

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286315

STUDY OF FACTORS AFFECTING SOME PROPERTIES OF HYDROPHILIC SUPPOSITORY BASES

p. 4–18

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

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>

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

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

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

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

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>

The aim. To study the effect of the composition of hydrophilic suppository bases on the physicochemical and osmotic properties of suppositories made from them.

Materials and methods. The bases were studied with varying compositions of excipients. The microstructure of the bases was evaluated, and the disintegration time and resistance to rupture of suppositories made from them were determined. The kinetics of water absorption and solvent release were studied by dialysis. The content of propylene glycol (PG) and macrogol 400 (M400) in the receptor medium was determined by gas chromatography. The melted bases were studied by rotational viscometry. The electron paramagnetic resonance spectra of spin probes in hydrophilic solvents and bases were obtained; the type of spectrum, isotropic constant (A_N), rotational correlation times (τ), and anisotropy parameter (ϵ) were determined.

Results. The disintegration times and resistance to rupture of suppositories were determined depending on such factors as the content and grade of poloxamers, the ratio between high

molecular weight macrogols and the mixed solvent PG-M400 (60:40 % m/m), the ratio of nonionic surfactant and cetostearyl alcohol (CSA) and their total content, water and hard fat content. The introduction of solid fat and a mixture of surfactants and CSA provides the uniform structure of the bases. The mass ratio between surfactants and CSA and their total content are important factors that provide acceptable resistance to rupture and disintegration times for suppositories and reduce water absorption and solvent release. As the temperature decreases from 45 °C to 20 °C, the bases transform from Newtonian liquids to solids. At that time, the microviscosity of the environment of the spin probes increased by about 5 times, but the parameters of their rotational diffusion in solid bases and the mixed solvent PG-M400 are comparable. This indicates the dissolved state of the spin probes in the bases and the absence of the formation of mixed associates from molecules of surfactant and CSA.

Conclusions. By varying the composition of excipients, the properties of hydrophilic suppository bases can be controlled, significantly reducing their osmotic properties. The active substances in these bases may be in a dissolved state due to the high content of non-aqueous solvents

Keywords: suppository, base, solvent, excipient, resistance to rupture, disintegration time, release, water absorption

References

1. Buckingham, R. (Ed.) (2020). Martindale: The Complete Drug Reference. London: Pharmaceutical Press, 4912.
2. Ul Haq, M. M., Ur Razzak, M. M., Uddin, M. A., Ahmed, N., Shahidulla, S. M. (2021). Rectal Drug Delivery System: An Overview. *Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics*, 10 (5), 219.
3. Hua, S. (2019). Physiological and Pharmaceutical Considerations for Rectal Drug Formulations. *Frontiers in Pharmacology*, 10. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01196>
4. Melnyk, G., Yarnykh, T., Herasymova, I. (2020). Analytical Review of the Modern Range of Suppository Bases. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11 (4), 503–508. doi: <https://doi.org/10.31838/srp.2020.4.76>
5. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Ed.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharm. Press, 1296.
6. Szulc-Musiol, B., Bulas, L., Dolinska, B. (2019). Effect of Selected Surfactants on Kinetics of Meloxicam Release from Rectal Suppositories. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81 (6), 1115–1121. doi: <https://doi.org/10.36468/pharmaceutical-sciences.610>
7. Ilomuanya, M. O., Ifudu, Ndu. D., Odulaja, J., Igwilo, C. (2012). Assessment of the effect of base type and surfactant on the release properties and kinetics of paracetamol suppositories. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 4 (6), 3280–3286.
8. Kasperek, R., Galczynski, K., Nalesniak, M., Iwaniak, K., Poleszak, E. (2014). Influence of the dissolution medium on the release of dehydroepiandrosterone from lipophilic suppositories. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 27 (1), 46–50. doi: <https://doi.org/10.2478/cipms-2014-0012>

9. The European Pharmacopoeia (2022). EDQM. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-0>
10. Hanning, S. M., Matiz, S., Krasser, K., Orlu, M., Dodoo, C., Gaisford, S., Tuleu, C. (2020). Characterisation of rectal amoxicillin (RAMOX) for the treatment of pneumonia in children. *Drug Delivery and Translational Research*, 11 (3), 944–955. doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00804-6>
11. Akhtar, M., Akhtar, N., Ahmad, M., Arif, A. S., Shah, P. A. (2000). Drug release from PEG suppository bases and from their combination with polymers. *Journal of Faculty of Pharmacy of Istanbul University*, 33, 7–16.
12. Zawar, L. R., Bhandari, G. S. (2012). Formulation and Evaluation of Sustained Release Ondansetron Poloxamer Based Solid Suppositories. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (7), 186–190. doi: <https://doi.org/10.7324/japs.2012.2729>
13. Havaladar, V. D., Yadav, A. V., Dias, R. J., Mali, K. K., Survase, A. B., Ghorpade, V. S., Salunkhe, N. H. (2017). Screening of Suppository bases for Rectal delivery of Carbamazepine. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10 (8), 2697–2703. doi: <https://doi.org/10.5958/0974-360x.2017.00479.6>
14. Ali, M. M., Mashrai A., Al-dholimi, N. (2018). Sustained Release Suppositories of Metoclopramide HCl: Formulation and In vitro Evaluation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 10 (1), 169–175.
15. Mori, K., Hori, S., Kawata, T., Kogure, S., Matsumoto, K., Hasegawa, T., Akimoto, M. (2017). The in Vitro Release of Indomethacin from Suppositories: Effects of Bases and Comparison of Different Dissolution Methods. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 65 (7), 674–677. doi: <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00794>
16. El Majri, M. A., El Baseir, M. M. (2016). Formulation and evaluation of ibuprofen suppositories. *International Research Journal of Pharmacy*, 7 (6), 87–90. doi: <https://doi.org/10.7897/2230-8407.07670>
17. Bialik, M., Kuras, M., Sobczak, M., Oledzka, E. (2021). Achievements in Thermosensitive Gelling Systems for Rectal Administration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (11), 5500. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115500>
18. Ban, E., Kim, C.-K. (2013). Design and evaluation of ondansetron liquid suppository for the treatment of emesis. *Archives of Pharmacal Research*, 36 (5), 586–592. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0049-y>
19. Bodratti, A., Alexandridis, P. (2018). Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 9 (1), 11. doi: <https://doi.org/10.3390/jfb9010011>
20. Liapunov, N. A., Bezuglaia, E. P., Fadeikina, A. G., Lysokobylka, A. A., Stolper, Iu. M. (1999). Sozdanie miagkikh lekarstvennykh sredstv na razlichnykh osnovakh. Soobshchenie 1. Issledovanie reologicheskikh svoystv mazei na vodorastvorimykh osnovakh. *Farmakom*, 6, 10–16.
21. Bezugla, O. P., Liapunov, M. O., Zinchenko, I. O., Lisokobilka, O. A., Liapunova, A. M. (2022). Modeling of processes of solvent diffusion from ointment bases using in vitro experiments. *Functional materials*, 29 (4), 553–558. doi: <https://doi.org/10.15407/fm29.04.553>
22. Liapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, O., Lysokobylka, O., Stolper, Y. (2022). Effect of the composition of emulsifiers and the dispersion medium on the properties of bases for semi-solid preparations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 29–45. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266001>
23. Bezuglaya, E., Krasnopyorova, A., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, N., Sytnik, O. (2023). Influence of physicochemical properties and structure of mixed solvents propylene glycol – macrogol 400 on their in vitro release. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (41), 4–13. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274468>
24. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Druhe vydannia. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeyni tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
25. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Pershe vydannia. Dopovnennia 1 (2004). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeyni tsentr», 520.
26. 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
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Bezuglaya, E., Liapunov, N., Bovtenko, V., Zinchenko, I., Stolper, Y. (2021). Study of pressurised metered dose inhalers for the purpose of standardization of quality attributes characterizing uniformity of dosing. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (32), 11–23. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238294>
31. Kuznetsov, A. N. (1976). Metod spinovogo zonda (Osnovy i primeneniye). Moscow: Nauka, 210.
32. Likhtenshtein, G. I. (1974). Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii. Moscow: Nauka, 256.
-

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286306

EXPERIMENTAL RESEARCH ON THE DEVELOPMENT OF COMPOSITION OF COMPLEX ACTION OINTMENT BASED ON PHYTOCOMPLEX

p. 19–27

Ksenia Matsiuk, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: matsiukksenija@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6337-4796>

Tetiana Kovalova, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5984-6196>

Yuliia Maslii, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8968-0262>

Nataliia Herbina, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9826-7552>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6887-3591>

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

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

Oksana Tkachuk, PhD, Senior Lecturer, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Rivne Medical Academy, Karnauchova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1907-3408>

The aim of the work is to develop the composition of a complex action ointment based on active pharmaceutical ingredients of natural origin for the treatment of cheilitis of various etiologies.

Materials and methods. The development of the ointment base by selecting active pharmaceutical ingredients and auxiliary substances determined by organoleptic, physicochemical, rheological and microbiological research methods.

Results. Studies of the antimicrobial activity of experimental samples have established that the optimal ointment base is a water/oil emulsion, which provides better API release rates than absorption bases.

According to the results of structural and mechanical studies, the introduction of the API complex reduces the structural viscosity of the ointment base. Furthermore, the ability of the ointment to thin out with an increase in the gradient of the shear rate is shown, which will contribute to the uniform distribution of the API during the technological process and the easy application of the ointment to the skin.

The study of textural properties of the experimental ointment samples (cohesion, adhesion, and elasticity) also confirmed the satisfactory spreadability of the sample. The optimal container for its consistent properties was chosen according to the results of the ointment's structural, mechanical and textural properties. A test of the effectiveness of antimicrobial preservatives was conducted, resulting in the minimum effective concentration of sodium benzoate in the amount of 1 % was substantiated. Furthermore, based on the results of a complex of studies, the com-

position of the emulsion ointment was developed, which includes vaseline (liquid paraffin) 20 %, emulsifiers glycerol monostearate 5.5 %, polysorbate-80 3.5 %, viscosity regulator of the aqueous phase hydroxyethyl cellulose 3 %, phytocomplex API "Phytol" (concentrated aqueous extract of burdock root:oak bark:pot marigold flower in the ratio 5:1:1.5, respectively) and essential oils of tea tree 1 % and geranium 1.5 %, purified water.

Conclusions. Based on organoleptic, physicochemical, rheological and microbiological studies, the composition of the ointment of complex action was developed based on active pharmaceutical ingredients of natural origin for the treatment of cheilitis of various etiologies

Keywords: ointment base, emulsion ointment, composition, multicomponent phytoextract, tea tree essential oil, geranium essential oil

References

1. Rabinovich, I. M., Rabinovich, O. F., Abramova, E. S., Denisova, M. A. (2016). Clinical and pathogenetic aspects of various forms of cheilitis. *Stomatologiya*, 95 (1), 67–72. doi: <https://doi.org/10.17116/stomat201695167-72>
2. Romeo, U., Rocchetti, F., Montori, A. (2019). Criticisms and Controversies in the Diagnosis of Cheilitis. The XV National and III International Congress of the Italian Society of Oral Pathology and Medicine. doi: <https://doi.org/10.3390/proceedings2019035008>
3. Lugović-Mihić, L., Blagec, T., Japundžić, I., Skroza, N., Delaš Adžajić, M., Mravak-Stipetić, M. (2020). Diagnostic management of cheilitis: an approach based on a recent proposal for cheilitis classification. *Acta Dermatovenerologica Alpina Pannonica et Adriatica*, 29 (2), 67–72. doi: <https://doi.org/10.15570/actaapa.2020.16>
4. Khismatullina, Z. R., Bulgakova, A. I., Khamzina, G. R., Zatssepina, M. V. (2018). Treatment of vermilion zone diseases. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 17 (2), 81–86. doi: <https://doi.org/10.17116/klinderma201817281-86>
5. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv. Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
6. Smirnova, I. P., Semkina, O. A., Bondarenko, O. V. (2016). Plant Extracts in Development of Medicinal Products of Various Therapeutic Value. *Antibiot Khimioter*, 61, 30–34.
7. Kovalenko, V. M. (2019). *Kompendium 2019 – likarski preparaty*. Kyiv: MORION, 2480.
8. Gowher, G. (2019). Therapeutic value of arctium lappa linn – a review. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 53–59. doi: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i7.33870>
9. Morales, D. (2021). Oak trees (*Quercus* spp.) as a source of extracts with biological activities: A narrative review. *Trends in Food Science & Technology*, 109, 116–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.01.029>
10. Afanasyeva, P. V., Kurkina, A. V., Kurkin, V. A., Lyamin, A. V., Zhestkov, A. V. (2016). Determination of antimicrobial activity of extracts of calendula officinalis flowers. *Pharmacy & Pharmacology*, 4 (2 (15)), 60–70. doi: [https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2\(15\)-60-70](https://doi.org/10.19163/2307-9266-2016-4-2(15)-60-70)
11. Al-Mijalli, S. H., Mrabti, H. N., Assaggaf, H., Attar, A. A., Hamed, M., Baaboua, A. E. et al. (2022). Chemical

Profiling and Biological Activities of Pelargonium graveolens Essential Oils at Three Different Phenological Stages. *Plants*, 11 (17), 2226. doi: <https://doi.org/10.3390/plants11172226>

12. Ardiana, D. (2021). Role Of Tea Tree Oil as A Skin Antimicrobial : A Literature Study. *Medical and Health Science Journal*, 5 (1), 26–33. doi: <https://doi.org/10.33086/mhsj.v5i1.1921>

13. Colucci, G., Santamaria-Echart, A., Silva, S. C., Fernandes, I. P. M., Sipoli, C. C., Barreiro, M. F. (2020). Development of Water-in-Oil Emulsions as Delivery Vehicles and Testing with a Natural Antimicrobial Extract. *Molecules*, 25 (9), 2105. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25092105>

14. Volianskyi, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shyrobokov, V. P. et al. (2004). Vyvchennia spetsyfychnoi aktyvnosti proty-mikrobnnykh likarskykh zasobiv. *Kyiv*, 38.

15. Roberts, M. S., Cheruvu, H. S., Mangion, S. E., Alinaghi, A., Benson, H. A. E., Mohammed, Y. et al. (2021). Topical drug delivery: History, percutaneous absorption, and product development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 177, 113929. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.113929>

16. Melike Demirbolat, G., Demirel, A. (2021). The role of ointment base on stability of dexketoprofen trometamol in ointments. *Journal of Research in Pharmacy*, 25 (5), 674–681. doi: <https://doi.org/10.29228/jrp.59>

17. Ghosh, P., Raney, S. G., Luke, M. C. (2022). How Does the Food and Drug Administration Approve Topical Generic Drugs Applied to the Skin? *Dermatologic Clinics*, 40 (3), 279–287. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2022.02.003>

18. Pertcev, I. M. et al. (2003). Farmatsevticheskie i biologicheskie aspekty mazei. *Kharkiv: NFaU; Zoloty stranicy*, 288.

19. Park, E.-K., Song, K.-W. (2010). Rheological evaluation of petroleum jelly as a base material in ointment and cream formulations: Steady shear flow behavior. *Archives of Pharmacal Research*, 33 (1), 141–150. doi: <https://doi.org/10.1007/s12272-010-2236-4>

20. McClements, D. J., Jafari, S. M. (2018). Improving emulsion formation, stability and performance using mixed emulsifiers: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 251, 55–79. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.12.001>

21. Kukhtenko, H. P., Gladukh, Ye. V., Kukhtenko, O. S., Domar, N. A. (2018). Study of Concentrated Emulsions' Structural-Mechanical Properties Dependence From the Type and Concentration of Surfactant. *Chemical Senses*, 43 (9 (2)), 949–962.

22. Zuikina, Y., Polovko, N., Strilets, O., Strelnikov, L. (2021). The in vitro release testing and the antimicrobial activity of semi-solid dosage forms which contain salicylic acid. *Farmacia*, 69 (6), 1073–1079. doi: <https://doi.org/10.31925/farmacia.2021.6.8>

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

24. Thomson, K. S., Thomson, G. K., Biehle, J., Deeb, A., Crawford, J., Herrera, R. (2016). A Novel Topical Combination Ointment with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus, Gram-Negative Superbugs, Yeasts, and Dermatophytic Fungi. *Current Therapeutic Research*, 83, 8–12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2016.07.001>

25. Yarnykh, T. G., Ivaniuk, O. I., Kovalevska, I. V., Kukhtenko, H. P., Kutsenko, S. A. (2018). Rheology-based sub-

stantiation of a gel-former choice for vaginal gel. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (11), 2825–2828. Available at: <http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/18553>

26. Strus, O., Polovko, N., Yezerska, O. (2019). Justification of technological parameters of the cream production with spropel extract. *Pharmacia*, 66 (1), 19–25. doi: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.66.e35022>

27. Sharadha M, Gowda D V, Vishal Gupta N, Akhila A. R. (2020). An overview on topical drug delivery system – Updated review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 11 (1), 368–385. doi: <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i1.1831>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286425

PHARMACEUTICAL PROVIDING OF THE TREATMENT OF CHILDREN WITH EPILEPSY IN UKRAINE AND ABROAD

p. 28–38

Natalia Sholoiko, PhD, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenka Blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-7218>

Liliia Hala, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenka Blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0086-2706>

Kostyantyn Kosyachenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenka Blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0472-2196>

Myroslava Hubar, Assistant, Department of Organization and Economics of Pharmacy, Bogomolets National Medical University, Shevchenka Blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601
E-mail: myroslava.hubar@ukr.net
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6588-0932>

The aim: to investigate the pharmaceutical providing for the treatment of epilepsy in children in Ukraine and abroad and to conduct a marketing analysis of the domestic market of antiepileptic drugs.

Materials and methods: domestic and foreign Internet sources, medical and technological documents on a specific research topic, the regulatory and legal base of Ukraine, materials of the State Formulary of Medicines, the State Register of Medicines of Ukraine were the objects of the study. The methods of marketing analysis, graphic, documentary and analytical generalization were used.

Results: a comparative analysis of clinical protocols (France, Great Britain and Ukraine) for the treatment of epilepsy in children showed that there are only 12 INNs out of 37 INNs in the country. The analysis of the formulary lists of drugs

of Great Britain and Ukraine showed that the BNFC has 32 INNs, and the domestic – 10 INNs. As of October 2022, 287 names of antiepileptic drugs are registered in Ukraine, and 164 of them are allowed in children's practice. The main producers of antiepileptic drugs are India and Ukraine. Children's drugs forms are mainly represented by tablets and capsules – more than 90 %. A comparison of the lists of drugs for the treatment of epilepsy from the National List of Essential Medicines of Ukraine, BNFC, WHO Model List of Essential Medicines and WHO Model List of Essential Medicines for Children showed that out of 37 INNs, only 11 INNs are listed in all documents.

Conclusions: the results prove the need of improvement of pharmaceutical providing of epilepsy treatment in Ukraine. The nomenclature and variety of dosage forms for children's practice need to be expanded. In order to increase the economic availability of epilepsy treatment, it is advisable to update the National List of the main drugs of Ukraine and include new drugs in it, which will make it possible to purchase them at the expense of the State Budget of Ukraine

Keywords: epilepsy, antiepileptic drugs, pharmaceutical providing, clinical protocols, registration, economic availability

References

1. Epilepsy (2023). Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
2. Panayiotopoulos C.P. (2010). *Epileptic Syndromes and their Treatment*. London: Springer-Verlag, 620.
3. Shcho treba znaty pro epilepsiiu (2019). Available at: <https://www.phc.org.ua/news/scho-treba-znati-pro-epilepsiyu>
4. Polozhennia pro unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, ekstrenoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Epilepsii u ditei» (2014). Nakaz MOZ Ukrainy No. 276 v0276282-14. 17.04.2014. Available at: zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0276282-14#Text
5. Kozolkin, O. A., Vizir, I. V., Sikorska, M. V. (2019). Epilepsii. Suchasni pryntsyipy diahnozyky i likuvannia. Zaporizhzhia: ZDMU, 153. Available at: <http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/12135>
6. Who We Are. European Academy of Neurology. Available at: <https://www.ean.org/home/about-us/who-we-are>
7. About the American Neurological Association (2022). American Neurological Association. Available at: <https://myana.org/about-american-neurological-association>
8. British Paediatric Neurology Association. Available at: bpna.org.uk/
9. Epilepsy Foundation. Available at: epilepsy.com/about-us/about-foundation
10. Association Epilepsie-France. Available at: <http://www.epilepsie-france.com/notre-association/qui-sommes-nous.html>
11. International League Against Epilepsy. Available at: <https://www.ilae.org/>
12. Épilepsies: Prise en charge des enfants et des adultes. Recommandation. Available at: has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/reco308_recommandations_epilepsies_preparation_mel.pdf
13. Epilepsies in children, young people and adults. NICE guideline [NG217] (2022). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG217>
14. British National Formulary for Children 2019–2020. Available at: <https://nhathuocngocanh.com/wp-content/uploads/pdf/BNFC-2019-2020.pdf>
15. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, ekstrenoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Epilepsii u ditei». Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_276_ykpmid_epilepsiya_dity.pdf
16. Pro zatverdzhennia chotyrnadtsiatoho vypusku Derzhavnogo formuljara likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti (2022). Nakaz MOZ Ukrainy No. 1011. 13.06.2022. Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13062022--1011-pro-zatverdzhennja-chotirnadcjatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>
17. Epidyolex (cannabidiol). An overview of Epidyolex and why it is authorised in the EU. EMA/191061/2021. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/epidyolex-epar-medicine-overview_en.pdf
18. Burns, C. (2019). NICE recommends first cannabis-based medicines for use on the NHS. The Pharmaceutical Journal, 303 (7931). doi: <https://doi.org/10.1211/pj.2019.20207320>
19. Aliekperova, N., Kosyachenko, K., Kaniura, O. (2020). Perspectives on formation of medical cannabis market in Ukraine based on holistic approach. Journal of Cannabis Research, 2 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s42238-020-00044-y>
20. Alekperova, N. V. (2019). Analysis of drugs that are used in the cannabis market for medical purposes. Retsept, 22 (6), 938–945.
21. Sholoiko, N. V., Popov, V. I., Lysenko, T. I. (2019). Suchasnyi stan ta perspektyvy zastosuvannia konopel u medytsyni ta farmatsii (Ohliad literatury). Fitoterapiia. Chasopys, 1, 44–52.
22. Pro vnesennia zmin do nakazu Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy vid 28 veresnia 2012 roku № 751 (2016). Nakaz MOZ Ukrainy No. 1422 z0530-17. 29.12.2016. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0530-17#Text>
23. Polozhennia pro Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv (2004). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 411. 31.03.2004. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/411-2004-%D0%BF#Text>
24. «Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy» Informatsiinyi fond. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
25. Perucca, E. (2002). Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 year of clinical experience. CNS Drugs, 16 (10), 695–714. doi: <https://doi.org/10.2165/00023210-200216100-00004>
26. Hirsch, L. J., Weintraub, D. B., Buchsbaum, R., Spencer, H. T., Straka, T., Hager, M., Resor, S. R. (2006). Predictors of Lamotrigine-associated Rash. Epilepsia, 47 (2), 318–322. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00423.x>
27. Teresk, M. G., Berkland, C. J., Dormer, N. H. (2017). Deficiencies in Traditional Oral Dosage Forms and the Emergence of Controlled-Release Powder Manufacturing. KONA

Powder and Particle Journal, 34, 91–105. doi: <https://doi.org/10.14356/kona.2017013>

28. Kale, R. (2002). The Treatment Gap. *Epilepsia*, 43, 31–33. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.43.s.6.13.x>

29. Horachuk, V. V. (2011). Medical, social and economic aspects of epilepsy. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, 5 (85), 9–10. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/18382/mediko-socialni-ta-ekonomichni-aspekti-epilepsii>

30. Vitchyzniana epileptolohiia: profesiini dosiahnennia ta mizhnarodne vyznannia (2021). *NeiroNews: psikhonevrolohiia ta neiropsykhiaetriia*, 1 (122). Available at: <https://neuronews.com.ua/ua/archive/2021/1%28122%29/pages-11-15/vitchiznyana-epileptologiya-profesiyni-dosyagnennya-ta-mizhnarodne-vyznannya#gsc.tab=0>

31. World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st list 2019 (2019). Geneva, 2019. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHOMVPMP1-AU2019.06>

32. Shaw, B. (2019). The WHO's Essential Medicines List: Changing the Conversation. Available at: <https://pharmaboardroom.com/articles/the-whos-essential-medicines-list-changing-the-conversation/>

33. Pro likarski zasoby (1996). *Zakon Ukrainy No. 123/96-VR. 04.04.1996*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/123/96-%D0%B2%D1%80#Text>

34. Osnovy zakonodavstva Ukrainy pro okhoronu zdorov'ia (1993). *Zakon Ukrainy No. 2801-XII. 19.11.1992*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text>

35. Dostupni liky. Available at: <https://moz.gov.ua/dostupni-liki>

36. Yak pratsiuie prohrama reimbursatsii «Dostupni liky» z onovlenym reiestrom likarskykh zasobiv (2023). Available at: <https://medplatforma.com.ua/article/1975-yak-pratsiuie-programa-reimbursats-dostupn-lki-z-1-jovtynya>

37. World Health Organization Model List of Essential Medicines for Children (2021). Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03>

38. Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannia naseleattia (2017). *Zakon Ukrainy No. 2168-VIII. 19.10.2017*. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19#Text>

39. Gonchar, A., Sholoiko, N. (2022). Consumption analysis of two-component fixed combinations of medicines for arterial hypertension treatment in Ukraine as one of the stages for evaluation of their reimbursement prospects. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 19–27. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263733>

40. Fedotova, M., Panfilova, H., Hala, L., Lebedyn, A., Simonian, L., Gerush, O. et al. (2022). Evaluation of the state of pharmaceutical supply of patients with dementia with Alzheimer disease in Ukraine in accordance with international recommendations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 53–61. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263415>

41. Kostiuk, I. A. (2019). Analysis of dynamics of the medicine list in the government program «available medicines» for treatment of bronchial asthma. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 5 (74), 12–20. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.5.19.02>

42. Vlasenko, I. O., Davtian, L. L. (2021). Pharmaceutical provision of insulin in Ukraine 2016–2021. *Pharmaceutical Review*, 2, 55–64. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12176>

43. Hrynkiv, Ya. O., Blavatska, O. B., Lozynska, M. O. (2015). Information-organizational providing of pharmaceutical care for patients with epilepsy. *Pharmaceutical Review*, 2, 68–71. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Phch_2015_2_15

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286462

STUDY OF THE UROANTISEPTIC ACTIVITY OF THE COMPLEX OF GLYCOSIDES OF PHENOLIC COMPOUNDS FROM LINGONBERRY LEAVES IN COMPLEX WITH THE ARGININE AMINO ACID

p. 39–45

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

E-mail: k-cemenko@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6319-7523>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9248-2833>

Igor Kireyev, Doctor of Medical Science, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Inna Vladymyrova, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6584-4840>

Natalia Zhabotyńska, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3744-4927>

The aim of the work – study the uroantiseptic activity of a complex of glycosides of phenolic compounds from lingonberry leaves in a complex with the amino acid arginine.

Materials and methods. The object of the study was a phytosubstance, which is a complex of glycosides of phenolic compounds from lingonberry leaves in combination with the amino acid arginine (CGPA). Female laboratory rats were given a cleansing enema twice, after which the rats were provided with adequate sedation by injecting IV XYLA 2 % for anesthesia, then rectally injected 1000 µl of *Escherichia coli* strain at a concentration of 10⁹ CFU/ml. The next day after infection, the animals were subjected to cryogenic action – acute cold stress at a temperature of 0+2 °C for 2.5 hours, promoting the development of the infectious and inflammatory process. The uroantiseptic effect was studied according

to the following parameters: the number of leukocytes in the urine, the number of colony-forming microorganisms *E. coli* in 1 ml of urine (CFU/ml).

Results. According to the obtained results of the experiment, it was established that the complex of glycosides of phenolic compounds from the leaves of lingonberry in a complex with the amino acid arginine (CGPA) showed a high uroantiseptic effect in the experimental treatment of urinary tract infection caused by *E. coli* ATCC 25922, which was manifested in the sanitation of the urinary tract from the uropathogen *E. Coli*.

Conclusions. Analyzing the results, it can be concluded that on the model of urinary tract infection against the background of cryogenic exposure, CGPA at a dose of 100 mg/kg showed a uroantiseptic effect, which was stronger than the comparison drug "Inurek" and contributed to a faster disappearance of the titer of colony-forming microorganisms in 1 ml of urine about 2 days earlier than in the group that received dietary supplements of herbal origin "Inurek" and the disappearance of leukocyturia 3 days earlier compared to the group that received therapy with the comparison drug "Inurek". The obtained results indicate the prospects of further research of CGPA with the aim of creating new effective uroantiseptic agents of plant origin based on it

Keywords: phytosubstance, leaves, lingonberry, uroantiseptic, rats

References

1. Foxman, B. (2014). Urinary Tract Infection Syndromes. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28 (1), 1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
2. Hryhorenko, V. M., Romashchenko, O. V., Biloholovska, V. V., Volkov, S. S. (2016). Stratehiia likuvannia neuskkladnennykh infektsii nyzhnykh sechovyvidnykh shliakhakh. *Novyny medytsyny ta farmatsii*, 11 (585).
3. Malik, R. D., Wu, Y. (Rose), Zimmern, P. E. (2018). Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery*, 24 (6), 424–429. doi: <https://doi.org/10.1097/spv.0000000000000509>
4. Geerlings, S. E. (2016). Clinical Presentations and Epidemiology of Urinary Tract Infections. *Microbiology Spectrum*, 4 (5). doi: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.uti-0002-2012>
5. Wagenlehner, F., Wullt, B., Ballarini, S., Zingg, D., Naber, K. G. (2017). Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient web-based study (GESPRIT). *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 18 (1), 107–117. doi: <https://doi.org/10.1080/14737167.2017.1359543>
6. Bonkat, G., Pickard, R., Bartoletti, R. (2018). EAU guidelines on Urological infections. *Arnhem*, 66.
7. Foxman, B. (2014). Urinary Tract Infection Syndromes. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28 (1), 1–13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2013.09.003>
8. Pickard, R., Bartoletti, R. et al. (2016). Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*.
9. Albert, X., Huertas, I., Pereiro, I., Sanf elix, J., Gosalbes, V., Perrotta, C. (2004). Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001209.pub2>
10. Ivanov, D., Abramov-Sommariva, D., Moritz, K., Esk otter, H., Kostinenko, T., Martynyuk, L. et al. (2015). An open label, non-controlled, multicentre, interventional trial to investigate the safety and efficacy of Canephron® N in the management of uncomplicated urinary tract infections (uUTIs). *Clinical Phytoscience*, 1 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40816-015-0008-x>
11. Eid, H. M., Ouchfoun, M., Brault, A., Vallerand, D., Musallam, L., Arnason, J. T., Haddad, P. S. (2014). Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*L.) Exhibits Antidiabetic Activities in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014, 1–10. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/645812>
12. Heyman-Lind en, L., Kotowska, D., Sand, E., Bjursell, M., Plaza, M., Turner, C. et al. (2016). Lingonberries alter the gut microbiota and prevent low-grade inflammation in high-fat diet fed mice. *Food & Nutrition Research*, 60 (1), 29993. doi: <https://doi.org/10.3402/fnr.v60.29993>
13. Kivim aki, A. S., Ehlers, P. I., Siltari, A., Turpeinen, A. M., Vapaatalo, H., Korpela, R. (2012). Lingonberry, cranberry and blackcurrant juices affect mRNA expressions of inflammatory and atherothrombotic markers of SHR in a long-term treatment. *Journal of Functional Foods*, 4 (2), 496–503. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2012.02.010>
14. Tsemenko, K. V., Kireev, I. V., Komissarenko, M. A., Koshovyi, O. M. (2019). The study of the analgesic activity of the modified extract from *Vaccinium vitis-idaea* leaves. *The Pharma Innovation Journal*, 8 (4), 929–931.
15. B oger, R. H., Bode-B oger, S. M. (2001). The Clinical Pharmacology of L-Arginine. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41 (1), 79–99. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.79>
16. Tsemenko, K. V., Kireiev, I. V., Komissarenko, M. A., Koshovyi, O. M. (2018). Diuretychna aktyvnist fitosubstansii iz lystia brusnytsi zvychainoi. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, XI (3 (28)), 312–317.
17. Tsemenko, K. V., Kyreev, I. V., Osolodchenko, T. P. (2020). Study of the antibacterial activity of new modified galenic and novogalenic phytosubstances from *vaccinium vitis-idaea* leaves. *Annals of Mechnikov Institute*, 3, 54–57.
18. Roberts, J. A. (1978). Experimental pyelonephritis in the monkey. VI. Infection of infants versus adults. *Investigative Urology*, 16 (2), 28–30.
19. Lukianov, A. V., Dolgikh, V. T., Potievskii, E. G. (2006). Modelirovanie ostrogo pielonefrita u zhyvotnykh razlichnogo vida. *Biulleten sibirskoi meditsyny*, 4, 42–47.
20. Averianova, N. I., Zvezdakov, V. V., Zimushkina, N. A., Kosareva, P. V., Loginova, I. A., Samodelkin, E. I. (2009). Pat. No. 2349965-2007127373/17. Sposob modelirovaniia ostrogo pielonefrita. declared: 17.07.2007; published: 20.03.09. *Bul. No. 8*.
21. Yevropeiska konventsiiia pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuiutsia dlia doslidnykh ta inshykh naukovykh tsilei (1986). Available at: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137
22. Horchakova, N. O., Chekman, I. S., Zupanets, I. A. et al.; Stefanova, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.

23. Rauf, A., Imran, M., Abu-Izneid, T., Iahtisham-Ul-Haq, Patel, S., Pan, X. et al. (2019). Proanthocyanidins: A comprehensive review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 116, 108999. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108999>

24. Babushkina, A. V. (2009). L-arginin s tochki zreniia dokazatelnoi meditsiny. *Ukrainskii medichnii chasopis*, 6, 43–48.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286542

IN VITRO EVALUATION OF THE ANTIGLYCATION AND ANTIOXIDANT POTENTIAL OF THE DIETARY SUPPLEMENT L-CITRULLINE

p. 46–53

Jessa Marielle U. Paulines, Postgraduate Student, Department of Chemistry, Mindanao State University -Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

E-mail: jessamarielle.paulines@g.msuiit.edu.ph

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4694-5716>

Charlie A. Lavilla Jr, PhD in Biomedical Science, Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9832-1229>

Merell P. Billacura, PhD in Biomedical Science and Biochemistry, Department of Chemistry, Mindanao State University-Main Campus, MSU-Main, Marawi City, Lanao del Sur, Philippines, 9700

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4398-8130>

Harmie L. Basalo, PhD Chemistry (Natural Products), Department of Chemistry, Mindanao State University – Iligan Institute of Technology, Bonifacio ave., Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3438-3292>

Patrick Nwabueze Okechukwu, PhD in Biomedical Science and Biochemistry, Department of Biotechnology, UCSI University, Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia, 56000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-2666>

Diabetes mellitus (DM) represents a significant global public health concern. It is a metabolic condition characterized by abnormal glucose levels in the bloodstream, known as hyperglycemia. This condition arises due to irregular insulin secretion, defective insulin receptivity, or a combination of both factors. The primary contributors to diabetic complications are protein glycation and oxidative stress resulting from chronic hyperglycemia. The aim. The increasing incidence of diabetes mellitus has prompted a quest for a novel, cost-effective, and efficacious medication. The objective of the study generally intends to explore and investigate the antiglycation and antioxidant potential of the dietary supplement L-Citrulline

Materials and methods. A two-reaction model system was carried out to study and monitor the inhibitory impact of the dietary

supplement L-Citrulline against advanced glycation end products (AGEs) formation. This system involved the in vitro glucose bovine serum albumin (BSA-glucose assay) and methylglyoxal bovine serum albumin (BSA-MGO assay). The antioxidant activity of the supplement was assessed by measuring its capacity to chelate metal ions and scavenge reactive oxygen species. The iron chelating activity was evaluated through absorbance measurements, while fluorescence measurements were employed for the remaining assays.

Results. According to the findings of the antiglycation assays, it was observed that the dietary supplement L-Citrulline demonstrated inhibitory properties against the development of advanced glycation end products (AGEs) in the BSA-Glucose model at a concentration of 100 ppm. The degree of inhibition with respect to glycation was ascertained to be 52.19 ± 0.39 % through observation. The BSA-MGO model has exhibited inhibitory properties with an observed activity of 49.64 ± 0.27 % at 100 ppm concentration with respect to glycation. On the other hand, the supplement demonstrates antioxidant characteristics through the chelation of Fe ions, leading to a percentage difference in activity of 68.58 ± 0.45 % compared to the control at 100 ppm. The utilization of Glucolypotoxixity (GLT) media during the reactive oxygen species assay yielded a significant rise of 173.48 ± 9.37 % in the reactive species levels compared to the control, with statistical significance. The addition of 10 mM dietary supplement L-Citrulline resulted in a noteworthy reduction of 98.42 ± 5.04 % in the escalation. Therefore, it can be deduced that utilizing L-Citrulline as a dietary supplement exhibits potential for its therapeutic applications in eliminating reactive oxygen species (ROS) within skeletal muscle cells.

Conclusion. The study results suggest that the dietary supplement L-Citrulline has demonstrated inhibitory capabilities against glycation at varying concentration levels. Furthermore, it was noted to exhibit significant efficacy in both sets of antioxidant tests. Therefore, the supplement exhibits potential in the treatment of diabetes mellitus

Keywords: Type 2 Diabetes, hyperglycemia, in vitro, dietary supplement L-Citrulline

References

1. IDF Diabetes Atlas. (2022). [Diabetesatlas.org](https://diabetesatlas.org). Available at: <https://diabetesatlas.org/>
2. Kosmachevskaya, O. V., Nasybullina, E. I., Pugachenko, I. S., Novikova, N. N., Topunov, A. F. (2022). Antiglycation and Antioxidant Effect of Nitroxyl towards Hemoglobin. *Antioxidants*, 11 (10), 2007. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox11102007>
3. Belmouhoub, M., Tacherfiout, M., Boukhalfa, F., Khaled Khodja, Y., Bachir-Bey, M. (2022). Traditional medicinal plants used in the treatment of diabetes: Ethnobotanical and ethnopharmacological studies and mechanisms of action. *International Journal of Plant Based Pharmaceuticals*, 2 (2), 145–154. Available at: <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/2178964>
4. Lunceford, N., Gugliucci, A. (2005). Ilex paraguayensis extracts inhibit AGE formation more efficiently than green tea. *Fitoterapia*, 76 (5), 419–427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.03.021>

5. Chen, Z., Tan, J., Qin, J., Feng, N., Liu, Q., Zhang, C., Wu, Q. (2022). Effects of lotus seedpod oligomeric procyanidins on the inhibition of AGEs formation and sensory quality of tough biscuits. *Frontiers in Nutrition*, 9. doi: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1031550>
6. Wu, Q., Li, S.-Y., Yang, T., Xiao, J., Chu, Q.-M., Li, T., Xie, B.-J., Sun, Z.-D. (2015). Inhibitory effect of lotus seedpod oligomeric procyanidins on advanced glycation end product formation in a lactose-lysine model system. *Electronic Journal of Biotechnology*, 18 (2), 68–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2014.10.005>
7. Engwa, G. A. (2018). Free Radicals and the Role of Plant Phytochemicals as Antioxidants Against Oxidative Stress-Related Diseases. *Phytochemicals - Source of Antioxidants and Role in Disease Prevention*. doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.76719>
8. Elostá, A., Ghous, T., Ahmed, N. (2012). Natural Products as Anti-glycation Agents: Possible Therapeutic Potential for Diabetic Complications. *Current Diabetes Reviews*, 8 (2), 92–108. doi: <https://doi.org/10.2174/157339912799424528>
9. Kaewnarin, K., Niamsup, H., Shank, L., Rakariyatham, N. (2014). Antioxidant and Antiglycation Activities of Some Edible and Medicinal Plants. *Chiang Mai Journal of Science*, 41 (1), 105–116. Available at: <https://www.thaiscience.info/journals/Article/CMJS/10905186.pdf>
10. Arfin, S., Jha, N. K., Jha, S. K., Kesari, K. K., Ruokolainen, J., Roychoudhury, S. et al. (2021). Oxidative Stress in Cancer Cell Metabolism. *Antioxidants*, 10 (5), 642. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox10050642>
11. Grzegorzczak-Karolak, I., Gołab, K., Gburek, J., Wysokińska, H., Matkowski, A. (2016). Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation and Antioxidant Activity by Extracts and Polyphenols from *Scutellaria alpina* L. and *S. altissima* L. *Molecules*, 21 (6), 739. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21060739>
12. Shatanawi, A., Momani, M. S., Al-Aqtash, R., Hamdan, M. H., Gharaibeh, M. N. (2020). L-Citrulline Supplementation Increases Plasma Nitric Oxide Levels and Reduces Arginase Activity in Patients With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.584669>
13. Azizi, S., Mahdavi, R., Mobasser, M., Aliasgharzadeh, S., Abbaszadeh, F., Ebrahimi-Mameghani, M. (2021). The impact of L-citrulline supplementation on glucose homeostasis, lipid profile, and some inflammatory factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 35 (6), 3157–3166. doi: <https://doi.org/10.1002/ptr.6997>
14. Allerton, T., Proctor, D., Stephens, J., Dugas, T., Spielmann, G., Irving, B. (2018). L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients*, 10 (7), 921. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10070921>
15. Sansbury, B. E., Hill, B. G. (2014). Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radical Biology and Medicine*, 73, 383–399. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.05.016>
16. Valaei, K., Mehrabani, J., Wong, A. (2021). Effects of L-citrulline supplementation on nitric oxide and antioxidant markers after high-intensity interval exercise in young men: a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 127 (9), 1303–1312. doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114521002178>
17. Breuillard, C., Bonhomme, S., Couderc, R., Cynober, L., De Bandt, J.-P. (2014). In vitro anti-inflammatory effects of citrulline on peritoneal macrophages in Zucker diabetic fatty rats. *British Journal of Nutrition*, 113 (1), 120–124. doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114514002086>
18. Kudo, M., Yoshitomi, H., Momoo, M., Suguro, S., Yamagishi, Y., Gao, M. (2017). Evaluation of the Effects and Mechanism of L-Citrulline on Anti-obesity by Appetite Suppression in Obese/Diabetic KK-Ay Mice and High-Fat Diet Fed SD Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (4), 524–530. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-01002>
19. Jegatheesan, P., Beutheu, S., Freese, K., Waligora-Dupriet, A.-J., Nubret, E., Butel, M.-J. et al. (2016). Preventive effects of citrulline on Western diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in rats. *British Journal of Nutrition*, 116 (2), 191–203. doi: <https://doi.org/10.1017/s0007114516001793>
20. Joffin, N., Jaubert, A.-M., Durant, S., Bastin, J., De Bandt, J.-P., Cynober, L. et al. (2014). Citrulline induces fatty acid release selectively in visceral adipose tissue from old rats. *Molecular Nutrition & Food Research*, 58 (9), 1765–1775. doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400053>
21. Starowicz, M., Zieliński, H. (2019). Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. *Antioxidants*, 8 (4), 100. doi: <https://doi.org/10.3390/antiox8040100>
22. Wong, F.-C., Yong, A.-L., Ting, E. P.-S., Khoo, S. C., Ong, H.-C., Chai, T.-T. (2014). Antioxidant, Metal Chelating, Anti-glucosidase Activities and Phytochemical Analysis of Selected Tropical Medicinal Plants. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 13 (4), 1409–1415. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4232808/>
23. Lavilla, C., Turner, M. (2020). Carnosine In Skeletal Muscle: Biological Action And Therapeutic Implications. Available at: <https://irep.ntu.ac.uk/id/eprint/42070/1/CHARLIE.LAVILLA%20JR%202020%20excl3rdpartycopyright.pdf>
24. Singh, V. P., Bali, A., Singh, N., Jaggi, A. S. (2014). Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology*, 18 (1), 1. doi: <https://doi.org/10.4196/kjpp.2014.18.1.1>
25. Drenth, H., Zuidema, S., Bunt, S., Bautmans, I., van der Schans, C., Hobbelen, H. (2016). The Contribution of Advanced Glycation End product (AGE) accumulation to the decline in motor function. *European Review of Aging and Physical Activity*, 13 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s11556-016-0163-1>
26. Khan, M. W. A., Otaibi, A. A., Al-Zahrani, S. A., Alshammari, E. M., Haque, A., Alouffi, S., Khan, W. A., Khan, S. N. (2021). Experimental and theoretical insight into resistance to glycation of bovine serum albumin. *Journal of Molecular Structure*, 1230, 129645. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129645>
27. L-citrulline supplementation for improving glycemic control and markers of inflammation in type 2 diabetes (2021). Study Summary. Examine. Available at: <https://examine.com/summaries/study/dVgWP1/>

28. Bagheripour, F., Jeddi, S., Kashfi, K., Ghasemi, A. (2023). Metabolic effects of L-citrulline in type 2 diabetes. *Acta Physiologica*, 237 (3). doi: <https://doi.org/10.1111/apha.13937>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286639

DEVELOPMENT OF A NEW SOLUTION FOR DETERMINING THE SOLUBILITY LIMIT OF QUERCETIN AND OTHER POORLY SOLUBLE SUBSTANCES IN AQUEOUS SOLUTIONS USING THE METHOD FOR DETERMINING TOTAL ORGANIC CARBON

p. 54–62

Nataliia Khanina, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: natalykhantina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8400-2163>

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

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

Vadim Khanin, PhD Chemistry, QC Specialist, State Laboratory of Drug Quality Control, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7588-5526>

Aim. Given the incompleteness of literature data on the solubility of quercetin and the importance of this physicochemical characteristic in the study of its bioavailability, there is a need to develop an alternative method for accurately quantifying the solubility limit of quercetin.

Materials and methods. The concentration of quercetin in the samples was determined by directly determining the total organic carbon. For measurements, a total organic carbon analyzer 450 TOC (METTLER TOLEDO) was used with a range of measured values of 0.05–1000 ppbC $\mu\text{gC/l}$.

Results. The exact limit of the solubility of quercetin, as a poorly soluble substance, has been established. Having previously measured the value of total organic carbon in the prepared solutions, we obtained data on the concentration of quercetin in solutions depending on the pH of the solution.

Having built a graphical dependence of the measured values of the concentration of a substance on the pH values of the studied solutions, we obtain a mathematical equation of the reliance. Using the resulting function equation, one can approximate the concentration value of a substance with a pH value of 7.0. This value will be the solubility limit of the test substance for neutral media.

Conclusions. As a result of the research, a new method was proposed for the quantitative determination of the solubility limit of a substance, with an accuracy not exceeding 5.0 %. The method is based on measuring the concentration of total carbon in acidic solutions with different pH values and subsequent approximation of the obtained dependence of the pH value equal to 7.0

Keywords: quercetin, identification, quantitation, total organic carbon, method development, bioequivalence, biowaiver, solubility, dissolution test

References

1. Pal, D. K., Verma, P. (2013). Flavonoids: A powerful and abundant source of antioxidants. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5, 95–98.
2. Tutelian, V. A., Lashneva, N. V. (2013). Biologically active substances of plant origin. Flavonols and flavones: Prevalence, dietary sources, and consumption. *Voprosy Pitaniia*, 82, 4–22.
3. Lakhanpal, P., Rai, D. K. (2007). Quercetin: A Versatile Flavonoid. *Internet Journal of Medical Update*, 2 (2), 22–37. doi: <https://doi.org/10.4314/ijmu.v2i2.39851>
4. Jung, J.-H., Kang, J.-I., Kim, H.-S. (2012). Effect of quercetin on impaired immune function in mice exposed to irradiation. *Nutrition Research and Practice*, 6 (4), 301–307. doi: <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.4.301>
5. Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., Deng, W. (2011). Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLoS ONE*, 6 (8), e22934. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934>
6. Liu, H., Zhang, L., Lu, S. (2012). Evaluation of Antioxidant and Immunity Activities of Quercetin in Isoproterenol-Treated Rats. *Molecules*, 17 (4), 4281–4291. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules17044281>
7. Lee, K. M., Hwang, M. K., Lee, D. E., Lee, K. W., Lee, H. J. (2010). Protective Effect of Quercetin against Arsenite-Induced COX-2 Expression by Targeting PI3K in Rat Liver Epithelial Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58 (9), 5815–5820. doi: <https://doi.org/10.1021/jf903698s>
8. Dong, Y., Wang, J., Feng, D., Qin, H., Wen, H., Yin, Z. et al. (2014). Protective Effect of Quercetin against Oxidative Stress and Brain Edema in an Experimental Rat Model of Subarachnoid Hemorrhage. *International Journal of Medical Sciences*, 11 (3), 282–290. doi: <https://doi.org/10.7150/ijms.7634>
9. Agrawal, A. D. (2011). Pharmacological Activities of Flavonoids: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 4 (2), 1394–1398. doi: <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2011.4.2.3>
10. Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rodriguez-Mateos, A., Rendeiro, C., Spencer, J. P. E. (2008). The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes & Nutrition*, 3 (3-4), 115–126. doi: <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0091-4>
11. Salvamani, S., Gunasekaran, B., Shaharuddin, N. A., Ahmad, S. A., Shukor, M. Y. (2014). Antiatherosclerotic Effects of Plant Flavonoids. *BioMed Research International*, 2014, 1–11. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/480258>
12. Denny Joseph, K. M., Muralidhara. (2013). Enhanced neuroprotective effect of fish oil in combination with quercetin against 3-nitropropionic acid induced oxidative stress in rat brain. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 83–92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.08.018>
13. Parasuraman, S., Maithili, K. S. (2014). Antioxidant and drug metabolism. *Free Radicals and Antioxidants*, 4 (1), 1–2. doi: <https://doi.org/10.5530/fra.2014.1.1>

14. Procházková, D., Boušová, I., Wilhelmová, N. (2011). Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fitoterapia*, 82 (4), 513–523. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.01.018>

15. Li, Y., Yao, J., Han, C., Yang, J., Chaudhry, M., Wang, S. et al. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients*, 8 (3), 167. doi: <https://doi.org/10.3390/nu8030167>

16. Salehi, B., Machin, L., Monzote, L., Sharifi-Rad, J., Ezzat, S. M., Salem, M. A. et al. (2020). Therapeutic Potential of Quercetin: New Insights and Perspectives for Human Health. *ACS Omega*, 5 (20), 11849–11872. doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01818>

17. Nastanova z klinichnykh doslidzhen «Likarski zasoby. Doslidzhenia biodostupnosti ta bioekvivalentnosti» (Nastanova 42–7.1:2005) (2005). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy.

18. Khanina, N., Georgiyants, V., Khanin, V. (2023). Development of a method for the quantitative determination of the solubility limits of poorly soluble in water substances on the example of quercetin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (43), 58–66. doi: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.283293>

19. PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quercetin>

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

21. Epshtein, N. A. (2019). Validation of Analytical Procedures: Graphic and Calculated Criteria for Assessment of Methods Linearity in Practice. *Drug Development & Registration*, 8 (2), 122–130. doi: <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-2-122-130>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.273548

APPLICATION OF STATISTICAL TOOLS FOR THE FORMULATION AND OPTIMIZATION OF CARVEDILOL MUCOADHESIVE BUCCAL FILMS BY USING NATURAL POLYMERS

p. 63–75

Leela Lakshmi Vajrala, Associate professor, Department of Pharmaceutics, Jagan's College of Pharmacy, Nellore, Andhra Pradesh, India, 524 346

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1570-6204>

Umashankar M S, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutics, SRM College of Pharmacy, SRM Institute of Science and Technology (formerly known as SRM University), Kattankulathur, Chennai, India, 603203

E-mail: umashans@srmist.edu.in

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2762-6148>

Alagusundaram M, Professor, Department of Pharmaceutics, Jagan's College of Pharmacy, Nellore, Andhra Pradesh, India, 524 346, Professor, Dean, School of Pharmacy, ITM University Gwalior, Jhansi Rd, Turari, Gwalior, Lakhnotikhurd, Madhya Pradesh, India, 47 4001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8896-8643>

The aim and objective of this study was to create mucoadhesive buccal films that contained the multipurpose medical carvedilol, which has a variety of medicinal uses.

Materials and methods. The films were equipped using a solvent casting technique and concentrations of natural polymers, including Sweet basil, Lime Basil seeds and Purple basil mucilage. The influence of Carbopol 934 P, a selected natural polymer, was also investigated. The formulation variables were improved by the use of a factorial design of experiments and evaluated for their physico-chemical and in vitro evaluations.

Result. These evaluations provided crucial insights into the properties of the buccal films. To evaluate the release profile and release kinetics of carvedilol from the films, in vitro drug release experiments were carried out in a phosphate buffer solution. Ex vivo permeation tests using fresh sheep buccal mucosa were performed to evaluate the drug's permeation through the buccal membrane. Samples were taken at regular intervals, and a UV Spectrophotometer was used for analysis. With a polymer solution concentration at level "3," formulation run R20 showed the best optimized buccal formulation. This formulation shows promise for further in vivo research.

Conclusions. The results of this study offer important new evidence about the design and efficacy of mucoadhesive buccal films containing carvedilol. The optimization of formulation parameters and the assessment of physicochemical properties and drug release kinetics contribute to the progress of reproducible buccal films

Keywords: natural polymers, mucoadhesive, Carvedilol, buccal film, in vitro studies

References

1. Hearnden, V., Sankar, V., Hull, K., Juras, D. V., Greenberg, M., Kerr, A. R. et al. (2012). New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64 (1), 16–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2011.02.008>

2. Hoogstraate, J. A. J., Wertz, P. W., Wertz, P. W. (1998). Drug delivery via the buccal mucosa. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1 (7), 309–316. doi: [https://doi.org/10.1016/s1461-5347\(98\)00076-5](https://doi.org/10.1016/s1461-5347(98)00076-5)

3. Mathias, N. R., Hussain, M. A. (2010). Non-invasive Systemic Drug Delivery: Developability Considerations for Alternate Routes of Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99 (1), 1–20. doi: <https://doi.org/10.1002/jps.21793>

4. Shojaei, A. H. (1998). Buccal Mucosa as a route for systemic drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1, 15–30.

5. Carvalho, F. C., Bruschi, M. L., Evangelista, R. C., Gremião, M. P. D. (2010). Mucoadhesive drug delivery systems. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46 (1), 1–17. doi: <https://doi.org/10.1590/s1984-82502010000100002>

6. El-Maghraby, G., Abdelzaher, M. (2015). Formulation and evaluation of simvastatin buccal film. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5, 70–77. doi: <https://doi.org/10.7324/japs.2015.50412>

7. Satishbabu, B., Srinivasan, B. (2008). Preparation and evaluation of buccoadhesive films of atenolol. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (2), 175. doi: <https://doi.org/10.4103/0250-474x.41451>

8. Abouhoussein, D. M. N., El-bary, A. A., Shalaby, S. H., Nabarawi, M. A. E. (2016). Chitosan mucoadhesive buccal films: effect of different casting solvents on their physicochemical properties. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8 (9), 206–213. doi: <https://doi.org/10.22159/ijpps.2016.v8i9.12999>

9. Singh, B., Chakkal, S. K., Ahuja, N. (2006). Formulation and optimization of controlled release mucoadhesive tablets of atenolol using response surface methodology. *AAPS PharmSciTech*, 7 (1), E19–E28. doi: <https://doi.org/10.1208/pt070103>
10. Bilaskar, V. V., Indrajeet, S. P., Patil, O. A., Mandke, G. R., Mohite, S. K. (2018). Design, development and optimization of pulsatile drug delivery of antihypertensive drug. *International research journal of pharmaceutical and biosciences*, 4 (6), 12–19.
11. Shrivastava, A., Ursekar, B., Kapadia, C. (2009). Design, Optimization, Preparation and Evaluation of Dispersion Granules of Valsartan and Formulation into Tablets. *Current Drug Delivery*, 6 (1), 28–37. doi: <https://doi.org/10.2174/156720109787048258>
12. Peh, K. K., Wong, C. F. (1999). Polymeric films as vehicle for buccal delivery: swelling, mechanical, and bioadhesive properties. *Journal of Pharmaceutical Science*, 2, 53–61.
13. Perumal, V. A., Lutchman, D., Mackraj, I., Govender, T. (2008). Formulation of monolayered films with drug and polymers of opposing solubilities. *International Journal of Pharmaceutics*, 358 (1-2), 184–191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.03.005>
14. Kundu, J., Patra, C., Kundu, S. C. (2008). Design, fabrication and characterization of silk fibroin-HPMC-PEG blended films as vehicle for transmucosal delivery. *Materials Science and Engineering: C*, 28 (8), 1376–1380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2008.03.004>
15. Alanazi, F. K., Abdel Rahman, A., Mahrous, G. M., Alsarra, I. A. (2007). Formulation and physicochemical characterization of buccoadhesive films containing ketorolac. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 17 (1), 1–10.
16. Nafee, N. A., Boraie, N. A., Ismail, F. A., Mortada, L. M. (2003). Design and characterization of mucoadhesive buccal patches containing Cetylpyridinium chloride. *Acta Pharmaceutica*, 53, 199–212.
17. Chun, M.-K., Kwak, B.-T., Choi, H.-K. (2003). Preparation of buccal patch composed of carbopol, poloxamer and hydroxypropyl methylcellulose. *Archives of Pharmacal Research*, 26 (11), 973–978. doi: <https://doi.org/10.1007/bf02980208>
18. Patel, R., Poddar, S. (2009). Development and Characterization of Mucoadhesive Buccal Patches of Salbutamol Sulphate. *Current Drug Delivery*, 6 (1), 140–144. doi: <https://doi.org/10.2174/156720109787048177>
19. Roy, S., Pal, K., Anis, A., Pramanik, K., Prabhakar, B. (2009). Polymers in Mucoadhesive Drug-Delivery Systems: A Brief Note. *Designed Monomers and Polymers*, 12 (6), 483–495. doi: <https://doi.org/10.1163/138577209x12478283327236>
20. Khurana, R., Ahuja, A., Khar, R. K. (2000). Development and evaluation of mucoadhesive films of miconazole nitrate. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 62 (6), 447–453.
21. Kharenko, E. A., Larionova, N. I., Demina, N. B. (2008). Mucoadhesive Drug Delivery Systems: Quantitative Assessment of Interaction Between Synthetic and Natural Polymer Films and Mucosa. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 42 (7), 392–399. doi: <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0132-8>
22. Desai, K. G. H., Pramod Kumar, T. M. (2004). Preparation and evaluation of a novel buccal adhesive system. *AAPS PharmSciTech*, 5 (3), 1–9. doi: <https://doi.org/10.1208/pt050335>
23. Balamurugan, K., Pandit, J. K., Choudary, P. K., Balasubramaniyam, J. (2011). Systemic absorption of Propranolol Hydrochloride from buccoadhesive films. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63 (6), 473–480.
24. Hagesaether, E., Hiorth, M., Sande, S. A. (2009). Mucoadhesion and drug permeability of free mixed films of pectin and chitosan: An in vitro and ex vivo study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 71 (2), 325–331. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.09.002>
25. Shidhaye, S. S., Saindane, N. S., Sutar, S., Kadam, V. (2008). Mucoadhesive Bilayered Patches for Administration of Sumatriptan Succinate. *AAPS PharmSciTech*, 9 (3), 909–916. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9125-x>
26. Lewis, S., Subramanian, G., Pandey, S., Udupa, N. (2006). Design, evaluation and pharmacokinetic study of mucoadhesive buccal tablets of nicotine for smoking cessation. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68 (6), 829–331. doi: <https://doi.org/10.4103/0250-474x.31030>
27. Kaur, A., Kaur, G. (2012). Mucoadhesive buccal patches based on interpolymer complexes of chitosan–pectin for delivery of carvedilol. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 20 (1), 21–27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2011.04.005>
28. Khazaaci, N., Esmaili, M., Djomeh, Z. E., Ghasemlou, M., Jouki, M. (2014). Characterization of new biodegradable edible film made from basil seed (*Ocimum basilicum* L.) gum. *Carbohydrate Polymers*, 102, 199–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.10.062>
29. Trastullo, R., Abruzzo, A., Saladini, B., Gallucci, M. C., Cerchiara, T., Luppi, B., Bigucci, F. (2016). Design and evaluation of buccal films as paediatric dosage form for transmucosal delivery of ondansetron. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 105, 115–121. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.05.026>
30. Yamsani, V., Gannu, R., Kolli, C., Rao, M., Yamsani, M. (2007). Development and in vitro evaluation of buccoadhesive carvedilol tablets. *Acta Pharmaceutica*, 57 (2), 185–197. doi: <https://doi.org/10.2478/v10007-007-0015-7>
31. Abd-Elbary, A., Makky, A. M. A., Tadros, M. I., Alaa-eldin, A. A. (2015). Development and in vitro evaluation of mucoadhesive bilayer buccal tablets of carvedilol. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7, 172–176.
32. Rajaram, D. M., Laxman, S. D. (2016). Buccal Mucoadhesive Films: A Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 8 (1), 31–38. doi: <https://doi.org/10.5530/srp.2017.1.7>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286741

METHODOLOGICAL APPROACHES TO ASSESSING DIGITAL MATURITY OF LOGISTICS ACTIVITIES OF PHARMACEUTICAL ENTERPRISES

p. 76–88

Anastasiia Lisna, PhD, Associate Professor, Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy 6 Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: lesnayaag@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>

Olga Posilkina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>

Olena Litvinova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>

Yuliia Bratishko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3831-8722>

Olga Gladkova, PhD, Associate Professor, Department of Management and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6029-9791>

The aim: development of methodological approaches to assessing the digital maturity of the logistics activity of a pharmaceutical enterprise and elaboration of the proposed methodology on the example of those domestic enterprises that have a developed logistics system and some experience in the implementation of digital technologies in logistics activities.

Materials and methods: Research was conducted using databases on the Internet: the European Center for Information Systems Research, the European Medicines Agency, and scientific and metric databases - Scopus, Web of Science. Logical, systematic analysis and synthesis, graphic methods of research, and methods of mathematical and statistical analysis (expert, pair correlation and taxonomic) were used.

The results. An analysis of the state of implementation of digital technologies was carried out on the example of domestic pharmaceutical enterprises, which have been the leaders of the pharmaceutical market in recent years. It is substantiated that the assessment of digital maturity is a mandatory prerequisite for the digital transformation of pharmaceutical market entities. The existing models of digital maturity assessment are analyzed, and their shortcomings are identified. Based on this, a methodology for assessing the digital maturity of the logistics activities of pharmaceutical enterprises is proposed. An algorithm for the practical implementation of the methodology for assessing the digital maturity of the logistics activity of pharmaceutical enterprises is proposed. Based on the application of the proposed methodological approaches for assessing digital maturity using the taxonomic method, the calculation of the integral indicator of the level of digital maturity of the logistics activity of domestic pharmaceutical enterprises was carried out. The priorities for the implementation of digital technologies in the logistics activities of pharmaceutical enterprises were determined depending on the degree of their digital maturity.

Conclusions. It has been proven that the digital transformation of the logistics activities of pharmaceutical enterprises is a complex process that must consider many factors of the internal and exter-

nal environment of the pharmaceutical enterprise. It is impossible to form a strategy and make decisions about investing in digital technologies without first assessing your real opportunities and weak points of the enterprise. That is why the assessment of the existing level of digital maturity is an important step on the way to the systematic digitalization of the logistics activities of a pharmaceutical enterprise. The proposed methodical approaches to assessing the digital maturity of the logistics activity of pharmaceutical enterprises will allow to form a holistic view of the real level of digital maturity of a certain enterprise and its deviation from the desired state, determine the priority directions for increasing the level of digital maturity, based on the specifics of the logistics activity of a particular pharmaceutical enterprise, and develop a sound digital strategy to improve the performance of both the individual business and the pharmaceutical supply chain

Keywords: pharmaceutical industry, pharmaceutical enterprise, logistics activity, digitalization, digital maturity, digital technologies

References

- Ievtushenko, O. M., Grynenko, A. M. (2022). Global experience in the application of digital technologies in the process of providing pharmaceutical care (research fragment). *Social Pharmacy in Health Care*, 8 (4), 14–22. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.273>
- Poliakova, D. (2022). Koly farmatsevychna asotsiatsiia – spravzhnii lider, abo Tsyfrovizatsiia pid kontrolem. *Apteka*, 26/27 (1347/1348). Available at: <https://www.apteka.ua/article/643553> Last accessed: 08.05.2023
- Goundrey-Smith, St. (2014). Examining the role of new technology in pharmacy: now and in the future. *The Pharmaceutical Journal*. doi: <https://doi.org/10.1211/pj.2014.11134174>
- Nechyporuk, A., Kochubei, D. (2023). Pharmaceutical logistics under martial law. *Commodities and Markets*, 46 (2), 4–15. doi: [https://doi.org/10.31617/2.2023\(46\)01](https://doi.org/10.31617/2.2023(46)01)
- Adhikari, A. (2021). Digitization deployment challenges in pharmaceutical supply chain. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 6 (6), 134–142.
- Lisna, A. G., Posilkina, O. V., Litvinova, O. V., Bratishko, Yu. S. (2022). The study of modern trends in the development of digital logistics in the pharmaceutical industry. *Social Pharmacy in Health Care*, 8 (1), 34–50. doi: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.244>
- Thompson, D. (2022). Why Paperless Manufacturing Is Critical to the Pharmaceutical Industry. Available at: <https://www.mastercontrol.com/gxp-lifeline/why-paperless-manufacturing-is-critical-to-the-pharmaceutical-industry/> Last accessed: 08.05.2023
- Sandle, T. (2019). Digital Transformation of Pharmaceuticals and Healthcare. *IVT Network*. Available at: https://www.researchgate.net/publication/334721536_Digital_Transformation_of_Pharmaceuticals_and_Healthcare
- Hromovyk, B. P., Unhurian, L. M. (2013). Farmatsevychna lohistryka: fokus na dopomozi patsiientu. *Lviv: Rast-7*, 212.
- Golubtsova, K. K., Sagaydak-Nikitiuk, R. V., Barnatovich, S. V. (2019). Study of the peculiarities of management of the enterprises of the pharmaceutical sector on the principles of marketing logistics. *Ukrainskyi zhurnal klinichnoi ta laboratornoi medytyny*, 1, 10–16.

11. Posylkina, O. V., Lisna, A. H., Kotliarova, V. H. et al.; Posylkina, O. V. (Ed.) (2020). Suchasni tendentsii rozvytku lohistyky i lohystychnoi intehratsii u farmatsii. Kharkiv: NFAU, 523.
12. Pashko, A. O. (2019). Statystychnyi analiz danykh. Kyiv: KNU im. Tarasa Shevchenka, 55.
13. Polous, O. (2020). System analysis of digitalization indices of ukrainian enterprises. *Economic Analysis*, 30 (1), 118–124. doi: <https://doi.org/10.35774/econa2020.01.02.118>
14. Brodny, J., Tutak, M. (2022). The Level of Digitization of Small, Medium and Large Enterprises in the Central and Eastern European Countries and Its Relationship with Economic Parameters. *Journal of Open Innovation: Technology, Market, and Complexity*, 8 (3), 113. doi: <https://doi.org/10.3390/joitmc8030113>
15. Kotarba, M. (2017). Measuring Digitalization – Key Metrics. *Foundations of Management*, 9 (1), 123–138. doi: <https://doi.org/10.1515/fman-2017-0010>
16. European medicines agency cloud strategy: Accelerating innovation and digitalisation for better public and animal health outcomes. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/european-medicines-agency-cloud-strategy-accelerating-innovation-digitalisation-better-public-animal_.pdf Last accessed: 08.05.2023
17. Vignali, V., Hines, P. A., Cruz, A. G., Ziętek, B., Herold, R. (2022). Health horizons: Future trends and technologies from the European Medicines Agency’s horizon scanning collaborations. *Frontiers in Medicine*, 9. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1064003>
18. Vitchyzniani farmkompanii: rozshyrennia prysutnosti pid chas pandemii (2020). Available at: <https://www.epravda.com.ua/rus/projects/farmak/2020/04/1/658687/> Last accessed: 08.05.2023
19. Farmrynok Ukrainy-2022: padenie obemov, rost sebestoimosti i perspektivy proizvodstva – mneniia (2023). Available at: <https://ru.interfax.com.ua/news/pharmacy/888685.html> Last accessed: 08.05.2023
20. Lekarstva ot depressii: Farmatsevticheskie kompanii prodolzhaui investirovat v innovatsii i pretenduiut na liderstvo po vosstanovleniiu otechestvennoi ekonomiki (2023). Available at: <https://delo.ua/ru/business/lekarstva-ot-depressii-farmatsevticheskie-kompanii-prodolzayut-investirovat-v-innovatsii-i-pretenduyut-na-liderstvo-po-vosstanovleniyu-otechestvennoi-ekonomiki-413628/> Last accessed: 08.05.2023
21. Hrabovetskyi, B. Ye. (2010). Metody ekspertnykh otsinok: teoriia, metodolohiia, napriamky vykorystannia. Vinnytsia: VNTU, 171.
22. Zarichkova, M. V. (2018). Theoretical, scientific and practical principles of social protection of pharmacy professionals in the current context. Kharkiv, 44.
23. Avriel, M. (2003). *Nonlinear Programming: Analysis and Methods*. Dover Publishing, 554.
24. Raju, N. V. S. (2014). *Optimization methods for engineers*. Amsterdam: PHI Learning Pvt. Ltd., 616.
25. Vitlinskyi, V. V., Tereshchenko, T. O., Savina, S. S. (2016). *Ekonomiko-matematychni metody ta modeli optymizatsii*. Kyiv: KNEU, 303.
26. Holionko, N., Kondratieva, K. (2023). Methodological approaches to assessing the digital maturity of the organization. *Young Scientist*, 1 (113), 145–149. doi: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2023-1-113-29>
27. Little A. D. (2015). *Digital Transformation – How to Become Digital Leader. Study 2015 Results*. Available at: www.adlittle.com/sites/default/files/viewpoints/ADL_HowtoBecomeDigitalLeader_02.pdf Last accessed: 08.05.2023
28. Kane, G. C., Palmer, D., Nguyen-Phillips, A., Kiron, D., Buckley, N. (2017). *Achieving digital maturity* MIT Sloan Management Review, 59. Available at: https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/za/Documents/technology/za_DUP_Achieving-digital-maturity.pdf Last accessed: 08.05.2023
29. *Are You Ready for Digital Transformation? Measuring Your Digital Business Aptitude* (2016). KPMG. Available at: <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/pdf/2016/04/measuring-digital-business-aptitude.pdf> Last accessed: 08.05.2023
30. Westerman, G., McAfee, A. (2012). *The Digital Advantage: How Digital Leaders Outperform Their Peers in Every Industry*. Available at: <http://ide.mit.edu/sites/default/files/publications/TheDigitalAdvantage.pdf> Last accessed: 08.05.2023
31. Ismail, M. H., Khater, M., Zaki, M. (2017). *Digital Business Transformation and Strategy: What Do We Know So Far?* Working Paper. Available at: https://cambridgeservicealliance.eng.cam.ac.uk/system/files/documents/2017NovPaper_Mariam.pdf Last accessed: 08.05.2023
32. Shu, H., Anderl, R., Hauzemaier, Yu., Ten Khompel, M., Valster, V. et al. *Indeks zrilosti promyslovosti 4.0. Upravlinnia tsyfrovym peretvorennyam Kompanii. Doslidzhenia ACATECH*. Available at: www.acatech.de/wp-content/uploads/2018/03/acatech_STUDIE_rus_Maturity_Index_WEB.pdf Last accessed: 08.05.2023
33. Strutyńska, I. (2019). Clustering of business structures by the level of their digital maturity using two approaches: iterative and hierarchical. *INNOVATIVE ECONOMY*, 7–8, 69–77. doi: <https://doi.org/10.37332/2309-1533.2019.7-8.10>
34. Chepeliuk, M., Kutsenko, K. (2021). An integrated approach to the strategy of the transformation of productive enterprises. *Black Sea Economic Studies*, 66, 76–81. doi: <https://doi.org/10.32843/bses.66-13>
35. Yangol, A. V. (2018). Substantiating the Expediency of Digitization of Business Models of Enterprises in the Metallurgical Industry Sector as a Basis of Securing the Effectiveness of Their Activity. *Biznes-inform*, 10, 354–362.
36. Shumska, H. M. (2023). *Teoretyko-metodychni aspekty zabezpechennia diievoho publicznego upravlinnia dlia zdiisnennia efektyvnoi derzhavnoi y rehionalnoi ekonomichnoi polityky v umovakh tsyfrovoho rozvytku Ukrainy. Transformatsiia suspilnykh vidnosyn v umovakh tsyvilizatsiinykh zmin*. Kharkiv: SH NTM «Novyi kurs», 307–329.
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286746**
- CHEMICAL COMPOSITION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF *ROSA DAMASCENA MILL.* (VARIETY RAINBOW) FROM CLONAL MICROPROPAGATION**
- p. 89–96**
- Vira Odyntsova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035
- ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7883-8917>

Olha Denysenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0448-4677>

Tatiana Shkopynska, PhD, Cyclical Commission of Professional and Practical Training of Department "Pharmacy", Medical College of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Kosmichna str., 2B, Zaporizhzhia, Ukraine, 04071

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7432-1577>

Valentina Mozul, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4099-8042>

Nataliia Polishchuk, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9791-5818>

Iлона Aksonova, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3534-700X>

Volodymyr Holovkin, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Maiakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: vgolovkin@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7787-0969>

Nataliia Zhyvora, PhD, Associate Professor, Department of Drugs Technology, National University of Pharmacy, Pushkinska str, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9491-5313>

Damask rose of the Veselka variety is an important industrial rose variety used to obtain essential oil. It is widely used in modern cosmetology, perfumery, and aromatherapy. In addition, the essential oil of Damask rose has a whole spectrum of pharmacological properties.

The scientific innovation of this research lies in its foundation on cultivating and acquiring planting materials of the Damask rose in vitro. This approach guarantees controlled conditions for plant growth, the production of robust seedlings, and an enhancement in the precision and credibility of the research outcomes.

Moreover, the study has scientific novelty in that it explores to assess both the quantitative and qualitative constituents of the essential oil in the acquired plant material of the Damask rose. This assessment takes place within the context of cultivating regenerative plants in an outdoor environment. Such an approach acknowledges the potential distinctions in the oil's component

composition acquired from plants propagated through this method in comparison to traditional vegetative reproduction. Lastly, the research has scientific novelty in investigating the potential antimicrobial properties of Damask rose essential oil, which could have significant practical implications in the development of new drugs and combatting infectious diseases.

The purpose of the study was to establish the component composition of the essential oil of *Rosa damascena* Mill., which was grown in vitro, and to determine its antimicrobial effect.

Methods. The object of the study was the essential oil of Damask rose of the Veselka variety, which was grown by the method of clonal micropropagation in vitro. The essential oil was extracted from fresh petals collected during dry weather conditions prior to sunrise by hydrodistillation. Determination of the qualitative composition and quantitative content of volatile substances was carried out by the GC-MS method using an Agilent 7890B chromatograph. Antimicrobial activity was studied in vitro using the disk diffusion method with reference test strains of microorganisms *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Results. According to the results of the chromatographic study, 41 compounds (6 of which were in the isomeric state) were identified, which belong to 13 different classes of chemicals. Dominant compounds among terpenoid substances were shown: geraniol – 30.96 %, citronellol – 27.08 %, alkanes: nonadecane – 17.29 %, and heneicosene – 5.46 %.

It was established that the essential oil of Damask rose had a significant antimicrobial effect against strains of *C. albicans* and *E. coli*, the diameters of which growth retardation zones ranged from 32–35 mm and 20–23 mm, respectively. In studies with *P. aeruginosa* and *S. aureus*, the essential oil showed moderate antibacterial activity: the diameters of the growth retardation zone of these microorganisms ranged from 13 to 15 mm and 11 to 12 mm, respectively.

Conclusion. For the first time, the qualitative composition and quantitative content of volatile substances in the essential oil extracted from the petals of *Rosa damascena* Mill., Veselka variety, cultivated through the clonal micropropagation in vitro, were explored by chromatography-mass spectrometry techniques. The results of the study of antimicrobial activity showed that the studied essential oil exhibits significant fungicidal effects against *Candida* microorganisms, along with moderate bactericidal effects on gram-negative (*E. coli*, *P. aeruginosa*) and gram-positive (*S. Aureus*) bacteria. These results highlight the potential of this essential oil for further investigation in the realm of developing novel medicines and herbal preparations. Further clinical studies are needed to assess this potential.

Keywords: *Rosa Damascena* Mill., method of clonal micropropagation, GC-MS, antibacterial activity.

References

1. Cairns, T., Young, M., Adams, J., Edberg, B. (Eds.) (2000). Modern roses XI: the world encyclopedia of roses. San Diego: Academic Press, 638.
2. Boskabady, M. H., Shafei, M. N., Saberi, Z., Amini, S. (2011). Pharmacological Effects of *Rosa Damascena*. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 14 (4), 295–307.

3. Griep, S. V. (2021). Heirloom Old Garden Rose Bushes: What Are Old Garden Roses? Gardening. Knowhow. Available at: <https://www.gardeningknowhow.com/ornamental/flowers/roses/old-garden-roses.htm>
4. Akram, M., Riaz, M., Munir, N., Akhter, N., Zafar, S., Jabeen, F. et al. (2019). Chemical constituents, experimental and clinical pharmacology of *Rosa damascena*: a literature review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72 (2), 161–174. doi: <https://doi.org/10.1111/jphp.13185>
5. Nayebe, N., Khalili, N., Kamalinejad, M., Emtiazy, M. (2017). A systematic review of the efficacy and safety of *Rosa damascena* Mill. with an overview on its phytopharmacological properties. *Complementary Therapies in Medicine*, 34, 129–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.08.014>
6. Nunes, H. S., Miguel, M. G. (2017). *Rosa damascena* essential oils: a brief review about chemical composition and biological properties. *Trends in Phytochemical Research (TPR)*, 1 (3), 111–128.
7. Davoodi, I., Rahimi, R., Abdollahi, M., Farzaei, F., Farzaei, M. H., Memariani, Z., Najafi, F. (2017). Promising effect of *Rosa damascena* extract on high-fat diet-induced nonalcoholic fatty liver. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7 (4), 508–514. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2017.01.008>
8. Rezvani-Kamran, A., Salehi, I., Shahidi, S., Zarei, M., Moradkhani, S., Komaki, A. (2017). Effects of the hydroalcoholic extract of *Rosa damascena* on learning and memory in male rats consuming a high-fat diet. *Pharmaceutical Biology*, 55 (1), 2065–2073. doi: <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1362010>
9. Niazi, M., Hashempur, M. H., Taghizadeh, M., Heydari, M., Shariat, A. (2017). Efficacy of topical Rose (*Rosa damascena* Mill.) oil for migraine headache: A randomized double-blinded placebo-controlled cross-over trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 34, 35–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.07.009>
10. Hamdadian, S., Nazarpour, S., Simbar, M., Hajian, S., Mojab, F., Talebi, A. (2018). Effects of aromatherapy with *Rosa damascena* on nulliparous women's pain and anxiety of labor during first stage of labor. *Journal of Integrative Medicine*, 16 (2), 120–125. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joim.2018.02.005>
11. Akin, M., Saki, N. (2019). Antimicrobial, DPPH scavenging and tyrosinase inhibitory activities of *Thymus vulgaris*, *Helichrysum arenarium* and *Rosa damascena* mill. ethanol extracts by using TLC bioautography and chemical screening methods. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 42 (7–8), 204–216. doi: <https://doi.org/10.1080/10826076.2019.1591977>
12. Mahboubi, M. (2016). *Rosa damascena* as holy ancient herb with novel applications. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6 (1), 10–16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.09.005>
13. Maruyama, N., Tansho-Nagakawa, S., Miyazaki, C., Shimomura, K., Ono, Y., Abe, S. (2017). Inhibition of Neutrophil Adhesion and Antimicrobial Activity by Diluted Hydrosol Prepared from & *Rosa damascena*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40 (2), 161–168. doi: <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-00644>
14. Lei, Y., Fu, P., Jun, X., Cheng, P. (2018). Pharmacological Properties of Geraniol – A Review. *Planta Medica*, 85 (1), 48–55. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0750-6907>
15. Jirovetz, L., Buchbauer, G., Schmidt, E., Stoyanova, A. S., Denkova, Z., Nikolova, R., Geissler, M. (2007). Purity, Antimicrobial Activities and Olfactoric Evaluations of Geraniol/Nerol and Various of Their Derivatives. *Journal of Essential Oil Research*, 19 (3), 288–291. doi: <https://doi.org/10.1080/10412905.2007.9699283>
16. Mączka, W., Wińska, K., Grabarczyk, M. (2020). One Hundred Faces of Geraniol. *Molecules*, 25 (14), 3303. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25143303>
17. Sharma, Y., Rastogi, S. K., Perwez, A., Rizvi, M. A., Manzoor, N. (2019). β -citronellol alters cell surface properties of *Candida albicans* to influence pathogenicity related traits. *Medical Mycology*, 58 (1), 93–106. doi: <https://doi.org/10.1093/mmy/myz009>
18. Hsouna, A. B., Trigui, M., Mansour, R. B., Jaraya, R. M., Damak, M., Jaoua, S. (2011). Chemical composition, cytotoxicity effect and antimicrobial activity of *Ceratonia siliqua* essential oil with preservative effects against *Listeria* inoculated in minced beef meat. *International Journal of Food Microbiology*, 148 (1), 66–72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.04.028>
19. Attia, H., Al-Yasi, H., Alamer, K., Ali, E., Hassan, F., Elshazly, S., Hessini, K. (2020). Induced anti-oxidation efficiency and others by salt stress in *Rosa damascena* Miller. *Scientia Horticulturae*, 274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2020.109681>
20. Ghavam, M., Afzali, A., Manconi, M., Bacchetta, G., Manca, M. L. (2021). Variability in chemical composition and antimicrobial activity of essential oil of *Rosa × damascena* Herzm. from mountainous regions of Iran. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 8 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40538-021-00219-6>
21. Panasenko, O. I., Odyntsova, V. M., Denysenko, O. M., Shkopynska, T. Ye., Mozul, V. I., Holovkin, V. V. (2023). Study of the chemical composition of the freon extract of the Damask rose (*Rosa damascena* Mill.). *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (1), 18–22. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.1.269905>
22. Tanjga, B. B., Lončar, B., Aćimović, M., Kiprovska, B., Šovljanski, O., Tomić, A. et al. (2022). Volatile Profile of Garden Rose (*Rosa hybrida*) Hydrosol and Evaluation of Its Biological Activity In Vitro. *Horticulturae*, 8 (10), 895. doi: <https://doi.org/10.3390/horticulturae8100895>
23. Badzhelova, V. (2017). In vitro propagation of oil-bearing rose (*Rosa damascena* Mill.). *Agricultural Science and Technology*, 9 (3), 194–197. doi: <https://doi.org/10.15547/ast.2017.03.035>
24. The State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for the Quality of Medicinal Products”, 1128.
25. Odyntsova, V. M., Korniiivska, V. H., Panchenko, S. V., Korniiivskyi, Yu. I., Kokitko, V. I. (2022). Chromato-mass spectrometric study of valerian infusion with various extractants. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 15 (1), 31–39. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.1.252374>

26. Panasenko, O. I., Mozul, V. I., Denysenko, O. M., Aksonova, I. I., Holovkin, V. V. (2021). Research of the chemical composition of *Artemisia tschernieviana* Bess. by gas chromatography method with mass detection. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 14 (3), 282–286. doi: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.3.242650>

27. Aboh, M. I., Yakubu, J. G., U. Eze, J., Khalid-Salako, F., Oladosu, P. O. (2021). Antifungal Potential of Some Nigerian Indigenous Plants: A Remedy for Candidiasis. *Journal of Advances in Microbiology*, 21 (12), 128–134. doi: <https://doi.org/10.9734/jamb/2021/v21i1230421>

28. Steglińska, A., Bekhter, A., Wawrzyniak, P., Kunic-ka-Styczyńska, A., Jastrzabek, K., Fidler, M. et al. (2022). Antimicrobial Activities of Plant Extracts against *Solanum tuberosum* L. *Phytopathogens. Molecules*, 27 (5), 1579. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27051579>

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286723

STUDY OF PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF DRY EXTRACT OF SAKHALIN WILLOW SHOOTS AGAINST THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL THROMBOPHLEBITIS

p. 97–103

Liudmyla Maloshtan, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of General Pharmacy, Educational and Scientific Medical Institute, National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute”, Kyrpychova str., 2, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1904-9579>

Kateryna Artemova, Department of Technologies of Pharmaceutical preparations, National University of Pharmacy, Pushkinska str, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4604-7053>

Natalia Borodina, Doctor in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str, 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: natalijaborodina@gmail.com

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1217-7420>

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

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

The aim. *The objective of the research was to study the pharmacological activity of dry extract of Sakhalin willow shoots – DEWS against the background of experimental thrombophlebitis.*

Materials and methods. *Dry extract of Sakhalin willow shoots (DEWS) was the object matter of the present research and served as a therapeutic and prophylactic agent. In the experiment conducted, rabbits weighing 2.0–2.5 kg were used. The animals were divided into three groups. Group 1 was a control group; group 2 were animals that had been intragastrically injected*

with DEWS at a dose of 30 mg/kg prior to modelling thrombophlebitis; group 3 similarly received Eskuvit 20 mg/kg as a reference drug – pills (JSC Halychpharm, Ukraine). The dose for animals was recalculated, taking into account body weight according to the Rybolovlev method.

Experimental thrombophlebitis was caused by injecting an intravenous solution of 2 % lugol at a dose of 0.1 ml into the marginal vein of the ear. Statistical data processing was carried out using the Statistica for Windows 11.0 program based on variance analysis for repeated measurement data using the Mann-Whitney criteria at a probability level of $p < 0.05$.

Results. *Against the background of the development of experimental thrombophlebitis in rabbits, the development of thrombosis of the ear vein and the inflammatory process of adjacent tissues were observed. The inflammatory process was accompanied by pronounced hyperemia and oedema. Prophylactic administration of DEWS for 6 days contributed to a decrease in the inflammatory process already on the 5th day of observation. The area of the injured area was 20 % smaller than in the control pathology group. The therapeutic and prophylactic effect of herbal medicine can be explained by the content of flavonoids and salicylates in its composition. Eskuvit showed a less pronounced thrombolytic effect in terms of its influence on thrombosis and thrombolysis.*

Conclusions. *The administration of DEWS in the therapeutic and prophylactic regimen at a dose of 30 mg/kg has a pronounced anti-inflammatory, thrombolytic and venoprotective effect in experimental peripheral venous thrombophlebitis in rabbits. The results of the studies obtained allow us to recommend DEWS as a promising venoprotective agent with thrombolytic activity*

Keywords: *dry extract of Sakhalin willow shoots, experimental thrombophlebitis, inflammatory process, pharmacological activity, rabbits*

References

1. ASH Releases New Clinical Practice Guidelines for Venous Thromboembolism. Evidence-Based Guidelines to Drive Improved Care for Patients with Blood Clots (2018). Washington.
2. Sandor, T. (2017). Superficial venous thrombosis. A state of art. *Orvosi Hetilap*, 158 (4), 129–138.
3. Raffetto, J. D., Eberhardt, R. T. (2015). Benefit of anticoagulation for the treatment of lower extremity superficial venous thrombosis. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*, 3 (2), 236–241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2014.11.005>
4. Dmitrieva, I., Krivoshechekov, E. (2018). Flebological help patients with complicated forms of chronic venous insufficiency 24 Conference of the European Wound Management Association EWMA. Madrid, 360.
5. Galanaud, J. -P., Sevestre, M. -A., Pernod, G., Kahn, S. R., Genty, C., Terrisse, H. et al. (2017). Long-term risk of venous thromboembolism recurrence after isolated superficial vein thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15 (6), 1123–1131. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.13679>
6. Shevela, A. I., Usov, S. A., Markina, V. A. (2019). Obesity and Chronic Venous Insufficiency: from Risk Factors to Pathogenesis. *Flebologiya*, 13 (3), 220–226. doi: <https://doi.org/10.17116/flebo201913031220>

7. Pannier, F., Rabe, E. (2015). Progression in venous pathology. *Phlebology: The Journal of Venous Disease*, 30 (1), 95–97. doi: <https://doi.org/10.1177/0268355514568847>
8. Zhao, J., Maitietersun, A., Li, C., Li, Q., Xu, F., Liu, T. (2018). Evaluation on Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of Total Flavonoids from *Juniperus sabina*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/7965306>
9. Le, N., Herz, C., Gomes, J., Förster, N., Antoniadou, K., Mittermeier-Kleßinger, V. et al. (2021). Comparative Anti-Inflammatory Effects of *Salix Cortex* Extracts and Acetylsalicylic Acid in SARS-CoV-2 Peptide and LPS-Activated Human In Vitro Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (13), 6766. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22136766>
10. Borodina, N. V. (2021). Pharmacognostic study of willow plants and creation of medicines based on them. *Kharkiv*, 575.
11. Sinchenka, V. M. (Ed.) (2015). *Enerhetychna verba: tekhnolohiia vyroshchuvannia ta vykorystannia*. Vynnytsia: TOV «Niland-LTD», 340.
12. Vorobei, V., Melekh, Ya., Hudz, N. (2018). *Vykorystannia biomasy enerhetychnykh kultur u pivnichnykh oblastyakh Ukrainy: Volynska, Rivnenska, Zhytomyrska, Kyivska ta Chernihivska oblasti*. Lviv, 59.
13. *Energeticheskaia verba: kak vyrastit i skolko na etom mozno zarabotat znaiut na Rovenshchine* (2016). Available at: <https://ecotechnica.com.ua/.../708-energeticheskaya-verba-kak...>
14. Borodina, N., Raal, A., Kovalyov, V., Koshovyi, O., Iliina, T. (2020). Macro- and Microelements in the Branches of some *Salix* Genus Species in the Flora of Ukraine. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*, 9 (3), 71–80.
15. Borodina, N., Kovalyov, V., Koshovyi, O. (2021). Reserch of raw material and extracts of *salixsachalinensis*. *F. Schmidt. Norwegian Journal of development of the International Science*, 1 (55), 42–47.
16. Borodina, N. V., Kovalov, V. M., Stremoukhov, O.O. (2015). Pat. No. 98912 UA. Sposib oderzhannia kompleksnoho sukhoho ekstraktu z roslynnoi syrovyny. No u201413010; declared: 04.12.2014; published: 12.05.2015, Bul. No. 9.
17. Borodina, N. V., Kovalev, V. N. (2015). Comparative analysis of phenolic compounds shoots *Salix caprea* L., *Salix purpurea* L., *Salix viminalis* L. Flora of Ukraine. *Fenolnye soedineniia: fundamentalnye i prikladnye aspekty*. Moscow, 27–33.
18. Maloshtan, L. M., Artemova, K. O., Shatalova, O. M. (2021). Study of analgesic and anti-inflammatory activity of dry extract from sakhalin willow shoots. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 4, 103–110. doi: <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.21.09>
19. Maloshtan, L. M., Kalenichenko, G. S., Dorovskyy, O. V. (2015). The study of the action of the thick extract from the leaves of *Corylus avellana* on the vascular tissue permeability. *Clinical pharmacy*, 19 (4), 26–29. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.15.1362>
20. Głowiczki, P., Comerota, A. J., Dalsing, M. C., Eklof, B. G., Gillespie, D. L., Głowiczki, M. L. et al. (2011). The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *Journal of Vascular Surgery*, 53 (5), 2S–48S. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.01.079>
21. Guyatt, G. H., Akl, E. A., Crowther, M., Gutterman, D. D., Schünemann, H. J. (2012). Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (2), 7S–47S. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.1412s3>
22. Rybolovlev, Iu. R., Rybolovlev, R. S. (1979). Dozirovanie veshchestv dlia mlekapitaiushchikh po konstantam biologicheskoi aktivnosti. *Doklady AN SSSR*, 247 (6), 1513–1516.
23. *Evropeiskaia konventciia o zashchite pozvochnykh zhivotnykh, ispolzuemykh dlia eksperimentov ili v nykh nauchnykh tseliakh* (1986). Available at: <https://rm.coe.int/168007a6a8>
24. *Ekspertnyi vysnovok komisii z bioetyky* (2019). *Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet, m. Kharkiv, protokol No. 6*.
25. Maloshtan, L. M., Dolzhykova, O. V., Batura, I. O. (2002). Sposib modeliuvannia tromboflebitiv pereferiinykh sudyn: informatsiinyi lyst vid 20.11.2002 r. No. 251. Kyiv: Ukrmedpatentprom, 3.
26. Khabriev, R. U. (2005). *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. Moscow: OAO «Izdatelstvo «Medicina», 832.
27. Lobastov, K. V., Dementieva, G. I., Laberko, L. A. (2019). Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow’s Triad Revision. *Flebologiya*, 13 (3), 227–235. doi: <https://doi.org/10.17116/lebo201913031227>
28. Kurkin, V., Zaitseva, E., Morozova, T., Pravdivtseva, O., Avdeeva, E., Kurkina, A. et al. (2018). The study of the flavonoids and antidepressant activity of the leaves and liquid extract of *crataegus submollis*. *Chemistry of Plant Raw Material*, 4, 105–112. doi: <https://doi.org/10.14258/jcprm.2018043883>
29. Kurkin, V. A., Zaitseva, E. N., Morozova, T. V., Pravdivtseva, O. E., Dubishchev, A. V., Kurkina, A. V. et al. (2019). Comparative Investigation of the Diuretic and Anti-Depressant Activity of Liquid Extracts of *Crataegus Sanguinea*. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 11 (1), 30–32.
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286303**
- SUBSTANTIATION OF CREATION OF TRANSDERMAL FORMS OF DRUG DELIVERY WITH ANTIHYPERTENSIVE ACTION**
- p. 104–113**
- Tatyana Shyteyeva**, PhD, Leading Researcher, State Research Laboratory for Quality Control of Medicinal Products, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
- ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2269-2269>
- Elena Bezchasnyuk**, PhD, Associate Professor, State Scientific Research Laboratory for Quality Control of Medicines, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
- ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3923-4755>

Oleg Kryskiv, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: oleg.kryskiw@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-2430>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4672-9695>

The article presents the theoretical justification for the choice of active pharmaceutical ingredients of antihypertensive action for the creation of new forms of delivery - transdermal therapeutic systems.

Purpose: monitoring of studies on the use of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors in the development of transdermal drugs for the treatment of hypertension.

Materials: open access electronic resources of scientific periodicals from around the world: Google Scholar (<https://scholar.google.com/>); PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); Sciencedirect (<https://www.sciencedirect.com/>); Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); National Library of Ukraine named after V. I. Vernadskyi (<http://www.nbuv.gov.ua/>); Ukrainian Institute of Intellectual Property (Ukrpatent) (<https://sis.ukrpatent.org/uk/>); Industrial Property (<https://base.uipv.org/searchBul/>); USPTO. The United States Patent and Trademark Office (<https://www.uspto.gov/patents/search/>); European Patent Office (EPO) (<https://www.epo.org/>).

Methods of the research: information search, theoretical analysis and systematization of data from scientific sources, logical analysis.

Results: a review of scientific sources was carried out, and an analysis of ACE inhibitors as candidates for the creation of transdermal forms for the treatment of arterial hypertension was carried out. The pharmacological and physicochemical aspects of the possibility of their use for introduction through the skin are defined. It has been established that the search and development of the latest means of treatment of arterial hypertension, which would significantly increase the duration and quality of life of patients, are extremely relevant. Transdermal drug delivery systems are one of the pharmaceutical products being developed on the world market, and their use allows overcoming the associated disadvantages of other delivery routes.

Conclusions: the review of domestic and foreign literature confirmed the relevance of biopharmaceutical research in the field of development of innovative dosage forms - transdermal therapeutic systems for the treatment of hypertension.

The choice of promising antihypertensive active pharmaceutical ingredients of the ACE group (enalapril maleate, lisinopril dihydrate, and captopril) is substantiated, taking into account their specific physicochemical properties that are suitable for penetration through the skin.

The market for transdermal drug delivery is increasing, and there is a prospect of higher growth rates in this market in the coming years

Keywords: arterial hypertension, transdermal therapeutic systems, ACE inhibitors, enalapril, lisinopril, captopril

References

- Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Dennison Himmelfarb, C. et al. (2018). 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 138(17), e426–e483. doi: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000597>
- Mills, K. T., Stefanescu, A., He, J. (2020). The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews Nephrology*, 16(4), 223–237. doi: <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
- Hypertension (2022). World Health Organization (WHO). Available at: https://www.who.int/health-topics/hypertension/#tab=tab_1
- Stierman, B., Afful, J., Carroll, M. D., Chen, T. et al. (2021). National Health and Nutrition Examination Survey 2017 – March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. National Center for Health Statistics (U.S.), NHR No. 158. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>
- Marushko, Yu.V., Hyshchak, T.V. (2018). Arterialna hipertenzia u ditei ta pidlitkiv. *Zdorov'ia Ukrainy. Pediatriia*, 4(47), 53–58. Available at: <https://health-ua.com/multimedia/3/9/2/3/5/1547021303.pdf>
- Shlimkevych, I. V., Lembyrk, I. S., Tsytsiura, O. O., Alekseieva, Yu. I., Zhyliak, O. V. (2022). Arterial hypertension in children and adolescents: a modern view at the problem (a literature review). Part 1. *Zaporozhye Medical Journal*, 24(2), 248–253. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2022.2.235489>
- Senatorova, H. S., Honchar, M. O., Alenina, I. S. et al.; Senatorova, H. S. (Ed.) (2018). *Arterialna hipertenzia u ditei*. Kharkiv: PLANETA-PRYNT, 108.
- Vsesvitnii den borotby z arterialnoiu hipertenzieiu. Derzhavna ustanova «Tsentri hromadskoho zdorov'ia Ministerstva okhorony zdorov'ia Ukrainy». Available at: <https://www.phc.org.ua/news/vsesvitniy-den-borotbi-z-arterialnoyu-gipertenzieiu>
- Kumar, G., Virmani, T., Pathak, K., Alhalimi, A. (2022). A Revolutionary Blueprint for Mitigation of Hypertension via Nanoemulsion. *BioMed Research International*, 2022, 1–12. doi: <https://doi.org/10.1155/2022/4109874>
- Li, C., Wang, J., Wang, Y., Gao, H., Wei, G., Huang, Y. et al. (2019). Recent progress in drug delivery. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(6), 1145–1162. doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.08.003>
- Bird, D., Ravindra, N. M. (2020). Transdermal drug delivery and patches – An overview. *Medical Devices & Sensors*, 3(6). doi: <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>
- Zhao, Z., Ukidve, A., Kim, J., Mitragotri, S. (2020). Targeting Strategies for Tissue-Specific Drug Delivery. *Cell*, 181(1), 151–167. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.001>
- Lee, H., Song, C., Baik, S., Kim, D., Hyeon, T., Kim, D.-H. (2018). Device-assisted transdermal drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 127, 35–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.08.009>
- Steven, J. M. (2019). Press Release Transdermal Drug Delivery Market – Global Drivers, Restraints, Opportunities, Trends, and Forecasts, 2017–2023.

15. Ramadon, D., McCrudden, M. T. C., Courtenay, A. J., Donnelly, R. F. (2021). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 12 (4), 758–791. doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00909-6>
16. Guo, D., Dou, D., Li, X., Zhang, Q., Bhutto, Z. A., Wang, L. (2017). Ivermectin-loaded solid lipid nanoparticles: preparation, characterisation, stability and transdermal behaviour. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46 (2), 255–262. doi: <https://doi.org/10.1080/21691401.2017.1307207>
17. Vargason, A. M., Anselmo, A. C., Mitragotri, S. (2021). The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nature Biomedical Engineering*, 5 (9), 951–967. doi: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00698-w>
18. Facts About Hypertension (2022). Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/blood-pressure/facts.htm>
19. Vsesvitnii den borotby z arterialnoiu hipertenziieiu (2022). Available at: https://www.oblshes.ck.ua/index.php?view=article&catid=41%3A2013-05-13-02-14-47&id=2898%3Avesvitnii-den-borotby-z-arterialnoiu-hipertenziieiu&format=pdf&option=com_content&Itemid=57
20. Khyts, A. (2021). Suchasni mozhlyvosti likuvannia arterialnoi hipertenzii: fokus na ostanni rekomendatsii ISH 2020. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/208823/suchasni-mozhlyvosti-likuvannya-arterialnoyi-gipertenziyi-fokus-na-ostanni-rekomendatsiyi-ish-2020>
21. Korol, S. V. (2021). Arterialna hipertenzia: ohliad suchasnykh rekomendatsii. *Zdorov'ia Ukrainy* 21 storichchia, 11-12 (504-505). Available at: <https://health-ua.com/multimedia/6/6/2/4/2/1626685365.pdf>
22. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults (2021). Geneva: World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/344424/9789240033986-eng.pdf>
23. Kulkarni, S., Graggaber, J. (2022). How to improve compliance to hypertension treatment. *European Society of Cardiology*, 22 (6). Available at: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-22/how-to-improve-compliance-to-hypertension-treatment>
24. Mishchenko, L. A., Hulkevych, O. V. (2021). Ne-kontrolovana arterialna hipertenzia: dodatkovi mozhlyvosti pokrashchennia arterialnoho tysku ta yakosti zhyttia patsientiv. *Zdorov'ia Ukrainy* 21 storichchia, 6 (499), 45–47. Available at: <https://health-ua.com/multimedia/6/4/7/0/4/1619439395.pdf>
25. Unger, T., Borghi, C., Charchar, F., Khan, N. A., Poulter, N. R., Prabhakaran, D. et al. (2020). 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Journal of Hypertension*, 38 (6), 982–1004. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000002453>
26. Chen, Y. J., Li, L. J., Tang, W. L., Song, J. Y., Qiu, R., Li, Q. et al. (2018). First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018 (11). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008170.pub3>
27. Herman, L. L., Padala, S. A., Ahmed, I., Bashir, K. (2022). Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors (ACEI). StatPearls. Treasure Island (FL). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431051/>
28. Goyal, A., Cusick, A. S., Thielemier, B. (2022). ACE Inhibitors. StatPearls. Treasure Island. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430896/>
29. Fountain, J. H., Lappin, S. L. (2022). Physiology, Renin Angiotensin System. StatPearls. NCBI Bookshelf version. StatPearls Publishing.
30. Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Clinical Pharmacology* (2021). Elsevier.
31. Sirenko, Yu. M., Radchenko, H. D. (2004). Rol inhibitoriv anhiotenzynperetvoriuiuchoho fermentu v suchasnomu likuvanni khvorykh z arterialnoiu hipertenziieiu. *Ukrainskyi kardyolohycheskyi zhurnal*.
32. Emilie, W. (2022). ACE Inhibitors: A Class and Utilization Review. *Cardiology ADVISOR*. Available at: <https://www.thecardiologyadvisor.com/ddi/ace-inhibitors/>
33. Sirenko, Yu. M. (2006). Rol inhibitoriv anhiotenzynperetvoriuiuchoho fermentu v suchasnomu likuvanni sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvan. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 1 (1). Available at: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2006/1%281%29/article-4/rol-ingibitoriv-angiotenzinperetvoryuyuchogo-fermentu-v-suchasnomu-likuvanni-sercevo-sudinnih-zahvoryuvan#>
34. Rohman, M. S., Fajar, J. K., Kuncahyo, B. H., Yunita, L., Sidarta, E. P., Saka, P. N. B. et al. (2018). Angiotensin-converting enzyme (ACE) I/D and bradykinin B2 receptor T/C genes polymorphism in patients with ACE inhibitors-related cough. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 19 (4), 307–313. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2018.05.006>
35. Rahman, M., Pressel, S., Davis, B. R., Nwachuku, C. et al. (2005). Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of Internal Medicine*, 165 (8), 936–946. doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.165.8.936>
36. Anthony, A. B. (2016). Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT. *American College of Cardiology*. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2014/02/25/15/55/allhat-nbsp8212nbsppresented-at-aha-2009>
37. Unger, T., Paulis, L., Sica, D. A. (2011). Therapeutic perspectives in hypertension: novel means for renin-angiotensin-aldosterone system modulation and emerging device-based approaches. *European Heart Journal*, 32 (22), 2739–2747. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr253>
38. Voronkov, L. H. (2007). Inhibitory APF ta adreno-blokatory u likuvanni khronichnoi sertsevoi nedostatnosti: klinichna rol ta metodolohiia zastosuvannia. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 2 (3). Available at: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2007/2%283%29>
39. Choi, I. S., Park, I. B., Lee, K., Ahn, T. H., Kim, J. H., Ahn, Y. et al. (2018). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Provide Better Long-Term Survival Benefits to Patients With AMI Than Angiotensin II Receptor Blockers After Survival Hospital Discharge. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 24 (2), 120–129. doi: <https://doi.org/10.1177/1074248418795897>

40. Enalapril: Uses, Interaction, Mechanism of Action (2022). DrugBank: a knowledgebase for drugs, drug actions and drug targets. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00584>
41. Lam, P. H., Packer, M., Fonarow, G. C., Faselis, C., Allman, R. M., Morgan, C. J., Singh, S. N., Pitt, B., Ahmed, A. (2020). Early Effects of Starting Doses of Enalapril in Patients with Chronic Heart Failure in the SOLVD Treatment Trial. *The American Journal of Medicine*, 133 (2), e25–e31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.06.053>
42. Enalaprilum. Kompendium. Likarski preparaty. Available at: <https://compendium.com.ua/dec/270895/#>
43. Olvera, L. E., Parmar, M., Pendela, V. S., Jamie M. Terrell (2022). Lisinopril. StatPearls. Treasure Island, StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482230/>
44. Soloshenko, O. S., Serhyenko, O. M. (2011). Vibor preparata hruppi ynhybytorov APF: efektyvnost, bezopasnost y dostupnost dlia patsyenta. *Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. Likariu-praktyku*, 1 (81), 60–64. Available at: <https://www.umj.com.ua/article/9848/vybor-preparata-gruppy-ingibitorov-apf-efektivnost-bezopasnost-i-dostupnost-dlya-pacienta#list>
45. Lizynopryl (Lisinopril). Kompendium. Likarski preparaty. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/akt/76/3045/lisinoprilum/>
46. Obied, A. H. H., Ahmed, A. A. E. (2021). Evaluation of the clinical outcome of captopril use for hypertensive urgency in Khartoum State's emergency centres. *African Journal of Emergency Medicine*, 11 (1), 202–206. doi: <https://doi.org/10.1016/j.afjem.2020.10.003>
47. Chekman, I. S., Horchakova, N. O., Kazak, L. I. et al.; Chekman, I. S. (Ed.) (2017). *Farmakolohiia. Vinnytsia: Nova Knyha*, 784.
48. Kaptopryl (Captoprilum). Kompendium. Likarski preparaty. Available at: <https://compendium.com.ua/akt/67/3102/captoprilum/#toc-0>
49. Park, S. (2019). Ideal Target Blood Pressure in Hypertension. *Korean Circulation Journal*, 49 (11), 1002–1009. doi: <https://doi.org/10.4070/kcj.2019.0261>
50. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M. et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*, 39 (33), 3021–3104. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
51. Abegaz, T. M., Shehab, A., Gebreyohannes, E. A., Bhagavathula, A. S., Elnour, A. A. (2017). Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 96 (4), e5641. doi: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000005641>
52. Abbas, H., Hallit, S., Kurdi, M., Karam, R. (2022). Non-adherence to antihypertensive medications in Lebanese adults hospitalized for hypertensive urgency and its cost. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02907-z>
53. Lane, D., Lawson, A., Burns, A., Azizi, M., Burnier, M., Jones, D. J. L. et al. (2022). Nonadherence in Hypertension: How to Develop and Implement Chemical Adherence Testing. *Hypertension*, 79 (1), 12–23. doi: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17596>
54. Tan, F. C. J. H., Oka, P., Dambha-Miller, H., Tan, N. C. (2021). The association between self-efficacy and self-care in essential hypertension: a systematic review. *BMC Family Practice*, 22 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01391-2>
55. Mali, A. D., Bathe, R., Patil, M. (2015). An updated review on transdermal drug delivery systems. *International Journal of Advances in Scientific Research*, 1 (6), 244–254. doi: <https://doi.org/10.7439/ijasr.v1i6.2243>
56. Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: history, development and pharmacology. *British Journal of Pharmacology*, 172 (9), 2179–2209. doi: <https://doi.org/10.1111/bph.13059>
57. Singh, I., Morris, A. (2011). Performance of transdermal therapeutic systems: Effects of biological factors. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 1 (1), 4–9. doi: <https://doi.org/10.4103/2230-973x.76721>
58. Jeong, W. Y., Kwon, M., Choi, H. E., Kim, K. S. (2021). Recent advances in transdermal drug delivery systems: a review. *Biomaterials Research*, 25 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-021-00226-6>
59. Vons, B. V., Chubka, M. B., Hroshovyi, T. A. (2017). Transdermal drug delivery system. *Pharmaceutical Review*, 2, 106–112. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7902>
60. Pavan, K. Y., Saurabh M. (2017). Transdermal patch of an antihypertensive drug: its development and evaluation. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 6 (4), 1355–1374. doi: <https://doi.org/10.20959/wjpr20174-8214>
61. Rastogi, V., Pragya, U. P. (2012). A Brief View on Antihypertensive Drugs Delivery through Transdermal Patches. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3 (7), 1955–1970. Available at: <https://www.academia.edu/35565081/>
62. Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharmaceutica*, 69 (2), 197–215. doi: <https://doi.org/10.2478/acph-2019-0016>
63. Sharma, P. K., Panda, A., Pradhan, A., Zhang, J., Thakkar, R., Whang, C.-H. et al. (2017). Solid-State Stability Issues of Drugs in Transdermal Patch Formulations. *AAPS PharmSciTech*, 19 (1), 27–35. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0865-3>
64. Liu, C., Quan, P., Fang, L. (2016). Effect of drug physicochemical properties on drug release and their relationship with drug skin permeation behaviors in hydroxyl pressure sensitive adhesive. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 93, 437–446. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.048>
65. Chandrashekar, N., Shobha Rani, R. (2008). Physicochemical and pharmacokinetic parameters in drug selection and loading for transdermal drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70 (1), 94–96. doi: <https://doi.org/10.4103/0250-474x.40340>
66. Kokate, A., Li, X., Jasti, B. (2008). Effect of Drug Lipophilicity and Ionization on Permeability Across the Buccal Mucosa: A Technical Note. *AAPS PharmSciTech*, 9 (2), 501–504. doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-008-9071-7>

67. Rahbari, R., Ichim, I., Bamsey, R., Burrige, J., Guy, O. J., Bolodeoku, J., Graz, M. (2020). Characterisation of Drug Delivery Efficacy Using Microstructure-Assisted Application of a Range of APIs. *Pharmaceutics*, 12(12), 1213. doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12121213>
68. M Elhaj, B., Hamad Farah, F., Saad Ali, H. (2021). Captopril: An Overview of Discovery, Development, and Post-marketing Surveillance as an Effective Anti-hypertensive Drug. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*, 5 (4), 6–9. doi: <https://doi.org/10.31080/asps.2021.05.0695>
69. Regulski, Mil. osz, Regulska, K., Stanisz, B., Murias, M., Gieremek, P., Wzgarda, A., Niz.nik, Bartl. omiej. (2015). Chemistry and Pharmacology of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 21 (13), 1764–1775. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612820666141112160013>
70. Patel, R. N. (2016). Applications of Biocatalysis for Pharmaceuticals and Chemicals. *Organic Synthesis Using Biocatalysis*. Academic Press, 339–411. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-411518-7.00011-1>
71. Panchyshyn, Yu. M. (2012). Praktychni aspekty zastosovannia inhibitoriv APF u khvorykh iz kardiovaskularnoiu patolohiieiu. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 3 (24), 22–29. Available at: <https://rpht.com.ua/ua/archive/2012/3%2824%29/pages-22-29/praktychni-aspekti-zastosovannya-ingibitoriv-apf-u-hvorih-iz-kardiovaskulyarnoyu-patologiieyu>
72. Piepho, R. W. (2000). Overview of the angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 57 (1), S3–S7. doi: https://doi.org/10.1093/ajhp/57.suppl_1.s3
73. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi-farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
74. European Pharmacopoeia. European Directorate for the Quality of Medicines (2019). Strasbourg, 4370.
75. Andújar-Sánchez, M., Cámara-Artigas, A., Jara-Pérez, V. (2004). A calorimetric study of the binding of lisinopril, enalaprilat and captopril to angiotensin-converting enzyme. *Biophysical Chemistry*, 111 (2), 183–189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2004.05.011>
76. Hillaert, S., Van den Bossche, W. (2000). Optimization of capillary electrophoretic separation of several inhibitors of the angiotensin-converting enzyme. *Journal of Chromatography A*, 895 (1-2), 33–42. doi: [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(00\)00591-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(00)00591-4)
77. Remko, M. (2006). Acidity, Lipophilicity, Solubility, Absorption, and Polar Surface Area of Some ACE Inhibitors. *Chemical Papers*, 61 (2), 133–141. doi: <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0010-y>
78. Spiller, H. A. (2014). Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Encyclopedia of Toxicology*, 14–16. doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.00686-2>
79. Foye, W. O., Lemke, T. L., Williams, D. A. (2008). Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams & Wilkins. Available at: <https://www.worldcat.org/title/foyes-principles-of-medicinal-chemistry/oclc/145942325>
80. Di, L., Kerns, E. H. (2003). Profiling drug-like properties in discovery research. *Current Opinion in Chemical Biology*, 7 (3), 402–408. doi: [https://doi.org/10.1016/s1367-5931\(03\)00055-3](https://doi.org/10.1016/s1367-5931(03)00055-3)
81. Hartmann, T., Schmitt, J. (2004). Lipophilicity – beyond octanol/water: a short comparison of modern technologies. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1 (4), 431–439. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.10.006>
82. Odovic, J., Markovic, B., Trbojevic-Stankovic, J., Vladimirov, S., Karljikovic-Rajic, K. (2013). Evaluation of ACE inhibitors lipophilicity using in silico and chromatographically obtained hydrophobicity parameters. *Hemijaska Industrija*, 67 (2), 209–216. doi: <https://doi.org/10.2298/hemind120522078o>
83. Bruno, C. D., Harmatz, J. S., Duan, S. X., Zhang, Q., Chow, C. R., Greenblatt, D. J. (2021). Effect of lipophilicity on drug distribution and elimination: Influence of obesity. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87 (8), 3197–3205. doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.14735>
84. Remko, M., Swart, M., Bickelhaupt, F. M. (2006). Theoretical study of structure, pKa, lipophilicity, solubility, absorption, and polar surface area of some centrally acting antihypertensives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (6), 1715–1728. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.020>
85. Stella, V. J., Borchardt, R. T., Hageman, M. J., Oliyai, R., Maag, H., Tilley, J. W. (Eds.) (2007). Prodrugs: Challenges and Rewards. *Biotechnology: Pharmaceutical Aspects*. New York: Springer Science, Business Media, 1464. doi: <https://doi.org/10.1007/978-0-387-49785-3>
86. Trbojevic, J., Odovic, J., Trbojevic-Stankovic, J., Stojimirovic, B., Jelic, R. (2017). The Evaluation of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Renal Elimination with Selected Molecular Descriptors. *Serbian Journal of Experimental and Clinical Research*, 18 (2), 119–123. doi: <https://doi.org/10.1515/sjecr-2016-0100>
87. Barna, O. N. (2015). Mistse Dyrotonu sered inhibitoriv APF: vid farmakokinetyky do farmakoekonomiky. *Zdorov'ia Ukrainy. Medychni vydannia*. Available at: <https://healthua.com/article/18708-mstce-dirotonu-sered-ngbtorv-apf-vd-farmakoknetiki-do-farmakoekonomki>
88. Zheng, W., Tian, E., Liu, Z., Zhou, C., Yang, P., Tian, K. et al. (2022). Small molecule angiotensin converting enzyme inhibitors: A medicinal chemistry perspective. *Frontiers in Pharmacology*, 13. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.968104>
89. Gullick, D. R., Pugh, W. J., Ingram, M. J., Cox, P. A., Moss, G. P. (2010). Formulation and characterization of a captopril ethyl ester drug-in-adhesive-type patch for percutaneous absorption. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 36 (8), 926–932. doi: <https://doi.org/10.3109/03639040903585135>
90. Duraivel, S., Rajalakshmi, A.N., Debjit B. (2014). Formulation and evaluation of captopril Transdermal Patches. *Elixir Pharmacy*, 76, 28209–28213.
91. Pravin, U., Akshata, K., Pravin, C., Manoj, D., Vishal, D. (2016). Formulation and Evaluation of Captopril Transdermal patches for the treatment of hypertension. Available online at www.scholarsresearchlibrary.com. *Scholars Research Library. Der Pharmacia Lettre*, 8 (5), 12–16.
92. Dhanabal, C. (2019). Formulation and Evaluation of Transdermal Delivery System Comprising Captopril as Antihypertensive Drug. *Coimbatore: RVS College of Pharmaceutical Sciences*.

93. Kerimoğlu, O., Şahbaz, S., Şehirli, Ö., Özdemir, Z. N., Şule Çetinel, Dortunç, B., Şener, G. (2015). Pharmacodynamical evaluation of matrix type transdermal therapeutic systems containing captopril. *Acta Pol Pharm.*, 72 (4), 799–806. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26647638/>
94. Natrajan, R., Rajendran, N.N., Sabareesh, M., Selvaraj, S. (2011). Formulation and evaluation of transdermal delivery of enalapril maleate. *International Journal of Pharmaceutical Research.*, 3, 73–78. Available at: https://www.researchgate.net/publication/287472077_Formulation_and_evaluation_of_transdermal_delivery_of_enalapril_maleate
95. Gavali, P., Gaikwad, A., Radhika, P. R., Sivakumar, T. (2010). Design and development of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) based polymeric film of enalapril maleate. *International Journal of PharmTech Research*, 2 (1), 274–282. Available at: [https://sphinxesai.com/sphinxsaivol_2no.1/pharmtech_vol_2no.1/PharmTech_Vol_2No.1PDF/PT%20=44%20\(274-282\).pdf](https://sphinxesai.com/sphinxsaivol_2no.1/pharmtech_vol_2no.1/PharmTech_Vol_2No.1PDF/PT%20=44%20(274-282).pdf)
96. Aqil, M., Bhavna, Chowdhary, I., Sultana, Y., Talegaonkar, S., Ahmad, F. J., Ali, M. M. (2008). Transdermal Therapeutic System of Enalapril Maleate Using Piperidine as Penetration Enhancer. *Current Drug Delivery*, 5 (2), 148–152. doi: <https://doi.org/10.2174/156720108783954860>
97. Pramod, K. P., Ramesh, K., Rashmi, M. B., Rajarajan, S. (2019). Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of an Antihypertensive Drug for Controlled Release. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*, 6 (6), 444–452. Available at: <https://www.jetir.org/papers/JETIR1906210.pdf>
98. Sabareesh, M., Yanadaiah, J. P., Chandra Sekhar, K. B. (2020). A Novel Vesicular Approach For Transdermal Administration Of Enalapril Maleate Loaded Nanoproniosomal Gel: Formulation, Ex Vivo Evaluation And In Vivo Antihypertensive Study. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 12 (5), 190–202. doi: <https://doi.org/10.22159/ijap.2020v12i5.38463>
99. Jitendra, B., Pathaka, A. K., Subhash. P. (2010). Development and Optimization of Transdermal System of Lisinopril dehydrate: Employing Permeation Enhancers. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (4). Available at: http://www.ijps.ir/article_2166.html
100. Rajendra, M., Srinivas, A. (2015). Formulation and Characterization Transdermal Patches for Enhancing the Bio-Availability of Lisinopril Dihydrate. *International Journal of Medicine and Nanotechnology*, 2 (6), 306–310. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/296573307>
101. Aparanjitha, R., Sunitha, R. M., Sarangapani, M. (2020). Formulation And In Vitro Evaluation of Transfersosomal Patches for Enhanced Drug Delivery of Lisinopril Dihydrate. *Journal of Scientific Research*, 64 (3), 105–109. doi: <https://doi.org/10.37398/jsr.2020.640318>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286315

ДОСЛІДЖЕННЯ ФАКТОРІВ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ДЕЯКІ ВЛАСТИВОСТІ ГІДРОФІЛЬНИХ СУПОЗИТОРНИХ ОСНОВ (с. 4–18)

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

Мета. Вивчити вплив складу гідрофільних супозиторних основ на фізико-хімічні та осмотичні властивості виготовлених з них супозиторіїв.

Матеріали та методи. Досліджували основи, в яких варіювали склад допоміжних речовин. Оцінювали мікроструктуру основ, визначали час розпадання та стійкість до руйнування виготовлених з них супозиторіїв. Кінетику абсорбції води та вивільнення розчинників досліджували методом діалізу. Вміст пропіленгліколю (PG) і макроголу 400 (M400) в діалізаті визначали методом газової хроматографії. Розплавлені основи досліджували методом ротаційної віскозиметрії. Отримували спектри електронного парамагнітного резонансу спінових зондів у гідрофільних розчинниках і основах; визначали тип спектра, ізотропну константу (A_N), часи кореляції обертальної дифузії (τ), параметр анізотропії (ϵ).

Результати. Визначено часи розпадання та стійкість супозиторіїв до руйнування залежно від таких факторів, як: вміст та тип полоксамерів, співвідношення між макромолекулами з високою молекулярною масою і змішаним розчинником PG – M400 (60:40 % м/м), співвідношення неіонної ПАР і цетостеарилового спирту (CSA) та їх сумарний вміст, вміст води та твердого жиру. Введення твердого жиру і суміші ПАР з CSA обумовлює рівномірну структуру основ. Значущими факторами, що забезпечують стійкість супозиторіїв до руйнування і прийнятні часи їх розпадання, зменшують абсорбцію води і вивільнення розчинників, є масове співвідношення між ПАР і CSA та їх сумарний вміст. Із зниженням температури з 45 °С до 20 °С основи перетворюються з ньютонівських рідин у тверде тіло. При цьому приблизно в 5 разів зростає в'язкість мікрооточення спінових зондів, але параметри їх обертальної дифузії в твердих основах і змішаному розчиннику PG – M400 є порівнянними. Це свідчить про розчинений стан спінових зондів в основах і відсутність утворення сумісних асоціатів з молекул ПАР і CSA.

Висновки. Варіюючи склад допоміжних речовин можна управляти властивостями гідрофільних супозиторних основ, суттєво знижуючи їх осмотичні властивості. Діючі речовини в цих основах можуть бути в розчиненому стані, що обумовлено високим вмістом неводних розчинників

Ключові слова: супозиторії, основа, розчинник, допоміжна речовина, стійкість до руйнування, час розпадання, вивільнення, абсорбція води

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286306

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ З РОЗРОБКИ СКЛАДУ МАЗІ КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ НА ОСНОВІ ФІТОКОМПЛЕКСУ (с. 19–27)

О. Д. Мацюк, Т. М. Ковальова, Ю. С. Маслій, О. С. Калюжная, Н. А. Гербіна, О. М. Ткачук, Л. І. Вишневецька

Метою роботи є розробка складу мазі комплексної дії на основі активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження для лікування хейлітів різної етіології.

Матеріали та методи. Розробка основи мазі шляхом вибору активних фармацевтичних інгредієнтів та допоміжних речовин, визначення проводили органолептичними, фізико-хімічними, реологічними та мікробіологічними методами дослідження.

Результати. Дослідженнями антимікробної активності експериментальних зразків встановлено, що оптимальною основою мазі є емульсія вода/олія, яка забезпечує кращі показники вивільнення АФІ порівняно з абсорбційними основами.

За результатами структурно-механічних досліджень встановлено, що введення комплексу АФІ зменшує структурну в'язкість основи мазі. Показана здатність мазі розріджуватися із збільшенням градієнта швидкості зсуву, що сприятиме рівномірному розподілу АФІ під час технологічного процесу та легкому нанесенню мазі на шкіру.

Вивчення текстурних властивостей експериментальних зразків мазі (когезія, адгезія та пружність) також підтвердило задовільну намащуваність зразку. За результатами структурно-механічних та текстурних властивостей мазі обрано оптимальну до її консистентних властивостей тару.

Проведено випробування ефективності антимікробних консервантів, в результаті якого обґрунтовано мінімальну дієву концентрацію натрію бензоату у кількості 1 %. За результатами комплексу проведених досліджень, розроблено склад емульсійної мазі, до складу якої входить вазелін (рідкий парафін) 20 %, емульгатори гліцеролмоностеарат 5,5 %, полісорбат-80 3,5 %, регулятор в'язкості водної фази гідроксіетилцелюлоза 3 %, фітокомплекс АФІ «Фітол» (густий екстракт лопуха кореня : дуба кори : нагідок квіток у співвідношенні 5 : 1 : 1,5 відповідно) та ефірні олії чайного дерева 1 % і журавцю рожевого 1,5 %, вода очищена.

Висновки. На основі органолептичних, фізико-хімічних, реологічних та мікробіологічних досліджень розроблено склад мазі комплексної дії на основі активних фармацевтичних інгредієнтів природного походження для лікування хейлітів різної етіології

Ключові слова: мазева основа, мазь емульсійна, склад, багатокomпонентний фітоекстракт, ефірна олія чайного дерева, ефірна олія журавцю рожевого, допоміжні речовини

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286425

ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ У ДІТЕЙ В УКРАЇНІ ТА ЗА КОРДОНОМ (с. 28–38)

Н. В. Шолойко, Л. О. Гала, К. Л. Косяченко, М. А. Губар

Мета: дослідити фармацевтичне забезпечення лікування епілепсії у дітей в Україні й за кордоном та провести маркетинговий аналіз українського ринку протиепілептичних лікарських засобів (ЛЗ).

Матеріали та методи: об'єктами дослідження стали українські й зарубіжні інтернет-джерела, медико-технологічні документи за визначеною темою дослідження, нормативно-правова база України, матеріали Державного формуляру, Державний реєстр ЛЗ України. Були використані методи маркетингового аналізу, графічний, документального і аналітичного узагальнення.

Результати: порівняльний аналіз протоколів (Франція, Великобританія та Україна) лікування епілепсії у дітей показав, що з 37 міжнародних непатентованих назв (МНН) доступних у Франції та Великобританії в Україні доступними (дозволеними) є лише 12 МНН. Аналіз формулярних переліків ЛЗ Великої Британії (БНФД) та України показав, що БНФД налічує 32 МНН, а український – 10 МНН. Станом на жовтень 2022 року в Україні зареєстровано 287 найменувань протиепілептичних ЛЗ і з них 164 ЛЗ дозволені у дитячій практиці. Основними виробниками протиепілептичних ЛЗ є Індія та Україна. Дитячі лікарські форми представлені переважно таблетками та капсулами – більше 90%. У ході порівняння переліків ЛЗ для лікування епілепсії з Національного переліку основних ЛЗ України, БНФД, Примірного переліку ЛЗ ВООЗ та Примірного переліку ВООЗ для дітей було встановлено, що з 37 МНН доступних на міжнародному фармацевтичному ринку спільними для усіх переліків є 11 МНН ЛЗ, що наявні у всіх документах.

Висновки: Результати комплексного дослідження свідчать про необхідність покращення фармацевтичного забезпечення лікування епілепсії в Україні, порівняно з закордонною практикою. Зарубіжні протоколи лікування включають ЛЗ на основі високоочищеного канабісу, які реімбурсуються (Велика Британія), та дозволені до використання у Європейському Союзі, але національна нормативно-правова база не дозволяє використання цих ЛЗ, що вказує на необхідність внесення змін до законодавчої бази України. Доцільним буде розширення номенклатури та лікарських форм для дитячої практики, що забезпечить підвищення прихильності пацієнта до лікування та дозволить підвищити ефективність фармакотерапії

Ключові слова: епілепсія, протиепілептичні лікарські засоби, фармацевтичне забезпечення, протоколи лікування, реєстрація, економічна доступність, національний фармацевтичний ринок, маркетинговий аналіз

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286462

ДОСЛІДЖЕННЯ УРОАНТИСЕПТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСУ ГЛІКОЗИДІВ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК З ЛИСТЯ БРУСНИЦІ ЗВИЧАЙНОЇ В КОМПЛЕКСІ З АМІНОКИСЛОТОЮ АРГІНІН (с. 39–45)

К. В. Цеменко, К. С. Толмачова, І. В. Кірсєв, І. М. Владимірова, Н. В. Жаботинська

Мета роботи – вивчення уроантисептичної активності комплексу глікозидів фенольних сполук з листя брусниці звичайної в комплексі з амінокислотою аргінін.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження стала фітосубстанція, яка представляє собою комплекс глікозидів фенольних сполук з листя брусниці звичайної в комбінації з амінокислотою аргінін (КГФА). Лабораторним щурам-самцям двократно ставили очисну клізму, після якої щурам забезпечували адекватну седацію, вводячи в/м XYLA 2 % для анестезії, далі ректально вводили 1000 мкл штаму *Escherichia coli* в концентрації 10^9 КУО/мл. В наступну після зараження добу тварин піддавали криогенній дії – гострому холодовому стресу при температурі $0+2^{\circ}\text{C}$ протягом 2,5 годин, сприяючи розвитку інфекційно-запального процесу. Уроантисептичну дію вивчали за наступними показниками: кількість лейкоцитів в сечі, кількість колонієутворюючих мікроорганізмів *E.coli* в 1 мл сечі (КУО/мл).

Результати. Згідно отриманих результатів проведеного експерименту встановлено, що комплекс глікозидів фенольних сполук з листя брусниці звичайної в комплексі з амінокислотою аргінін (КГФА) проявив високу уроантисептичну дію при експериментальному лікуванні інфекції сечовивідних шляхів, викликаних *E. coli* ATCC 25922, яка проявлялась в санації сечовивідних шляхів від уропатогену *E. Coli*.

Висновки. Аналізуючи результати, можна зробити висновок, що на моделі інфекції сечовивідних шляхів на фоні криогенного впливу, КГФА у дозі 100 мг/кг виявив уроантисептичний ефект, який був сильнішим за препарат порівняння «Інурек» та сприяв більш швидкому зникненню титру колонієутворюючих мікроорганізмів в 1 мл сечі приблизно на 2 доби раніше ніж у групі, яка отримувала БАД рослинного походження «Інурек» та зникненню лейкоцитурії на 3 доби раніше порівняно з групою, яка отримувала терапію препаратом порівняння «Інурек». Отримані результати свідчать про перспективність подальших досліджень КГФА з метою створення на її основі нових ефективних уроантисептичних засобів рослинного походження

Ключові слова: фітосубстанція, листя, брусниця звичайна, уроантисептик, щури

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286542

ОЦІНКА *IN VITRO* АНТИГЛІКАЦІЙНОГО ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДІЄТИЧНОЇ ДОБАВКИ L-ЦИТРУЛІНУ (с. 46–53)

Jessa Marielle U. Paulines, Charlie A. Lavilla, Jr., Merell P. Billacura, Harmie L. Basalo, Patrick Nwabueze Okechukwu

Цукровий діабет (ЦД) є серйозною проблемою глобальної системи охорони здоров'я. Це метаболічний стан, що характеризується аномальним рівнем глюкози в крові, відомий як гіперглікемія. Цей стан виникає через нерегулярну секрецію інсуліну, недостатню сприйнятливність до інсуліну або поєднання обох факторів. Основними причинами діабетичних ускладнень є глікація білка та окислювальний стрес, що є наслідком хронічної гіперглікемії.

Мета. Зростання захворюваності на цукровий діабет спонукало до пошуку нових, економічно ефективних і дієвих ліків. Метою дослідження є вивчення та дослідження антиглікаційного та антиоксидантного потенціалу дієтичної добавки L-цитруліну.

Матеріали та методи. Двореакційна модельна система була проведена для вивчення та моніторингу інгібіторного впливу харчової добавки L-цитрулін на утворення кінцевих продуктів глікації (AGE). Ця система включала *in vitro* глюкозу бичачого сироваткового альбуміну (аналіз BSA-глюкози) і метилгліоксалу бичачого сироваткового альбуміну (аналіз BSA-MGO). Антиоксидантну активність добавки оцінювали шляхом вимірювання її здатності хелатувати іони металів і поглинати активні форми кисню. Хелатоутворювальну активність заліза оцінювали за допомогою вимірювання абсорбції, тоді як вимірювання флуоресценції використовували для інших аналізів.

Результати. Згідно з результатами аналізів антиглікації, було помічено, що дієтична добавка L-цитруліну продемонструвала інгібуючі властивості щодо розвитку кінцевих продуктів глікації (AGE) у моделі BSA-Glucose у концентрації 100 ppm. Ступінь інгібування щодо глікації було встановлено як $52,19 \pm 0,39$ % шляхом спостереження. Модель BSA-MGO продемонструвала інгібіторні властивості з спостережуваною активністю $49,64 \pm 0,27$ % при концентрації 100 ppm щодо глікації. З іншого боку, добавка демонструє антиоксидантні характеристики через хелатування іонів Fe, що призводить до процентної різниці в активності $68,58 \pm 0,45$ % порівняно з контролем при 100 ppm. Використання середовищ глюколіпотоксичності (GLT) під час аналізу активних форм кисню дало значне підвищення на $173,48 \pm 9,37$ % рівнів активних форм порівняно з контролем зі статистичною значущістю. Додавання 10 mM харчової добавки L-цитруліну призвело до помітного зниження ескалації на $98,42 \pm 5,04$ %. Таким чином, можна зробити висновок, що використання L-цитруліну як харчової добавки має потенціал для його терапевтичного застосування для усунення активних форм кисню (АФК) у клітинах скелетних м'язів.

Висновки. Результати дослідження свідчать про те, що дієтична добавка L-цитруліну продемонструвала здатність пригнічувати глікацію при різних рівнях концентрації. Крім того, було відзначено значну ефективність в обох наборах тестів на антиоксиданти. Таким чином, добавка має потенціал для лікування цукрового діабету.

Ключові слова: діабет 2 типу, гіперглікемія, *in vitro*, дієтична добавка L-цитруліну.

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286639

РОЗРОБКА НОВОГО РІШЕННЯ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЖИ РОЗЧИННОСТІ КВЕРЦЕТИНУ ТА ІНШИХ ПОГАНО РОЗЧИННИХ РЕЧОВИН У ВОДНИХ РОЗЧИНАХ МЕТОДОМ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО ОРГАНІЧНОГО ВУГЛЕЦЮ (с. 54–62)

Н. В. Ханіна, В. А. Георгіянци, В. А. Ханін

Мета. Враховуючи неповноту літературних даних про розчинність кверцетину та важливість цієї фізико-хімічної характеристики при дослідженні його біодоступності, існує потреба у розробці альтернативного методу точного кількісного визначення межі розчинності кверцетину.

Матеріали та способи. Концентрацію кверцетину в одержаних зразках розчинів кислоти визначали методом визначення загального органічного вуглецю безпосередньо. Для вимірювань використовували аналізатор загального органічного вуглецю 450 TOC (METTLER TOLEDO) з діапазоном вимірюваних значень 0,05–1000 ppmC мкгС/л.

Результати. Встановлено точну межу розчинності кверцетину, як малорозчинної речовини. Попередньо вимірявши значення загального органічного вуглецю в приготуваних розчинах, ми отримали дані про концентрацію кверцетину в розчинах залежно від рН розчину.

Побудувавши графічну залежність вимірних значень концентрації речовини від значень рН досліджуваних розчинів отримуємо математичне рівняння залежності. Використовуючи отримане рівняння функції, можна апроксимувати значення концентрації речовини значення рН рівного 7,0. Ця величина і буде межею розчинності досліджуваної речовини для нейтральних середовищ.

Висновки. В результаті проведених досліджень було запропоновано новий метод кількісного визначення межі розчинності речовини, яка з точністю не перевищує 5,0 %. Метод підстав на вимірюванні концентрації загального вуглецю в кислих розчинах з різним значенням рН та подальшою апроксимацією отриманої залежності значення рН рівного 7,0

Ключові слова: кверцетин, ідентифікація, кількісне визначення, загальний органічний вуглець, розробка методу, біоеквівалентність, біогеївер, розчинність, випробування на розчинення

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.273548

ЗАСТОСУВАННЯ СТАТИСТИЧНИХ ІНСТРУМЕНТІВ ДЛЯ ФОРМУЛЮВАННЯ ТА ОПТИМІЗАЦІЇ МУКОАДГЕЗИВНИХ БУККАЛЬНИХ ПЛІВОК КАРВЕДИЛОЛУ ШЛЯХОМ ВИКОРИСТАННЯ ПРИРОДНИХ ПОЛІМЕРІВ (с. 63–75)

Leela Lakshmi Vajrала, Umashankar M S, Alagusundaram M

Метою та завданням цього дослідження було створення мукоадгезивних буккальних плівок, які містили багатоцільовий медичний карведилол, який має різноманітне медичне застосування.

Матеріали та методи. Плівки були виготовлені з використанням техніки лиття з розчинника та концентрації природних полімерів, включаючи васильок духмянний (базилік огородній), насіння лаймового базиліка та слиз фіолетового базиліка. Також було досліджено вплив обраного природного полімеру - Carborol 934 P. Змінні рецептури були вдосконалені за допомогою факторного плану експериментів і оцінені за допомогою фізико-хімічних та *in vitro* досліджень.

Результати. Результати досліджень забезпечили вирішальне розуміння властивостей буккальних плівок. Щоб оцінити профіль вивільнення та кінетику вивільнення карведилолу з плівок, проводили експерименти з вивільнення препарату *in vitro* у фосфатному буферному розчині. Також було проведено тестування на проникнення *ex vivo* з використанням свіжої слизової оболонки щік вівці для оцінки проникнення препарату крізь буккальну мембрану. Зразки відбирали через регулярні проміжки часу, а для аналізу використовували УФ-спектрофотометр. З концентрацією розчину полімеру на рівні «3» цикл R20 показав найкращу оптимізовану буккальну композицію. Ця формула є перспективною для подальших досліджень *in vivo*.

Висновки. Результати цього дослідження пропонують важливі нові докази щодо створення та ефективності мукоадгезивних буккальних плівок, що містять карведилол. Оптимізація параметрів рецептури та оцінка фізико-хімічних властивостей і кінетики вивільнення препарату сприяють розвитку відтворюваних буккальних плівок

Ключові слова: природні полімери, мукоадгезив, карведилол, буккальна плівка, *in vitro* дослідження

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286741

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ЦИФРОВОЇ ЗРІЛОСТІ ЛОГІСТИЧНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ (с. 76–88)

А. Г. Лісна, О. В. Посилкіна, О. В. Літвінова, Ю. С. Братішко, О. В. Гладкова

Метою роботи є розробка методичних підходів до оцінювання цифрової зрілості логістичної діяльності фармацевтичного підприємства та опрацювання запропонованої методики на прикладі тих вітчизняних підприємств, які мають розвинуту логістичну систему і певний досвід впровадження цифрових технологій в логістичну діяльність.

Матеріали та методи: Дослідження проводилися з використанням баз даних в мережі Інтернет: Європейського центру дослідження інформаційних систем, Європейського агентства лікарських засобів, науково-метричних баз - Scopus, Web of Science. Використано логічний, системний, аналізу і синтезу, графічний методи дослідження, методи математичного та статистичного аналізу (експертний, парної кореляції та таксономічний).

Результати. Проведено аналіз стану впровадження цифрових технологій на прикладі вітчизняних фармацевтичних підприємств, які протягом останніх років є лідерами фармацевтичного ринку. Обґрунтовано, що оцінка цифрової зрілості є обов'язковою передумовою проведення цифрової трансформації суб'єктів фармацевтичного ринку. Проаналізовано існуючі моделі оцінки цифрової зрілості та визначено їх недоліки. На підставі цього запропоновано методичку оцінки цифрової зрілості логістичної діяльності фармацевтичних підприємств. Запропоновано алгоритм практичної реалізації методики оцінки цифрової зрілості логістичної діяльності фармацевтичних підприємств. На підставі застосування запропонованих методичних підходів з оцінки цифрової зрілості з використанням таксономічного методу здійснено розрахунок інтегрального показника рівня цифрової зрілості логістичної діяльності вітчизняних фармацевтичних підприємств. Визначено пріоритети впровадження цифрових технологій у логістичну діяльність фармацевтичних підприємств в залежності від ступеня їх цифрової зрілості.

Висновки. Доведено, що цифрова трансформація логістичної діяльності фармацевтичних підприємств – це складний процес, який повинен враховувати безліч факторів внутрішнього та зовнішнього середовища діяльності фармацевтичного підприємства. Неможливо формувати стратегію і приймати рішення щодо інвестування в цифрові технології, не оцінивши спочатку свої реальні можливості та слабкі місця підприємства. Саме тому оцінка існуючого рівня цифрової зрілості – це важливий крок на шляху до системної цифровізації логістичної діяльності фармацевтичного підприємства. Запропоновані методичні підходи до оцінки цифрової зрілості логістичної діяльності фармацевтичних підприємств дозволяють сформулювати цілісне уявлення про реальний рівень цифрової зрілості певного підприємства та його відхилення від бажаного стану; визначати пріоритетні напрямки підвищення рівня цифрової зрілості, виходячи із особливостей логістичної діяльності конкретного фармацевтичного підприємства, і розробляти обґрунтовану цифрову стратегію для підвищення ефективності діяльності як окремого підприємства, так і фармацевтичного ланцюга постачань

Ключові слова: фармацевтична галузь, фармацевтичне підприємство, логістична діяльність, діджиталізація, цифрова зрілість, цифрові технології

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286746

ХІМІЧНИЙ СКЛАД ТА АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ЕФІРНОЇ ОЛІЇ ROSA DAMASCENA MILL. (СОРТ RAINBOW), ОТРИМАНОГО МЕТОДОМ КЛОНАЛЬНОГО МІКРОРОЗМНОЖЕННЯ (с. 89–96)**В. М. Одинцова, О. М. Денисенко, Т. Є. Шкопинська, В. І. Мозуль, Н. М. Поліщук, І. І. Аксьонова, В. В. Головкін, Н. В. Живора**

Троянда дамаська сорт Rainbow – популярний промисловий сорт троянд, що використовується для отримання ефірної олії, яка широко застосовується у сучасній косметології, парфумерії та ароматерапії. Крім того, троянди дамаської ефірна олія володіє цілим спектром фармакологічних властивостей.

Наукова новизна даного дослідження полягає в тому, що воно проводиться на основі вирошування та отримання посадкового матеріалу троянди дамаської в умовах *in vitro*, що дозволяє забезпечити контрольовані умови росту рослин та отримати оздоровлені саджанці та підвищує точність та достовірність результатів дослідження.

Крім того, дослідження має наукову новизну в тому, що воно дозволяє оцінити кількісний і якісний склад ефірної олії в отриманій рослинній сировині троянди дамаської за умов вирошування рослин-регенерантів у відкритому ґрунті, що може відрізнятися за компонентним складом олії, отриманої з рослин, за традиційного вегетативного розмноження.

Нарешті, дослідження має наукову новизну в тому, що воно досліджує протимікробну дію ефірної олії троянди дамаської, що може мати важливу практичну значущість в боротьбі з інфекційними захворюваннями та розробці нових препаратів.

Мета дослідження – встановити компонентний склад ефірної олії троянди дамаської та визначити її протимікробну дію.

Методи. Об'єктом дослідження була ефірна олія троянди дамаської сорту Веселка, садивний матеріал якої вирошено методом клонального мікророзмноження у культурі *in vitro*. Ефірна олія була отримана зі свіжих пелюсток, зібраних у суху погоду до сходу сонця, методом гідродистиляції. Визначення якісного складу та кількісного вмісту летких речовин проводили методом ГХ-МС за допомогою хроматографа Agilent 7890В. Протимікробну активність вивчали *in vitro* за допомогою диско-дифузійного методу з використанням еталонних тест-штамів мікроорганізмів *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Candida albicans* ATCC 885-653.

Результати. За результатами хромато-мас-спектрометричного дослідження було ідентифіковано 41 сполуку (6 з яких в ізомерному стані), які відносяться до 13 різних класів хімічних речовин. Домінуючі сполуки серед речовин терпеноїдної природи: geraniol – 30.96 %, citronellol – 27.08 %, алканів: nonadecane – 17.29%, heneicosene – 5.46 %.

При дослідженні протимікробної активності було встановлено, що ефірна олія троянди дамаської володіє значним протимікробним ефектом по відношенню до штамів *C. albicans* та *E. coli*, діаметри зон затримки росту яких коливались в межах 32–35 мм та 20–23 мм відповідно. У дослідженнях з *P. aeruginosa* та *S. aureus* олія дамаська проявила помірну антибактеріальну активність: діаметри зон затримки росту цих мікроорганізмів коливались в межах 13–15 мм та 11–12 мм відповідно.

Висновок. Вперше за допомогою хромато-мас-спектрометричного методу було досліджено якісний склад та кількісний вміст летких речовин ефірної олії пелюсток *Rosa damascena* Mill., сорту Веселка, садивний матеріал якої вирошено методом клонального мікророзмноження у культурі *in vitro*. Результати вивчення протимікробної активності показали, що досліджувана ефірна олія володіє високою фунгіцидною дією по відношенню до мікроорганізмів роду *Candida*, а також, помірною бактерицидною дією по відношенню до грамнегативних (*E. coli*, *P. aeruginosa*) та грампозитивних мікроорганізмів *S. Aureus* і є перспективною для подальших досліджень з метою створення нових лікарських засобів та фітопрепаратів. Для оцінки даного потенціалу необхідні подальші клінічні дослідження

Ключові слова: *Rosa damascena* Mill., метод клонального мікророзмноження, ГХ-МС, антибактеріальна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286723

ВИВЧЕННЯ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СУХОГО ЕКСТРАКТУ ПАГОНІВ ВЕРБИ САХАЛІНСЬКОЇ НА ТЛІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ (с. 97–103)**Л. М. Малоштан, К. О. Артемова, Н. В. Бородіна, О. С. Кухтенко**

Мета. Метою роботи було вивчення фармакологічної активності сухого екстракту пагонів верби сахалінської – СЕПВС на тлі експериментального тромбофлебіту.

Матеріали та методи. В якості об'єкта дослідження було взято сухий екстракт пагонів верби сахалінської (СЕПВС) як лікувально-профілактичний засіб. В експерименті використали кролів масою 2,0 – 2,5 кг. Тварини були поділені на три групи. 1 група – контрольна, 2 група – тварини, яким попередньо до моделювання тромбофлебіту внутрішньошлунково вводили СЕПВС у дозі 30 мг/кг, 3 група аналогічно отримувала ескувіт 20 мг/кг як референтний препарат – таблетки (АТ «Гличфарм», Україна). Дозу для тварин перераховували з урахуванням маси тіла за методом Риболовлева.

Експериментальний тромбофлебіт викликали введенням у ділянку крайової вени вуха внутрішньовенного розчину 2 % люголю в дозі 0,1 мл. Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica for Windows 6.0 на основі дисперсійного аналізу даних повторного вимірювання з використанням критеріїв Манна-Уїтні при рівні ймовірності $p < 0,05$.

Результати. На тлі розвитку експериментального тромбофлебіту у кролів спостерігався розвиток тромбозу вушної вени

та запальний процес прилеглих тканин. Запальний процес супроводжувався яскраво вираженою гіперемією та набряком. Профілактичне введення СЕПВС протягом 6 днів сприяло зниженню запального процесу вже на 5 добу спостереження. Площа травмованої ділянки була на 20 % меншою, ніж у групі контрольної патології. Лікувально-профілактичний ефект фітопрепарату можна пояснити вмістом флавоноїдів та саліцилатів у його складі. Ескувіт виявив менш виразний тромболітичний ефект щодо впливу на тромбоутворення та тромболізис.

Висновки. Введення в лікувально-профілактичному режимі СЕПВС у дозі 30 мг/кг виявляє виражену протизапальну, тромболітичну та венопротекторну дію в умовах експериментального тромбофлебіту периферичних вен у кролів. Результати проведених досліджень дозволяють рекомендувати СЕПВС як перспективний венопротекторний засіб із тромболітичною активністю

Ключові слова: сухий екстракт пагонів верби сахалінської, експериментальний тромбофлебіт, запальний процес, фармакологічна активність, кролі

DOI: 10.15587/2519-4852.2023.286303

ОБГРУНТУВАННЯ СТВОРЕННЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНИХ ФОРМ ДОСТАВКИ ЛІКІВ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ДІЇ (с. 104–113)

Т. О. Шитєєва, О. М. Безчаснюк, О. С. Криськів, В. В. Гриненко

У статті викладено теоретичне обґрунтування вибору активних фармацевтичних інгредієнтів антигіпертензивної дії для створення нових форм доставки – трансдермальних терапевтичних систем.

Мета: проведення моніторингу досліджень застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) у розробках трансдермальних препаратів для терапії гіпертонічної хвороби.

Матеріали: електронні ресурси відкритого доступу наукової періодики усього світу: Google Scholar (<https://scholar.google.com/>); PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>); Sciencedirect (<https://www.sciencedirect.com/>); Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>); Національна бібліотека України імені В. І. Вернадського (<http://www.nbuv.gov.ua/>); Український інститут інтелектуальної власності (Укрпатент) (<https://sis.ukrpatent.org/uk/>); Промислова власність (<https://base.uipv.org/searchBul/>); USPTO. The United States Patent and Trademark Office (<https://www.uspto.gov/patents/search/>); European Patent Office (EPO) (<https://www.epo.org/>).

Методи дослідження: інформаційний пошук, теоретичний аналіз та систематизація даних наукових джерел, логічний аналіз.

Результати: здійснено огляд наукових джерел та проведений аналіз іАПФ як кандидатів для створення трансдермальних форм для лікування артеріальної гіпертензії. Визначені фармакологічні та фізико-хімічні аспекти можливості їх використання для введення крізь шкіру. Встановлено, що пошук та розробка новітніх засобів лікування артеріальної гіпертензії, які б значуще збільшували тривалість і якість життя пацієнтів, є вкрай актуальними. Системи трансдермальної доставки ліків є одним із фармацевтичних продуктів, що розробляються на світовому ринку, а їх використання дозволяє подолати суттєві недоліки інших шляхів доставки.

Висновки: огляд вітчизняної та зарубіжної літератури підтвердив актуальність біофармацевтичних досліджень у сфері розробки інноваційних лікарських форм – трансдермальних терапевтичних систем для терапії гіпертонічної хвороби.

Обґрунтовано вибір перспективних антигіпертензивних активних фармацевтичних інгредієнтів групи іАПФ (еналаприлу малеату, лізиноприлу дигідрату та каптоприлу) з урахуванням їх специфічних фізико-хімічних властивостей, які підходять для проникнення через шкіру.

Ринок трансдермальної доставки лікарських засобів збільшується і є перспектива більш високих темпів зростання цього ринку протягом наступних років

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інгібітори АПФ, трансдермальні терапевтичні системи, еналаприл, лізиноприл, каптоприл