED_{50}) та субефективній ($1/2 ED_{50}$) дозах: карбамазепін – у дозах 100 та 50 мг/кг; ламотриджин – у дозах 25 та 12,5 мг/кг. Дигоксин вводили підшкірно в субкардіотонічній дозі 0,8 мг/кг на додачу до карбамазепіну та ламотриджину в $1/2 ED_{50}$. Пікротоксин (2,5 мг/кг підшкірно); тіосемікарбазид (25 мг/кг внутрішньоочеревинно); стрихнін (1,2 мг/кг підшкірно); камфору (1000 мг/кг внутрішньоочеревинно) використовували як судомні агенти.

Результати. Виявлено, що дигоксин не тільки чинить власну стабільну протисудомну дію на моделях пароксизмів із різними нейрохімічними механізмами, але також значно посилює антиконвульсивний потенціал карбамазепіну (меншою мірою – ламотриджину) незалежно від патогенезу експериментальних судом.

Висновки. На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що дигоксин має високий потенціал як ад'ювантний лікарський засіб у комплексному лікуванні епілепсії, оскільки він підвищує ефективність низьких доз традиційних протисудомних засобів карбамазепіну та ламотриджину

Ключові слова: протиєпілетичні препарати, дигоксин, допоміжний засіб, хемоіндуковані судом, миші

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.248050

РЕЗУЛЬТАТИ ОЦІНКИ ГРОМАДСЬКІСТЮ ФАКТОРІВ ВПЛИВУ НА ФОРМУВАННЯ БРЕНДУ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ ОСВІТИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО СПРЯМУВАННЯ (с. 66–74)

А. А. Котвіцька, А.В. Волкова, О. Ю. Яковлєва

Метою статті є дослідження ставлення громади до бренду закладу вищої освіти з урахуванням особливостей наданих ним освітніх послуг та специфіки ринку освітніх послуг.

Методи дослідження: теоретичні (аналіз та синтез наукової літератури і нормативних джерел, узагальнення, аналітичний, порівняльний та логічний); емпіричний (опису, порівняння, анкетування, математико-статистичний).

Матеріали: анкети респондентів, якими виступали здобувачі вищої освіти, випускники, співробітники НФаУ та вступники.

Результати дослідження. На думку здобувачів вищої освіти, найбільш вагомим чинником є позитивні відгуки про заклад (14 % респондентів), якість освітніх послуг та залучення відомих вчених і практиків (по 12 % кожен чинник), наявність наукових шкіл, наявність традицій і активна участь закладу в громадському житті (по 11 % кожен чинник). Для вступників важливе місце посідають державний статус закладу вищої освіти, позитивні відгуки про нього та висока якість освітніх послуг (по 13 % кожен чинник). До переваг, які мають випускники престижного закладу вищої освіти, належать високий рівень теоретичних знань (89 % респондентів) та практичних навичок (85 %), високий рівень конкурентоспроможності на ринку праці (81 %). Серед основних напрямів розвитку та удосконаленню освітнього бренду опитані співробітники НФаУ відзначили постійне підвищення якості освітніх послуг (91 % опитаних), активізація міжнародної співпраці (86 %), активне залучення до наукового, волонтерського і культурного життя закладу практиків і науковців (79 %).

Висновки. Доведено, що важливими компонентами бренду закладу є освітня послуга; імідж освітніх послуг; переваги, які будуть надані власником бренду споживачам освітніх послуг. Встановлені найбільш вагомими чинниками популярності та позитивного ставлення до НФаУ і переваги, що отримують випускники після його закінчення. Зроблено висновок про високий рівень корпоративної культури у закладі, який досліджувався та доведено, що, важливими елементами його ефективного

розвитку в сучасному освітянському просторі є наявність стратегії розвитку, впровадження ефективних управлінських технологій та створення умов для самореалізації співробітників

Ключові слова: бренд, формування, оцінка, результати, фактори впливу, заклад вищої освіти, громадскість

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249710

ЕТАПИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ ЕМУЛЬГЕЛЮ «ПРОБІОСКІН» (с. 75–84)

А. В. Соловійова, О. С. Калюжная, О. П. Стрілець, Д. В. Литкін, О. В. Горяча

Мета. Провести дослідження з фармацевтичної розробки комплексного препарату з пробіотиком «Пробіоскін» у формі емульгелю для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань.

Методи. Однорідність визначали візуальним контролем дослідних зразків, використовуючи біологічний мікроскоп XSP-128 ULAB. Дослідження реологічних властивостей зразків здійснювали за допомогою реовіскозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрія) з використанням системи коаксіальних циліндрів C-CC27/SS. Мікробіологічні дослідження та біотестування на біологічній моделі інфузорій проводили у асептичних умовах ламінарного боксу (кабінет біологічної безпеки AC2-4E1 «Ecco», Індонезія) кафедри біотехнології Національного фармацевтичного університету. Фармакологічні дослідження (визначення параметрів гострої токсичності та протизапальних властивостей на моделі гострого ексудативного запалення стопи у щурів, викликаного зимозаном та карагеніном) здійснено на базі Центральної науково-дослідної лабораторії НФаУ.

Результати. На підставі комплексу проведених досліджень було обґрунтовано склад комплексного препарату для наскірнього застосування «Пробіоскін». Аналіз мікробіологічної чистоти розробленого засобу протягом пропонуваного терміну зберігання 12 міс показав, що за рівнем мікробного забруднення сторонньою мікрофлорою препарат відповідає вимогам ДФУ для препаратів для наскірнього застосування. Проведений комплекс фармакологічних досліджень свідчить, що препарат «Пробіоскін» можна віднести до групи б класу та класифікувати як «відносно нешкідливий» засіб. Вивчення протизапальної дії препарату свідчить, що препарат проявляє помірні протизапальні властивості. За умови зимозанового запалення, що пов'язане з активацією лейкотрієнів як медіаторів запалення, середня антиексудативна активність препарату дорівнює 33 %. Помірну антиексудативну дію препарат проявляє за умови карагенінового набряку, що є свідченням його впливу на процеси ексудації опосередковані простагландинами. Середня АЕА досліджуваної препарату склала 24 %.

Висновки. Для розробки м'якого препарату для наскірнього застосування для лікування інфекційно-запальних дерматологічних захворювань обрано наступні компоненти: діючі - лактобактерії, декспантенол, кислота молочна; допоміжні - пропіленгліколь, персикова олія, полісорбат-80, аристофлекс, токоферол, обґрунтування концентрації яких було проведено на основі комплексу органолептичних, фізико-хімічних, фармакотехнологічних, мікробіологічних та біологічних досліджень. Експериментально встановлено, що емульгель «Пробіоскін» за рівнем мікробного забруднення сторонньою мікрофлорою відповідає вимогам ДФУ. Фармакологічними дослідження дозволяють класифікувати препарат як «відносно нешкідливий» із протизапальними властивостями на рівні не нижче, ніж препарат порівняння

Ключові слова: фармацевтична розробка, пробіотики, мікробіом шкіри, дерматологічні захворювання, емульгель, селеутворювачі

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249836

ВИВЧЕННЯ АМІНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ *EPILOBIIUM ANGUSTIFOLIUM* L. МЕТОДОМ ВЕРХ (с. 85–90)

Г. І. Феценко, О. М. Олещук, Л. В. Слободянюк, І. І. Мілян

Використання рослинної сировини є одним із напрямків сучасної фармацевтичної науки у виробництві препаратів на рослинній основі. Рід *Epilobium* нараховує понад 200 видів, багато видів яких використовуються в традиційній медицині. Серед видів *Epilobium*, однією з відомих лікарських рослин, які використовуються у всьому світі у традиційній медицині є *Epilobium angustifolium*. У літературі недостатньо інформації про біологічно активні речовини *Epilobium angustifolium* L. Вказано на наявність трьох основних поліфенольних груп: фенольних кислот, флавоноїдів та еллаготанінів в екстрактах *E. angustifolium*. Традиційно настій листя цієї рослини може бути корисним при головних болях, застуді та шлунково-кишкових розладах. *Epilobium angustifolium* L. як недостатньо вивчена рослина є перспективним об'єктом для дослідження, включаючи дослідження амінокислотного складу. Для оцінки зв'язку між продукцією первинних метаболітів та їх можливими терапевтичними властивостями ми проаналізували амінокислотний профіль рослини *Epilobium angustifolium*, що використовується в традиційній медицині. Вивчення сполук, що утворюються рослинами в результаті захисних механізмів, дозволяє зрозуміти молекулярні механізми, які беруть участь у їхніх лікувальних властивостях.

Мета. Таким чином, метою дослідження було проведення ВЕРХ-аналізу амінокислотного вмісту *E. angustifolium* для встановлення перспективи використання сировини у медичній та фармацевтичній практиці. Результати поточного

дослідження будуть використані в подальших селекційних програмах, спрямованих на отримання промислової форми *E. angustifolium*, придатної для фармацевтичного та харчового застосування.

Матеріали і методи. Визначення амінокислотного складу *Epilobium angustifolium* проводили за допомогою Agilent 1200 (Agilent Technologies, США).

Результати. Методом ВЕРХ у траві *Epilobium angustifolium* було виявлено шістнадцять вільних та сімнадцять зв'язаних амінокислот. Дослідження показали, що трава *Epilobium angustifolium* L. в основному складається з вільних амінокислот, таких як L-фенілаланін (1,65 мкг/мг), L-глутамінова кислота (1,51 мкг/мг), L-аргінін (1,24 мкг/мг), L-аланін (0,98 мкг/мг) та L-аспарагінова кислота (0,57 мкг/мг), вміст яких представлено в найбільшій кількості. Домінуючими зв'язаними амінокислотами у досліджуваній сировині були L-глутамінова кислота, L-аспарагінова кислота, L-лейцин та L-аланін, вміст яких становив 32,37 мкг/мг, 10,59 мкг/мг, 8,70 мкг/мг та 6,22 мкг/мг, відповідно.

Висновки. За допомогою методу ВЕРХ було визначено амінокислотний склад трави *Epilobium angustifolium* L. Встановлено, що серед вільних та зв'язаних амінокислот у траві *Epilobium angustifolium* переважають концентрації L-аспарагінової кислоти, L-глутамінової кислоти, L-аргініну, L-аланіну та L-фенілаланіну. Результат показує, що трава *Epilobium angustifolium* L. може бути джерелом амінокислот, тому перспективним є використання цієї рослинної сировини для одержання нових лікарських засобів у майбутньому

Ключові слова: *Epilobium angustifolium* L., трава, вільні амінокислоти, зв'язані амінокислоти, ВЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2021.249880

ДОСЛІДЖЕННЯ СУМІСНОСТІ КОМПОНЕНТІВ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АЛКОГОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА ЙОГО ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОГО ЕФЕКТУ НА МОДЕЛІ АЛКОГОЛЬНОГО УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ В ЩУРІВ (с. 91–100)

О. В. Рудакова, С. М. Губарь, Н. М. Смілова, Д. В. Литкін, Т. О. Брюханова, О. М. Безчаснюк, Н. Ю. Бевз, В. А. Георгіянц

Метою роботи є розробка комбінованого лікарського засобу (ЛЗ) для застосування при алкогольній інтоксикації на підставі даних фізико-хімічних властивостей та хімічної сумісності активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин і дослідження гепатопротекторного ефекту на тлі алкогольного гепатиту у щурів.

Матеріали і методи. При виконанні досліджень використовували фізичні та фізико-хімічні методи, спектрофотометр Specord 200 (Німеччина), ваги аналітичні "Sartorius" (фірма "SARTORIUS", Німеччина), мірний посуд класу А і реактиви, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ). Алкогольний гепатит у щурів відтворювали внутрішньошлунковим введенням водного 40 % розчину етанолу в дозі 7 мл/кг протягом 1 тижня.

Результати. Новий комбінований засіб для застосування при алкогольній інтоксикації пропонується у формі порошку шипучого для приготування орального розчину, до складу якого входять гліцин, L-глутамінова кислота, ацетилсаліцилова кислота, аскорбінова кислота, фруктоза/сорбіт і для прискорення процесу розчинення лікарських речовин натрію гідрокарбонат і лимонна кислота. Для вивчення сумісності компонентів проведено експериментальні дослідження гігроскопічності, хімічної взаємодії/хімічної стабільності та оцінка окисно-відновного потенціалу запропонованих активних фармацевтичних інгредієнтів. Для вивчення стабільності АФІ проводили дослідження з цукроамінної конденсації за рахунок вибору до складу амінокислот та аскорбінової кислоти. За результатами досліджень було прийнято рішення про розділення АФІ на 2 пакети, відділивши натрію гідрокарбонат та гліцин, що можуть взаємодіяти з аскорбіновою кислотою/ацетилсаліциловою кислотою та аскорбіновою кислотою відповідно. В експерименті *in vivo* встановлено, що застосування нового ЛЗ супроводжується нормалізацією антиоксидантно-прооксидантного статусу печінки за рахунок вірогідного зниження рівня ТБК-АП та підвищення показнику ВГ у гомогенаті печінки відносно контрольної групи.

Висновки. Оцінка фізико-хімічних властивостей АФІ дозволила запропонувати новий комбінований ЛЗ (ТЗ-ПП) для застосування при алкогольній інтоксикації у формі порошку шипучого для приготування орального розчину. На тлі алкогольного гепатиту у щурів встановлено, що застосування досліджуваного ЛЗ у значній мірі запобігає формуванню наслідків токсичного впливу етанолу на організм щурів, що проявляється пригніченням деструкції мембран гепатоцитів, зменшенням рівня продуктів ПОЛ, відновленням показнику ВГ та поліпшенням білоксинтезуючої функції печінки за рахунок комплексного впливу амінокислот та аскорбінової кислоти, що містяться у засобі

Ключові слова: алкогольний гепатит, порошок шипучий, сумісність, фізико-хімічні властивості, гепатопротекторна дія