

Recommended by Doctor of Pharmacy, Professor O. P. Khvorost

UDC 615.454.1:54.062:582.632.1:615.011

<https://doi.org/10.24959/nphj.18.2165>

D. Yu. Yusifova, T. A. Suleymanov

Azerbaijan Medical University

Determination of a number of indicators of “Venocoryl” ointment

Aim. To determine a number of parameters of a new medicine – 5 % “Venocoryl” ointment with the dense extract from common hazel leaves.

Materials and methods. The object of our study was 7 batches of “Venocoryl” ointment developed in the laboratory conditions. In all batches such indicators as uniformity, colloidal stability, thermostability, as well as the pH of water extracts, the particle size, and the microbiological purity of the ointment were determined. The spectral characteristics of the solution were recorded; the optical density of the solution obtained was measured on a Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies spectrophotometer (USA) in the wavelength range of 300-500 nm.

Results and discussion. The ointment of all batches represents a homogeneous oily mass with light brownish-yellow color and a specific pleasant odor. All batches of the ointment meet the requirement of uniformity and satisfy the test on the colloidal stability. They are also thermostable. The pH of “Venocoryl” ointment was in the range from 5.68 to 5.75. The content of the amount of flavonoids calculated with reference to rutin should be not less than 1.0 %.

Conclusions. In 7 batches of a new original medicine – “Venocoryl” ointment – a number of indicators, such as uniformity, colloidal stability, pH and thermostability has been determined; determination of the quantitative content of the amount of flavonoids has been carried out (the lower limit of the quantitative content of the amount of flavonoids calculated with reference to the substance is not less than 1.0 %). The data obtained are included in the specifications for “Venocoryl” ointment.

Key words: “Venocoryl” ointment; dense extract of ordinary hazel; flavonoids; quantitative determination

Д. Ю. Юсифова, Т. А. Сулейманов

Визначення ряду показників мазі «Venocoryl»

Метою цієї роботи було визначення ряду параметрів нового лікарського засобу 5 % мазі «Venocoryl» з густим екстрактом листя ліщини звичайної.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження були 7 серій мазі «Venocoryl», напрацьованих у лабораторних умовах. В усіх серіях визначали однорідність, колоїдну стабільність, термостабільність, провели визначення рН водних витяжок, розміру часток, мікробіологічної чистоти мазі. Знімали спектральні характеристики розчину, вимірюючи оптичну щільність отриманого розчину на спектрофотометрі Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies (USA) в інтервалі довжин хвиль 300-500 нм.

Результати та їх обговорення. Мазь усіх серій – це однорідна масляниста маса світло-коричневато-жовтого кольору зі специфічним приємним запахом. Всі серії мазі відповідають вимогам однорідності і витримують випробування з колоїдної стабільності, а також є термостабільними. Показник рН мазі «Venocoryl» коливався від 5,68 до 5,75. Вміст суми флавоноїдів у перерахунку на рутин має бути не менше 1,0 %.

Висновки. У 7 серіях нового оригінального лікарського засобу мазі «Venocoryl» визначено ряд показників, таких як однорідність, колоїдна стабільність, рН і термостабільність, проведено визначення кількісного вмісту суми флавоноїдів (встановлено нижню межу вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на субстанцію – не менше 1,0 %). Отримані дані включені в нормативну документацію на мазь «Venocoryl».

Ключові слова: мазь «Venocoryl»; густий екстракт ліщини звичайної; флавоноїди; кількісне визначення

Д. Ю. Юсифова, Т. А. Сулейманов

Определение ряда показателей мази «Venocoryl»

Целью этой работы было определение ряда параметров нового лекарственного средства 5 % мази «Venocoryl» с густым экстрактом листьев лещины обыкновенной.

Материалы и методы. Объектом исследования были 7 серий мази «Venocoryl», наработанных в лабораторных условиях. Во всех сериях определяли однородность, коллоидную стабильность, термостабильность, провели определение рН водных извлечений, размер частиц, микробиологическую чистоту мази. Снимали спектральные характеристики раствора, измеряя оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies (USA) в интервале длин волн 300-500 нм.

Результаты и их обсуждение. Мазь всех серий представляет собой однородную маслянистую массу светло-коричневато-желтого цвета со специфическим приятным запахом. Все серии мази соответствуют требованию однородности и выдерживают испытание по коллоидной стабильности, а также термостабильны. Показатель рН мази «Venocoryl» колебался от 5,68 до 5,75. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин должно быть не менее 1,0 %.

Выводы. В 7 сериях нового оригинального лекарственного средства мази «Venocoryl» определен ряд показателей, таких как однородность, коллоидная стабильность, рН и термостабильность, проведено определение количественного содержания суммы флавоноидов (установлен нижний предел содержания суммы флавоноидов в пересчете на субстанцию – не менее 1,0 %). Полученные данные включены в нормативную документацию на мазь «Venocoryl».

Ключевые слова: мазь «Venocoryl»; густой экстракт лещины обыкновенной; флавоноиды; количественное определение

Among 22 species of *Corylus* L. genus of *Corylaceae* Mirb. family 3 species grow on the territory of Azerbaijan. Our attention was drawn by one of representatives of this genus – common hazel (hazelnut) (*Corylus avellana* L.); it is a bush of 1.5-3.0 m high, which is widespread in the Gubinsky, Ovuzsky, Shaki, Lenkaran, Zakatalsky, Gakhsky, Leriksky districts of Azerbaijan [1].

In the literature available to us we found numerous data on application of leaves, fruits, bark, roots, kernels and a shell of nuts, a cupule and pollen of *C. avellana* L. in folk medicine when treating various diseases [2]. There are data on studying the content of amino acids, vitamins, polysaccharides, fatty acids, flavonoids, as well as tannins of leaves and bark of common hazel by the Ukrainian researchers [3-7].

Taking into account the prospects of this type of the raw material the chemical composition of leaves of *C. avellana* L. growing in Azerbaijan has been studied, and the quantitative content of the amount of flavonoids (not less than 4 %) presented both by aglycones, and glycosides [8] has been determined. In addition, a dense extract from leaves of this plant has been obtained. The studies of the chemical composition of extract conducted have confirmed the presence of kaempferol, quercetine, myricetin, afzelin, quercitrine, betulin triterpene alcohol in it.

The pharmacological studies of the substance obtained have shown that the extract of *C. avellana* L. leaves possesses the antioxidant, anticoagulant, vessel-strengthening and anti-inflammatory action [9-11]. It has been also found that the extract of *C. avellana* L. leaves does not have both irritative and ulcerogenic effects on the gastric mucosa [12]. The absence of the toxic effect of the extract on the dynamics of the body growth and the secretory function of the kidneys, the detoxification effect on the liver and blood clotting reduction have been confirmed [13].

The method for obtaining flavonoids from *C. avellana* L. leaves having the biological activity has been developed and tested under industrial conditions. The advantage of this method is that when obtaining the extract such reactants as hexane and ethyl acetate are not used; therefore, the loss of the target product decreases to the minimum. Flavonoid compounds are well extracted with 95 % ethyl alcohol (twice, in the ratio of 1 : 10), purification is carried out only with chloroform [14].

In the extract obtained determination of the quantitative content of the amount of polyphenolic compounds calculated with reference to gallic acid, the amount of flavonoids calculated with reference to rutin, the amount of oxycinnamic acids calculated with reference to chlorogenic acid has been carried out by the spectrophotometric method, as well as the quantitative content of the amount of flavonoids (calculated with reference to rutin) in “Corylexin” tablets developed has been determined [15-17].

Considering sufficient product stocks of *C. avellana* L., the rich chemical composition and the pharmaco-

logical effect of the purified extract of this plant the original medicine – “Venocoryl” ointment has been developed.

The optimal composition of “Venocoryl” ointment has been found (per 100 g): a dense extract of hazel – 5.0 g; corn oil – 20.0 g; emulsifier No. 1 – 10.0 g; polyethylene oxide 400 – 10.0 g; nipagin – 0.15 g; nipasol – 0.05 g; purified water – 54.8 g. It possesses the vessel-strengthening, anti-inflammatory and antiedemic properties [18].

The aim of our study is to determine a number of parameters of a new medicine – 5 % “Venocoryl” ointment with the dense extract from common hazel leaves.

Materials and methods

The object of our study was 7 batches of “Venocoryl” ointment developed in the laboratory conditions. Determination of uniformity was carried out by the method of the State Pharmacopeia of Ukraine (SPhU) with the visual control of the experimental samples on a glass slide. The colloidal stability was determined according to the GOST 29188.33-91 “Cosmetic products. Methods for determination of stability of emulsions”. To determine the colloidal stability the laboratory centrifuge with a set of test tubes, a mercury thermometer with the temperature measurement interval from 0 to 100 °C and graduation of 1 °C, as well as a stop watch and a water bath were used.

The test tube was filled to 2/3 of its volume (approximately 9.0 g) with the samples of the emulsion ointment studied. Then the test tubes were placed on a water bath at a temperature of 45 ± 2 °C for 20 min, and centrifuged for 5 min. The sample was considered to be stable if after centrifugation there was no layering in the test tubes. The pH of water extracts was determined by potentiometry according to the SPhU (2.2.3) [19]. The particle size was determined by the microscopy method (not more than 20 µm, SPhU (2.9.13)) by a “Conus-Academy” laboratory microscope with the built-in camera [19]. The determination of thermostability was carried out according to the State Standard 29188.33-91 “Cosmetic products. Methods for determination of stability of emulsions”. To determine thermostability the test tube with 10 g of the ointment was placed in a TB-80-1 thermostat with a temperature of 40-42 °C, left for a week, then transferred to the refrigerator with a temperature of 10-12 °C for the same term, then kept for 3 days at the room temperature. The studies on microbiological purity of the ointment were conducted according to the requirements of the SPhU I (2.6.12) and (2.6.13) [20].

The spectral characteristics of the solution were recorded; the optical density of the solution obtained was measured on a Cary 60 UV-Vis Agilent Technologies spectrophotometer (USA) in the wavelength range of 300-500 nm.

Results and discussion

The ointment of all batches represents a homogeneous oily mass with light brownish-yellow color and a specific pleasant odor. All batches of the ointment meet the requirement of uniformity and satisfy the test on col-

loidal stability. The pH of “Venocoryl” ointment was in the range from 5.68 to 5.75. All batches of the ointment are thermostable.

Tests for microbiological purity were carried out using the direct inoculation method. The assessment of the microbial contamination degree of the ointment samples consisted of determination of the total aerobic bacteria and fungal count in 1.0 g of the sample (not more than 100 CFU in each batch), and the presence of bacteria of *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* families (absent in all batches).

The quantitative determination of the amount of flavonoids in “Venocoryl” ointment was carried out by spectrophotometry calculated with reference to rutin according to the method of the SPhU 2.0 [21].

Initial solution. Dissolve approximately 1 g of the ointment (accurate weight) in 30 ml of 70 % ethyl alcohol, stir, heat for 5 min at a temperature up to 50 °C, filter, place in a 50 ml measured flask, dilute the solution to the volume with 70% ethyl alcohol and mix.

Compensation solution 1. Ethyl alcohol (70 %).

Compensation solution 2. Place 2.0 ml of the initial solution in a 25 ml measured flask, add 1 drop of ice acetic acid, dilute the solution to the volume with 70 % ethyl alcohol and mix.

The content of the amount of flavonoids (calculated with reference to rutin) was calculated by the formula:

$$X = \frac{A \times 50 \times 25}{A_{1\text{ cm}}^{1\%} \times m \times 2},$$

were: $A_{1\text{ cm}}^{1\%}$ – is the specific indicator of absorption of the rutin complex with AlCl_3 at 415 nm; m – is the sample weight of the ointment.

The results of determination of the quantitative content of the amount of flavonoids in 7 batches of “Venocoryl” ointment are presented in Table [22].

Table

The results of quantitative determination of the amount of flavonoids in the batches of “Venocoryl” ointment ($n = 7$, %, calculated with reference to rutin)

Batch No.	\bar{X}	$\Delta\bar{X}$	ε , %
150514	1.20	0.01	1.2
290514	1.22	0.02	1.5
060614	1.21	0.02	1.2
230614	1.22	0.02	1.3
190515	1.21	0.02	1.3
300515	1.21	0.01	1.2
170615	1.21	0.01	1.5

The content of the amount of flavonoids calculated with reference to rutin should be not less than 1.0 %.

CONCLUSIONS

A number of indicators of 7 batches of a new original medicine – “Venocoryl” ointment possessing the anti-inflammatory and vessel-strengthening action has been determined.

1. Such indicators as uniformity, colloidal stability, pH and thermostability have been determined.

2. Determination of the quantitative content of the amount of flavonoids has been carried out by spectrophotometry using a specific indicator of absorption calculated with reference to rutin in 7 batches of “Venocoryl” ointment (the lower limit of the content of the amount of flavonoids calculated with reference to the substance is not less than 1.0 %).

3. The data obtained are included in the specifications for “Venocoryl” ointment, which will be produced by “Azerbaijan LTD” company.

Conflict of Interests: authors have no conflict of interests to declare.

REFERENCES

1. Флора Азербайджана. – Баку, 1952. – Т. III. – 406 с.
2. Растительные ресурсы СССР. Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейство Magnoliaceae – Limoniaceae. – Ленинград, 1985. – 460 с.
3. Гонтова, Т. Н. Аминокислотный и витаминный состав органов лещины обыкновенной / Т. Н. Гонтова, О. П. Хворост, А. Г. Сербин // Деп. в ГНТБ Украины 29.04.96, № 1094. – X. : УкрФА, 1996. – 9 с.
4. Полисахариды лещины обыкновенной / Т. Н. Гонтова, О. П. Хворост, В. Н. Чушенко, А. Г. Сербин // Фармаком. – 1994. – № 8/9. – С. 37–40.
5. Гонтова, Т. Н. Жирнокислотный склад лещины звичайної / Т. Н. Гонтова, О. П. Хворост, А. Г. Сербин // Фармац. журн. – 1996. – № 5/6. – С. 111–114.
6. Кількісний вміст флавоноїдів у рослинах роду лещина / Т. М. Гонтова, О. П. Хворост, В. В. Беліков та ін. // Фармац. журн. – 1995. – № 6. – С. 65–66.
7. Количественное определение дубильных веществ в растениях рода лещина / Т. М. Назаренко, О. П. Хворост, В. В. Беліков та ін. // Фармаком. – 2001. – № 1. – С. 64–67.
8. Мовсумов, И. С. Биологически активные вещества *Corylus avellana* L., произрастающей в Азербайджане / И. С. Мовсумов, Д. Ю. Юсифова, Э. А. Гараев // Химия растит. сырья. – 2013. – № 4. – С. 259–261.
9. Юсифова, Д. Ю. Фармакологическое изучение очищенного экстракта из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане / Д. Ю. Юсифова, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // Азербайджанский журн. метаболизма. – 2015. – № 2. – С. 20–23.
10. Юсифова, Д. Ю. Фармакологическое изучение экстракта из листьев лещины обыкновенной на модели тромбофлебита периферических сосудов уха кролика / Д. Ю. Юсифова, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // Укр. биофармац. журн. – 2014. – № 6 (35). – С. 47–50.
11. Противовоспалительная активность и сосудодукрепляющие свойства очищенного экстракта из листьев лещины обыкновенной, произрастающей в Азербайджане / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // Азербайджанский мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 93–97.

12. Изучение острой и специфической токсичности густого экстракта из листьев лещины обыкновенной / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // *Азербайджанский журн. метаболизма*. – 2015. – № 3. – С. 13–16.
13. Изучение хронической токсичности экстракта из листьев лещины обыкновенной / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малоштан, О. М. Шаталова // *Биомедицина*. – 2015. – № 4. – С. 26–28.
14. Пат. ЕАПО 201500407/26. Способ получения флавоноидов, обладающих биологической активностью / Юсифова Д. Ю., Мовсумов И. С. – № 201500407 (13) А1. – Заявл.: 25.12.2014; опубл.: 25.12.2014. – Бюл. № 2014/0464.1.
15. Юсифова, Д. Ю. Определение флавоноидов в сухом экстракте лещины обыкновенной / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Э. А. Гараев // *Фармация Казахстана*. – 2015. – № 7. – С. 14–16.
16. Юсифова, Д. Ю. Определение оксикоричных кислот и полифенольных соединений в сухом экстракте лещины обыкновенной / Д. Ю. Юсифова // *Фармация Казахстана*. – 2015. – № 8. – С. 41–43.
17. Юсифова, Д. Ю. Количественное определение флавоноидов в таблетках «Corylexin» / Д. Ю. Юсифова // *Матер. науч.-практ. конф., посвященной 120-летию юбилею со дня рождения Азиза Алиева*. – Баку, 2017. – С. 487–488.
18. Изучение противовоспалительной активности мази (5 %) на основе густого экстракта из листьев *Corylus avellana L.* / Д. Ю. Юсифова, И. С. Мовсумов, Л. Н. Малоштан, и др. // *Укр. биофармац. журн.* – 2015. – № 5 (40). – С. 46–50.
19. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 1. – X. : РІРЕГ, 2004. – 520 с.
20. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид., доп. 2. – X. : РІРЕГ, 2008. – 620 с.
21. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – X. : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. – Т. 3. – 732 с.
22. Смагунова, А. Н. Методы математической статистики в аналитической химии / А. Н. Смагунова, О. М. Карпукова. – Ростов Н/Д : Феникс, 2012. – 346 с.

REFERENCES

1. *Flora Azerbaidzhana*. (1952). Baku, 3, 406.
2. *Rastitelnye resursy SSSR. Tsvetkovye rasteniia, i ikh khimicheskii sostav, ispolzovanie. Semeistvo Magnoliaceae – Limoniaceae*. (1985). Leningrad, 460.
3. Gontovaia, T. N., Khvorost, O. P., Serbin, A. G. (1996). *Dep. v GNTB Ukrainy 29.04.96, № 1094*. Kharkov: UkrFA, 9.
4. Gontovaia, T. N., Khvorost, O. P., Chushenko, V. N., Serbin, A. G. (1994). *Farmakom – Pharmacom*, 9, 37–40.
5. Hontova, T. N., Khvorost, O. P., Serbin, A. H. (1996). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 5 (6), 111–114.
6. Hontova, T. N., Khvorost, O. P., Belikov, V. V. et al. (1995). *Farmatsevtichnyi zhurnal*, 6, 65–66.
7. Nazarenko, T. M., Khvorost, O. P., Belikov, V. V. et al. (2001). *Farmakom– Pharmacom*, 1, 64–67.
8. Movsumov, I. S., Yusifova, D. Yu., Garaev, E. A. (2013). *Khimiia rastitelnogo syria*, 4, 259–261.
9. Yusifova, D. Yu., Maloshtan, L. N., Shatalova, O. M. (2014). *Azerbaidzhanskii Zhurnal Metabolizma*, 2, 20–23.
10. Yusifova, D. Yu., Maloshtan, L. N., Shatalova, O. M. (2014). *Ukrainskii biofarmatsevticheskii zhurnal – Ukrainian biopharmaceutical journal*, 6 (35), 47–50.
11. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S., Maloshtan, L. N., Shatalova, O. M. (2015). *Azerbaidzhanskii Meditsinskii Zhurnal*, 3, 93–97.
12. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S., Maloshtan, L. N., Shatalova, O. M. (2015). *Azerbaidzhanskii Zhurnal Metabolizma*, 3, 13–16.
13. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S., Maloshtan, L. N., Shatalova, O. M. (2015). *Biomedicina*, 4, 26–28.
14. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S. (2014). Sposob polucheniiia flavonoidov, obladauiushchikh biologicheskoi aktivnostiu. *Patent EAPO 201500407/26. № 201500407 (13) A1*; declared 25.12.2014; published 25.12.2014, № 2014/0464.1.
15. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S., Garaev, E. A. (2015). *Farmatciia Kazakhstana*, 7, 14–16.
16. Yusifova, D. Yu. (2015). *Farmatciia Kazakhstana*, 8, 41–43.
17. Yusifova, D. Yu. (2017). *Mater. nauchno–prakt. konf., posviashchennoi 120–letnemu yubileiu so dnia rozhdeniia Aziza Alieva*. Baku, 487–488.
18. Yusifova, D. Yu., Movsumov, I. S., Maloshtan, L. N. et al. (2015). *Ukrainskii biofarmatsevticheskii zhurna l– Ukrainian biopharmaceutical journal*, 5 (40), 46–50.
19. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 1–e vyd., dop. 1.* (2004). Kharkiv: RIREH, 520.
20. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 1–e vyd., dop. 2.* (2008). Kharkiv: RIREH, 620.
21. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy, 2–e vyd.* (2014). Kharkiv: Ukrainskiyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv, 3, 732.
22. Smagunova, A. N., Karpukova, O. M. (2012). *Metody matematicheskoi statistiki v analiticheskoi khimii*. Rostov N/D: Feniks, 346.

Information about authors:

Yusifova D. Yu., Candidate of Pharmacy (Ph. D), associate professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Azerbaijan Medical University.
E-mail: camilya@inbox.ru

Suleymanov T. A., Doctor of Pharmacy (Dr. habil), professor, head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Azerbaijan Medical University.
E-mail: tair63@mail.ru

Відомості про авторів:

Юсифова Д. Ю. кизи, канд. фарм. наук, доцент кафедри фармацевтичної хімії, Азербайджанський медичний університет. E-mail: camilya@inbox.ru
Сулейманов Т. А. оглы, д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної хімії, Азербайджанський медичний університет. E-mail: tair63@mail.ru

Сведения об авторах:

Юсифова Д. Ю. кызы, канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической химии, Азербайджанский медицинский университет. E-mail: camilya@inbox.ru
Сулейманов Т. А. оглы, д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии, Азербайджанский медицинский университет.
E-mail: tair63@mail.ru