

ВИВЧЕННЯ ТЕКСТУРНИХ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВОГО РЕКТАЛЬНОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**О. А. Рубан, Аль Саяснех Мохаммад, Д. В. Литкін, І. В. Ковалевська***Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна*

Мета. Вивчення текстурних та фармакологічних властивостей нового крему з густим екстрактом моркви посівної, призначеного для лікування геморою.

Матеріали та методи. Об'єкт дослідження – зразки нового крему з різною концентрацією двох мукоадгезивних агентів - натрію альгінату та Carborol® 980 та препарат порівняння - «Прокто-глівенол крем». Предмет дослідження – текстурні та фармакологічні властивості зразків нового ректального крему. Методи дослідження: фармакологічні, структурно-механічні, фізичні.

Результати. Визначено динамічну в'язкість та час адгезії зразків, що досліджуються. Показано кореляцію показників динамічної в'язкості та часу адгезії залежно від концентрації натрію альгінату та Carborol® 980. Встановлено, що зразки з додаванням Carborol® 980 мають показники на рівні препарату порівняння. Визначено, що зразки препарату з додаванням карбополу мають ступінь розтікання на рівні препарату порівняння, що забезпечить більш рівномірний розподіл на поверхні слизової при ректальному введенні.

Висновки. Проведено текстурні дослідження із встановлення виду та вмісту мукоадгезивного агенту у складі м'якого ректального лікарського засобу з екстрактом моркви посівної. За результатами визначення динамічної в'язкості, часу адгезії, ступенем розтікання під навантаженням встановлена доцільність використання Carborol® 980 як мукоадгезивного агенту у концентрації 0,4 %. За результатами фармакологічних досліджень встановлено наявність дозозалежного ефекту крему з екстрактом моркви та рутинном, який був здатен зменшувати проникність судин в ректоанальній зоні щурів з експериментальним гемороєм. Препарат у дозі 300 мг/кг викликав зменшення проникності судин ректоанальної зони на 54,8%.

Ключові слова: текстурні показники, фармакологічна активність, густий екстракт коренів моркви посівної, рутин, крем, мукоадгезія

Вступ. Одним із найпоширеніших захворювань прямої кишки є геморої, що спостерігається в загальній практиці, але справжня поширеність у загальній популяції недостатньо вивчена, частково тому, що багато пацієнтів не звертаються за лікуванням [1]. Результати останніх епідеміологічних досліджень демонструють, що поширеність даного захворювання серед дорослого населення може сягати 11%, проте переважно це випадки захворювання невеликої тяжкості [2]. Геморої – дуже поширене аноректальне захворювання, яке визначається патологічними змінами судин гемороїдальних сплетінь у нижній частині прямої кишки і порушенням їх локального кровообігу. Аномальна дилатація та викривлення судинного каналу разом із деструктивними змінами підтримуючої сполучної тканини в аноректальній зоні є першочерговою патологічною зміною при гемороїдальній хворобі [3]. Запальна реакція і гіперплазія судин є очевидними симптомами геморою, у той же час, близько у 40% пацієнтів геморої може протікати безсимптомно [4].

Вважається, що постійні запори і тривале напруження провокують геморої [5]. А серед факторів ризику захворюваності на геморої особливо виділяють дієту з низьким вмістом

клітковини, літній вік, жіночу стать, куріння, надмірну вагу, малорухомий образ життя та наявність гіпертонічної хвороби [6, 7]. Симптоми геморою є факторами, що негативно впливають на якість життя пацієнта. Способи лікування геморою є різноманітними, починаючи від консервативних заходів і закінчуючи оперативним втручанням [8]. Сучасні методи фармакотерапії в основному направлені на симптоматичне лікування, а саме на пригнічення запального процесу, зменшення больового синдрому та усунення місцевої кровотечі [9, 10].

Під час виконання волонтерської діяльності з надання гуманітарних лікарських засобів для бійців ЗСУ, до представників нашого авторського колективу надходило багато запитів, що містили номенклатуру препаратів для симптоматичного лікування геморою. І хоча, на сьогодні статистика для такої групи пацієнтів відсутня, можна припустити, що часте переохолодження, фізичне навантаження та дієта з високим вмістом комбіжирів можуть призводити до збільшення відсотку маніфестації цього захворювання серед солдат, що знаходяться на передовій. З огляду на це, авторський колектив залишає за собою право на

інтелектуальну власність щодо технології розробки даного засобу, проте не буде перешкоджати копіюванню та використанню технології для заводського чи екстемпорального виробництва в умовах військового стану з гуманітарною метою.

Метою дослідження стало проведення текстурних та фармакологічних досліджень нового лікарського засобу у вигляді крему, призначеного для лікування геморою.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктами дослідження були зразки нового крему (табл. 1) та препарат порівняння -

«Прокто-глівенол крем», який за фармакологічною дією та складом допоміжних речовин наближений до препарату, що розробляється. У складі крему як активні фармацевтичні інгредієнти були використані густий екстракт моркви посівної, який завдяки вмісту каротиноїдів має протизапальну, ранозагоювальну та антиоксидантну активність, та рутин, що виявляє радіопротекторну, антиоксидантну, спазмолітичну, ранозагоювальну, антидотну, протиалергічну, протизапальну, антивірусну дію [11, 12].

Таблиця 1

Склад модельних зразків ректального крему, %

Назва речовини	Номер зразку							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Екстракт моркви	5	5	5	5	5	5	5	5
Рутин	2	2	2	2	2	2	2	2
Ніпагін	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015
Ніпазол	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005	0,005
Твін 80	8	8	8	8	8	8	8	8
Гліцерин	6	6	6	6	6	6	6	6
Карбопол**	0,4	0,6	0,8	1,0				
Етанол	10	10	10	10	10	10	10	10
CSA*	2	2	2	2	2	2	2	2
Рідкий парафін	15	15	15	15	15	15	15	15
Триетаноламін	0,4	0,4	0,4	0,4	-	-	-	-
Вазелін	4	4	4	4	4	4	4	4
Натрію альгінат***	-	-	-	-	0,4	0,6	0,8	1,0
Вода очищена	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100	до 100

Примітка:

*CSA - цетостеариловий спирт.

**Карбопол - Carbopol® 980, зшитий алілпентаеритритом. Діапазон в'язкості 0,535 - 920 мПа*с.

***Натрію альгінат (Sodium Alginate Vivapharm) - діапазон в'язкості 10 - 950 мПа*с.

Технологічні дослідження проводили на базі кафедри заводської технології ліків НФаУ. Дослідження текстурних властивостей проводили з використанням модельного зразку слизової, який складався з інертно-пористого матеріалу полімерно-природного походження «Curgorphan» (товщина = $11,5 \pm 0,5$ мкм; площа = 5 мм^2) просоченого 0,1% розчином гідроксипропілметилцелюлози у 0,1 М фосфатному буфері (рН 6,8) [13].

Для встановлення часу адгезії зразок крему (3,0 г) наносили на модель слизової оболонки площею 16 см^2 рівномірним шаром, далі вміщували його до приладу з кошиком, що обертається (Erweka GmbH, Neusenstamm, Німеччина) з 900 мл буферного розчину, який відповідав фізіологічним параметрам (рН=6,8, $t=37 \pm 0,1$ °C). Швидкість обертання лопаті становила 60 об/хв, контроль відокремлення зразку лікарського засобу (ЛЗ) проводили візуально [14, 15].

Динамічну в'язкість визначали на ротаційному віскозиметрі MYR-VR3000

(Viskotech, Іспанія) у діапазоні напруги зсуву $0,5\text{--}10 \text{ Па}$ при $37 \pm 0,1$ °C.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програмного комплексу Microsoft Excel.

Здатність до розтікання визначали шляхом вміщення 1,0 г зразку лікарського засобу між двома скляними пластинами ($S=16 \text{ см}^2$) на 1 хв з визначенням отриманого діаметру плями. Навантаження на скляні пластини складало – 50 г, 100 г, 125 г [15].

Фармакологічний етап дослідження виконано на базі віварію Навчально-наукового тренінгового центру медико-біологічних досліджень (ННТЦ МБД) НФаУ на безпородних статевозрілих щурах. Тварин утримували в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату у стандартних для даного виду умовах [18]. Всі етапи дослідження проведені згідно Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС 2010/63/ЄС від 22 вересня 2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових

цілях» [19].

Фармакологічну активність вивчали на модифікованій моделі експериментального геморою [20]. Дослідження проведено на 40 щурах самцях масою 200–220 г, віком 3 місяці. Після акліматизації тварин рандомізували на 5 експериментальних груп по 8 тварин у кожній: негативний контроль (НК) та позитивний контроль (ПК) не отримували лікування і служили нормальним і позитивним контролем відповідно; тварини групи ТЗ-Д1 отримували тест-зразок в дозі 100 мг/кг, тварини групи ТЗ-Д2 отримували тест-зразок в дозі 200 мг/кг, тварини групи ТЗ-Д3 отримували тест-зразок в дозі 300 мг/кг. Усі групи отримували призначене лікування один раз на день протягом 5 днів після індукції геморою.

Після нічного голодування тваринам вводили барвник блакитний Еванса в дозі 30 мг/кг ін'єкційно через хвостову вену за 30 хв до індукції геморою. Геморою викликали у тварин всіх груп, крім негативного контролю, шляхом застосування спеціального розчину кротонної олії (вода бідистильована, піридин, діетиловий ефір і 6% кротонної олії в діетиловому етері у співвідношенні 1:4:5:10). Ватні тампони (діаметром 4 мм), змочені 100 мкл препарату кротонної олії, вводили в анус (ректоанальна частина, 20 мм від анального отвору) усіх досліджуваних тварин і тримали протягом 10 секунд. Динамічний розвиток набряку спостерігався через 8 годин після застосування кротонної олії. Тварини негативного й позитивного контролю отримували відповідну маніпуляцію з водою очищеною замість препарату кротонної олії [21].

Через 24 години після індукування геморою тварини експериментальних груп починали отримувати лікування. Щодоби протягом 5 днів після відтворення модельної патології тваринам натщесерце одноразово вводили досліджуваний крем за допомогою аплікатора. Тварини негативного й позитивного контролю отримували відповідну кількість води очищеної (еквівалент 300 мкл/кг) в аналогічному режимі.

Через 24 години після останнього введення засобу здійснювали евтаназію тварин гуманним методом в CO₂-камері [22]. У тварин хірургічно виділяли та зважували фрагменти прямої кишки (20 мм завдовжки).

Кількісну оцінку індукованої кротонною олією ексудації плазми в тканині прямої кишки щурів визначали шляхом визначення кількості барвника блакитного Еванса. Присутній у тканинах барвник

екстрагували за допомогою 1 мл формаміду. Оптичну густину зразків реєстрували за допомогою напівавтоматичного біохімічного аналізатору MarLab Plus (BSI, Італія) при 620 нм і кількісно визначали за допомогою стандартної кривої концентрації барвника [23].

Отримані результати виражали у вигляді середнього арифметичного значення (M) та стандартної помилки середнього (SEM). Порівняння між досліджуваними групами проводили за допомогою параметричних методів аналізу (Tukey HSD test). Вірогідність відмінностей визначали за рівнем значущості $P < 0,05$. Статистична обробка проведена із використанням базового пакету програм MS Excel 2007 та IBM SPSS Statistics 22. Для визначення відношення «доза-активність» та встановлення дози ED₅₀ використовували модель 4-параметричної логістичної регресії за допомогою інструменту Quest Graph™ EC₅₀ Calculator.

Результати дослідження. Розробка лікарських засобів з урахуванням фізіологічних особливостей організму пацієнта збільшує ступінь біодоступності лікарських препаратів. Мукоадгезивні препарати здатні взаємодіяти з компонентами слизової та утримуватися на ній тривалий час, що забезпечує максимальне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) [24].

Час утримування препарату на слизовій є критичним показником для отримання необхідної терапевтичної активності ректальних лікарських засобів і головну роль у цьому процесі грають полімерні сполуки, що входять до його складу. Тому на першому етапі дослідження було проведено визначення динамічної в'язкості зразків ЛЗ залежно від виду та концентрації мукоадгезивних агентів - карбополу та натрію альгінату. Також проведено визначення часу утримання експериментальних зразків препарату на поверхні моделі слизової оболонки (табл. 2).

Наступним етапом комплексного дослідження текстурних властивостей нового крему та встановлення виду мукоадгезивного агенту та його концентрації було визначення ступеня розтікання зразків ЛЗ з додаванням навантаження (табл. 3).

У ході дослідження було встановлена доцільність використання як мукоадгезивного агенту Carborol® 980 у концентрації 0,4%.

Отже, наступним етапом було дослідження з встановлення специфічної активності та нешкідливості крему ректального з екстрактом моркви посівної та рутином.

Таблиця 2

Показники динамічної в'язкості та часу адгезії зразків залежно від виду та вмісту мукоадгезивів

№ зразку	Показник	
	Динамічна в'язкість, Па*с	Час адгезії, год
1	31,5± 0,16	0,36± 0,02
2	35,46± 0,08	0,41± 0,05
3	37,59± 0,02	0,49± 0,01
4	39,53± 0,01	0,56 ± 0,03
5	39,99± 0,03	1,11± 0,02
6	41,62± 0,02	1,26± 0,05
7	43,48± 0,05	1,59± 0,02
8	45,34± 0,01	1,83 ± 0,08
ПП	32,8± 0,02	0,46± 0,01

Примітка: P≥95, n=5

Таблиця 3

Результати визначення розтікання зразків з додаванням навантаження

№	Діаметр плями в залежності від навантаження, см			
	0	50	100	125
1	3,89± 0,09	4,26± 0,01	5,65± 0,01	5,65± 0,04
2	3,76± 0,08	5,01± 0,02	5,16± 0,02	5,17± 0,01
3	3,62± 0,01	4,97± 0,06	5,03± 0,04	5,13± 0,06
4	3,55± 0,05	3,92± 0,03	4,11± 0,08	4,24± 0,03
5	2,43± 0,02	2,59± 0,01	2,79± 0,06	2,79± 0,07
6	2,37± 0,06	2,44± 0,03	2,62± 0,02	2,63± 0,02
7	2,38± 0,03	2,56± 0,02	2,62± 0,03	2,68± 0,09
8	2,05± 0,07	2,13± 0,04	2,25± 0,01	2,39± 0,06
ПП	3,79± 0,02	5,13± 0,09	5,57± 0,03	5,61± 0,02

Примітка: P≥95, n=5

На тлі експериментального геморою у тварин значно збільшувалася проникність судинної стінки тканин ректоанальної зони навколо гемороїдальних вузлів. Екстравазація

барвника блакитного Еванса, зв'язаного з альбуміном, в позасудинний простір у щурів в групі ПК була в 4,1 рази сильнішою ніж у умовно здорових тварин в групі НК (табл. 4).

Таблиця 4

Оцінка проникності судин ректоанальної зони щурів з експериментальним гемороєм (M±SEM, n=8)

Експериментальні групи	Концентрація барвника блакитного Еванса в тканинах ректоанальної зони щурів, мкг/мг
Негативний контроль (НК)	0,041±0,003
Позитивний контроль (ПК)	0,166±0,011 p=0,0010
Крем з екстрактом моркви та рутином (ТЗ-Д1)	0,120±0,010 p=0,0010 *p=0,0039
Крем з екстрактом моркви та рутином (ТЗ-Д2)	0,094±0,009 p=0,0010 *p=0,0010
Крем з екстрактом моркви та рутином (ТЗ-Д3)	0,075±0,007 p=0,0441 *p=0,0010

Примітки:

p – рівень статистичної значущості відмінностей відносно відповідного значення в групі негативного контролю (НК), Tukey HSD test;

*p – рівень статистичної значущості відмінностей відносно відповідного значення в позитивного контролю (ПК), Tukey HSD test.

Обговорення. Дані, що представлені у табл. 2, дозволяють зробити висновок про кореляцію показників динамічної в'язкості та часу адгезії. Усі зразки мали динамічну в'язкість вище 30 Па*с, що свідчить про високу когезійну міцність одержаної системи та високий ступінь взаємодії зі слизовою. Зразки з вмістом натрію альгінату утворювали занадто щільної структури крему. До препарату порівняння за даним показником наближувалися зразки № 1, № 2 та №7. Треба відмітити, що зразки препарату на основі альгінату натрію відривалися від підложки частинами на відміну від поступового змивання зразків №1- №4, що дозволяє прогнозувати поступове вивільнення активного фармацевтичного інгредієнту при введенні у ректальну ділянку.

Результати визначення розтікання зразків з додаванням навантаження (табл. 3) свідчать, що зразки №5 - №8 та препарат порівняння мали достатньо великий діаметр плями при натисканні двох скляних пластинок, їх розмір у порівнянні з початковим діаметром збільшувався у середньому на 40%. Зразки на основі альгінату мали середній показник 17%, що дозволяє прогнозувати незадовільний показник розподілу лікарського засобу на поверхні слизової. Зразок №1 та препарат порівняння мали однаковий показник збільшення плями (45,24% та 48,02% відповідно). Отже, за результатами комплексного визначення текстурних характеристик можна зробити висновок про доцільність використання Carborol® 980 як мукоадгезивного агенту, у концентрації 0,4 %.

На тлі застосування крему з екстрактом моркви та рутином в дозі 100 мг/кг (група ТЗ-Д1) у тварин зберігалися візуальні ознаки

Висновки

1. Проведено текстурні дослідження із встановлення виду та вмісту мукоадгезивного агенту у складі м'якого ректального лікарського засобу з екстрактом моркви посівної. За результатами визначення динамічної в'язкості, часу адгезії, лінійної площі розтікання під навантаженням встановлена доцільність використання Carborol® 980 як мукоадгезивного агенту, у концентрації 0,4 %. Визначено, що за зазначеними параметрами зразок №1 відповідає препарату порівняння, що дозволить досягти необхідного терапевтичного ефекту нового ректального лікарського засобу шляхом підвищення біодоступності.

патологічного стану прямої кишки, проте відмічалось вірогідне зменшення екстравазації блакитного Еванса в міжклітинний простір – на 27,7% у порівнянні з позитивним контролем (табл. 4).

П'ятиденне ректальне застосування тест-зразка в дозі 200 мг/кг призводило до зменшення кількості барвника блакитного Еванса, що вийшов в навколишні тканини, на 43,4% порівняно з аналогічним показником в групі ПК (табл. 4).

Найбільшу активність продемонструвала найвища доза тест-зразка – 300 мг/кг, яка сприяла значному зменшенню проникності судин ректоанальної зони піддослідних тварин, що виражалось в зменшенні вмісту барвника Еванса в уражених тканинах на 54,8% проти позитивного контролю (табл. 4).

Згідно отриманих результатів очевидно, що засіб має дозозалежний ефект, який скоріше за все має лінійний характер. Враховуюче те, що всі досліджувані дози виявляли статистично значущі відмінності параметру відгуку від аналогічних значень в групах НК та ПК, для розрахунку теоретичної ED50 використовували модель 4-параметричної логістичної регресії. Слід зазначити, що прогноз теоретичної дози є наближеним до реальної лише на відрізку від мінімальної до максимальної емпірично отриманої дози; проте з отриманих даних очевидно, що питома ED50 знаходиться в межах цього відрізка між дозами 100 та 200 мг/кг [15]. Розрахункова ED50 крему з екстрактом моркви та рутином, за параметром відгуку зменшення проникності судин ректоанальної зони дорівнювала 193,9 мг/кг.

2. Отримані дані фармакологічних досліджень продемонстрували наявність дозозалежного ефекту у крему з екстрактом моркви та рутином, який був здатен зменшувати проникність судин в ректоанальній зоні щурів з експериментальним гемороєм. Найбільш активна доза 300 мг/кг викликала зменшення проникності судин ректоанальної зони на 54,8%.

3. Отримані результати є підставою для подальшої фармацевтичної розробки складу і технології ректального крему з густим екстрактом моркви посівної та рутином.

Література

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.274><http://sphhcj.nuph.edu.ua/article/view/273078>
2. Borko, Y. A., Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., & Kutova, O. V. (2022). Development and optimization of quantitative composition of rectal suppositories with diosmin and hesperidin by the method of mathematical planning of the experiment. *Farmatsevychny Zhurnal*, (1), 74-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.07>
3. Margetis N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of gastroenterology*, 32(3), 264-272. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0355>
4. Sun, Z., Migaly, J. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(1), 22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>
5. Kibret, A. A., Oumer, M., & Moges, A. M. (2021). Prevalence and associated factors of hemorrhoids among adult patients visiting the surgical outpatient department in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *PloS one*, 16(4), e0249736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249736>
6. Sheikh, P., Régnier, C., Goron, F., & Salmat, G. (2020). The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. *Journal of comparative effectiveness research*, 9(17), 1219-1232. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0159>
7. Lohsiriwat V. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World journal of gastroenterology*, 18(17), 2009-2017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
8. Hong, Y.S., Jung, K.U., Rampal, S. et al. Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Sci Rep* 12, 129 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03838-z>
9. De Marco, S., & Tiso, D. (2021). Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. *Frontiers in surgery*, 8, 729166. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.729166>
10. Sun, Z., & Migaly, J. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(1), 22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>
11. Дослідження перспективності використання плодів моркви дикої як джерела нових комплексів біологічно активних речовин / Н. Є. Стадницька, І. В. Павлюк, І. І. Думич, О. В. Блонський // Вісник Національного університету "Львівська політехніка". Хімія, технологія речовин та їх застосування. - 2014. - № 787. - С. 243-248.
12. Kyslychenko O. A., Protska V. V., Zhuravel I. O., Hutsol V. V. (2018). The study of *Daucus carota* subsp. *sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9 (6), 307-312. doi: 10.2478/afpuc-2022-0002
13. Borko, Y., Inna, K., Grudko, V., Kononenko, N., & Velya, M. (2022). Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, (1(35), 14-21. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253518>
14. Bioadhesive Polymers for Drug Delivery Eneko Larrañeta, Ryan F. Donnelly Book Editor(s): Carmen Scholz First published: 30 June 2017 <https://doi.org/10.1002/9781118967904.ch18>
15. Christina Woertz, Maren Preis, Jörg Breitreutz, Peter Kleinebudde, Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Volume 85, Issue 3, Part B, 2013, Pages 843-853
16. Ivaniuk, O., Yarnykh, T., & Kovalevska, I. (2019). Determination of the bioadhesion indicators of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid. *Eureka: Health Sciences*, (2), 33-39. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.008800>
17. Науково практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдинова. – К: Авіцена, 2002. – 156 с.
18. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU*2010; L276: 33-79.
19. Azeemuddin M, Viswanatha GL, Rafiq M, et al. An improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation. *ISRN Pharmacol*. 2014;2014:530931. Published 2014 Mar 11. doi:10.1155/2014/530931
20. Agnieszka Krzyzanowska, Yasmina Martin, Carlos Avendaño et al. Evaluation of Evans Blue extravasation as a measure of peripheral inflammation, 15 December 2010, PROTOCOL (Version 1) available at Protocol Exchange [<https://doi.org/10.1038/protex.2010.209>]
21. Indrayan A., Malhotra K. R. *Medical biostatistics*. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 2018. 685 p.
22. AAT Bioquest, Inc. (2022, November 17). Quest Graph™ EC50 Calculator. AAT Bioquest. <https://www.aatbio.com/tools/ec50-calculator>.
23. Haas J, Manro J, Shannon H, et al. In Vivo Assay Guidelines. 2012 May 1 [Updated 2012 Oct 1]. In: Markossian S, Grossman A, Brimacombe K, et al., editors. *Assay Guidance Manual* [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK92013/Shakir>
24. Mansuri, Prashant Kesharwani, Keerti Jain, Rakesh K. Tekade, N.K. Jain, *Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system, Reactive and Functional Polymers*, Volume 100, 2016, Pages 151-172.

References

1. Al Sayasneh Mohammad, Ruban O. A., Kovalevska I. V., Ievtushenko O. M. Analysis of the market of medicinal products for the conservative treatment of hemorrhoids in order to determine the marketing opportunities for a domestic manufacturer. *Social Pharmacy in Health Care*. Vol. 8 No. 4 (2022), 46-58. DOI: <https://doi.org/10.24959/sphhcj.22.274><http://sphhcj.nuph.edu.ua/article/view/273078>
2. Borko, Y. A., Kovalevska, I. V., Ruban, O. A., & Kutova, O. V. (2022). Development and optimization of quantitative composition of rectal suppositories with diosmin and hesperidin by the method of mathematical planning of the experiment. *Farmatsevtichniy Zhurnal*, (1), 74-85. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.22.07>
3. Margetis N. (2019). Pathophysiology of internal hemorrhoids. *Annals of gastroenterology*, 32(3), 264-272. <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0355>
5. Sun, Z., & Migaly, J. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(1), 22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>
6. Kibret, A. A., Oumer, M., & Moges, A. M. (2021). Prevalence and associated factors of hemorrhoids among adult patients visiting the surgical outpatient department in the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *PloS one*, 16(4), e0249736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249736>
7. Sheikh, P., Régnier, C., Goron, F., & Salmat, G. (2020). The prevalence, characteristics and treatment of hemorrhoidal disease: results of an international web-based survey. *Journal of comparative effectiveness research*, 9(17), 1219-1232. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0159>
8. Lohsiriwat, V. (2012). Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World journal of gastroenterology*, 18(17), 2009-2017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i17.2009>
9. Hong, Y.S., Jung, K.U., Rampal, S. et al. Risk factors for hemorrhoidal disease among healthy young and middle-aged Korean adults. *Sci Rep* 12, 129 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03838-z>
10. De Marco, S., & Tiso, D. (2021). Lifestyle and Risk Factors in Hemorrhoidal Disease. *Frontiers in surgery*, 8, 729166. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.729166>
11. Sun, Z., & Migaly, J. (2016). Review of Hemorrhoid Disease: Presentation and Management. *Clinics in colon and rectal surgery*, 29(1), 22-29. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1568144>
12. Stadnytska, N. E., Pavlyuk, I. V., Dumych, I. I., Blonsky, O. V. (2014). Prospective study of the use of wild carrot fruits as a source of new complexes of biologically active substance. *Bulletin of the National University "Lviv Polytechnic". Chemistry, technology of substances and their application*. 787. 243-248.
13. Kyslychenko, O. A., Protska, V. V., Zhuravel, I. O., Hutsol, V. V. (2018). The study of *Daucus carota* subsp. *sativus* fruits fatty acid composition of «Olenka», «Kharkivska Nantska» and «Yaskrava» varieties. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 9 (6), 307-312. doi: 10.2478/afpuc-2022-0002
14. Borko, Y., Inna, K., Grudko, V., Kononenko, N., & Velya, M. (2022). Comprehensive study for the development of rectal suppositories with diosmin and hesperidin. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(35), 14-21. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253518>
15. Bioadhesive Polymers for Drug Delivery Eneko Larrañeta, Ryan F. Donnelly Book Editor(s): Carmen Scholz First published: 30 June 2017 <https://doi.org/10.1002/9781118967904.ch18>
16. Christina Woertz, Maren Preis, Jörg Breitreutz, Peter Kleinebudde (2013). Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 85 (3) Part B, 843-853.
17. Ivaniuk, O., Yarnykh, T., & Kovalevska, I. (2019). Determination of the bioadhesion indicators of vaginal gel with resveratrol and hyaluronic acid. *Eureka: Health Sciences*, (2), 33-39. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.008800>
18. Kozhem'yakin, Yu.M., Khromov, O.S., Filonenko, M.A., Saifetdinov, G.A.. (2002). Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and working with them. K: Avicenna, 156
19. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU*2010; L276: 33-79.
20. Azeemuddin, M, Viswanatha, G.L., Rafiq, M., et al. (2014). An improved experimental model of hemorrhoids in rats: evaluation of antihemorrhoidal activity of an herbal formulation. *ISRN Pharmacol*.530931.. doi:10.1155/2014/530931
21. Agnieszka Krzyzanowska, Yasmina Martin, Carlos Avendaño et al. (2010). Evaluation of Evans Blue extravasation as a measure of peripheral inflammation, 15 December 2010, PROTOCOL (Version 1) available at Protocol Exchange [<https://doi.org/10.1038/protex.2010.209>]
22. Indrayan, A., Malhotra, K. R. (2018). *Medical biostatistics*. 4th ed. Boca Raton : CRC Press, 685 p.
23. AAT Bioquest, Inc. (2022, November 17). Quest Graph™ EC50 Calculator. AAT Bioquest. <https://www.aatbio.com/tools/ec50-calculator>.
24. Haas, J, Manro, J, Shannon, H, et al. In Vivo Assay Guidelines. 2012 May 1 [Updated 2012 Oct 1]. In: Markossian, S, Grossman, A, Brimacombe, K, et al., editors. Assay Guidance Manual [Internet]. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK92013/Shakir>
25. Mansuri, Prashant Kesharwani, Keerti Jain, Rakesh K. Tekade, Jain, N.K. (2016). Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system, *Reactive and Functional Polymers*, 100, 151-172.

THE STUDY OF TEXTURE AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF A NEW RECTAL MEDICINE

O. A. Ruban, Al Sayasneh Mohammad, D. V. Lytkin, I. V. Kovalevska

National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

Purpose. Study of textural and pharmacological properties of a new cream with thick carrot extract intended for the treatment of hemorrhoids.

Materials and methods. The object of the research is samples of a new cream with different concentrations of two mucoadhesive agents - sodium alginate and Carbopol® 980 and a comparison drug - "Procto-Glivenol Cream". The subject of the research is textural and pharmacological properties of samples of a new rectal cream. Research methods: pharmacological, structural-mechanical, physical.

Results. The dynamic viscosity and adhesion time of the studied samples were determined. The correlation of dynamic viscosity indicators and adhesion time is shown depending on the concentration of sodium alginate and Carbopol® 980. It was established that the samples with the addition of Carbopol® 980 have indicators at the level of the comparison drug. It was determined that the samples of the drug based on Carbopol have a degree of spreading at the level of the comparison drug, which will ensure a more uniform distribution on the surface of the mucous membrane during rectal administration.

Conclusions. Textural studies were conducted to determine the type and content of the mucoadhesive agent in the composition of a soft rectal medicinal product with carrot extract. The feasibility of using Carbopol® 980 as a mucoadhesive agent at a concentration of 0.4% was determined based on the results of determining dynamic viscosity, adhesion time, and linear dimensions of spreading under load. According to the results of pharmacological studies, the presence of a dose-dependent effect of the cream with Carrot extract and Rutin was established, which was able to reduce the permeability of blood vessels in the rectoanal area of rats with experimental hemorrhoids. The drug in a dose of 300 mg/kg caused a decrease in the permeability of vessels of the rectoanal zone by 54.8%.

Keywords: textural indicators, pharmacological activity, thick extract of carrot roots, rutin, cream, mucoadhesion

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

О. А. Рубан^{A, E, F} – д. фарм. н., професор, завідувач заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. e-mail: ruban_elen@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Аль Саясneh Мохаммад^{I, A, B, C} – аспірант кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. e-mail: Z571491@gmail.com; [https:// orcid.org/0000-0002-7964-8058](https://orcid.org/0000-0002-7964-8058)

Литкін Д. В.^{B, C, D} – к. біолог. н., заступник директора Навчально-наукового інституту прикладної фармації НФаУ, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. e-mail: E-mail: d.v.lytkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Ковалевська І. В.^{C, D, E} – д. фарм. н., професор, професор кафедри заводської технології ліків, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. e-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5610-83343>

A– концепція та дизайн дослідження; B– збір даних; C– аналіз та інтерпретація даних; D– написання статті; E– редагування статті; F– остаточне затвердження статті.

Information about authors:

Ruban Olena^{A, E, F} – Doctor of pharmaceutical sciences, professor Head Department of Industrial Technology of Drugs National University of Pharmacy ne. e-mail: ruban_elen@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Al Sayasneh Mohammad^{I, A, B, C} – graduate student, Department of Industrial Technology of Drugs National University of Pharmacy. e-mail: Z571491@gmail.com; [https:// orcid.org/0000-0002-7964-8058](https://orcid.org/0000-0002-7964-8058)

Lytkin Dmytro^{B, C, D} – Candidate (PhD) of Biology, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. e-mail: d.v.lytkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>

Kovalevska Inna^{C, D, E} – Doctor of pharmaceutical sciences, Professor, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy. e-mail: i.kovalevska@nuph.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5610-83343>

A–research concept and design; B–collection and/or assembly of data; C–data analysis and interpretation; D–writing the article; E–critical revision of the article; F–final approval of the article.



Адреса для листування: вулиця Пушкінська, 53, Харків, 61000