

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.268933

STUDY OF FACTORS AFFECTING THE *IN VITRO* RELEASE OF KETOPROFEN FROM CARBOMER-BASED GELS

p. 4–20

**Olena Bezugla**, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave. 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com)ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

**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>

**Igor Zinchenko**, 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/0000-0003-0562-689X>

**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>

**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>

**Yurij Stolper**, PhD, Senior 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/0000-0001-7652-7624>

**The aim.** To identify some factors affecting the *in vitro* release of ketoprofen from carbomer-based gels.

**Materials and methods.** Carbomer-based gels containing ketoprofen as well as a Newtonian liquid without carbomer, which was the dispersion medium of the gel, were studied by rotational viscometry and spin probe method. The flow behaviour and rheological parameters were determined using the rheograms, and the rotational correlation times of the two dissolved spin probes, the molecules of which contain a carboxyl group or an amino group, were determined by EPR spectra. *In vitro* release tests were performed using vertical diffusion chambers using a validated method. The quantitative determination of ketoprofen in gels, liquid and receptor medium

was performed by liquid chromatography, and ethanol was quantified by gas chromatography according to validated procedures. Gels with different brands of carbomers, neutralised with trolamine or trometamol, with different contents of ketoprofen and ethanol, and with pH from 6.0 to 7.0 were studied.

**Results.** The sol → gel transition due to the neutralisation of the carbomer did not affect the shape and parameters of the EPR spectrum of the spin probe containing a carboxyl group in the molecule (like a carbomer and ketoprofen) in contrast to the probe with an amino group. If the substance dissolved in the gels does not interact with the carbomer, then its molecules/ions rotate rapidly in the liquid medium. This facilitates the release of a such substance from carbomer-based gels. The medicinal product Nobi Gel® gel 2.5 % and Newtonian liquid were equivalent in relation to the *in vitro* release parameters of ketoprofen from these objects. Carbomer-based gels, which differed significantly in terms of rheological parameters, were also found to be equivalent in terms of ketoprofen release parameters. The *in vitro* release of ketoprofen was affected by its concentration and ethanol content in the gel. A change in pH from 6.0 to 7.0 practically did not affect the parameters of *in vitro* release of ketoprofen from gels.

**Conclusions.** The formation of a carbomer-based gel did not affect the rotational correlation time of the probe, which did not interact with the carbomer. Parameters of *in vitro* release of ketoprofen from the gel and Newtonian liquid differed little; these parameters were also little affected by the difference in apparent viscosity of the gels. The *in vitro* release of ketoprofen depended on its concentration and ethanol content

**Keywords:** carbomer, gel, liquid, ketoprofen, ethanol, viscosity, rotational correlation time, *in vitro* release test (IVRT)

## References

1. The European Pharmacopoeia (2022). EDQM. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-0>
2. Derzhavna Farmakopeia Ukraini. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 1124.
3. Kulawik-Pióro, A., Miastkowska, M. (2021). Polymeric Gels and Their Application in the Treatment of Psoriasis Vulgaris: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (10), 5124. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22105124>
4. Dragicevic, N., Krajisnik, D., Milic, J., Fahr, A., Maibach, H. (2018). Development of hydrophilic gels containing coenzyme Q10-loaded liposomes: characterization, stability and rheology measurements. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45 (1), 43–54. doi: <https://doi.org/10.1080/03639045.2018.1515220>
5. Ambala, R., & Vemula, S. (2015). Formulation and Characterization of Ketoprofen Emulgels. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5 (7), 112–117. doi: <https://doi.org/10.7324/japs.2015.50717>
6. Nagai, N., Iwamae, A., Tanimoto, S., Yoshioka, C., Ito, Y. (2015). Pharmacokinetics and Antiinflammatory Effect of a Novel Gel System Containing Ketoprofen Solid Nanoparticles. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 38 (12), 1918–1924. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00567>

7. Herndon, C. M. (2012). Topical Delivery of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 26 (1), 18–23. doi: <https://doi.org/10.3109/15360288.2011.653600>
8. Barkin, R. L. (2013). The Pharmacology of Topical Analgesics. *Postgraduate Medicine*, 125 (1), 7–18. doi: <https://doi.org/10.1080/00325481.2013.1110566911>
9. Špaglová, M., Čuchorová, M., Čierna, M., Poništ, S., Bauerová, K. (2021). Microemulsions as Solubilizers and Penetration Enhancers for Minoxidil Release from Gels. *Gels*, 7 (1), 26. doi: <https://doi.org/10.3390/gels7010026>
10. Muro, S. (Ed.) (2016). *Drug Delivery Across Physiological Barriers*. Pan Stanford Reference, 426. doi: <https://doi.org/10.1201/b19907>
11. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
12. Draft guideline on quality and equivalence of topical products (2018). CHMP/QWP/708282/2018. Available at: [www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products](http://www.ema.europa.eu/en/quality-equivalence-topical-products)
13. The United States Pharmacopoeia, 41 – NF 36 (2018). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville. Available at: <https://www.worldcat.org/title/united-states-pharmacopoeia-2018-usp-41-the-national-formulary-nf-36/oclc/1013752699>
14. Dabbaghi, M., Namjoshi, S., Panchal, B., Grice, J. E., Prakash, S., Roberts, M. S., Mohammed, Y. (2021). Viscoelastic and Deformation Characteristics of Structurally Different Commercial Topical Systems. *Pharmaceutics*, 13 (9), 1351. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091351>
15. Miranda, M., Veloso, C., Brown, M., C. Pais, A. A. C., Cardoso, C., Vitorino, C. (2022). Topical bioequivalence: Experimental and regulatory considerations following formulation complexity. *International Journal of Pharmaceutics*, 620, 121705. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121705>
16. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>
17. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. London: Pharm. Press, 1296.
18. Formulating Hydroalcoholic Gels with Carbopol® Polymers: Technical Data Sheet (TDS-255) (2009). Lubrizol, 1–7.
19. Gürol, Z., Hekimoğlu, S., Demirdamar, R., Şumnu, M. (1996). Percutaneous absorption of ketoprofen. I. In vitro release and percutaneous absorption of ketoprofen from different ointment bases. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 71 (3), 205–212. doi: [https://doi.org/10.1016/0031-6865\(96\)00011-8](https://doi.org/10.1016/0031-6865(96)00011-8)
20. Kolman, M., Smith, C., Chakrabarty, D., Amin, S. (2021). Rheological stability of carbomer in hydroalcoholic gels: Influence of alcohol type. *International Journal of Cosmetic Science*, 43 (6), 748–763. doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12750>
21. Toderescu, C. D., Dinu-Pîrvu, C., Ghica, M. V., Anuța, V., Popa, D. E., Vlaia, L., Lupuliasa, D. (2016). Influence of formulation variables on ketoprofen diffusion profiles from hydroalcoholic gels. *Farmacia*, 64 (5), 72–78.
22. Salamanca, C., Barrera-Ocampo, A., Lasso, J., Camacho, N., Yarce, C. (2018). Franz Diffusion Cell Approach for Pre-Formulation Characterisation of Ketoprofen Semi-Solid Dosage Forms. *Pharmaceutics*, 10 (3), 148. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030148>
23. Milanowski, B., Wosicka-Frąckowiak, H., Głowska, E., Sosnowska, M., Woźny, S., Stachowiak, F. et al. (2021). Optimization and Evaluation of the In Vitro Permeation Parameters of Topical Products with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs through Strat-M® Membrane. *Pharmaceutics*, 13 (8), 1305. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081305>
24. Lyapunov, A. N., Bezuglaya, E. P., Lyapunov, N. A., Kirilyuk, I. A. (2015). Studies of Carbomer Gels Using Rotational Viscometry and Spin Probes. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 49 (9), 639–644. doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1344-3>
25. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>
26. Buckingham, R. (Ed.) (2020). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: Pharmaceutical Press, 4912.
27. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
28. Lykhtenshtein, G. I. (1974). *Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii*. Moscow: Nauka, 256.
29. Kuznecov, A. N. (1976). *Metod spinovogo zonda (Osnovy i primeneniye)*. Moscow: Nauka, 210.
30. Derzhavna Farmakopeia Ukraini. Dopovnennia 4 (2020). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 600.
31. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5 %. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1–2), 217–227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>
32. Derzhavna Farmakopeia Ukraini. Vol. 2 (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 444.
33. Carbopol® Ultrez 21 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-297). (2002). Cleveland: Lubrizol, 4.
34. 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: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243040>
35. *Nonsterile Semisolid Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (1997). Guidance for Industry*. – U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 37.
36. *Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances (2000). CPMP/ICH/367/96 (ICH Topic Q6A)*.

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

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270306

## PREPARATION AND EVALUATION OF LIPID MATRIX MICROENCAPSULATION FOR DRUG DELIVERY OF AZILSARTAN KAMEDOXOMIL

p. 21–28

**Firas Aziz Rahi\***, PhD of Pharmaceutics, Department of Pharmacy, Al-Nisour University College, Baghdad, Iraq, 8934+958  
E-mail: [firas.aziz@nuc.edu.iq](mailto:firas.aziz@nuc.edu.iq)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3788-9774>

**Muath Sheet Mohammed Ameen**, PhD of Pharmaceutics, Department of Pharmaceutics, College of Pharmacy, Knowledge University, University Park, EBL 446015, Kirkuk Road, Erbil, Iraq, 44001  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1041-3354>

**Krar Kadhim Mohammed Jawad**, MSc of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Kufa University, Kufa, Iraq, 29CG+62H  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2628-8500>

*The aim of the work is to consolidate azilsartan-kamedoxomil (AZM) into lipid matrix controlled-release microparticles to enhance its permeability because AZM belongs to Biopharmaceutical classification (BCS) IV, which is characterized by poor permeability and to protect AZM from light and humidity and execute a prolonged release profile.*

**Materials and methods.** A reversed-phase HPLC method was created and validated to estimate the drug. AZM microparticles formulations were invented using melt dispersion technique and waxy materials such as carnuba wax, beeswax, and stearic acid in the ratio of waxy-substance: drug ranging from 0.25:1 to 1:1 and stabilizer, namely; tween 80 and Poloxamer 407 in the ratio of stabilizer: drug ranging from 0.5:1 to 1:1. Azilsartan formulations were assessed for azilsartan-medoxomil content, loading, entrapment efficiency, the zeta potential, the particle size, the morphology by scanning electronic microscopy (SEM), and *in-vitro* release profile.

**Results.** Zeta potential results for microparticle formulations using beeswax and carnuba range from  $-21.1$  mV to  $-26.6$  mV and  $-20.6$  mV to  $-26.7$  mV, respectively. This difference indicates that the azilsartan microparticles containing stearic acid are better stabilized with a  $25.3$ – $29.7$  mV zeta potential. Furthermore, the release from azilsartan microparticle formulations containing stearic acid exceeded 80 % after 8 h. It remained for 24 h, while release from beeswax did not exceed 65 % after the same period and less than 60 % in the case of carnuba formulations.

**Conclusions.** The formulation (AZSP4) exhibited the highest zeta potential and released exceeding 80 % of AZM over 8 hours and remained over a day. AZSP4 microparticles formulation containing poloxamer 407, in a 0.8:0.8:1 drug: stearic acid: poloxamer ratio proved the ability of stearic acid microencapsulation employing poloxamer as a stabilizer in a certain ratio could prolong the release of AZM.

**Keywords:** azilsartan kamedoxomil, controlled release, microparticles, antihypertensive drug, HPLC method

## References

- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360 (9349), 1903–1913. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)11911-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8)
- Lim, S. S., Vos, T., Flaxman, A. D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H. et al. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859), 2224–2260. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61766-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61766-8)
- Katsi, V., Michalakeas, C., Soulaïdopoulos, S., Antonopoulos, A. S., Vlachopoulos, C., Tousoulis, D., Tsioufis, K. (2021). Evaluating the Safety and Tolerability of Azilsartan Medoxomil Alone or in Combination With Chlorthalidone in the Management of Hypertension: A Systematic Review. *Current Hypertension Reviews*, 17 (3), 217–227. doi: <https://doi.org/10.2174/1573402117666210112144505>
- Pradhan, A., Tiwari, A., Sethi, R. (2019). Azilsartan: Current Evidence and Perspectives in Management of Hypertension. *International Journal of Hypertension*, 2019, 1–8. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/1824621>
- Sica, D., White, W. B., Weber, M. A., Bakris, G. L., Perez, A., Cao, C., Handley, A., Kupfer, S. (2011). Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *The Journal of Clinical Hypertension*, 13 (7), 467–472. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2011.00482.x>
- Tamboli, J. A., Mohite, S. K. (2020). Self Microemulsifying Immediate Release Tablet of Azilsartan for Enhanced Dissolution. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13 (1), 197–202. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2020.00040.2>
- Choudhury, N., Meghwal, M., Das, K. (2021). Microencapsulation: An overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Frontiers*, 2 (4), 426–442. doi: <https://doi.org/10.1002/fft2.94>
- Hosseini, S. M., Abbasalipourkabir, R., Jalilian, F. A., Asl, S. S., Farmany, A., Roshanaei, G., Arabestani, M. R. (2019). Doxycycline-encapsulated solid lipid nanoparticles as promising tool against *Brucella melitensis* enclosed in macrophage: a pharmacodynamics study on J774A.1 cell line. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0504-8>
- Xing, R., Mustapha, O., Ali, T., Rehman, M., Zaidi, S. S., Baseer, A. et al. (2021). Development, Characterization, and Evaluation of SLN-Loaded Thermoresponsive Hydrogel System of Topotecan as Biological Macromolecule for Colorectal Delivery. *BioMed Research International*, 2021, 1–14. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9968602>
- Ang, L., Darwis, Y., Koh, R., Gah Leong, K., Yew, M., Por, L., Yam, M. (2019). Wound Healing Property of Curcuminoids as a Microcapsule-Incorporated Cream. *Pharmaceutics*, 11 (5), 205. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050205>
- Chemistry Review (2011). FDA. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/200796Orig1s000ChemR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/200796Orig1s000ChemR.pdf)

12. Ekambaram, P., Abdul Hasan Sathali, A. (2011). Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of Ramipril. *Journal of Young Pharmacists*, 3 (3), 216–220. doi: <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83765>

13. Eltawela, S., Abdelaziz, E., Mahmoud, M., Elghamry, H. (2021). Preparation and characterization of (–)-epigallocatechin gallate lipid based nanoparticles for enhancing availability and physical properties. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63 (1), 17–36. doi: <https://doi.org/10.21608/ajps.2021.153558>

14. Castro, S. R., Ribeiro, L. N. M., Breikreitz, M. C., Guilherme, V. A., Rodrigues da Silva, G. H., Mitsutake, H. et al. (2021). A pre-formulation study of tetracaine loaded in optimized nanostructured lipid carriers. *Scientific Reports*, 11 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99743-6>

15. Lombardo, S. M., Günday Türeli, N., Koch, M., Schneider, M., Türeli, A. E. (2021). Reliable release testing for nanoparticles with the NanoDis System, an innovative sample and separate technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 609, 121215. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121215>

16. Kassem, A. M., Mohamed, I. M., Mohamed, A. A. (2016). Development and validation of a stability indicating assay for azilsartan kamedoxomil in solid dosage forms. *International Journal of Advanced Research*, 4 (10), 1630–1639. doi: <https://doi.org/10.21474/ijar01/1973>

17. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q 2 (R1) (2005). ICH. International Conference on Harmonization.

18. USP 43; The Pharmacopoeia of United States of America (2020). National Formulary 38, Mack publishing Co. Easton, 2.

19. Bayoumi, A. A. (2018). Enhancement of solubility of a poorly soluble antiplatelet aggregation drug by cogrinding technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (10), 340–344. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i10.27136>

20. Rahi, F. A., Mohammed Ameen, M. S., Fayyadh, M. S. (2021). Linagliptin and gliclazide di-loaded extended-release nanoparticles: formulation and evaluation. *Wiadomości Lekarskie*, 74 (9), 2315–2322. doi: <https://doi.org/10.36740/wlek202109212>

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

22. Madan, J. R., Patil, K., Awasthi, R., Dua, K. (2019). Formulation and evaluation of solid self-microemulsifying drug delivery system for azilsartan medoxomil. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70 (2), 100–116. doi: <https://doi.org/10.1080/00914037.2019.1695206>

23. Jassem, N. A., Rajab, N. A. (2017). Formulation and in vitro evaluation of azilsartan medoxomil nanosuspension. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9 (7), 110. doi: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i7.18917>

24. Ma, J., Yang, Y., Sun, Y., Sun, J. (2017). Optimization, characterization and in vitro/vivo evaluation of azilsartan nanocrystals. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12 (4), 344–352. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.09.008>

**DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270311**

**DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF METOPROLOL IN TABLETS BY USING BROMOPHENOL BLUE**

**p. 29–35**

**Mariana Horyn**, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**E-mail:** [tverdun\\_mamy@tdmu.edu.ua](mailto:tverdun_mamy@tdmu.edu.ua)

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0567-4920>

**Liubomyr Kryskiw**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5129-8167>

**Tetyana Kucher**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-9879-5590>

**Olha Poliak**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4765-395X>

**Nadiya Zarivna**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8522-4024>

**Hryhorii Zahrychuk**, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of General Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4361-1680>

**Dmytro Korobko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6068-1704>

**Kateryna Peleshok**, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1816-6530>

**Liliya Logoyda**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5252-8806>

*The aim of the work was to develop a simple, economical and eco-friendly spectrophotometric method for determining metoprolol tartrate in tablets based on the reaction with bromophenol blue (BPB).*

**Material and methods:** A double-beam Shimadzu UV-Visible spectrophotometer, with a spectral bandwidth of 1 nm wavelength accuracy  $\pm 0.5$  nm, Model –UV 1800 (Japan), Software UV-Probe 2.62, and a pair of 1 cm matched quartz cells, was used to measure the absorbance of the resulting solution. All the chemicals were used in analytical reagent grade. Pharmacopeial standard samples of metoprolol tartrate and bromophenol blue (BPB) were provided by Sigma-Aldrich ( $\geq 98\%$ , HPLC). The used dosage forms of metoprolol tartrate are tablets of Metoprolol 50 mg and 100 mg.

**Results and discussion:** The method of spectrophotometric determination of the quantitative content of metoprolol tartrate based on its reaction with BPB in a methanol solution has been developed. The stoichiometric ratios of the reactive components as 1:1 were obtained by the methods of continuous changes and the saturation method. The developed method of quantitative determination of metoprolol tartrate was validated. The linearity regression equation was  $y = 0.0373x + 0.0038$ , and the obtained correlation coefficient was  $R^2 = 0.9984$ . A linear relationship was found between absorbance at  $\lambda_{max}$  and concentration of metoprolol tartrate in the range of 9.56–15.02  $\mu\text{g/mL}$ . The LOD and LOQ values were calculated to be 0.81  $\mu\text{g/mL}$  and 2.67  $\mu\text{g/mL}$ .

**Conclusions.** A simple, economical and eco-friendly spectrophotometric method has been developed for the quantitative determination of metoprolol tartrate in tablets based on the reaction with BPB. The developed method of quantitative determination of metoprolol tartrate was validated in accordance with the requirements of SPH.U. We suggest our work with offered detailed and successful solutions for the mentioned aim with less sophisticated equipment for QC lab for routine manufacturing control

**Keywords:** bromophenol blue, metoprolol tartrate, spectrophotometry, validation, pharmaceutical analysis

## References

1. Tucker, W. D., Sankar, P., Kariyanna, P. Th. (2022). Selective Beta-1-Blockers. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499982/#:~:text=The%20cardio%2Dselective%20beta%2D1,acebutolol%2C%20metoprolol%2C%20and%20nebivolol>
2. Metoprolol tartrate. Available at: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT000862>
3. European Pharmacopoeia (2020). Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition> Last accessed: 04.07.2022
4. Cesme, M., Tarinc, D., Golcu, A. (2011). Spectrophotometric Determination of Metoprolol Tartrate in Pharmaceutical Dosage Forms on Complex Formation with Cu(II). *Pharmaceuticals*, 4 (7), 964–975. doi: <https://doi.org/10.3390/ph4070964>
5. Nabil, A. F., Eman, M. S. (2015). Spectrophotometric determination of metoprolol in pharmaceutical formulation by charge transfer complexation. *International Journal of Chemical Studies*, 3, 24–29. Available at: [https://www.academia.edu/16235931/Spectrophotometric\\_determination\\_of\\_metoprolol\\_in\\_pharmaceutical\\_formulation\\_by\\_charge\\_transfer\\_complexation](https://www.academia.edu/16235931/Spectrophotometric_determination_of_metoprolol_in_pharmaceutical_formulation_by_charge_transfer_complexation)
6. Donchenko, A., Vasyuk, S. (2018). Spectrophotometric determination of metoprolol tartrate in pure and dosage forms. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 42 (1), 33–42. doi: [https://doi.org/10.1501/eczfak\\_0000000600](https://doi.org/10.1501/eczfak_0000000600)
7. Yilmaz, B. (2010). Determination of metoprolol in pharmaceutical preparations by zero-, first-, second- and third-order derivative spectrophotometric method. *International journal of pharma and bio sciences*, 12, 1–15. Available at: <https://www.semanticscholar.org/paper/Determination-of-Metoprolol-in-Pharmaceutical-by-Y%C4%B1lmaz/a30172883195e0740dcef1b8560efb8a5b194bd0>
8. Jadhav, A. S., Tarkase, K. N., Deshpande, A. P. (2012). Quantitative determination of metoprolol succinate in bulk and tablet dosage form through comparative study of UV and derivative Spectroscopy. *Der Pharmacia Lettre*, 4, 763–7. Available at: <https://www.scholarsresearchlibrary.com/articles/quantitative-determination-of-metoprolol-succinate-in-bulk-and-tablet-dosage-form-through-comparative-study-of-uv-and-de.pdf>
9. Rahman, N., Rahman, H., Azmi, S. N. H. (2005). Validated Kinetic Spectrophotometric Method for the Determination of Metoprolol Tartrate in Pharmaceutical Formulations. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53 (8), 942–948. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.53.942>
10. Hussain, S., Munjewar, R.R., Farooqui, M. (2012). Development and validation of a simultaneous HPLC method for quantification of amlodipine besylate and metoprolol tartrate in tablets. *Journal of PharmaSciTech*, 1, 1–5. Available at: [http://www.pharmacitech.in/admin/php/uploads/32\\_pdf.pdf](http://www.pharmacitech.in/admin/php/uploads/32_pdf.pdf)
11. Singh, B. K., Patel, D. K., Ghosh, S. K. (2009). Development of Reverse-Phase HPLC method for simultaneous analysis of metoprolol succinate and hydrochlorothiazide in a tablet formulation. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 8, 539–543. doi: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v8i6.49401>
12. Prasad, P. H., Patel, P. M., Vijaysree, D., Reddy, Y. S., Ranjith, K. B. (2013). Simultaneous estimation of metoprolol tartrate and chlorthalidone by using RP-HPLC and method development as per ICH guidelines. *Der Pharma Chemica*, 5 (5), 139–143. Available at: <https://www.derpharmachemica.com/pharma-chemica/simultaneous-estimation-of-metoprolol-tartrate-and-chlorthalidone-by-using-rphplc-and-method-development-as-per-ich-guid.pdf>
13. Mahaparale, S. P., Gonjari, I. D., Jayaveera, K. N. (2013). Stability indicating hplc method for simultaneous estimation of metoprolol succinate and telmisartan. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36 (18), 2601–2611. doi: <https://doi.org/10.1080/10826076.2012.723095>
14. Braza, A. J., Modamio, P., Lastra, C. F., Mariño, E. L. (2002). Development, validation and analytical error function of two chromatographic methods with fluorimetric detection for the determination of bisoprolol and metoprolol in human plasma. *Biomedical Chromatography*, 16 (8), 517–522. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.195>
15. Chiu, F. C. K., Damani, L. A., Li, R. C., Tomlinson, B. (1997). Efficient high-performance liquid chromatographic assay for the simultaneous determination of metoprolol and two main metabolites in human urine by solid-phase extraction and fluorescence detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 696 (1), 69–74. doi: [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00059-5](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00059-5)
16. Johnson, R. D., Lewis, R. J. (2006). Quantitation of atenolol, metoprolol, and propranolol in postmortem human fluid and tissue specimens via LC/APCI-MS. *Forensic Science*

International, 156 (2-3), 106–117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.01.001>

17. Jensen, B. P., Sharp, C. F., Gardiner, S. J., Begg, E. J. (2008). Development and validation of a stereoselective liquid chromatography–tandem mass spectrometry assay for quantification of S- and R-metoprolol in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 865 (1-2), 48–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.02.006>

18. Gowda, K. V., Mandal, U., Senthamil Selvan, P., Sam Solomon, W. D., Ghosh, A., Sarkar, A. K. (2007). Liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous determination of metoprolol tartrate and ramipril in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 858 (1–2), 13–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.07.047>

19. Albers, S., Elshoff, J.-P., Völker, C., Richter, A., Läer, S. (2004). HPLC quantification of metoprolol with solid-phase extraction for the drug monitoring of pediatric patients. *Biomedical Chromatography*, 19 (3), 202–207. doi: <https://doi.org/10.1002/bmc.436>

20. Horyn, M., Logoyda, L. (2020). Bioanalytical method development and validation for the determination of metoprolol and meldonium in human plasma. *Pharmacia*, 67 (2), 39–48. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e50397>

21. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.

22. Grizodub, A. I. (2016). Standartizovannyye protsedury validatsii metodik kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskii naukovo-ekspertnii farmakopeinii tsentr yakosti likarskikh zasobiv», 64–67.

23. Horyn, M., Kucher, T., Kryskiw, L., Poliak, O., Zarivna, N., Peleshok, K., Logoyda, L. (2022). Development of the spectrophotometric method for the determination of metoprolol tartrate in tablets by using bromocresol green. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 55–63. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266068>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.268987

**FORMULATION OF A BIOCELLULOSE MASK CONTAINING THE ESSENCE OF *Aloe vera* (L.) Burm.f COMBINATION WITH VITAMIN E AS ANTI-AGING**

p. 36–42

**Raissa Fitri**, Undergraduate Program, Faculty of Pharmacy and Health Science, Universitas Sari Mutiara Indonesia, Jl. Kapten Muslim No.79, Helvetia Tengah, Kec. Medan Helvetia, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia, 20124

E-mail: [raissafitri1945@gmail.com](mailto:raissafitri1945@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5294-7410>

**Hariyadi Dharmawan Syahputra**, Undergraduate Program, Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Senior Medan, Jl. Djamin Ginting Km. 8,5 No 13, Mangga, Kec. Medan Tuntungan, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia, 20141

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-8859>

**Nasri Nasri**, Undergraduate Program, Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Senior Medan, Jl. Djamin Ginting Km. 8,5 No 13, Mangga, Kec. Medan Tuntungan, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia, 20141

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5441-6920>

**Vera Estefania Kaban**, Undergraduate Program, Department of Pharmacy, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan (STIKes) Senior Medan, Jl. Djamin Ginting Km. 8,5 No 13, Mangga, Kec. Medan Tuntungan, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia, 20141

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0492-7749>

**Zulmai Rani**, Undergraduate Program, Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Muslim Nusantara Al Washliyah, Jl. Garu II A No.93, Harjosari I, Kec. Medan Amplas, Kota Medan, Sumatera Utara, Indonesia, 20147

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4547-9054>

*Most ageing processes are accelerated due to an increasing amount of endogenous stress from outdoor or indoor activity overload. The essence of aloe vera is formulated in the form of a biocellulose mask. It is one of the solutions to deliver essence within polymeric substances, obtained through the fermentation process with the help of *Acetobacter xylinum*.*

*The aim of this study is to enhance anti-ageing activity derived from *Aloe vera* (L) essence combined with vitamin E, thus in the form of a biocellulose mask that will prolong skin contact and reduce the main cotton sheet mask problem of deforestation, hence its eco-friendly benefit.*

*Material and methods:* Twelve volunteers around 25 to 45 years old are subjected to a biocellulose mask containing *Aloe vera* essence combined with vitamin E for at least 4 weeks to achieve a balanced skin criterion including wrinkles, spots, facial pores, and moisture. *Aloe vera* and vitamin E constituents within F0; F1, F2; F3, [0%, 0%]; [0%, 1%]; [5%, 0 %] and [5 %, 1 %] as per the following.

*Results:* Results showed that bio-cellulose masks containing 5 % *Aloe vera* with 1 % of vitamin E essence in F3 provide a beneficial anti-ageing activity rather than other biocellulose mask preparations.

*Conclusion:* Biocellulose mask through the fermentation process can improve skin conditions, the formula combined with the well-known activity of *aloe vera* as an exfoliating agent and antioxidant vitamin E, it can not only provide skin rejuvenation but also provide anti-ageing activity

**Keyword :** *Aloe vera* (L.) Burm.f., Anti-aging, Biocellulose mask, Vitamin E

## References

1. Ardhie, A. M. (2011). Radikal bebas dan peran antioksidan dalam mencegah penuaan. *Medicinus*, 24 (1), 4–9.
2. Situmorang, R. F. R., Gurning, K., Kaban, V. E., Butar-Butar, M. J., Perangin-Angin, S. A. B. (2022). Determination of Total Phenolic Content, Analysis of Bioactive Compound Components, and Antioxidant Activity of Ethyl Acetate Seri (*Muntingia calabura* L.) Leaves from North Sumatera Province, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10 (A), 240–244. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8362>
3. Gurning, K., Haryadi, W., Sastrohamidjojo, H. (2019). Isolation and characterization of antioxidant compounds of ban-

- gun-bangun (*Coleus amboinicus*, L.) leaves from North Sumatera, Indonesia. *Rasayan Journal of Chemistry*, 14 (1), 248–253. <https://doi.org/10.31788/rjc.2021.1416077>
4. Harahap, U., Dalimunthe, A., Hertiani, T., Muhammad, M., Nasri, Satria, D. (2021). Antioxidant and antibacterial activities of ethanol extract of *Vernonia amygdalina* Delile. Leaves. *AIP Conference Proceedings*. <https://doi.org/10.1063/5.0045447>
5. Manosroi, A., Chutoprapat, R., Abe, M., Manosroi, W., Manosroi, J. (2012). Anti-aging efficacy of topical formulations containing niosomes entrapped with rice bran bioactive compounds. *Pharmaceutical Biology*, 50 (2), 208–224. <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.596206>
6. Surjushe, A., Vasani, R., Saple, D. (2008). Aloe vera: A short review. *Indian Journal of Dermatology*, 53 (4), 163. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.44785>
7. Bassetti, A., Sala, S. (2005). *The great book of Aloe*. Trento: Zuccari.
8. Barel, A. O., Paye, M., Maibach, H. I. (Eds.) (2014). *Handbook of cosmetic science and technology*. CRC press, 725. doi: <https://doi.org/10.1201/b16716>
9. Syahputra, H. D., M. Masfria, Hasibuan, P. A. Z., Iksen, I. (2022). In silico docking studies of phytosterol compounds selected from *ficus religiosa* as potential chemopreventive agent. *RASAYAN Journal of Chemistry*, 15 (2), 1080–1084. <https://doi.org/10.31788/rjc.2022.1526801>
10. Fatima, R., Yasin, M. S., Anwar, H., Ullah, I., Shehzad, W., Murtaza, I., Ali, T. (2021). Vitamin E boosted the protective potential of Aloe vera in CC14-treated rats. *Biologia*, 77 (1), 269–276. <https://doi.org/10.1007/s11756-021-00932-5>
11. Amnuaitit, T., Chusuit, T., Raknam, P., Boonme, P. (2011). Effects of a cellulose mask synthesized by a bacterium on facial skin characteristics and user satisfaction. *Medical Devices: Evidence and Research*, 77. <https://doi.org/10.2147/mdir.s20935>
12. Fitri, R., Reveny, J., Harahap, U., Dharmawan, H., Nasri. (2021). Anti-Acne Activity From Biocellulose Mask Formula Containing (Aloe Vera (L.) Burm.F) Essence Combined With Vitamin E. *Indonesian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4 (1), 1–7. <https://doi.org/10.32734/idjpcr.v4i1.5382>
13. Mitsui, T. (1997). *New cosmetic science*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-82654-1.x5000-5>
14. Zakaria, J., Mohamad, S., Weng, S. K. (2012). Enhancement of biocellulose production in mixed medium culture. Available at: <https://core.ac.uk/download/pdf/159178956.pdf>
15. Gulrez, S. K., Al-Assaf, S., Phillips, G. O. (2011). Hydrogels: methods of preparation, characterisation and applications. *Progress in molecular and environmental bioengineering—from analysis and modeling to technology applications*, 117150. doi: <https://doi.org/10.5772/24553>
16. Vera, V. E. K., Jansen Silalahi, Sumaiyah. (2022). Testing Of The Cream Formula Turmina Right Extract Against The Inhibition Of The Development Of Melanoma Cells. *International Journal of Science, Technology & Management*, 3 (2), 525–529. <https://doi.org/10.46729/ijstm.v3i2.476>
17. Hassanzadeh Touri, S., Bayat, M., Mohsenifar, A., Haghighat, S. (2018). Evaluation of the Antimicrobial Effects of Nano-Essences of *Allium sativum* L., *Thymus vulgaris* L., *Mentha piperita* L., and *Chamaemelum nobile* L. on Common Causes of Otitis Externa. *Avicenna Journal of Clinical Microbiology and Infection*, 5 (2), 1–6. <https://doi.org/10.34172/ajcmi.2018.01>
18. Dewi, R., Anwar, E., S, Y. K. (2014). Uji Stabilitas Fisik Formula Krim yang Mengandung Ekstrak Kacang Kedelai (*Glycine max*). *Pharmaceutical Sciences and Research*, 1 (3), 194–208. <https://doi.org/10.7454/psr.v1i3.3484>
19. Malik, A., Hakiki, M. A., Imiyati, N., Kurnia, P., Zakwandi, R., Setya, W., Chusni, M. M. (2019). Analysis characteristics of viscosity coefficient using viscometer stromer. *Journal of Physics: Conference Series*, 1402 (4). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1402/4/044085>
20. Lubis, M. F., Kaban, V. E., Aritonang, J. O., Satria, D., Mulina, A. A., Febriani, H. (2022). Acute toxicity and antifungal activity of the ointment *Murraya koenigii* ethanol extract. *Rasayan Journal of Chemistry*, 15 (1), 256–261. <https://doi.org/10.31788/rjc.2022.1516401>
21. Malkin, A. Y., Isayev, A. I. (2022). *Rheology: concepts, methods, and applications*. Elsevier.
22. Allen, L., Ansel, H. C. (2013). *Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lippincott Williams & Wilkins.
23. Rieger, M. (2001). *Harry's Cosmetology*, Hal: 745–753. Chemical Publishing.
24. Syahputra, H., Nasri, N., Kaban, V. (2022). Pengujian Potensi Aktivitas Antibakteri dari Daun Cep-cepan (*Saurauia cauliflora* DC.) dalam Formulasi Sediaan Gel Terhadap *Propionibacterium acnes*. *Herbal Medicine Journal*, 5 (1), 28–32. Available at: <http://hmj.jurnalsenior.com/index.php/hmj/article/view/40>
25. Perugini, P., Bleve, M., Redondi, R., Cortinovi, F., Colpani, A. (2019). In vivo evaluation of the effectiveness of biocellulose facial masks as active delivery systems to skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 19 (3), 725–735. <https://doi.org/10.1111/jocd.13051>
26. Perugini, P., Bleve, M., Cortinovi, F., Colpani, A. (2018). Biocellulose Masks as Delivery Systems: A Novel Methodological Approach to Assure Quality and Safety. *Cosmetics*, 5 (4), 66. <https://doi.org/10.3390/cosmetics5040066>
27. Feily, A., Namazi, M. R. (2009). Aloe vera in dermatology: a brief review. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale. Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 144 (1), 85–91.
28. Rahmadewi, R., Retha, R., Pitasari, D. A., Kusumasanto, V. A., Ardhaninggar, A. A. A., Citrashanty, I. et al. (2020). The Efficacy of Amniotic Membrane Stem Cell (AMSC) Metabolite Product and Vitamin E for Wrinkles, Spots, and Pores in Photoaging. *Dermatology Research and Practice*, 2020, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2020/1584541>
29. Qadir, M. I. (2009). Medicinal and cosmetological importance of Aloe vera. *International Journal of Natural Therapy*, 2, 21–26.
30. Glogau, R. G. (1997). Physiologic and structural changes associated with aging skin. *Dermatologic Clinics*, 15 (4), 555–559. [https://doi.org/10.1016/s0733-8635\(05\)70465-4](https://doi.org/10.1016/s0733-8635(05)70465-4)
31. Bianchet, R. T., Vieira Cubas, A. L., Machado, M. M., Siegel Moecke, E. H. (2020). Applicability of bacterial cellulose in cosmetics – bibliometric review. *Biotechnology Reports*, 27, e00502. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00502>
32. Haro, G., Iksen, I., Nasri, N. (2020). Identification, characterization and antibacterial potential of probiotic lactic acid bacteria isolated from nanura (a traditional batak fermented food from carp) against *Salmonella typhi*. *Rasayan*

Journal of Chemistry, 13 (1), 464–468. <https://doi.org/10.31788/rjc.2020.1315530>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270312

**ANTINOCICEPTIVE EFFECTS OF *TRECVLIA AFRICANA* DECNE (AFRICAN BREADFRUIT) SEED LECTIN IN WISTAR RATS**

p. 43–50

**Joseph Obabiolorunkosi Awe**, MSc Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, 360231

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5339-1306>

**Olukemi Adetutu Osukoya**, PhD Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, 360231

E-mail: [kemi210@yahoo.com](mailto:kemi210@yahoo.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7900-0609>

**Olusola Bolaji Adewale**, PhD Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, 360231

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9837-2838>

**Tajudeen Olabisi Obafemi**, PhD Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, 360231

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8894-9365>

**Olakunle Bamikole Afolabi**, PhD Biochemistry, Department of Chemical Sciences, Afe Babalola University, Ado-Ekiti, Nigeria, 360231

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4740-1779>

**Adenike Kuku**, PhD Biochemistry, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Obafemi Awolowo University, Ile-Ife, Nigeria, 220282

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6915-4556>

**The aim:** The use of synthetic compounds to treat many diseases must be strictly controlled due to their potential health hazards. Hence, there is a need to search for natural products to serve as safe alternatives to synthetic products. This study investigated the antinociceptive effects and anti-inflammatory activities of *Treculia africana* seed lectin.

**Materials and methods:** Lectins were purified from *Treculia africana* seeds using ion exchange and size-exclusion chromatography. The antinociceptive activity of the lectin was assessed in Wistar rats using abdominal writhing and paw-licking tests induced by acetic acid and formalin, respectively. Anti-inflammatory activity was assessed using carrageenan-induced paw oedema.

**Results:** *Treculia africana* seed lectins at 10 mg/kg (p.o.) produced sedation, reduced ambulation, reduced response to touch, analgesia, and decreased defecation in experimental animals. Administration of *Treculia africana* seed lectin (1 mg/kg and 10 mg/kg) in experimental animals significantly reduced ( $P < 0.05$ ) acetic acid-induced muscular writhing in a dose-dependent manner with

23.88 and 36.80 per cent inhibition, respectively. Both early and late phases of formalin-induced nociception were significantly inhibited ( $P < 0.001$ ) by the lectin at all doses (0.1, 1.0 and 10.0 mg/kg), comparably with the standard drug, diclofenac sodium. At 10 mg/kg, *T. africana* lectin caused a 69.12 % and 65.55 % reduction in both early and late phases of formalin-induced paw licking. *Treculia africana* lectin also significantly brought about a reduction ( $P < 0.05$ ) in inflammation induced by sub-plantar injection of carrageenan as measured by a decrease in paw swollenness.

**Conclusion:** The study showed that *Treculia africana* lectin possesses antinociceptive and anti-inflammatory properties and can potentially be employed therapeutically to ameliorate pain and inflammation.

**Keywords:** hemagglutinin, agglutinin, analgesic activity, pain-relieving lectin, inflammation, Moraceae

### References

- Pohleven, J., Brzin, J., Vrabec, L., Leonardi, A., Čokl, A., Štrukelj, B. et al. (2011). Basidiomycete *Clitocybe nebularis* is rich in lectins with insecticidal activities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 91 (4), 1141–1148. doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-011-3236-0>
- Kehinde, A. A., Oludele, O. O., Adenike, K., Mosudi, B. S. (2016). Anti-insect potential of a lectin from the tuber, *Dioscorea mangelotiana* towards *Eldana saccharina* (Lepidoptera: Pyralidae). *Journal of Agricultural Biotechnology and Sustainable Development*, 8 (3), 16–26. doi: <https://doi.org/10.5897/jabsd2015.0249>
- Campos, J. K. L., Araújo, C. S. F., Araújo, T. F. S., Santos, A. F. S., Teixeira, J. A., Lima, V. L. M., Coelho, L. C. B. B. (2016). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Bauhinia monandra* leaf lectin. *Biochimie Open*, 2, 62–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopen.2016.03.001>
- Gondim, A. C. S., Roberta da Silva, S., Mathys, L., Noppen, S., Liekens, S., Holanda Sampaio, A. et al. (2019). Potent antiviral activity of carbohydrate-specific algal and leguminous lectins from the Brazilian biodiversity. *MedChemComm*, 10 (3), 390–398. doi: <https://doi.org/10.1039/c8md00508g>
- Liao, W.-R., Lin, J.-Y., Shieh, W.-Y., Jeng, W.-L., Huang, R. (2003). Antibiotic activity of lectins from marine algae against marine vibrios. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 30 (7), 433–439. doi: <https://doi.org/10.1007/s10295-003-0068-7>
- Gautam, A. K., Gupta, N., Narvekar, D. T., Bhadkariya, R., Bhagyawant, S. S. (2018). Characterization of chickpea (*Cicer arietinum* L.) lectin for biological activity. *Physiology and Molecular Biology of Plants*, 24 (3), 389–397. doi: <https://doi.org/10.1007/s12298-018-0508-5>
- de Medeiros, M. L. S., de Moura, M. C., Napoleão, T. H., Paiva, P. M. G., Coelho, L. C. B. B., Bezerra, A. C. D. S., da Silva, M. D. C. (2018). Nematicidal activity of a water soluble lectin from seeds of *Moringa oleifera*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 108, 782–789. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.167>
- Batista, K. L. R., Silva, C. R., Santos, V. F., Silva, R. C., Roma, R. R., Santos, A. L. E. et al. (2018). Structural analysis and anthelmintic activity of *Canavalia brasiliensis* lectin reveal molecular correlation between the carbohydrate recognition domain and glycans of *Haemonchus contortus*. *Molecular and Bio-*



chemical Parasitology, 225, 67–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2018.09.002>

9. Singh, R. S., Walia, A. K., Kennedy, J. F. (2019). Purification and characterization of a heterodimeric mycelial lectin from *Penicillium proteolyticum* with potent mitogenic activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, 128, 124–131. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.103>

10. Coelho, L. C. B. B., Silva, P. M. dos S., Lima, V. L. de M., Pontual, E. V., Paiva, P. M. G. et al. (2017). Lectins, Interconnecting Proteins with Biotechnological/Pharmacological and Therapeutic Applications. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 1–22. doi: <https://doi.org/10.1155/2017/1594074>

11. White, F. A., Bhangoo, S. K., Miller, R. J. (2005). Chemokines: Integrators of Pain and Inflammation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4 (10), 834–844. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1852>

12. Omoigui, S. (2007). The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – Inflammatory profile of pain syndromes. *Medical Hypotheses*, 69 (6), 1169–1178. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2007.06.033>

13. Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary World*, 11 (5), 627–635. doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>

14. Santos, A. L. E., Júnior, C. P. S., Neto, R. N. M., Santos, Maria. H. C., Santos, V. F., Rocha, B. A. M. et al. (2020). *Machaerium acutifolium* lectin inhibits inflammatory responses through cytokine modulation. *Process Biochemistry*, 97, 149–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.06.012>

15. Zhu, F., Du, B., Xu, B. (2017). Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58 (8), 1260–1270. doi: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1251390>

16. Osukoya, O., Nwoye-Ossy, M., Olayide, I., Ojo, O., Adewale, O., Kuku, A. (2020). Antioxidant activities of peptide hydrolysates obtained from the seeds of *Treculia africana* Decne (African breadfruit). *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 50 (5), 504–510. doi: <https://doi.org/10.1080/10826068.2019.1709980>

17. Adeniran, O. A., Kuku, A., Obuotor, M. E., Agboola, F. K., Famurewa, A. J., Osasan, S. (2009). Purification, characterization and toxicity of a mannose-binding lectin from the seeds of *Treculia africana* plant. *Toxicological & Environmental Chemistry*, 91 (7), 1361–1374. doi: <https://doi.org/10.1080/02772240902732357>

18. Ajayi, O. S., Aderogba, M. A., Obuotor, E. M., Majinda, R. R. T. (2017). Antioxidant activities of the extracts and isolated compounds from *Treculia africana* (Decne) leaf. *Nigerian Journal of Natural Products and Medicine*, 21, 32–38.

19. Chukwuma, P. C., Nwabueze, T. U., Ogbonnaya, M., Onumadu, K. S., Ironi, A. E. (2018). Effect of traditional processing methods on the proximate composition and carbohydrate components of African breadfruits (*Treculia africana*) seeds. *Research Journal of Food Science and Quality Control*, 4 (2), 1–8.

20. Adeniran, O. A. (2015). Purification and Physicochemical Characterization of Lectin from the Seeds of *Treculia Africana* Decne. *Ile-Ife*.

21. Shimokawa, M., Nsimba-Lubaki, S. M., Hayashi, N., Minami, Y., Yagi, F., Hiemori, K. et al. (2014). Two jacalin-related lectins from seeds of the African breadfruit (*Treculia africana* L.). *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 78 (12), 2036–2044. doi: <https://doi.org/10.1080/09168451.2014.948376>

22. Aderibigbe, A., Agboola, O. (2010). Studies of behavioural and analgesic properties of *Treculia africana* in mice. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 4 (2), 338–346. doi: <https://doi.org/10.4314/ijbcs.v4i2.58120>

23. Olson, B. J. S. C., Markwell, J. (2007). Assays for Determination of Protein Concentration. *Current Protocols in Protein Science*, 48 (1). doi: <https://doi.org/10.1002/0471140864.ps0304s48>

24. Fonsêca, D. V., Salgado, P. R. R., de Carvalho, F. L., Salvadori, M. G. S. S., Penha, A. R. S., Leite, F. C. et al. (2015). Nerolidol exhibits antinociceptive and anti-inflammatory activity: involvement of the GABAergic system and proinflammatory cytokines. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 30 (1), 14–22. doi: <https://doi.org/10.1111/fcp.12166>

25. Ajayi, A. M., Badaki, V. B., Ariyo, O. O., Ben-Azu, B., Asejeje, F. O., Adedapo, A. D. A. (2020). *Chrysophyllum albidum* fruit peel attenuates nociceptive pain and inflammatory response in rodents by inhibition of pro-inflammatory cytokines and COX-2 expression through suppression of NF- $\kappa$ B activation. *Nutrition Research*, 77, 73–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.004>

26. Hunskaar, S., Hole, K. (1987). The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain*, 30 (1), 103–114. doi: [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(87\)90088-1](https://doi.org/10.1016/0304-3959(87)90088-1)

27. Oladokun, B. O., Omisore, O. N., Osukoya, O. A., Kuku, A. (2019). Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of *Tetracarpidium conophorum* seed lectin. *Scientific African*, 3, e00073. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2019.e00073>

28. Robertson, S. A. (2002). What is pain? *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221 (2), 202–205. doi: <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.202>

29. Wirth, J. H., Hudgins, J. C., Paice, J. A. (2005). Use of Herbal Therapies to Relieve Pain: A Review of Efficacy and Adverse Effects. *Pain Management Nursing*, 6 (4), 145–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2005.08.003>

30. Wu, M., Cai, J., Yu, Y., Hu, S., Wang, Y., Wu, M. (2021). Therapeutic Agents for the Treatment of Temporomandibular Joint Disorders: Progress and Perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.596099>

31. Ramos, D. de B. M., Araújo, M. T. de M. F., Araújo, T. C. de L., Silva, Y. A., dos Santos, A. C. L. A., e Silva, M. G. et al. (2020). Antinociceptive activity of *Schinus terebinthifolia* leaf lectin (SteLL) in sarcoma 180-bearing mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 259, 112952. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112952>

32. Yaksh, T. L., Woller, S. A., Ramachandran, R., Sorokin, L. S. (2015). The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Reports*, 7. doi: <https://doi.org/10.12703/p7-56>

33. Aoki, M., Tsuji, M., Takeda, H., Harada, Y., Nohara, J., Matsumiya, T., Chiba, H. (2006). Antidepressants enhance the antinociceptive effects of carbamazepine in the acetic acid-induced writhing test in mice. *European Journal of Pharmacology*, 550 (1-3), 78–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.08.049>

34. Dannerman, P. J. K. D., Sally, K., Wixson, B., White, W. J., John, G. (Eds.) (1977). Monitoring of Analgesia en. Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals, 83–99.

35. Liu, Z., Gao, W., Zhang, J., Hu, J. (2012). Antinociceptive and smooth muscle relaxant activity of *Croton tiglium* L seed: an in-vitro and in-vivo study. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 11 (2), 611–620.

36. Bari, A. U., Santiago, M. Q., Osterne, V. J. S., Pinto-Junior, V. R., Pereira, L. P., Silva-Filho, J. C. et al. (2016). Lectins from *Parkia biglobosa* and *Parkia platycephala*: A comparative study of structure and biological effects. International Journal of Biological Macromolecules, 92, 194–201. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.07.032>

37. Holanda, F., Coelho-de-Sousa, A., Assreuy, A., Leal-Cardoso, J., Pires, A., do Nascimento, K., Teixeira, C. et al. (2009). Antinociceptive Activity of Lectins from Diocleinae Seeds on Acetic Acid-Induced Writhing Test in Mice. Protein & Peptide Letters, 16 (9), 1088–1092. doi: <https://doi.org/10.2174/092986609789055304>

38. Shamsi Meymandi, M., Keyhanfar, F. (2013). Assessment of the antinociceptive effects of pregabalin alone or in combination with morphine during acetic acid-induced writhing in mice. Pharmacology Biochemistry and Behavior, 110, 249–254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.07.021>

39. McNamara, C. R., Mandel-Brehm, J., Bautista, D. M., Siemens, J., Deranian, K. L., Zhao, M. et al. (2007). TRPA1 mediates formalin-induced pain. Proceedings of the National Academy of Sciences, 104 (33), 13525–13530. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0705924104>

40. Park, S.-H., Sim, Y.-B., Lee, J.-K., Kim, S.-M., Kang, Y.-J., Jung, J.-S., Suh, H.-W. (2011). The analgesic effects and mechanisms of orally administered eugenol. Archives of Pharmacal Research, 34 (3), 501–507. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0320-z>

41. Leite, J. F. M., Assreuy, A. M. S., Mota, M. R. L., Brinigel, P. H. de S. F., e Lacerda, R. R., Gomes, V. de M. et al. (2012). Antinociceptive and Anti-inflammatory Effects of a Lectin-Like Substance from *Clitoria fairchildiana* R. Howard Seeds. Molecules, 17 (3), 3277–3290. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules17033277>

42. Fontenelle, T. P. C., Lima, G. C., Mesquita, J. X., Lopes, J. L. de S., de Brito, T. V., Vieira Júnior, F. das C. et al. (2018). Lectin obtained from the red seaweed *Bryothamnion triquetrum*: Secondary structure and anti-inflammatory activity in mice. International Journal of Biological Macromolecules, 112, 1122–1130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.02.058>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271034

**STUDY OF HYPOGLYCEMIC PROPERTIES OF «GLYPHASONORM» TABLETS AND «GLYPHASOLIN» CAPSULES ON THE STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RAT MODEL**

p. 51–57

**Viktoria Rybak**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
E-mail: [viktoriarybak2@gmail.com](mailto:viktoriarybak2@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>

**Alexander Honcharov**, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**Viktoriia Korol**, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry of Natural Compounds and Nutrition, National University of Pharmacy, Pushkinska, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-6906>

*The risk of developing any complications of diabetes is significantly reduced by monitoring and correcting blood glucose levels and blood pressure, as well as by observing healthy lifestyle rules. Early detection and treatment of type 2 diabetes contribute to the prevention of disease progression and the development of complications.*

*The aim is to study the hypoglycemic effect of «Glyphasonorm» tablets and «Glyphasolin» capsules in a rat model of streptozotocin-induced diabetes.*

*Materials and methods.* The studies were carried out on Wistar rats injected intraperitoneally with nicotinamide at a dose of 230 mg/kg 15 minutes before intravenous injection of streptozotocin at a dose of 65 mg/kg. The dynamics of body weight of rats, glucose and glycosylated haemoglobin levels under the impact of long-term administration of metformin, «Glyphasonorm» tablets and «Glyphasolin» capsules were investigated.

*Results and discussion.* The studies on a streptozotocin-induced diabetic model have established that under the action of «Glyphasonorm» tablets and «Glyphasolin» capsules, the level of glycosylated haemoglobin, which decreased along with the level of glucose in the blood of animals, was significantly reduced in comparison with diabetic control. After 14 days of research, the «Glyphasolin» capsules showed more pronounced hypoglycemic activity (4.4 % and 8.0 % more) than the «Glyphasonorm» tablets and the reference drug metformin. The «Glyphasolin» capsules on the 12th day of the study showed a marked decrease in glycosylated haemoglobin in the blood of animals (3.1 % and 5.6 % more) than the «Glyphasonorm» tablets and metformin.

*Conclusions.* In the experimental model of streptozotocin diabetes in rats, «Glyphasolin» capsules showed a more pronounced hypoglycemic effect, which was manifested by a decrease in the content of glycosylated haemoglobin in the blood and prevailed over the effect of the comparative drug metformin and «Glyphasonorm» tablets.

*«Glyphasolin» capsules and «Glyphasonorm» tablets based on bioflavonoid complex from bean show promise in the treatment of type 2 diabetes on the background of obesity and reducing the risk of micro- and macroangiopathy*

**Keywords:** streptozotocin-induced diabetes, hypoglycemic activity, glycosylated haemoglobin, metformin, «Glyphasonorm» tablets, «Glyphasolin» capsules

**References**

1. Nathan, D. M., Buse, J. B., Davidson, M. B. et al. (2009). Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care, 32. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0271>

2. Rybak, V. A., Maloshtan, L. M. (2014). Vykorystannia bioflavonoidnoho kompleksu z kvasoli dlia likuvannia metabol-

ichnoho syndromu na tli ozhyrinnia. Inform. lyst pro novovvedennia v systemi okhorony zdorov'ia No. 279. Kyiv, 35, 4.

3. Dedov, I. I., Shestakova, M. V. (2003). Sakharnyi diabet. Moscow, 455.

4. Dedov, I. I., Shestakova, M. V. (Eds.) (2009). Algoritm spetsializirovanoi meditsinskoj pomoshchi bolnym sakharnym diabetom. Moscow, 103.

5. Bogachev, V. Yu., Golovanova, O. V., Kuznetsov, A. N., Shekoayan, A. O. (2013). Bioflavonoids and their significance in angiology: focus on diosmi. Angiology and vascular surgery, 19 (1), 73–81.

6. Rybak, V. A. (2014). Determination of the effective dose (ED50) of spissum bean extract with potential hypoglycemic properties. Problemy ekolohichnoi ta medychnoi henetyky i klinichnoi imunolohii, 1 (121), 225–230.

7. Rybak, V. A., Maloshtan, L. M., Poltorak, V. V., Krasova, N. S. (2015). Vplyv tryvaloho zastosuvannia hustoho ekstraktu kvasoli na dynamiku masy tila, masy fraktsii abdominalnoi zhyrovoy tkanyny u shchuriv z tsukrovym diabetom 2-ho typu na tli ozhyrinnia. Svit medytsyny ta biolohii, 2 (50), 172–175.

8. Rieznykov, O. H. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh. Endokrynolohiia, 8 (1), 142–145.

9. Stefanov, O. V. (Ed.) Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv. Kyiv: Avitsena, 528.

10. Baynes, J. W. (1991). Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. Diabetes, 40 (4), 405–412. <https://doi.org/10.2337/diabetes.40.4.405>

11. Rybolovlev, Iu. R. (1979). Dozirovanie veshchestv dlia mlekopitaiushchikh po konstante biologicheskoi aktivnosti. Zhurnal AN SSSR, 247 (6), 1513–1516.

12. Nazarenko, G. I., Kishkun, A. A. (2002). Klinicheskaiia otsenka rezultatov laboratornykh analizov. Moscow: Meditsina, 544.

13. Rybak, V. A., Maloshtan, L. M., Poltorak, V. V., Krasova, N. S. (2015). Vyvchennia antyoksydantnykh vlastyivostei hustoho ekstraktu kvasoli na modeli tsukrovoho diabetu 2-ho typu na tli ozhyrinnia v shchuriv. Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia, 1 (42), 76–81.

14. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. (2008). Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 358, 2560–2572. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802987>

15. Skyler, J. S., Bergenstal, R., Bonow, R. O., Buse, J., Deedwania, P., Gale, E. A. M. et al. (2009). Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care, 32 (1), 187–192. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-9026>

16. Gerstein, H. C., Miller, M. E., Byington, R. P. et al. (2008). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 358 (24), 2545–2559. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0802743>

17. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration (2007). Diabetologia, 50 (6), 1140–1147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>

18. Voloshin, O. I., Glubochenko, O. V., Pankiv, I. V., Glubochenko, V. G., Malkovich, N. M. (2021). Peculiarities of phytotherapy of diabetes mellitus through the prism of comorbidity and prevention of complications (review of literature). In-

ternational Journal of Endocrinology (Ukraine), 15 (3), 258–267. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.3.2019.172113>

19. Kurylo, Kh. I., Klishch, I. M., Volska, A. S., Bar-chuk, O. Z. (2016). Research of hypoglycemic properties of dry extract of vaccinium myrtillus L. Medical and Clinical Chemistry, 18 (2), 38–41. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2016.v0.i2.6669>

20. Kurylo, Kh. I., Klishch, I. M., Volska, A. S., Rozhkovskiy, Ya. V. (2020). Investigation of the influence of phyto-compositions on the process of non-permanent glycosylation, activity of cytolitic processes, indicators of lipid exchange and lipid peroxidation balance in animal's body in experimental diabetes. Medical and Clinical Chemistry, 4, 162–168. doi: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2019.v.i4.10854>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271046

## JUSTIFICATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF COMBINED TABLETS FOR THE TREATMENT OF TYPE II DIABETES

p. 58–65

**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>

**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

E-mail: [ruban\\_elen@ukr.net](mailto:ruban_elen@ukr.net)

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

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

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

**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: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

**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: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

**The aim.** The aim of the work was to establish the feasibility of development, determine the optimal composition and technology, and confirm the pharmacological effectiveness of combined tablets for treating type II diabetes.

**Materials and methods.** Analytical research of the pharmaceutical market of drugs used for the treatment of type II diabetes was carried out using content analysis of official sources of information. The subjects of the study were medicinal products used to

treat type II diabetes. A set of physicochemical and technological research methods was used to determine the quality parameters of the tableting mass and tablets based on them.

**Results.** According to the results of previous studies, similarities in the approaches to the pharmacotherapy of type II diabetes in the countries of Southeast Asia, the Western Pacific region, and Ukraine were established, which became the basis for conducting a market study of drugs with a sugar-lowering effect, namely, based on voglibose, with the aim of further including such drugs in the range of Ukrainian manufacturers. Furthermore, according to the results of physicochemical and technological studies, the composition and rational technology of obtaining tablets were established. Also, pharmacological studies have established that tablets with voglibose and solid dispersion of quercetin significantly prevent the development of glucose metabolism disorders caused by a high-sugar diet. In terms of the expressiveness of the hypocholesterolemic effect of the tablets and their constituent components, they are reliably superior to the comparison drug - metformin.

**Conclusions.** According to the research results, the feasibility and relevance of the development of combined tablets with voglibose and solid dispersion of quercetin have been established. Furthermore, based on the investigated physicochemical and technological indicators, combined tablets' composition and rational technology were developed, and their specific pharmacological activity was proven

**Keywords:** type II diabetes therapy, derivatives of alpha-glucosidase inhibitors, voglibose, quercetin, solid dispersion, technology

## References

- International Diabetes Federation (2019). IDF Diabetes Atlas. Brussels. Available at: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302\\_133351\\_IDFATLAS9e-final-web.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133351_IDFATLAS9e-final-web.pdf)
- ICMR Guidelines for Management of Type 2 Diabetes (2018). Available at: [https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/guidelines/ICMR\\_GuidelinesType2diabetes2018\\_0.pdf](https://main.icmr.nic.in/sites/default/files/guidelines/ICMR_GuidelinesType2diabetes2018_0.pdf)
- Kovalevska, I., Ruban, O., Volkova, A., Kotvitska, A., Cherkashyna, A. (2022). The use of complex marketing analysis and QSPR methodology for the necessity of a drug development grounding for the treatment of type 2 diabetes mellitus with increased bioavailability. *Pharmacia*, 69 (2), 303–310. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e79179>
- 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*, 1 (4), 1–5.
- On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for type 2 diabetes mellitus (2012). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1118. 21.12.2012. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1118282-12#Text>
- Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus (2006). World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/119799>
- Davies, M. J., D'Alessio, D. A., Fradkin, J., Kernan, W. N., Mathieu, C., Mingrone, G. et al. (2018). Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*, 61 (12), 2461–2498. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 (2018). *Diabetes Care*, 41 (1). doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-s015>
- Weng, J., Ji, L., Jia, W., Lu, J., Zhou, Z., Zou, D. et al. (2016). Standards of care for type 2 diabetes in China. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 32 (5), 442–458. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2827>
- State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). Kharkiv: State Enterprise “Scientific Expert Pharmacopoeia Center”, 1135.
- Kovalevska, I. V., Hrudko, V. O. (2014). Doslidzhenia vplyvu tysku na rozchynnist kvvertsetynu. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*, 22 (79), 275–277.
- Ruban, O., Kononenko, N., Kovalevska, I., Chikitkina, V. (2021). Screening study of the antihyperglycemic action of new solid quercetin dispersions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 37–42. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.247443>
- Kononenko, N. M., Ruban, O. A., Chikitkina, V. V., Kovalevska, I. V. (2020). The influence of antidiabetic combined medicinal product glikverin based on voglibose and quercetin on lipid exchange indices under conditions of experimental metabolic syndrome. *Problems of Endocrine Pathology*, 74 (4), 124–130. doi: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2020.4.16>
- Araki, E., Goto, A., Kondo, T., Noda, M., Noto, H., Origasa, H. et al. (2020). Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *Journal of Diabetes Investigation*, 11 (4), 1020–1076. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13306>
- Portal of information Medguide.India. Available at: <http://www.medguideindia.com/index.php>
- Myers, E. F., Trostler, N., Varsha, V., Voet, H. (2017). Insights From the Diabetes in India Nutrition Guidelines Study. *Topics in Clinical Nutrition*, 32 (1), 69–86. doi: <https://doi.org/10.1097/tin.0000000000000089>
- State Register of Medicines of Ukraine. Information fund. Available at: <http://www.drlez.com.ua/ibp/ddsitesite.nsf/all/index?opendocument>
- Kovalevska, I., Ruban, O., Kutova, O., Levachkova, J. (2021). Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34 (1), 1–4. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>
- Nemchenko, A. S., Torayev, K. N., Nazarkina, V. M. (2018). The analysis of the market of metformin-based drugs. *Social Pharmacy in Health Care*, 4 (1), 60–71. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.18.107>
- Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kralati, S., Chada, A., Ravilla, R. et al. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management. *Frontiers in Endocrinology*, 8. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- Germanyuk, T. A., Ivko, T. I. (2014) Rational choice of monotherapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on the pharmacoeconomical analysis. *ScienceRise*, 5 (4 (5)), 69–72.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271048

CHEMICAL COMPOSITION OF ESSENTIAL OIL OF COMMON JUNIPER (*JUNIPERUS COMMUNIS L.*) BRANCHES FROM ESTONIA

p. 66–73

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

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

**Rostislav Komarov**, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

**Anne Orav**, PhD, Senior Researcher, Institute of Chemistry, Tallinn University of Technology, Ehitajate str., 5, Tallinn, Estonia, 12616

**Karmen Kapp**, PhD, Division of Pharmaceutical Biosciences, University of Helsinki, Yliopistonkatu str., 4, Helsinki, Finland, 00100

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-3239-7108>

**Andriy Grytsyk**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

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

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

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

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

*For the treatment of the urinary system and kidney diseases, common juniper (*Juniperus communis L.*) fruits are widely used. This raw material is included in the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) and is one of the most popular kinds of official medicinal plant material with diuretic and uroantiseptic activity. However, the main biomass of bushes consists of green branches, which also contain a significant amount of essential oil that can be used in pharmaceutical practice. The branches become waste during bush cutting. So, it is advisable to investigate the chemical composition of essential oil isolated from common juniper branches from different regions of Estonia to prove the possibility of using this essential oil and branches in pharmaceutical practice.*

**Aim.** *Therefore, the aim of the research was to determine the chemical composition of essential oil from common juniper (*J. communis L.*) branches from Estonia.*

**Materials and Methods.** *The branches of juniper shrubs were collected in the summer months from 27 different habitats in Estonia. The essential oil was isolated from fresh juniper branches by the modified distillation method described in the European Pharmacopoeia monograph of *Juniperi pseudo-fructus*. GC/MS analysis was carried out using an Agilent 5975 Series MSDMSD, Agilent 7890A GC (Agilent Technologies, Inc.) with two detectors (MSMS and FID) on a fused silica capillary column (30 m x 0.25 mm) with a bonded stationary phase: poly(5 %-diphenyl-95 %-dimethyl)siloxane (DB-5). The carrier gas was helium with a split ratio of 1:30, and the flow rate of 1.3 mL/min was applied. The temperature program was from 50°–240 °C at 2 °C/min and*

*the injector temperature was 300 °C. The MS detector was operated in the EIEI mode of 70 eV and at a scan rate of 2 scans/s with a mass acquisition range of 20–400 u.*

**Research results.** *The average amount of juniper essential oil in branches extracted during distillation using the Ph. Eur. method was 0.23±0.04 ml. 103 substances were identified in 27 different samples of juniper branches and quantified by the GC/MS method. The dominant components of Estonian common juniper essential oil are  $\alpha$ -pinene (37.5–69.3 %), pinene, sabinene,  $\beta$ -myrcene and  $\beta$ -phellandrene. The juniper essential oils from Estonian raw materials were compared with Serbian, Iran, Portuguese, French and Greek ones. It was established that the common juniper growing in Estonia belongs to the  $\alpha$ -pinene chemotype.*

**Conclusions.** *Common juniper growing in Estonia belongs to the  $\alpha$ -pinene chemotype. 103 substances were identified, and their assay was established in 27 different samples of juniper branches. The dominant components of Estonian common juniper essential oil are  $\alpha$ -pinene (37.5–69.3 %), so it could be used as a source of  $\alpha$ -pinene for the pharmaceutical industry.*

*As the essential oils of common juniper branches didn't meet all the requirements of the European Pharmacopoeia for juniper berries oil, so separate regulatory documentation must be developed for the essential oil from the branches*

**Keywords:** *juniper, branches, essential oil, GC/MS analysis, Estonia*

## References

- Jain, S., Chen, F. (2018). Developmental pathology of congenital kidney and urinary tract anomalies. *Clinical Kidney Journal*, 12 (3), 382–399. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfy112>
- European Pharmacopoeia (2019). Council of Europe. Strasbourg, 1492–1494.
- Osman, A. (2020). Cold pressed juniper (*Juniperus communis L.*) oil. *Green Technology, Bioactive Compounds, Functionality, and Applications*, 537–540. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818188-1.00048-7>
- Gonçalves, A., Flores-Félix, J., Coutinho, P., Alves, G., Silva, L. (2022). Zimbro (*Juniperus communis L.*) as a Promising Source of Bioactive Compounds and Biomedical Activities: A Review on Recent Trends. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (6), 3197. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms23063197>
- Fejér, J., Grul'ová, D., Eliašová, A., Kron, I., De Feo, V. (2018). Influence of environmental factors on content and composition of essential oil from common juniper ripe berry cones (*Juniperus communis L.*). *Plant Biosystems – An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 152 (6), 1227–1235. doi: <https://doi.org/10.1080/11263504.2018.1435577>
- Pers-Kamczyc, E., Tyrała-Wierucka, Ż., Rabska, M., Wrońska-Pilarek, D., Kamczyc, J. (2020). The higher availability of nutrients increases the production but decreases the quality of pollen grains in *Juniperus communis L.* *Journal of Plant Physiology*, 248, 153156. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jplph.2020.153156>
- Verheyen, K., Adriaenssens, S., Gruwez, R., Michalczyk, I. M., Ward, L. K., Rosseel, Y., Van den Broeck, A., García, D. (2009). *Juniperus communis*: victim of the combined action of climate warming and nitrogen deposition? *Plant Biology*, 11, 49–59. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.2009.00214.x>
- Khare, C. P. (2020). *Indian Medicinal Plants*. Berlin/Heidelberg: Springer.

9. Bais, S., Gill, N. S., Rana, N., Shandil, S. (2014). A Phytopharmacological Review on a Medicinal Plant: *Juniperus communis*. International Scholarly Research Notices, 2014, 1–6. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/634723>
10. Modnicki, D., Łabedzka, J. (2009). Estimation of the total phenolic compounds in juniper sprouts (*Juniperus communis* L., Cupressaceae) from different places at the kujawsko-pomorskie province. Herba Polonica Journal, 55, 127–132.
11. Pepeljnjak, S., Kosalec, I., Kalodera, Z., Blažević, N. (2005). Antimicrobial activity of juniper berry essential oil (*Juniperus communis* L., Cupressaceae). Acta Pharmaceutica, 55, 417–422.
12. Abbassy, M. A., Marei, G. I. K. (2013). Antifungal and chemical composition of essential oils of *Juniperus communis* L. and *Thymus vulgaris* L. against two phytopathogenic fungi. Journal of Applied Sciences Research, 9, 4584–4588.
13. Sati, S. C., Joshi, S. (2010). Antibacterial potential of leaf extracts of *Juniperus communis* L. from Kumaun Himalaya. African Journal of Microbiology Research, 4, 1291–1294.
14. Banerjee, S., Mukherjee, A., Chatterjee, T. K. (2012). Evaluation of analgesic activities of methanolic extract of medicinal plant *Juniperus communis* Linn. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 4, 547–550.
15. Garg, G. P. (2010). Screening and evaluation of pharmacognostic, phytochemical and hepatoprotective activity of *J. communis* L. stems. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 1.
16. Banerjee, S., Singh, H., Chatterjee, T. K. (2013). Evaluation of anti-diabetic and anti-hyperlipidemic potential of methanolic extract of *Juniperus communis* (L.) in streptozotocinnicotinamide induced diabetic rats. International Journal of Pharma and Bio Sciences, 4, 10–17.
17. Höferl, M., Stoilova, I., Schmidt, E., Wanner, J., Jirovetz, L., Trifonova, D., Krastev, L., Krastanov, A. (2014). Chemical Composition and Antioxidant Properties of Juniper Berry (*Juniperus communis* L.) Essential Oil. Action of the Essential Oil on the Antioxidant Protection of *Saccharomyces cerevisiae* Model Organism. Antioxidants, 3 (1), 81–98. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox3010081>
18. Akdogan, M., Koyu, A., Ciris, M., Yildiz, K. (2012). Anti-hypercholesterolemic activity of *Juniperus communis* Lynn oil in rats: A biochemical and histopathological investigation. Biomedical Research, 23, 321–328.
19. Bais, S., Gill, N. S., Rana, N. (2014). Effect of *Juniperus communis* extract on reserpine induced catalepsy. Inventi Impact Ethnopharmacol., 2014, 1–4.
20. Ochocka, R. J., Asztemborska, M., Zook, D. R., Sybilska, D., Perez, G., Ossicini, L. (1997). Enantiomers of monoterpenic hydrocarbons in essential oils from *Juniperus communis*. Phytochemistry, 44 (5), 869–873. doi: [https://doi.org/10.1016/s0031-9422\(96\)00587-0](https://doi.org/10.1016/s0031-9422(96)00587-0)
21. Laouar, A., Klibet, F., Bourogaa, E., Benamara, A., Boumendjel, A., Chefrou, A., Messarah, M. (2017). Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of *Juniperus phoenicea* berries against CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 10 (3), 263–269. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.03.005>
22. Fierascu, I., Ungureanu, C., Avramescu, S. M., Cimpeanu, C., Georgescu, M. I., Fierascu, R. C. et al. (2018). Genoprotective, antioxidant, antifungal and anti-inflammatory evaluation of hydroalcoholic extract of wild-growing *Juniperus communis* L. (Cupressaceae) native to Romanian southern sub-Carpathian hills. BMC Complementary and Alternative Medicine, 18 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12906-017-2066-8>
23. Mediavilla, I., Guillamón, E., Ruiz, A., Esteban, L. S. (2021). Essential Oils from Residual Foliage of Forest Tree and Shrub Species: Yield and Antioxidant Capacity. Molecules, 26 (11), 3257. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26113257>
24. Xavier, V., Finimundy, T. C., Heleno, S. A., Amaral, J. S., Calhella, R. C., Vaz, J. et al. (2021). Chemical and Bioactive Characterization of the Essential Oils Obtained from Three Mediterranean Plants. Molecules, 26 (24), 7472. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26247472>
25. Rajcevic, N., Dodos, T., Novakovic, J., Janackovic, P., Marin, P. (2016). Essential oil composition and antioxidant activity of two *Juniperus communis* L. varieties growing wild in Serbia. Matica Srpska Journal for Natural Sciences, 131, 197–205. doi: <https://doi.org/10.2298/zmspn1631197r>
26. Gonny, M., Cavaleiro, C., Salgueiro, L., Casanova, J. (2005). Analysis of *Juniperus communis* subsp. *alpina* needle, berry, wood and root oils by combination of GC, GC/MS and <sup>13</sup>C-NMR. Flavour and Fragrance Journal, 21 (1), 99–106. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.1527>
27. Falcão, S., Bacém, I., Igrejas, G., Rodrigues, P. J., Vilas-Boas, M., Amaral, J. S. (2018). Chemical composition and antimicrobial activity of hydrodistilled oil from juniper berries. Industrial Crops and Products, 124, 878–884. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.08.069>
28. Cavaleiro, C., Pinto, E., Goncalves, M. J., Salgueiro, L. (2006). Antifungal activity of *Juniperus* essential oils against dermatophyte, *Aspergillus* and *Candida* strains. Journal of Applied Microbiology, 100 (6), 1333–1338. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02862.x>
29. Chatzopoulou, P. S., Katsiotis, S. T. (2006). Head-space analysis of the volatile constituents from *Juniperus communis* L. ‘berries’ (cones) grown wild in Greece. Flavour and Fragrance Journal, 21 (3), 492–496. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.1615>
30. Shahmir, F., Ahmadi, L., Mirza, M., Korori, S. A. A. (2003). Secretory elements of needles and berries of *Juniperus communis* L. ssp. *communis* and its volatile constituents. Flavour and Fragrance Journal, 18 (5), 425–428. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.1243>
31. Rostaefar, A., Hassani, A., Sefidkon, F. (2017). Seasonal variations of essential oil content and composition in male and female plants of *Juniperus communis* L. ssp. *hemisphaerica* growing wild in Iran. Journal of Essential Oil Research, 29 (4), 357–360. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2017.1279990>
32. Adams, R. P., Beauchamp, P. S., Dev, V., Bathala, R. M. (2010). The Leaf Essential Oils of *Juniperus communis* L. Varieties in North America and the NMR and MS Data for Isoabienol. Journal of Essential Oil Research, 22 (1), 23–28. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2010.9700258>
33. Dahmane, D., Dob, T., Chelghoum, C. (2016). Essential oil composition and enantiomeric distribution of some monoterpenoid components of *Juniperus communis* L. from Algeria. Journal of Essential Oil Research, 28 (4), 348–356. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2015.1133458>
34. Mastelic, J., Milos, M., Kustrak, D., Radonic, A. (2000). Essential oil and glycosidically bound volatile com-

- pounds from the needles of common juniper (*Juniperus communis* L.). *Croatia Chemical Acta*, 73 (2), 585–593. Available at: <https://hrcak.srce.hr/132073>
35. Butkiene, R., Budiene, J., Judzentiene, A. (2015). Variation of secondary metabolites (essential oils) in various plant organs of *Juniperus communis* L. wild growing in Lithuania. *Baltic Forestry*, 21 (1), 59–64.
36. Radoukova, T., Zheljzkov, V. D., Semerdjieva, I., Dincheva, I., Stoyanova, A., Kačaniová, M. et al. (2018). Differences in essential oil yield, composition, and bioactivity of three juniper species from Eastern Europe. *Industrial Crops and Products*, 124, 643–652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.08.012>
37. Marongiu, B., Porcedda, S., Piras, A., Sanna, G., Murreddu, M., Loddo, R. (2005). Extraction of *Juniperus communis* L. ssp. *nana* Willd. essential oil by supercritical carbon dioxide. *Flavour and Fragrance Journal*, 21 (1), 148–154. doi: <https://doi.org/10.1002/ffj.1549>
38. Raal, A., Kanut, M., Orav, A. (2010). Annual variation of yield and composition of the essential oil of common juniper (*Juniperus communis* L.) branches from Estonia. *Baltic Forestry*, 16, 50–56.
39. Koshovyi, O., Raal, A., Kovaleva, A., Myha, M., Ilina, T., Borodina, N., Komissarenko, A. (2020). The phytochemical and chemotaxonomic study of *Salvia* spp. growing in Ukraine. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*, 8 (3), 29–36. doi: <https://doi.org/10.7324/JABB.2020.80306>
40. Shinkovenko, I. L., Kashpur, N. V., Ilyina, T. V., Kovalyova, A. M., Goryacha, O. V., Koshovyi, O. M. et al. (2018). The immunomodulatory activity of the extracts and complexes of biologically active compounds of *Galium verum* L. herb. *Ceska a Slovenska Farmacie*, 67 (1), 25–29.
41. Orav, A., Sepp, J., Kailas, T., Müürisepp, M., Arak, E., Raal, A. (2010). Composition of essential oil of aerial parts of *Chamomilla suaveolens* from Estonia. *Natural Product Communications*, 5, 133–136. doi: <http://doi.org/10.1177/1934578X1000500131>
42. Raal, A., Kaur, H., Orav, A., Arak, E., Kailas, T., Müürisepp, M. (2011). Content and composition of essential oils in some Asteraceae species. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, 60 (1), 55–63. doi: <https://doi.org/10.3176/proc.2011.1.06>
43. Orav, A., Raal, A., Arak, E. (2008). Essential oil composition of *Pimpinella anisum* L. fruits from various European countries. *Natural Product Research*, 22 (3), 227–232. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410701424667>
44. Raal, A., Arak, E., Orav, A., Kailas, T., Müürisepp, M. (2008). Variation in the Composition of the Essential Oil of Commercial *Valeriana officinalis* L. Roots from Different Countries. *Journal of Essential Oil Research*, 20 (6), 524–529. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2008.9700079>
45. Orav, A., Arak, E., Raal, A. (2006). Phytochemical analysis of the essential oil of *Achillea millefolium* L. from various European Countries. *Natural Product Research*, 20 (12), 1082–1088. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410500510849>
46. Raal, A., Orav, A., Arak, E. (2007). Composition of the essential oil of *Salvia officinalis* L. from various European countries. *Natural Product Research*, 21 (5), 406–411. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410500528478>
47. Paaver, U., Orav, A., Arak, E., Mäeorg, U., Raal, A. (2008). Phytochemical analysis of the essential oil of *Thymus serpyllum* L. growing wild in Estonia. *Natural Product Research*, 22 (2), 108–115. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410601035118>
48. Raal, A., Arak, E., Orav, A., Kailas, T., Müürisepp, M. (2008). Composition of the Essential Oil of *Levisticum officinale* W.D.J. Koch from Some European Countries. *Journal of Essential Oil Research*, 20 (4), 318–322. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2008.9700022>
49. Orav, A., Raal, A., Arak, E. (2010). Content and composition of the essential oil of *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert from some European countries. *Natural Product Research*, 24 (1), 48–55. doi: <https://doi.org/10.1080/14786410802560690>
50. Shanaida, M., Hudz, N., Korzeniowska, K., Wiczorek, P. (2018). Antioxidant activity of essential oils obtained from aerial part of some Lamiaceae species. *International Journal of Green Pharmacy*, 12 (3), 200–204. doi: <https://doi.org/10.22377/ijgp.v12i03.1952>
51. Raal, A., Orav, A., Nesterovitsch, J., Maidla, K. (2016). Analysis of Carotenoids, Flavonoids and Essential Oil of *Calendula officinalis* Cultivars Growing in Estonia. *Natural Product Communications*, 11 (8), 1157–1160. doi: <http://doi.org/10.1177/1934578X1601100831>
52. Raal, A., Jaama, M., Utt, M., Püssa, T., Žvikas, V., Jakštas, V. et al. (2022). The Phytochemical Profile and Anticancer Activity of *Anthemis tinctoria* and *Angelica sylvestris* Used in Estonian Ethnomedicine. *Plants*, 11 (7), 994. doi: <https://doi.org/10.3390/plants11070994>
53. Shanaida, M., Hudz, N., Białoń, M., Kryvtsova, M., Svydenko, L., Filipiska, A. et al. (2021). Chromatographic profiles and antimicrobial activity of the essential oils obtained from some species and cultivars of the Menthae tribe (Lamiaceae). *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28 (11), 6145–6152. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.06.068>
54. Dubel, N., Grytskyk, A., Grytskyk, L., Koshovyi, O., Kovaleva, A. (2022). Research in components of essential oils from flowers and leaves of the genus *Alchemilla* L. species. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 34–39. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259059>
55. Bajac, J., Nikolovski, B., Lončarević, I., Petrović, J., Bajac, B., Đurović, S., Petrović, L. (2022). Microencapsulation of juniper berry essential oil (*Juniperus communis* L.) by spray drying: microcapsule characterization and release kinetics of the oil. *Food Hydrocolloids*, 125, 107430. doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107430>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.268933

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ВИВІЛЬНЕННЯ *IN VITRO* КЕТОПРОФЕНУ З ГЕЛІВ НА ОСНОВІ КАРБОМЕРІВ (с. 4–20)

О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. О. Зінченко, О. М. Ляпунов, М. О. Ляпунов, Ю. М. Столпер

**Мета.** Визначити деякі фактори, що впливають на вивільнення кетопрофену з гелів на основі карбомерів в досліді *in vitro*.  
**Матеріали та методи.** Методами ротаційної віскозиметрії та спінових зондів досліджували гелі на основі карбомерів, що містили кетопрофен, і ньютонівську рідину без карбомеру, що є дисперсійним середовищем гелю. За реограмами визначали тип течії та реопараметри, а за спектрами ЕПР – часи кореляції обертальної дифузії двох спінових зондів, в молекулах яких є карбоксильна група або аміногрупа. Випробування з вивільнення *in vitro* проводили з використанням вертикальних дифузійних камер за валідованою методикою. Вміст кетопрофену в гелях, рідині та діалізаті визначали методом рідинної хроматографії, а етанолу – методом газової хроматографії за валідованими методиками. Досліджували гелі з різними марками карбомерів, нейтралізованих тропаламіном або тропетамолом, різним вмістом кетопрофену і етанолу та рН від 6,0 до 7,0.

**Результати.** Золь → гель перехід при нейтралізації карбомеру не вплинув на форму і параметри спектру ЕПР спінового зонда, що містить в молекулі карбоксильну групу (як карбомер і кетопрофен), на відміну від зонда з аміногрупою. Якщо розчинена в гелях речовина не взаємодіє з карбомером, то її молекули/іони швидко обертаються в рідкому середовищі. Це сприяє вивільненню цієї речовини з гелів на основі карбомерів. За параметрами вивільнення в досліді *in vitro* кетопрофену з препарату Нобі Гель® гелі 2.5 % та з ньютонівської рідини ці об'єкти є еквівалентними за критеріями прийнятності USP. Гелі на основі карбомерів, що суттєво різняться за реопараметрами, також виявилися еквівалентними щодо параметрів вивільнення кетопрофену. На вивільнення кетопрофену в досліді *in vitro* впливають його концентрація та вміст етанолу в гелі. Зміна рН від 6.0 до 7.0 практично не впливає на параметри вивільнення кетопрофену з гелів.

**Висновки.** Утворення гелю на основі карбомеру не впливає на швидкість обертальної дифузії зонда, що не взаємодіє з карбомером. Параметри вивільнення кетопрофену з гелю та ньютонівської рідини в досліді *in vitro* мало відрізняються, і на них мало впливає різниця в уявній в'язкості гелів. Вивільнення кетопрофену залежить від його концентрації і вмісту етанолу

**Ключові слова:** карбомер, гель, рідина, кетопрофен, етанол, в'язкість, час кореляції обертальної дифузії, випробування вивільнення *in vitro* (IVRT)

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270306

## ПІДГОТОВКА ТА ОЦІНКА МІКРОІНКАПСУЛЬОВАНОЇ ЛІПІДНОЇ МАТРИЦІ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРЕПАРАТУ АЗИЛСАРТАНУ КАМЕДОКСОМІЛУ (с. 21–28)

Firas Aziz Rahi, Muath Sheet Mohammed Ameen, Krar Kadhim Mohammed Jawad

**Метою роботи** є консолідація азилсартан-камедоксомілу (AZM) у мікрочастинки ліпідної матриці з контрольованим вивільненням для підвищення його проникності, оскільки AZM належить до IV групи біофармацевтичної класифікації (BCS), яка характеризується поганою проникністю, а також необхідно захистити AZM від світла та вологості та досягти профілю пролонгованого вивільнення.

**Матеріали та методи.** Для оцінки препарату було створено та перевірено обернено-фазовий ВЕРХ метод. Композиції мікрочастинок AZM були винайдені з використанням техніки дисперсії в розплаві та воскоподібних матеріалів, таких як карнубський віск, бджолиний віск, стеаринова кислота у співвідношенні воскоподібна речовина:лікарський засіб від 0,25:1 до 1:1, а як стабілізатор використані Твін 80 і Poloxamer 407 у співвідношенні стабілізатор:препарат від 0,5:1 до 1:1. Композиції азилсартану оцінювали за вмістом азилсартану-медоксомілу, навантаженням, ефективністю захоплення, зета-потенціалом, розміром частинок, морфологією за допомогою скануючої електронної мікроскопії (SEM) та профілю вивільнення *in vitro*.

**Результати.** Результати зета-потенціалу для складів мікрочастинок із використанням бджолиного воску та карнуба коливаються від -21,1 мВ до -26,6 мВ і від -20,6 мВ до -26,7 мВ, відповідно. Ця різниця вказує на те, що мікрочастинки азилсартану, що містять стеаринову кислоту, краще стабілізуються маючи зета-потенціал 25,3–29,7 мВ. Крім того, вивільнення з композицій мікрочастинок азилсартану, що містять стеаринову кислоту, перевищувало 80 % через 8 годин і зберігалось протягом 24 годин, у той час як вивільнення з бджолиного воску не перевищувало 65 % через той самий період і менше 60 % у випадку з композиціями карнуби.

**Висновки.** Композиція (AZSP4) продемонструвала найвищий зета-потенціал і вивільнила понад 80 % AZM протягом 8 годин, та зберігала вивільнення протягом доби. Композиція мікрочастинок AZSP4, що містить поллоксамер 407 у співвідношенні лікарський засіб:стеаринова кислота: поллоксамер 0,8:0,8:1, довела здатність мікрокапсуляції стеаринової кислоти, використовуючи поллоксамер як стабілізатор у певному співвідношенні, який може продовжити вивільнення AZM.

**Ключові слова:** азилсартану камедоксоміл, контрольоване вивільнення, мікрочастинки, антигіпертензивний препарат, метод ВЕРХ



DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270311

**РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МЕТОПРОЛОЛУ В ТАБЛЕТКАХ З ВИКОРИСТАННЯМ БРОМФЕНОЛОВОГО СИНЬОГО (с. 29–35)****М. М. Горин, Л. С. Кризьків, Т. В. Кучер, О. Б. Поляк, Н. О. Зарівна, Г. Я. Загричук, Д. Б. Коробко, К. Є. Пелешок, Л. С. Логойда**

*Метою роботи* була розробка простої, економічно доступної та екологічної спектрофотометричної методики визначення метопрололу тартрату в таблетках на основі реакції з бромфеноловим синім (БФС).

*Матеріали та методи.* Для вимірювання використовувався двопробневий УФ-видимий спектрофотометр Shimadzu зі спектральною смугою пропускання 1 нм з точністю до довжини хвилі  $\pm 0,5$  нм, модель –UV 1800 (Японія), програмне забезпечення UV-Probe 2.62 та пару кварцевих кювет з товщиною 1 см. Фармакопейний стандартний зразок метопрололу тартрату та БФС надано Sigma-Aldrich ( $\geq 98\%$ , ВЕРХ). Використовували лікарські форми метопрололу тартрату: таблетки Метопрололу 50 мг і 100 мг.

*Результати та обговорення.* Розроблено методику спектрофотометричного визначення кількісного вмісту метопрололу тартрату за реакцією з БФС у розчині метанолу. Методами безперервних змін та насичення отримано стехіометричні співвідношення реакційноздатних компонентів 1:1. Розроблена методика кількісного визначення метопрололу тартрату була валідована. Рівняння лінійної регресії -  $y = 0.0373x + 0.0038$ , отриманий коефіцієнт кореляції становив  $R^2=0.9984$ . Була встановлена лінійна залежність між абсорбцією за  $\lambda_{max}$  та концентрацією метопрололу тартрату в діапазоні 9.56-15.02 мкг/мл. Розраховані значення МВ та МКВ становили 0.81 мкг/мл і 2.67 мкг/мл відповідно.

*Висновки.* Розроблено просту, економічно доступну та екологічну спектрофотометричну методику кількісного визначення метопрололу тартрату в таблетках на основі реакції з БФС. Розроблена методика кількісного визначення метопрололу тартрату валідована відповідно до вимог ДФУ. Підсумовуючи, розроблена методика має низький негативний вплив на навколишнє середовище та може бути застосована для цілей рутинного фармацевтичного аналізу. Ми можемо запропонувати нашу роботу із викладеними детальними та успішними рішеннями для зазначеної мети в лабораторіях з контролю якості для рутинного аналізу з використанням менш складного обладнання

**Ключові слова:** бромфеноловий синій, метопролол, спектрофотометрія, валідація, фармацевтичний аналіз

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.268987

**СТВОРЕННЯ БІОЦЕЛЮЛОЗНОЇ МАСКИ, ЩО МІСТИТЬ КОМБІНАЦІЮ ЕСЕНСІЇ *Aloe vera* (L.) Burm.f З ВІТАМІНОМ Е ЯК ЗАСОБА ПРОТИ СТАРІННЯ (с. 36–42)****Raissa Fitri, Hariyadi Dharmawan Syahputra, Nasri Nasri, Vera Estefania Kaban, Zulmai Rani**

Більшість процесів старіння прискорюється через збільшення кількості ендогенного стресу від надмірного навантаження на вулиці чи в приміщенні. Есенція Алое вера була розроблена у формі біоцелюлозної маски. Це одне з рішень для розміщення есенції в полімерні речовини, отримані в процесі ферментації за допомогою *Acetobacter xylinum*.

*Метою цього дослідження* є посилення ефекту проти старіння при використанні есенції Алое вера (L) у поєднанні з вітаміном Е у формі біоцелюлозної маски, яка збільшує час контакту зі шкірою. Окрім того, використання такої маски дозволяє позбавитись основної проблеми бавовняної маски, пов'язану з вирубкою лісів, а отже ця форма застосування має ще й екологічні переваги.

*Матеріали та методи:* Дванадцять добровольців віком від 25 до 45 років використовували масці з біоцелюлози, що містить есенцію алое вера в поєднанні з вітаміном Е протягом щонайменше 4 тижнів для досягнення збалансованого стану шкіри, включаючи зморшки, плями, пори на обличчі та зволоження. Алое вера та вітаміни Е входили в склади F0, F1, F2, F3 в наступних співвідношеннях [0%, 0%]; [0%, 1%]; [5%, 0%] і [5%, 1%].

*Результати:* Результати показали, що маски з біоцелюлози, що містять 5% алое віра з 1% есенції вітаміну Е у F3, мають більш виразний ефект проти старіння, у порівнянні з іншими масками з біоцелюлози.

*Висновок:* Біоцелюлозна маска завдяки процесу ферментації може покращити стан шкіри, формула в поєднанні з добре відомою дією алое віра як відлущувального агента та антиоксидантного вітаміну Е може не лише забезпечити омолодження шкіри, але й забезпечити антивікову дію.

**Ключове слово:** *Aloe vera* (L.) Burm. F., активність проти старіння, біоцелюлозна маска, вітамін Е

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.270312

**АНТИНОЦИЦЕПТИВНІ ЕФЕКТИ ЛЕКТИНУ НАСІННЯ *TRECVLIA AFRICANA DECNE* (АФРИКАНСЬКОГО ХЛІБНОГО ДЕРЕВА) У ЩУРІВ ПОРОДИ WISTAR (с. 43–50)****Joseph Obabiorunkosi Awe, Olukemi Adetutu Osukoya, Olusola Bolaji Adewale, Tajudeen Olabisi Obafemi, Olakunle Bamikole Afolabi, Adenike Kuku**

*Мета:* використання синтетичних сполук для лікування багатьох захворювань має суворо контролюватися через їх потенційну небезпеку для здоров'я. Отже, існує потреба шукати натуральні продукти, які б слугували безпечною альтернативою

синтетичним продуктам. Це дослідження вивчало антиноцицептивні ефекти та протизапальну активність лектину насіння *Treculia africana*.

**Матеріали та методи.** Лектини були очищені з насіння *Treculia africana* за допомогою іонообмінної та ексклюзивної хроматографії. Антиноцицептивну активність лектину оцінювали на щурах породи Вістар за допомогою тестів зивання живота та облизування лап, індукованих оцтовою кислотою та формаліном відповідно. Протизапальну активність оцінювали за допомогою індукованого карагеніном набряку лапи.

**Результати.** Лектини насіння *Treculia africana* у дозі 10 мг/кг (перорально) викликали седативний ефект, уповільнювали ходіння, знижували реакцію на дотик, аналгезію та зменшували дефекацію у експериментальних тварин. Застосування лектину насіння *Treculia africana* (1 мг/кг і 10 мг/кг) експериментальним тваринам значно зменшувало ( $P < 0,05$ ) спричинене оцтовою кислотою зивання м'язів залежно від дози з 23,88 % і 36,80 % інгібування відповідно. Як рання, так і пізня фази індукованої формаліном ноцицепції значно пригнічувалися ( $P < 0,001$ ) лектином у всіх дозах (0,1, 1,0 та 10,0 мг/кг), порівняно зі стандартним препаратом, диклофенаком натрію. При дозі лектину 10 мг/кг відбувалося зниження як на ранній, так і на пізній фазах індукованого формаліном облизування лап на 69,12 % і 65,55 % відповідно. Лектин *Treculia africana* також значно зменшив ( $P < 0,05$ ) запалення, спричинене підплантарною ін'єкцією карагеніну, що було виміряно за зменшенням набряку лапи.

**Висновки.** Дослідження показало, що лектин *Treculia africana* має антиноцицептивні та протизапальні властивості та потенційно може бути використаний у терапії для полегшення болю та запалення.

**Ключові слова:** гемаглютинін, аглютинін, аналгетична активність, безпечний лектин, запалення, Moraceae

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271034

## ВИЗНАЧЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТАБЛЕТОК «ГЛІФАСОНОРМ» І КАПСУЛ «ГЛІФАСОЛІН» НА МОДЕЛІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ У ЩУРІВ (с. 51–57)

В. А. Рибак, О. В. Гончаров, В. В. Король

Ризик розвитку будь-яких ускладнень при цукровому діабеті значно знижується шляхом контролю та відповідної корекції рівня глюкози в крові та артеріального тиску, а також дотримання правил здорового способу життя. Раннє виявлення та лікування цукрового діабету 2-го типу сприяє попередженню прогресування захворювання та розвитку ускладнень.

**Мета.** Вивчення гіпоглікемічної активності таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін» на моделі стрептозотоцинового діабету у щурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведені на щурах лінії Вістар, яким внутрішньочеревно вводили нікотинамід, в дозі 230 мг/кг маси тіла за 15 хвилин до внутрішньовенної ін'єкції стрептозотину в дозі 65 мг/кг. Досліджували динаміку маси тіла щурів, показники вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну під впливом тривалого введення метформіну, таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін».

**Результати та їх обговорення.** Проведені дослідження на експериментальній моделі стрептозотоцинового діабету встановили, що під дією таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін» вірогідно знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну, що знижувався разом з рівнем глюкози в крові тварин у порівнянні з діабетичним контролем. Через 14 днів дослідження капсули «Гліфасолін» проявили більш виражену гіпоглікемічну активність (на 4,4 % і на 8,0 % більше), ніж таблетки «Гліфасонорм» і препарат порівняння метформін. Під дією капсул «Гліфасолін» на 12 добу дослідження встановлено виразне зниження глікозильованого гемоглобіну в крові тварин (на 3,1 % і на 5,6 % більше), ніж у таблеток «Гліфасонорм» і метформіну.

**Висновки.** На експериментальній моделі стрептозотоцинового діабету у щурів капсули «Гліфасолін» проявили більш виразний гіпоглікемічний ефект, що проявлявся зниженням вмісту глікозильованого гемоглобіну в крові і переважали дію препарату порівняння метформіну та таблеток «Гліфасонорм».

Капсули «Гліфасолін» і таблетки «Гліфасонорм» на основі біофлавоноїдного комплексу з kwasолі є перспективними у терапії ЦД 2-го типу на тлі ожиріння і зниженні ризику розвитку мікро- і макроангіопатій

**Ключові слова:** стрептозотоциновий діабет, гіпоглікемічна активність, глікозильований гемоглобін, метформін, таблетки «Гліфасонорм», капсули «Гліфасолін»

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271046

## ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ І ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ (с. 58–65)

А. А. Котвіцька, О. А. Рубан, А. В. Волкова, І. В. Ковалевська, Н. М. Кононенко, В. В. Чикиткіна

**Мета.** Метою роботи стало встановлення доцільності розробки, визначення оптимального складу і технології та підтвердження фармакологічної ефективності комбінованих таблеток та для лікування цукрового діабету II типу.

**Матеріали і методи.** Аналітичне дослідження фармацевтичного ринку лікарських засобів, що застосовуються для лікування цукрового діабету II типу, проводилося за допомогою контент-аналізу офіційних джерел інформації. Об'єктами дослідження

були лікарські засоби, які застосовуються в терапії цукрового діабету II типу. При встановленні параметрів якості маси для таблетування та таблеток на їх основі був використаний комплекс фізико-хімічних та технологічних методів досліджень.

**Результати.** За результатами попередніх досліджень було встановлено схожість у підходах фармакотерапії цукрового діабету II типу у країнах Південно-східної Азії, Західно-Тихоокеанського регіону та України, що стало підґрунтям для проведення дослідження ринку ЛЗ цукрознижувальної дії, а саме на основі воглібозу, з метою подальшого включення таких ЛЗ в асортимент українських виробників. За результатами фізико-хімічних і технологічних досліджень було встановлено склад і раціональну технологію одержання таблеток. Також фармакологічними дослідженнями було встановлено, що таблетки з воглібозом та твердою дисперсією кверцетину суттєво попереджує розвиток порушень глікозного обміну, викликаних високоцукровою дієтою, а за виразністю гіпохолестеринемічної дії таблетки та їх складові компоненти достовірно переважають препарат порівняння – метформін.

**Висновки.** За результатами досліджень встановлена доцільність та актуальність розробки комбінованих таблеток з воглібозом та твердою дисперсією кверцетину. За дослідженими фізико-хімічними та технологічними показниками розроблено склад і раціональну технологію комбінованих таблеток та доказана їх специфічна фармакологічна активність

**Ключові слова:** терапія цукрового діабету II типу, похідні інгібіторів альфа-глюкозидази, воглібоз, кверцетин, тверда дисперсія, технологія

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.271048

### ХІМІЧНИЙ СКЛАД ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ГІЛОК ЯЛІВЦЮ ЗВИЧАЙНОГО (UNIPERUS TSOMMUNIS L.) ВИРОЩЕНОГО В ЕСТОНІЇ (с. 66–73)

Ain Raal, Rostislav Komarov, Anne Orav, Karmen Kapp, A. P. Грицик, О. М. Кошовий

Для лікування захворювань сечовидільної системи та нирок широко використовують плоди ялівцю звичайного (*Juniperus communis* L.). Ця сировина включена до Європейської фармакопеї (Ph.Eur.) і є одним із найпопулярніших видів офіційної лікарської рослинної сировини з сечогінною та уроантисептичною активністю. Проте основну біомасу куців становлять зелені гілки, які також містять значну кількість ефірної олії, яку можна використовувати у фармацевтичній практиці. Гілки стають відходами під час зрізання куца. Тому доцільно дослідити хімічний склад ефірної олії, виділеної з гілок ялівцю звичайного з різних регіонів Естонії, щоб довести можливість використання цієї ефірної олії та гілок у фармацевтичній практиці.

**Мета.** Тому метою дослідження було визначити хімічний склад ефірної олії з гілок ялівцю звичайного (*J. communis* L.) з Естонії.

**Матеріали та методи.** Гілки куців ялівцю були зібрані в літні місяці з 27 різних місць в Естонії. Ефірну олію було виділено зі свіжих гілок ялівцю за допомогою модифікованого методу дистиляції, описаного в монографії *Juniperi pseudo-fructus* в Європейській фармакопеї. ГХ/МС-аналіз проводили за допомогою Agilent 5975 Series MSD, Agilent7890A GC (Agilent Technologies, Inc.) з двома детекторами (MS та FID) на капілярній колонії з плавленого кремнезему (30 м×0,25 мм) зі зв'язаною нерухомою фазою: полі(5%-дифеніл-95%-диметил)силоксан (DB-5). Газом-носієм був гелій із співвідношенням 1:30 і швидкістю потоку 1,3 мл/хв. Температурна програма була від 50–240°C зі швидкістю 2°C/хв, температура інжектора – 300°C. Детектор МС працював у режимі EI 70 eV і зі швидкістю сканування 2 сканування/с з діапазоном мас збору 20–400 од.

**Результати досліджень.** Середня кількість ефірної олії ялівцю в гілках, екстрагованих під час дистиляції з використанням методу Ph.Eur. становила 0,23±0,04 мл. 103 речовини були ідентифіковані у 27 різних зразках гілок ялівцю та кількісно визначені методом ГХ/МС. Домінуючими компонентами ефірної олії ялівцю звичайного естонського є  $\alpha$ -пінен (37,5–69,3%), пінен, сабінен,  $\beta$ -мірцен і  $\beta$ -фелландрен. Ефірні олії ялівцю з естонської сировини порівнювали з сербськими, іранськими, португальськими, французькими та грецькими зразками. Встановлено, що ялівець звичайний, що росте в Естонії, належить до хемотипу  $\alpha$ -пінену.

**Висновки.** Ялівець звичайний, що росте в Естонії, відноситься до хемотипу  $\alpha$ -пінен. У 27 різних зразках гілок ялівцю ідентифіковано 103 речовини та встановлено їх вміст. Домінуючими компонентами ефірної олії ялівцю звичайного естонського є  $\alpha$ -пінен (37,5–69,3%), тому його можна використовувати як джерело  $\alpha$ -пінену для фармацевтичної промисловості.

Оскільки ефірні олії гілок ялівцю звичайного не відповідали всім вимогам Європейської фармакопеї до олії ягід ялівцю, тому на ефірну олію з гілок необхідно розробити окрему нормативну документацію.

**Ключові слова:** ялівець, гілки, ефірна олія, ГХ/МС аналіз, Естонія