

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.291626

COMPUTER-AIDED RATIONAL DESIGN AND SYNTHESIS OF NEW POTENTIAL ANTIHYPERTENSIVE AGENTS AMONG 1,2,3-TRIAZOLE-CONTAINING NIFEDIPINE ANALOGS

p. 4–12

Alexander Kyrychenko, Doctor of Chemical Sciences, Senior Researcher, Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6223-0990>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7685-465X>

Anna Geleverya, PhD Student, Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022, Department of Organic Chemistry, University of Chemistry and Technology, Technicka 5, Prague, Czech Republic, 166 28

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7765-8415>

Sergiy Kovalenko, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2222-8180>

Iryna Zhuravel, Doctor of Science, Professor, Department of Industrial Pharmacy and Economics, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: irina.tox@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6558-1916>

Volodymyr Fetyukhin, PhD, Research and Production Enterprise, «I.F. LAB», Druzhby Narodiv blvd., Kyiv, Ukraine 01042

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2529-5218>

Thierry Langer, PhD, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna, Universitätsring 1, Vienna, Austria, A-1010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5242-1240>

1,2,3-Triazole-containing Nifedipine analogues offer the opportunity to increase biostability, bioavailability, efficacy and binding selectivity to target receptors. Here, we applied a computer-aided rational design for identifying new Nifedipine analogues containing a 1,2,3-triazole moiety. First, a new chemical library of 796 derivatives combining the DHP fragment and 1,2,3-triazole moiety was generated. Second, to reduce the library size, the library was pre-filtered using two 3D-pharmacophore models with different complexity, which allowed us to gradually reduce the chemical space, ending up with 26 hit candidates. Molecular docking calculations against the rCav1.1 receptor allowed the identification of eight derivatives 5a-h, characterized by the binding affinity

towards the rCav1.1 receptor of the same level as approved Nifedipine-like drugs. Next, our molecular docking results were used to guide and optimize the retrosynthetic approaches for new analogues of Nifedipine as promising antihypertensive agents. So, a retrosynthetic approach for Nifedipine analogues with a 1,2,3-triazole ring in position 4 was proposed. Finally, eight analogues 5a-h determined by molecular docking calculations were synthesized using the suggested retrosynthetic approach.

The aim of this study is to identify new Nifedipine analogues using a computer-aided drug design and a retrosynthetic approach.

Materials and Methods. The organic synthesis of new Nifedipine analogues containing a 1,2,3-triazole moiety. Computer-aided drug design of new DHP derivatives using pharmacophore screening and molecular docking calculations.

Results. Molecular docking of new Nifedipine analogues made it possible to estimate the binding affinity of new Nifedipine derivatives to the rCav1.1 receptor. Pharmacophore screening of a chemical library of analogues, consisting of 796 derivatives, allowed gradually reducing the chemical space and obtaining 26 candidates with high affinity to the rCav1.1 receptor. Using the method of molecular docking, eight hits 5a-h were identified, and the synthesis of the recommended compounds was proposed and performed.

Conclusions. The results of molecular docking showed that Nifedipine analogues are characterized by binding affinity to the rCav1.1 receptor at the same level as approved Nifedipine-like drugs. Pharmacophore screening and molecular docking calculations indicate key features of the ligand-receptor interaction that can guide and optimize the synthesis of new Nifedipine analogues as promising new antihypertensive agents. A retrosynthetic approach was proposed, and the recommended compounds were synthesized

Keywords: 1,4-dihydropyridine, 1,2,3-triazole, calcium channel blockers, antihypertensive agents, molecular docking, synthesis

References

1. Petkova, V., Peneva, A., Andreevska, K., Hristov, E., Grekova, D., Todorova, A. et al. (2023). Level of hypertension treatment adherence during pandemic. *Pharmacia*, 70 (3), 643–648. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e109440>
2. Khedkar, S., Auti, P. (2014). 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 14 (3), 282–290. <https://doi.org/10.2174/1389557513666131119204126>
3. Parthiban, A., Parameshwar, M. (2022). 1,4-Dihydropyridine: synthetic advances, medicinal and insecticidal properties. *RSC Advances*, 12 (45), 29253–29290. <https://doi.org/10.1039/d2ra04589c>
4. Wang, A. L., Iadecola, C., Wang, G. (2017). New generations of dihydropyridines for treatment of hypertension. *Journal of Geriatric Cardiology*, 14 (1), 67–72. <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.01.006>
5. Zhang, Y. H., Zhang, Z. Q., Wu, Q. (1991). Synthesis of alkyl 2,6-dimethyl-(substituted or unsubstituted furyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates. *Acta pharmaceutica Sinica*, 26 (5), 375–378.
6. Caignan, G. A., Metcalf, S. K., Holt, E. M. (2000). Thiophene substituted dihydropyridines. *Journal of Chemical Crystallography*, 30 (6), 415–422. <https://doi.org/10.1023/a:1009538107356>

7. Lavilla, R., Gotsens, T., Santano, M. C., Bosch, J., Camins, A., Arnau, N. et al. (1997). Synthesis and Calcium Channel Blocking Activity of 4-Indolyl-1,4-dihydropyridines. *Bioorganic Chemistry*, 25 (3), 169–178. <https://doi.org/10.1006/bioo.1997.1059>
8. Shafiee, A., Dehpour, A. R., Hadizadeh, F., Azimi, M. (1998). Syntheses and calcium channel antagonist activity of nifedipine analogues with methylsulfonylimidazolyl substituent. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 73 (2), 75–79. [https://doi.org/10.1016/s0031-6865\(98\)00004-1](https://doi.org/10.1016/s0031-6865(98)00004-1)
9. Nekooeian, A., Fard, S. H., Miri, R. (2016). Antihypertensive effects of new dihydropyridine derivatives on phenylephrine-raised blood pressure in rats. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 11 (6), 497–504. <https://doi.org/10.4103/1735-5362.194897>
10. Caignan, G. A., Holt, E. M. (2002). New 1,4-dihydropyridine derivatives with hetero and saturated B rings. *Journal of Chemical Crystallography*, 32 (9), 315–323. <https://doi.org/10.1023/a:1020209608962>
11. Dostal, W., Heinisch, G., Holzer, W., Perhac, I., Zheng, C. (1990). Pyridazines. LI. On the Reactivity of Pyridazine-carbaldehydes towards Selected Active-Hydrogen Compounds. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 27 (5), 1313–1321. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570270526>
12. Saini, K. K., Rani, R., Muskan, Khanna, N., Mehra, B., Kumar, R. (2023). An Overview of Recent Advances in Hantzsch's Multicomponent Synthesis of 1,4-Dihydropyridines: A Class of Prominent Calcium Channel Blockers. *Current Organic Chemistry*, 27 (2), 119–129. <https://doi.org/10.2174/1385272827666230403112419>
13. Praveenkumar, E., Gurrupu, N., Kumar Kolluri, P., Yerragunta, V., Reddy Kunduru, B., Subhashini, N. J. P. (2019). Synthesis, anti-diabetic evaluation and molecular docking studies of 4-(1-aryl-1H-1, 2, 3-triazol-4-yl)-1,4-dihydropyridine derivatives as novel 11- β hydroxysteroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD1) inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 90, 103056. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103056>
14. Bajaj, S. D., Mahodaya, O. A., Tekade, P. V., Patil, V. B., Kukade, S. D. (2017). Synthesis of diethyl 4-(phenyl-substituted)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylates catalyzed by CoCl₂/K-10 montmorillonite in water and their antimicrobial activity. *Russian Journal of General Chemistry*, 87 (3), 546–549. <https://doi.org/10.1134/s1070363217030264>
15. Lentz, F., Hemmer, M., Reiling, N., Hilgeroth, A. (2016). Discovery of novel N-phenyl 1,4-dihydropyridines with a dual mode of antimycobacterial activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 26 (24), 5896–5898. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2016.11.010>
16. Cateni, F., Zacchigna, M., Pedemonte, N., Galietta, L. J. V., Mazzei, M. T., Fossa, P. et al. (2009). Synthesis of 4-thiophen-2'-yl-1,4-dihydropyridines as potentiators of the CFTR chloride channel. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (23), 7894–7903. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.028>
17. Kumar, R. S., Idhayadhulla, A., Abdul Nasser, A. J., Selvin, J. (2011). Synthesis and anticoagulant activity of a new series of 1,4-dihydropyridine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (2), 804–810. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.12.006>
18. Malek, R., Maj, M., Wnorowski, A., Józwiak, K., Martin, H., Iriepa, I. et al. (2019). Multi-target 1,4-dihydropyridines showing calcium channel blockade and antioxidant capacity for Alzheimer's disease therapy. *Bioorganic Chemistry*, 91, 103205. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103205>
19. Rucins, M., Gosteva, M., Belyakov, S., Sobolev, A., Pajuste, K., Plotniece, M. et al. (2015). Evaluation of Antiradical Activity and Reducing Capacity of Synthesised Bispyridinium Dibromides Obtained by Quaternisation of 4-Pyridyl-1,4-dihydropyridines with Propargyl Bromide. *Australian Journal of Chemistry*, 68 (1), 86–92. <https://doi.org/10.1071/ch14033>
20. Wolber, G., Langer, T. (2004). LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45 (1), 160–169. <https://doi.org/10.1021/ci049885e>
21. Trott, O., Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
22. Humphrey, W., Dalke, A., Schulten, K. (1996). VMD: Visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*, 14 (1), 33–38. [https://doi.org/10.1016/0263-7855\(96\)00018-5](https://doi.org/10.1016/0263-7855(96)00018-5)
23. Zhao, Y., Huang, G., Wu, J., Wu, Q., Gao, S., Yan, Z. et al. (2019). Molecular Basis for Ligand Modulation of a Mammalian Voltage-Gated Ca²⁺ Channel. *Cell*, 177 (6), 1495–1506.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.04.043>
24. Dolphin, A. C. (2006). A short history of voltage-gated calcium channels. *British Journal of Pharmacology*, 147 (S1), S56–S62. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706442>
25. Lohachova, K. O., Sviatenko, A. S., Kyrchenko, A., Ivanov, V. V., Langer, T., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. N. (2024). Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14 (5), 232–239. <https://doi.org/10.7324/japs.2024.158114>
26. Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/ci500588j>
27. Li, W., Zhou, X., Luan, Y., Wang, J. (2015). Direct access to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles through organocatalytic 1,3-dipolar cycloaddition reaction of α,β -unsaturated esters with azides. *RSC Advances*, 5 (108), 88816–88820. <https://doi.org/10.1039/c5ra19038j>
28. Yu, D., Hu, F., Zhang, Y., Zheng, X., Kuang, C., Yang, Q. (2013). Synthesis and Biological Activity of Novel Deoxynojirimycin Derivatives as Potent α -Glucosidase Inhibitors. *Zeitschrift Für Naturforschung B*, 68 (4), 383–390. <https://doi.org/10.5560/znb.2013-2318>
29. Calvino-Casilda, V., Martín-Aranda, R. M. (2020). Ordered mesoporous molecular sieves as active catalysts for the synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives. *Catalysis Today*, 354, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.06.046>
30. Siddiqui, M. M., Nagargoje, A. A., Raza, A. K., Pisal, P. M., Shingate, B. B. (2022). [Et₃NH][HSO₄] catalyzed solvent-free synthesis of new 1,2,3-triazolidene-indolinone derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59 (5), 899–908. <https://doi.org/10.1002/jhet.4429>
31. Deshmukh, T. R., Krishna, V. S., Sriram, D., Sangshetti, J. N., Shingate, B. B. (2019). Synthesis and bioevaluation of α,α' -bis(1H-1,2,3-triazol-5-ylmethylene) ketones. *Chemical Papers*, 74 (3), 809–820. <https://doi.org/10.1007/s11696-019-00908-5>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306365

STUDY OF THE EFFECT OF ETHANOL ON THE PROPERTIES OF POLOXAMER 338 SOLUTIONS BY ROTATIONAL VISCOMETRY AND SPIN PROBE METHOD

p. 13–26

Oleksii Liapunov, PhD, Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Chemistry of Functional Materials, 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>

Olena Bezugla, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072
E-mail: bezugla.op@gmail.com

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

Anna Liapunova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

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

Oleksii Lysokobylka, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-9955>

The aim. Study the properties of 20 % solutions of poloxamer 338 (P338) in water and mixed solvents water-ethanol using rotational viscometry and the spin probe method at various temperatures.

Materials and methods. 20 % m/m solutions of P338 in water and water – ethanol mixtures were the objects of research. The solutions were studied by rotational viscometry at various temperatures; the flow behaviour, lower yield stress (τ_0) and dynamic or apparent viscosity (η) were determined. Spin probes based on fatty acids, which differ in molecular structure, solubility, and radical localization, were added to the solutions. Electron paramagnetic resonance (EPR) spectra were obtained to determine their type and parameters.

Results. Depending on the content, ethanol affects the rheological properties of 20 % solution of P338. The solution was demonstrated to be able to thermally induce sol→gel transition at 32 °C when ethanol content is 5 % m/m. The rheological parameters of the gel at 32 °C and 37 °C exhibit an increase (in comparison to the gel without ethanol), accompanied by a reduction in the packing density of polypropylene oxide (PPO) chains within the cores of P338 micelles. At an ethanol content of 10 % m/m, the gel formation temperature rises to 40 °C. At ethanol content of 15 % m/m and above, 20 % P338 solutions do not form gels at temperatures between 25 °C and 40 °C. The values of rotational correlation times (τ) and the order parameter (S) of fatty acid-based spin probes were observed to

decrease with increasing ethanol content up to 30 % m/m; in the case of the ammonium salt of 5doxylstearic acid (5-DSA NH_4 salt), the anisotropic EPR spectra transform, becoming a superposition of two triplets and subsequently a triplet. P338 solutions retain their ability to undergo thermally induced sol→gel transitions as long as the EPR spectra of this probe exhibit anisotropy at temperatures ranging from 25 °C to 37 °C. As the concentration of ethanol in the solution increases, the solvation of the cores of P338 micelles by the dispersion medium of the solution also increases.

Conclusions. It was demonstrated that ethanol, when added to the 20 % P338 solution, results in changes to the rheological properties of this solution. However, at the ethanol content of 5–10 % m/m, the ability of P338 to thermally induce sol → gel transition remains unaltered. The rheological properties of the 20 % P338 solution exhibit a correlation with the observed change in EPR spectra types for the 5-DSA NH_4 salt. As the ethanol content in the solution increases, the solvation of P338 micelle cores by the dispersion medium increases, accompanied by decreased density and orderliness of the PPO chains packing in the micelle cores

Keywords: poloxamer 338 (P338), ethanol, solution, gel, viscosity, micelle, spin probe, EPR spectrum, spectrum parameters

References

1. The European Pharmacopoeia (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe. Strasbourg: Sedex, 6105.
2. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharm. Press, 1296.
3. Delgado, D. R., Martínez, F. (2014). Preferential solvation of sulfadiazine, sulfamerazine and sulfamethazine in ethanol+water solvent mixtures according to the IKBI method. Journal of Molecular Liquids, 193, 152–159. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2013.12.021>
4. Lee, S.-K., Ha, E.-S., Jeong, J.-S., Kim, S., Park, H., Kim, J.-S. et al. (2022). Determination and correlation of solubility of efinaconazole in fifteen mono solvents and three binary mixed solvents at various temperatures. Journal of Molecular Liquids, 349, 118148. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.118148>
5. Bezuhlaia, E. P., Melnykova, E. N., Zhemerova, E. H., Liapunov, A. N., Zynchenko, Y. A. (2016). Efficacy of antimicrobial preservation of certain hydrophilic non-aqueous solvents in aqueous solutions and gels. Farmakom, 1, 51–59.
6. Hyde, A. E., Ohshio, M., Nguyen, C. V., Yusa, S., Yamada, N. L., Phan, C. M. (2019). Surface properties of the ethanol/water mixture: Thickness and composition. Journal of Molecular Liquids, 290, 111005. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.111005>
7. Bielawska, M., Chodzińska, A., Jańczuk, B., Zdzienicka, A. (2013). Determination of CTAB CMC in mixed water+short-chain alcohol solvent by surface tension, conductivity, density and viscosity measurements. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 424, 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.02.017>
8. Kirschner, J., Gomes, A. H. A., Marinho, R. R. T., Björneholm, O., Ågren, H., Carravetta, V. et al. (2021). The molecular structure of the surface of water–ethanol mixtures. Physical Chemistry Chemical Physics, 23 (19), 11568–11578. <https://doi.org/10.1039/d0cp06387h>
9. Belda, R., Herraez, J. V., Diez, O. (2004). Rheological study and thermodynamic analysis of the binary sys-

- tem (water/ethanol): Influence of concentration. *Physics and Chemistry of Liquids*, 42 (5), 467–479. <https://doi.org/10.1080/00319100410001700850>
10. Hoga, H. E., Torres, R. B., Volpe, P. L. O. (2018). Thermodynamics properties of binary mixtures of aqueous solutions of glycols at several temperatures and atmospheric pressure. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 122, 38–64. <https://doi.org/10.1016/j.jct.2018.02.022>
11. Idrissi, A., Jedlovsky, P. (2021). Effect of the alkyl chain and composition on the thermodynamics of mixing of small alcohols and water. *Journal of Molecular Liquids*, 338, 116777. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116777>
12. Pashayev, B. G., Aliyev, L. P., Hajiyeva, Sh. N. (2024). Viscous flow and structural properties in water-ethanol-urea systems. *Advanced Physical Research*, 6 (1), 29–35. <https://doi.org/10.62476/apr61.35>
13. Pal, J., Patla, A., Subramanian, R. (2021). Thermodynamic properties of forming methanol-water and ethanol-water clusters at various temperatures and pressures and implications for atmospheric chemistry: A DFT study. *Chemosphere*, 272, 129846. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129846>
14. Finneran, I. A., Carroll, P. B., Allodi, M. A., Blake, G. A. (2015). Hydrogen bonding in the ethanol–water dimer. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17 (37), 24210–24214. <https://doi.org/10.1039/c5cp03589a>
15. Marinho, R. R. T., Walz, M.-M., Ekholm, V., Öhrwall, G., Björneholm, O., de Brito, A. N. (2017). Ethanol Solvation in Water Studied on a Molecular Scale by Photoelectron Spectroscopy. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121(33), 7916–7923. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b02382>
16. Larkin, J. A. (1975). Thermodynamic properties of aqueous non-electrolyte mixtures I. Excess enthalpy for water + ethanol at 298.15 to 383.15 K. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 7 (2), 137–148. [https://doi.org/10.1016/0021-9614\(75\)90261-x](https://doi.org/10.1016/0021-9614(75)90261-x)
17. Dutton, S. E., Mastin, E. M., Blake, G. A. (2023). Chirped pulse Fourier-transform microwave spectroscopy of alcohol and water tetramers. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 25 (8), 5960–5966. <https://doi.org/10.1039/d2cp05022f>
18. Bezuglaya, E., Krasnopyorova, A., Liapunova, A., Zinchenko, I., Lyapunov, 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. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274468>
19. Yang, W.-Z., Fan, G.-Q., Zhang, T.-T., Li, D.-B., Pei, L.-L., Huang, R.-Y. et al. (2019). Determination of the solubility and thermodynamic properties of albendazole in a binary solvent of ethanol and water. *Physics and Chemistry of Liquids*, 59 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1660979>
20. Zhang, C., Jouyban, A., Zhao, H., Farajtabar, A., Acree, W. E. (2021). Equilibrium solubility, Hansen solubility parameter, dissolution thermodynamics, transfer property and preferential solvation of zonisamide in aqueous binary mixtures of ethanol, acetonitrile, isopropanol and N,N-dimethylformamide. *Journal of Molecular Liquids*, 326, 115219. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.115219>
21. He, Q., Zheng, M., Zhao, H. (2019). Baicalin solubility in aqueous co-solvent mixtures of methanol, ethanol, isopropanol and n-propanol revisited: solvent–solvent and solvent–solute interactions and IKBI preferential solvation analysis. *Physics and Chemistry of Liquids*, 58 (6), 820–832. <https://doi.org/10.1080/00319104.2019.1660981>
22. Zheng, M., Chen, G., Chen, J., Farajtabar, A., Zhao, H. (2019). Solvent effect and preferential solvation of cefpiramide in cosolvent plus water mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 276, 318–324. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.12.027>
23. Akay, S., Kayan, B., Jouyban, A., Martínez, F. (2021). Solubility and dissolution thermodynamics of 5-fluorouracil in (ethanol + water) mixtures. *Journal of Molecular Liquids*, 333, 116038. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116038>
24. Sarkar, B., Lam, S., Alexandridis, P. (2010). Micellization of Alkyl-Propoxy-Ethoxylate Surfactants in Water-Polar Organic Solvent Mixtures. *Langmuir*, 26 (13), 10532–10540. <https://doi.org/10.1021/la100544w>
25. Ivanova, R., Alexandridis, P., Lindman, B. (2001). Interaction of poloxamer block copolymers with cosolvents and surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 183-185, 41–53. [https://doi.org/10.1016/s0927-7757\(01\)00538-6](https://doi.org/10.1016/s0927-7757(01)00538-6)
26. Ivanova, R., Lindman, B., Alexandridis, P. (2002). Effect of Pharmaceutically Acceptable Glycols on the Stability of the Liquid Crystalline Gels Formed by Poloxamer 407 in Water. *Journal of Colloid and Interface Science*, 252 (1), 226–235. <https://doi.org/10.1006/jcis.2002.8417>
27. Soni, S. S., Brotons, G., Bellour, M., Narayanan, T., Gibaud, A. (2006). Quantitative SAXS Analysis of the P123/Water/Ethanol Ternary Phase Diagram. *The Journal of Physical Chemistry B*, 110 (31), 15157–15165. <https://doi.org/10.1021/jp062159p>
28. Zhao, Y., Ma, S.-M., Li, B., De Nicola, A., Yu, N.-S., Dong, B. (2019). Micellization of Pluronic P123 in Water/Ethanol/Turpentine Oil Mixed Solvents: Hybrid Particle–Field Molecular Dynamic Simulation. *Polymers*, 11 (11), 1806. <https://doi.org/10.3390/polym11111806>
29. Bodratti, A., Alexandridis, P. (2018). Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 9 (1), 11. <https://doi.org/10.3390/jfb9010011>
30. Alkilani, A., McCrudden, M. T., Donnelly, R. (2015). Transdermal Drug Delivery: Innovative Pharmaceutical Developments Based on Disruption of the Barrier Properties of the Stratum Corneum. *Pharmaceutics*, 7 (4), 438–470. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics7040438>
31. Lyapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunov, O., Lysokobylka, O. (2023). Study of aqueous solutions of poloxamers by rotational viscometry and spin probe method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (44), 4–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.285933>
32. Berliner, L. (Ed.) (1979). *Metod spinovykh metok. Teoriia i primenenie*. Moscow: Mir, 635.
33. Likhtenshtein, G. I. (1974). *Metod spinovykh zondov v molekuliarnoi biologii*. Moscow: Nauka, 256.
34. Kuznetsov, A. N. (1976). *Metod spinovogo zonda (Osnovy i primenenie)*. Moscow: Nauka, 210.
35. *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy*. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
36. Bezuglaya, E., Lyapunov, N., Chebanov, V., Liapunov, O. (2022). Study of the formation of micelles and their structure by the spin probe method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (38), 4–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.263054>
37. Cabana, A., Ait-Kadi, A., Juhász, J. (1997). Study of the Gelation Process of Polyethylene Oxide–Polypropylene Oxide–Polyethylene Oxide Copolymer (Poloxamer 407) Aqueous Solutions. *Journal of Colloid and Interface Science*, 190 (2), 307–312. <https://doi.org/10.1006/jcis.1997.4880>

38. Prud'homme, R. K., Wu, G., Schneider, D. K. (1996). Structure and Rheology Studies of Poly(oxyethylene–oxypropylene–oxyethylene) Aqueous Solution. *Langmuir*, 12 (20), 4651–4659. <https://doi.org/10.1021/la951506b>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306558

PHARMACOLOGICAL AND TECHNOLOGICAL STUDIES IN THE DEVELOPMENT OF TABLET COMPOSITION WITH ACORUS CALAMUS LEAF EXTRACT

p. 27–36

Oleksiy Andryushayev, PhD Student, Department of Industrial Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: linuks454@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3361-7851>

Yevhenii Samoilo, PhD Student, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1438-9067>

Valeriia Hnatiuk, Doctor of Medicine Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5764-3600>

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

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7249-9299>

Mariia Velia, PhD, Assistant, Department of Pharmacy, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2241-3730>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0143-9707>

The aim: To determine the optimal qualitative and quantitative composition of auxiliary substances for tablets containing dry extract of *Acorus calamus* leaves and the solid dispersion of quercetin, their relatively therapeutic dose and antiexudative activity.

Materials and methods: This study determined a relatively therapeutic dose of dry extract of *Acorus calamus* leaves, investigated the impact of various auxiliary substances on the properties of tablets formulated with active ingredients - dry extract of *Acorus calamus* leaves and solid dispersion of quercetin, and assessed antiexudative activity these tablets. The comprehensive analysis entailed the utilization of standardized pharmacopoeial methods to evaluate the quality of the tablet samples. These methods encompassed a range of assessments designed to ensure that the tablets met the requisite pharmacological standards, focusing on key characteristics such as

dissolution rate and stability. Determination of the relatively therapeutic dose and antiexudative activity made using standard pharmacological methods in laboratory rats.

Results: In-depth exploration during the study led to identifying *Ac-Di-Sol* and *Lubripharm SSF* as the most suitable auxiliary substances for the tablet composition. Detailed analysis revealed that *Ac-Di-Sol*, when utilized at a 10 % concentration, markedly improved the tablets' disintegration rate without adversely affecting their structural integrity. Concurrently, *Lubripharm SSF* was observed to significantly enhance the tablets' mechanical stability by reducing their friability.

Conclusions: As a result of the study, the relatively therapeutic dose of dry extract of *Acorus calamus* leaves, and the solid dispersion of quercetin, optimal auxiliary substances for the tablet formulation – *Ac-Di-Sol* and *Lubripharm SSF* – were established. The conducted research enabled the development of a tablet composition that aligns with the requisite pharmacotechnological specifications and conditions of the modern pharmaceutical industry and demonstrates high antiexudative activity relative to monocomponent substances and famous drugs

Keywords: *Acorus calamus*, quercetin, tablets, gastrointestinal tract, relatively therapeutic dose

References

1. Wang, Y., Huang, Y., Chase, R. C., Li, T., Ramai, D., Li, S. et al. (2023). Global Burden of Digestive Diseases: A Systematic Analysis of the Global Burden of Diseases Study, 1990 to 2019. *Gastroenterology*, 165 (3), 773-783.e15. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2023.05.050>
2. Azer, S. A., Awosika, A. O., Akhondi, H. (2023). Gastritis. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544250/>
3. Cai, Z., Wang, S., Li, J. (2021). Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Frontiers in Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.765474>
4. Hall, I. (2022). *Gastrointestinal Tract Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York: Murphy & Moore Publishing, 237.
5. Czigle, S., Bittner Fialová, S., Tóth, J., Mučaji, P., Nagy, M. (2022). Treatment of Gastrointestinal Disorders – Plants and Potential Mechanisms of Action of Their Constituents. *Molecules*, 27 (9), 2881. <https://doi.org/10.3390/molecules27092881>
6. Kelber, O., Bauer, R., Kubelka, W. (2017). Phytotherapy in Functional Gastrointestinal Disorders. *Digestive Diseases*, 35 (Suppl. 1), 36–42. <https://doi.org/10.1159/000485489>
7. Zhao, Y., Li, J., Cao, G., Zhao, D., Li, G., Zhang, H., Yan, M. (2023). Ethnic, Botanic, Phytochemistry and Pharmacology of the *Acorus L.* Genus: A Review. *Molecules*, 28 (20), 7117. <https://doi.org/10.3390/molecules28207117>
8. Iaremenko, M. S., Hontova, T. M. (2017). Porivnialnyi analiz aminokyslotnoho skladu lystia ta korenevshch lepkhy zvychainoi. *Promyslova farmatsiia: Etapy stanovlennia ta maibutnie*. Kharkiv: Vyd-vo NFaU, 137–140.
9. Derymedvid, L., Korang, L., Shakina, L. (2020). Comparative cytotoxic analysis of extracts obtained from leaves and roots of sweet flag (*Acorus Calamus L.*) on rat bone marrow cells in vitro. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (23), 17–22. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.196405>
10. Andryushayev, O., Ruban, O., Maslii, Y., Rusak, I. (2021). Intensification of the extraction process of phenolic compounds from *Acorus calamus* leaves. *ScienceRise: Phar*

maceutical Science, 4 (32), 4–10. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.238329>

11. Georgiou, N., Kakava, M. G., Routsis, E. A., Pet-sas, E., Stavridis, N., Freris, C. et al. (2023). Quercetin: A Potential Polydynamic Drug. *Molecules*, 28 (24), 8141. <https://doi.org/10.3390/molecules28248141>

12. Alizadeh, S. R., Ebrahimzadeh, M. A. (2022). Quercetin derivatives: Drug design, development, and biological activities, a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 229, 114068. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114068>

13. Deepika, Maurya, P. K. (2022). Health Benefits of Quercetin in Age-Related Diseases. *Molecules*, 27 (8), 2498. <https://doi.org/10.3390/molecules27082498>

14. State Register of Medicinal Products of Ukraine. Available at: <http://www.drz.com.ua>

15. Regulatory and Directive Documents of Ministry of Health of Ukraine. Available at: <https://mozdocs.kiev.ua>

16. Alkushi, A. G. R., Elsayy, N. A. M. (2017). Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia Morphologica*, 76 (2), 252–261. <https://doi.org/10.5603/fm.a2016.0067>

17. Yuan, K., Zhu, Q., Lu, Q., Jiang, H., Zhu, M., Li, X., Huang, G., Xu, A. (2020). Quercetin alleviates rheumatoid arthritis by inhibiting neutrophil inflammatory activities. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 84, 108454. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108454>

18. Luo, X., Bao, X., Weng, X., Bai, X., Feng, Y., Huang, J. et al. (2022). The protective effect of quercetin on macrophage pyroptosis via TLR2/Myd88/NF-κB and ROS/AMPK pathway. *Life Sciences*, 291, 120064. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120064>

19. Kovalevska, I. V. (2014). Quercetin physical-chemical characteristics' definition. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 1 (14), 9–11.

20. Kovalevska, I., Ruban, O., Grudko, V. (2019). Study of biopharmaceutical solubility of quercetin and its solid dispersions. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 1 (58), 10–16. <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.209>

21. Kovalevska, I., Ruban, O., Kutova, O., Levachkova, J. (2021). Optimization of the composition of solid dispersion of quercetin. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 34 (1), 1–4. <https://doi.org/10.2478/cipms-2021-0001>

22. Kovalevska, I. V. (2020). Theoretical and experimental substantiation of solid dispersion formation in the development of complex medicinal preparations for the treatment of type II diabetes. [Doctors dissertation; National University of Pharmacy].

23. Yaremenko, M., Gontova, T., Boryak, L., Mala, O., Andryushayev, O. (2020). Determination of optimal extraction conditions of phenolic compounds from acorus calamus leaves. *EUREKA: Health Sciences*, 3, 63–70. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001317>

24. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3 (2018). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.

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

26. Stefanova, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv Avitsena, 528.

27. Herasymets, I., Fira, L., Medvid, I. (2020). Establishment of a conditionally therapeutic dose of dry extract from Reishi Mushrooms on the model of toxic hepatitis. *Danish Scientific Journal*, 38 (1), 12–16.

28. Savych, A. O., Marchyshyn, S. M., Basaraba, R. Yu. (2020). Determination of hypoglycemic activity of the herbal mixtures in screening study. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (5), 344–351. <https://doi.org/10.33250/14.05.344>

29. Yaremenko, M. S., Gontova, T. M., Sira, L. M. (2018). About use and identification of not officinalis raw materials – *Acorus Calamus L. Leaves*. *Medical and Clinical Chemistry*, 1, 105–110. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2018.v0.i1.8772>

30. Dominici, S., Marescotti, F., Sanmartin, C., Macaluso, M., Taglieri, I., Venturi, F. et al. (2022). Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods*, 11 (10), 1486. <https://doi.org/10.3390/foods11101486>

31. Badawy, S. I. F., Shah, K. R., Surapaneni, M. S., Szmraj, M. M., Hussain, M. (2019). Use of Mannitol as a Filler in Wet Granulation. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*, 455–467. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-810460-6.00006-3>

32. Dash, R. P., Srinivas, N. R., Babu, R. J. (2019). Use of sorbitol as pharmaceutical excipient in the present day formulations – issues and challenges for drug absorption and bioavailability. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 45(9), 1421–1429. <https://doi.org/10.1080/03639045.2019.1640722>

33. Desai, P. M., Liew, C. V., Heng, P. W. S. (2016). Review of Disintegrants and the Disintegration Phenomena. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105 (9), 2545–2555. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.019>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307139

A QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ANALYSIS OF POLYPHENOLIC COMPOUNDS IN FIVE *EPILOBIUM* SPP. WITH A POSSIBLE POTENTIAL TO ALLEVIATE BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

p. 37–46

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

E-mail: ain.raal@ut.ee

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

Kuiv Kristiina, Master Student of Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Tartu

Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3728-9752>

Kovalyova Alla, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-1222>

Yuliia Avidzba, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4,, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8088-5903>

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9545-8548>

Püssa Tõnu, PhD, Professor, Institute of Veterinary Medicine and Animal Sciences, Food hygiene and safety division, Estonian University of Life Sciences, Kreutzwaldi 56/3, Tartu, Estonia, 51014
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3461-7805>

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is a widespread male disease, affecting more than 50 % of men over the age of 60 years. Inhibition of the enzyme 5 α -reductase is a common treatment strategy for this condition. Such potential can be found in willow flowers (Epilobium spp.), which are known in folk medicine for treating of prostate ailments, mainly benign prostatitis, hypertrophy and prostatitis. Smallflower hairy willowherb (E. parviflorum), which is rare, is the most recommended for treating BPH.

The aim. The aim of the study was to investigate the qualitative and quantitative content of polyphenols in five Epilobium species (E. adenocaulon Hausskn., E. hirsutum L., E. montanum L., E. parviflorum Schreb. and E. palustre L.) growing in Estonia, to find the most promising species in terms of chemical composition to alleviate BPH.

Materials and Methods. The qualitative and quantitative analyses of polyphenols in herbs of Epilobium spp. were performed using HPLC/MS. All five species were collected from the pond's shore in Pilkuse village (Otepää municipality, Valga county, Estonia) in July 2008.

Research results. It was found that 20 % ethanol was optimal for extracting polyphenolic compounds from the herb Epilobium spp. with subsequent UV chromatogram analysis at 350 nm. In the analyzed Epilobium species, 12 polyphenolic compounds were identified. Oenothlein B, myricetin rhamnoside and myricetin glucoside were the principal polyphenolic compounds among other identified constituents in the Epilobium spp. herbs. E. montanum had the highest content of oenothlein B. The highest was the total content of myricetin glycosides for all five compared species, the total content of quercetin glycosides was slightly lower, and the total content of kaempferol glycosides was the lowest.

Conclusions. The content of polyphenols is highest in E. adenocaulon and the lowest in E. parviflorum. Thus, E. parviflorum does not offer the best therapeutic potential for the relief of BPH in terms of the quantitative content of polyphenolic compounds

Keywords: willowherb, oenothlein B, myricetin rhamnoside, myricetin glucoside, prostatic hyperplasia, Estonia

References

1. Eesnaare.ee Available at: <http://www.eesnaare.ee/index.php?id=359> Last accessed: 21.10.2009
2. Thiyagarajan, M. (2002). α -Adrenoceptor Antagonists in the Treatment of Benign Prostate Hyperplasia. Pharmacology, 65 (3), 119–128. <https://doi.org/10.1159/000058037>
3. Thorpe, A., Neal, D. (2003). Benign prostatic hyperplasia. The Lancet, 361 (9366), 1359–1367. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13073-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13073-5)
4. Mees.eu Available at: <http://www.mees.eu/artikkel/eesnaare-ja-meeste-tervis-1.html> Last accessed: 21.10.2009
5. Bartsch, G., Rittmaster, R., Klocker, H. (2002). Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in

human benign prostatic hyperplasia. World Journal of Urology, 19 (6), 413–425. <https://doi.org/10.1007/s00345-002-0248-5>

6. Ducrey, B., Marston, A., Göhring, S., Hartmann, R., Hostettmann, K. (1997). Inhibition of 5 α -Reductase and Aromatase by the Ellagitannins Oenothlein A and Oenothlein B from Epilobium Species. Planta Medica, 63 (2), 111–114. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957624>

7. Miernik, A., Gratzke, C. (2020). Current Treatment for Benign Prostatic Hyperplasia. Deutsches Ärzteblatt International, 117 (49), 843–854. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0843>

8. Rosette, J., Alivizatos, G., Madersbacher, S., Sanz, S. R., Emberton, M., Nordling, J. (2004). Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology.

9. Oelke, M., Bachmann, A., Descazeaud, A., Emberton, M., Gravas, S., Michel, M. C. et al. (2013). EAU Guidelines on the Treatment and Follow-up of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms Including Benign Prostatic Obstruction. European Urology, 64 (1), 118–140. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.03.004>

10. Vitalone, A., Bordi, F., Baldazzi, C., Mazzanti, G., Saso, L., Tita, B. (2001). Anti-proliferative effect on a prostatic epithelial cell line (PZ-HPV-7) by Epilobium angustifolium L. Il Farmaco, 56 (5-7), 483–489. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01067-9](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01067-9)

11. Steenkamp, V. (2003). Phytomedicines for the prostate. Fitoterapia, 74 (6), 545–552. [https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(03\)00155-2](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(03)00155-2)

12. Csikós, E., Horváth, A., Ács, K., Papp, N., Balázs, V. L., Dolenc, M. S. et al. (2021). Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia by Natural Drugs. Molecules, 26 (23), 7141. <https://doi.org/10.3390/molecules26237141>

13. Hevesi Tóth, B., Blazics, B., Kéry, Á. (2009). Polyphenol composition and antioxidant capacity of Epilobium species. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 49(1), 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2008.09.047>

14. Deng, L., Zong, W., Tao, X., Liu, S., Feng, Z., Lin, Y. et al. (2019). Evaluation of the therapeutic effect against benign prostatic hyperplasia and the active constituents from Epilobium angustifolium L. Journal of Ethnopharmacology, 232, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.045>

15. Sfriso, R., Claypool, J., Roche, M., Imfeld, D. (2022). 5- α reductase inhibition by Epilobium fleischeri extract modulates facial microbiota structure. International Journal of Cosmetic Science, 44 (4), 440–452. <https://doi.org/10.1111/ics.12777>

16. Vitali, F., Fonte, G., Saija, A., Tita, B. (2006). Inhibition of intestinal motility and secretion by extracts of Epilobium spp. in mice. Journal of Ethnopharmacology, 107 (3), 342–348. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.03.025>

17. Tóth, B. H. (2009). Phytochemical and in vitro biological evaluation of potentially active compounds in Epilobium species. [Thesis of doctoral dissertation; Semmelweis University].

18. Lesuisse, D., Berjonneau, J., Ciot, C., Devaux, P., Doucet, B., Gourvest, J. F. et al. (1996). Determination of Oenothlein B as the Active 5- α -Reductase-Inhibiting Principle of the Folk Medicine Epilobium parviflorum. Journal of Natural Products, 59 (5), 490–492. <https://doi.org/10.1021/np960231c>

19. Herbal Medicine: Summary for the Public (2016). Willow Herb – Epilobium angustifolium L. and/or Epilobium Parviflorum Schreb., Herba. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/epilobii-herba> Last accessed: 15.12.2022

20. Treben, M. (2007). Tervis jumala apteegist. Trak Pen OÜ, 92.

21. *Epilobium*. Available at: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Onagraceae/Epilobium/>
22. *Epilobium*. Available at: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:30000954-2>
23. Krall, H., Kukk, T., Kull, T., Kuusk, V., Leht, M., Oja, T. et al. (2007). Eesti taimede määraja. Tartu: Eesti Loodusfoto, 448.
24. Eichwald, K., Kask, M. (1966). Eesti NSV teaduste akadeemia zooloogia ja botaanika instituut. Eesti taimede määraja. Tallinn: Valgus.
25. Kukk, T. (2005). Eesti taimede kukeaabis. Tallinn: Varrak, 396.
26. Kukk, T. (1999). Eesti taimestik. Vascular Plant Flora of Estonia. Tartu–Tallinn: Teaduste Akadeemia Kirjastus, 464.
27. Lundvall, C-F., Björkman, G. (2007). Põhjamaa õistaimed. Umbes 370 tavalist looduses kasvavat taime. Tallinn: Varrak, 348.
28. Vlase, A.-M., Toiu, A., Gligor, O., Muntean, D., Casian, T., Vlase, L. et al. (2024). Investigation of *Epilobium hirsutum* L. Optimized Extract's Anti-Inflammatory and Antitumor Potential. *Plants*, 13, 198. <https://doi.org/10.3390/plants13020198>
29. Kyriakou, S., Tragkola, V., Paraskevaidis, I., Plioukas, M., Trafalis, D. T., Franco, R. et al. (2023). Chemical Characterization and Biological Evaluation of *Epilobium parviflorum* Extracts in an In Vitro Model of Human Malignant Melanoma. *Plants*, 12 (8), 1590. <https://doi.org/10.3390/plants12081590>
30. Granica, S., Piwowarski, J. P., Czerwińska, M. E., Kiss, A. K. (2014). Phytochemistry, pharmacology and traditional uses of different *Epilobium* species (Onagraceae): A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 156, 316–346. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.036>
31. Abbasi Karin, Sh., Karimzadeh, G., Mohammadi Bazargani, M. (2023). Interspecific morphological and phytochemical variation in the willow herb (*Epilobium* spp.) medicinal plant. *Journal of Plant Physiology and Breeding*, 13 (2), 15–27.
32. Ivanauskas, L., Uminska, K., Gudžinskas, Z., Heinrich, M., Georgiyants, V., Kozurak, A., Mykhailenko, O. (2023). Phenological Variations in the Content of Polyphenols and Triterpenoids in *Epilobium angustifolium* Herb Originating from Ukraine. *Plants*, 13 (1), 120. <https://doi.org/10.3390/plants13010120>
33. Comalada, M., Camuesco, D., Sierra, S., Ballester, I., Xaus, J., Gálvez, J., Zarzuelo, A. (2005). In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF- κ B pathway. *European Journal of Immunology*, 35 (2), 584–592. <https://doi.org/10.1002/eji.200425778>
34. Ong, K. C., Khoo, H.-E. (1997). Biological effects of myricetin. *General Pharmacology: The Vascular System*, 29 (2), 121–126. [https://doi.org/10.1016/s0306-3623\(96\)00421-1](https://doi.org/10.1016/s0306-3623(96)00421-1)
35. Vitalone, A., Allkanjari, O. (2018). *Epilobium* spp: Pharmacology and Phytochemistry. *Phytotherapy Research*, 32 (7), 1229–1240. <https://doi.org/10.1002/ptr.6072>
36. Jariene, E., Lasinskas, M., Danilcenko, H., Vaitkeviciene, N., Slepeticene, A., Najman, K., Hallmann, E. (2020). Polyphenols, Antioxidant Activity and Volatile Compounds in Fermented Leaves of Medicinal Plant Rosebay Willowherb (*Chamerion angustifolium* (L.) Holub). *Plants*, 9 (12), 1683. <https://doi.org/10.3390/plants9121683>
37. Constantin, D., Coste, A., Mircea, T.; Chandra, S., Lata, H., Varma, A. (Eds.) (2013). *Epilobium* sp. (Willow Herb): Micropropagation and production of secondary metabolites. *Biotechnology for medicinal plants*. Berlin: Springer, 149–170. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29974-2_6
38. Vlase, A.-M., Toiu, A., Tomuță, I., Vlase, L., Muntean, D., Casian, T. et al. (2022). *Epilobium* Species: From Optimization of the Extraction Process to Evaluation of Biological Properties. *Antioxidants*, 12 (1), 91. <https://doi.org/10.3390/antiox12010091>
39. Agnieszka, G., Mariola, D., Anna, P., Piotr, K., Natalia, W., Aneta, S. et al. (2018). Qualitative and quantitative analyses of bioactive compounds from ex vitro *Chamaenerion angustifolium* (L.) (*Epilobium angustifolium*) herb in different harvest times. *Industrial Crops and Products*, 123, 208–220. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.06.010>
40. Gonthier, M.-P., Remesy, C., Scalbert, A., Cheynier, V., Souquet, J.-M., Poutanen, K., Aura, A.-M. (2006). Microbial metabolism of caffeic acid and its esters chlorogenic and caftaric acids by human faecal microbiota in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60 (9), 536–576. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2006.07.084>
41. Schepetkin, I. A., Kirpotina, L. N., Jakiw, L., Khlebnikov, A. I., Blaskovich, C. L., Jutila, M. A., Quinn, M. T. (2009). Immunomodulatory Activity of Oenothien B Isolated from *Epilobium angustifolium*. *The Journal of Immunology*, 183 (10), 6754–6766. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0901827>
42. Ak, G., Zengin, G., Mahomoodally, M. F., Llorent-Martinez, E., Orlando, G., Chiavaroli, A. et al. (2021). Shedding Light into the Connection between Chemical Components and Biological Effects of Extracts from *Epilobium hirsutum*: Is It a Potent Source of Bioactive Agents from Natural Treasure? *Antioxidants*, 10 (9), 1389. <https://doi.org/10.3390/antiox10091389>
43. Dreger, M., Adamczak, A., Seidler-Łożykowska, K., Wielgus, K. (2020). Pharmacological properties of fireweed (*Epilobium angustifolium* L.) and bioavailability of ellagitannins. A review. *Herba Polonica*, 66 (1), 52–64. <https://doi.org/10.2478/hepo-2020-0001>
44. Sultana, B., Anwar, F. (2008). Flavonols (kaempferol, quercetin, myricetin) contents of selected fruits, vegetables and medicinal plants. *Food Chemistry*, 108 (3), 879–884. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.11.053>
45. Esposito, C., Santarcangelo, C., Masselli, R., Buonomo, G., Nicotra, G., Insolia, V. et al. (2021). *Epilobium angustifolium* L. extract with high content in oenothien B on benign prostatic hyperplasia: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111414. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111414>
46. Miyamoto, K., Nomura, M., Sasakura, M., Matsui, E., Koshiura, R., Murayama, T. et al. (1993). Antitumor Activity of Oenothien B, a Unique Macrocyclic Ellagitannin. *Japanese Journal of Cancer Research*, 84 (1), 99–103. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1993.tb02790.x>
47. Kiss, A. K., Bazylo, A., Filipek, A., Granica, S., Jaszewska, E., Kiarszys, U. et al. (2011). Oenothien B's contribution to the anti-inflammatory and antioxidant activity of *Epilobium* sp. *Phytomedicine*, 18 (7), 557–560. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.10.016>
48. Deng, L.-Q., Zhou, S.-Y., Mao, J.-X., Liu, S., Lan, X.-Z., Liao, Z.-H., Chen, M. (2017). HPLC-ESI-MS/MS analysis of phenolics and in vitro antioxidant activity of *Epilobium angustifolium* L. *Natural Product Research*, 32 (12), 1432–1435. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344659>
49. Jürgenson, S., Matto, V., Raal, A. (2012). Vegetational variation of phenolic compounds in *Epilobium angustifolium*.

Natural Product Research, 26 (20), 1951–1953. <https://doi.org/10.1080/14786419.2011.643310>

50. Rimmel, I., Vares, L., Toom, L., Matto, V., Raal, A. (2012). Phenolic Compounds in Five *Epilobium* Species Collected from Estonia. *Natural Product Communications*, 7 (10), 1323–1327. <https://doi.org/10.1177/1934578x1200701017>

51. Dürüst, N., Dürüst, Ya., İkinci, N., Banko, S., Zafer, Hoşgün E., Bozan, B. (2023). HPLC determination of polyphenols of the flowers of *Digitalis lamarckii*, *Xeranthemum annuum*, *Epilobium hirsutum* and *Silene compacta* from Bolu (Turkey). *Journal of Medicinal Plants Research*, 17 (5), 164–179. doi: 10.5897/jmpr2022.7282

52. Lin, P., Wang, X., Zhou, N., Wu, Y., Wang, Z., Wu, L. et al. (2021). Chemical characterization of the anti-inflammatory activity fraction of *Epilobium angustifolium*. *European Food Research and Technology*, 248 (1), 35–44. <https://doi.org/10.1007/s00217-021-03831-w>

53. Yoshida, T., Yoshimura, M., Amakura, Y. (2018). Chemical and Biological Significance of Oenothien B and Related Ellagitannin Oligomers with Macrocyclic Structure. *Molecules*, 23 (3), 552. <https://doi.org/10.3390/molecules23030552>

54. Vitalone, A., Guizzetti, M., Costa, L. G., Tita, B. (2003). Extracts of various species of *Epilobium* inhibit proliferation of human prostate cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 55 (5), 683–690. <https://doi.org/10.1211/002235703765344603>

55. Vitalone, A., McColl, J., Thome, D., Costa, L. G., Tita, B. (2003). Characterization of the Effect of *Epilobium* Extracts on Human Cell Proliferation. *Pharmacology*, 69 (2), 79–87. <https://doi.org/10.1159/000072360>

56. Hiipakka, R. A., Zhang, H.-Z., Dai, W., Dai, Q., Liao, S. (2002). Structure–activity relationships for inhibition of human 5 α -reductases by polyphenols. *Biochemical Pharmacology*, 63 (6), 1165–1176. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(02\)00848-1](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(02)00848-1)

57. Marzullo, L., Ochkur, O., Orlandini, S., Renai, L., Gotti, R., Koshoyvi, O. et al. (2022). Quality by Design in optimizing the extraction of (poly)phenolic compounds from *Vaccinium myrtillus* berries. *Journal of Chromatography A*, 1677, 463329. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463329>

58. Taheri, Y., Suleria, H. A. R., Martins, N., Sytar, O., Beyatli, A., Yeskaliyeva, B. et al. (2020). Myricetin bioactive effects: moving from preclinical evidence to potential clinical applications. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03033-z>

59. Vafadar, A., Shabaninejad, Z., Movahedpour, A., Fallahi, F., Taghavipour, M., Ghasemi, Y. et al. (2020). Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell & Bioscience*, 10 (1). <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00397-0>

60. Huzio, N., Grytsyk, A., Raal, A., Grytsyk, L., Koshoyvi, O. (2022). Phytochemical and Pharmacological Research in *Agrimonia eupatoria* L. Herb Extract with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Properties. *Plants*, 11 (18), 2371. <https://doi.org/10.3390/plants11182371>

61. Bai, F., Wang, Y., Zhang, S., Wang, Y., Zhang, J., Cao, J., Sun, L. (2020). Caffeoyl substitution changes the inhibition mode of tartaric acid against α -amylase: Analysis of the enzyme inhibition by four caffeic and tartaric acid derivatives. *LWT*, 133, 109942. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109942>

62. Sidoryk, K., Jaromin, A., Filipczak, N., Cmoch, P., Cybulski, M. (2018). Synthesis and Antioxidant Activity of Caffeic Acid Derivatives. *Molecules*, 23 (9), 2199. <https://doi.org/10.3390/molecules23092199>

63. Walker, K. J. (2007). The last thirty five years: recent changes in the flora of the British Isles. *New Journal of Botany*, 26, 291–302.

64. Naikoo, M. I., Dar, M. I., Raghieb, F., Jaleel, H., Ahmad, B., Raina, A. et al. (2019). Role and Regulation of Plants Phenolics in Abiotic Stress Tolerance. *Plant Signaling Molecules*. Elsevier, 157–168. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-816451-8.00009-5>

65. Bleeker, W., Schmitz, U., Ristow, M. (2007). Inter-specific hybridisation between alien and native plant species in Germany and its consequences for native biodiversity. *Biological Conservation*, 137 (2), 248–253. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2007.02.004>

66. Vlasova, I., Gontova, T., Grytsyk, L., Zhumashova, G., Sayakova, G., Boshkayeva, A. et al. (2022). Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 48–57. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>

67. Wittenberg, R. (Ed.) (2005). An inventory of alien species and their threat to biodiversity and economy in Switzerland. CABI Bioscience Switzerland Centre report to the Swiss Agency for Environment, Forests and Landscape SAEFL, 356.

68. Krajšek, S.S., Jogan, N. (2004). *Epilobium ciliatum* Raf., a new plant invader in Slovenia and Croatia. *Acta Botanica Croatica*, 63 (1), 49–58.

69. Rakhmetov, D. B. (2017). Secondary metabolism in the adaptation of introduced plants in Ukraine. Stress factors and secondary metabolites. Kyiv, 14–15.

70. Badria, F. A. (Ed.) (2022). Phenolic Compounds: Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications. *Biochemistry. IntechOpen*, 452. <https://doi.org/10.5772/intechopen.94825>

DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307263

NOVELECO-FRIENDLY SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF LERCANIDIPINE HYDROCHLORIDE IN TABLETS USING METHYL RED

p. 47–53

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

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

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

E-mail: tverdun_mamy@tdmu.edu.ua

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The aim of the work was to develop a simple, eco-friendly, quick, affordable and alternative spectrophotometric procedure that uses the azodye methyl red (MR) for the determination of lercanidipine in its dosage form considering the "green" chemistry principles.

Materials and methods. Analytical equipment: Shimadzu UV-1800 double beam UV-visible spectrophotometer (Japan) with included UV-Probe 2.70 software, RAD WAG AS 200/C precise analytical balance (Poland), Elmasonic EASY 40H ultrasonic bath.

Lercanidipine hydrochloride (purity 99 %) was purchased from Jiyan Chemicals (India). Lercanidipine tablets 10 mg and 20 mg were used in our experiments.

Results and discussion. To determine the amount of lercanidipine in tablets, a spectrophotometric method has been developed. To select the best dye for the method development, we tested a variety of dyes, including MR, bromocresol purple, bromophenol blue, cresol red, bromocresol green and bromothymol blue. We selected MR as the reagent based on the experimental studies' outcomes, and the solvent was an acetonitrile and ethanol mixture with a ratio of 95 to 5. The optimal parameters were determined for the quantitation of lercanidipine in tablets utilizing MR with 5×10^{-5} mol/L of dye concentration, 0.5 ml of MR solution, at a temperature of 25 °C without heating; detection wavelength was 498 nm and reaction time of 5 min. By using the molar ratios (saturation) method and Job's (continuous variations) approach, the stoichiometric coefficients of reacting components involving lercanidipine and dye were established to be 1:1. The proposed spectrophotometric procedure was linear within the concentration ranging from 6.48–32.41 µg/mL. Using the least squares method, a regression equation was generated: $y = 0.0208x - 0.0318$. The correlation coefficient was higher than 0.999, indicating that the analytical procedures' linearity is acceptable; the limit of detection and limit of quantitation were 1.19 µg/mL and 3.62 µg/mL, respectively. The robustness, accuracy and precision of the study results fell within acceptable limits. The proposed method was successfully applied to determine the content of lercanidipine in its tablet dosage forms. The analysis of the method's "greenness" using AGREE and GAPI tools yielded excellent results.

Conclusions. The method that has been developed can serve as an alternative approach for the routine control of lercanidipine content in its tablets

Keywords: lercanidipine, calcium channel blockers, spectrophotometry, methyl red, validation, quantitative determination, greenness assessment, AGREE, GAPI, tablets

References

1. Grassi, G., Robles, N. R., Seravalle, G., Fici, F. (2017). Lercanidipine in the Management of Hypertension: An Update. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 8 (4), 155–165. https://doi.org/10.4103/jpp.jpp_34_17
2. Lercanidipine. PubChem Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lercanidipine>
3. European Pharmacopoeia. 11 ed. (2022). Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur.-11th-edition>
4. El-Masry, A. A., El-Wasseef, D. R., Eid, M., Shehata, I. A., Zeid, A. M. (2022). Development of three ecological spectroscopic methods for analysis of betrixaban either alone or in mixture with lercanidipine: greenness assessment. *Royal Society Open Science*, 9 (2). <https://doi.org/10.1098/rsos.211457>
5. Manikya, T. S., Sujana, U. K., Nagalakshmi, K. V. (2017). Assay of bioactive compound: lercanidipine hydrochloride by oxidative coupling reactions in dosage forms. *International Journal of Advance Research in Science and Engineering*, 6 (8), 409–416. Available at: http://ijarse.com/images/fullpdf/1502607563_ijarse164.pdf
6. Lobhe, G. A., Grampurohit, N. D., Dhobale, S. M., Gaikawad, D. D. (2013). Application of planar chromatography for estimation of lercanidipine hydrochloride in dosage form. *Journal of Pharmacy Research*, 6 (1), 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.jopr.2012.11.027>
7. Wankhede, S. B., Philip, S. M. (2016). Sensitive high performance thin layer chromatographic determination of lercanidipine hydrochloride in pharmaceuticals and in blood plasma. *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, 11, 141–154.
8. El-Masry, A. A., El-Wasseef, D. R., Eid, M., Shehata, I. A., Zeid, A. M. (2021). Optimization and Validation of a Facile RP-HPLC Method for Determination of Betrixaban and Lercanidipine in Pharmaceutical and Biological Matrices. *Journal of Chromatographic Science*, 59 (8), 785–794. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmab088>
9. Udupa, N., Chonkar, A., Managuli, R., Rao, J. (2016). Development and validation of reversed phase high-performance liquid chromatography method for estimation of lercanidipine HCl in pure form and from nanosuspension formulation. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (1), 17–22. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.170586>
10. Li, X., Shi, F., He, X., Jian, L., Ding, L. (2016). A rapid and sensitive LC-MS/MS method for determination of lercanidipine in human plasma and its application in a bioequivalence study in Chinese healthy volunteers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 128, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.05.013>
11. Sabi-mouka, E. M. B., Agbokponto, J. E., Zhang, R., Li, Q., Ding, L. (2016). Simultaneous Determination of a Fixed-Dose Combination of Lercanidipine and Valsartan in Human Plasma by LC-MS-MS: Application to a Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Science*, 54 (9), 1553–1559. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw102>
12. Chaudhary, D. V., Patel, D. P., Shah, P. A., Shah, J. V., Sanyal, M., Shrivastav, P. S. (2016). Determination of lercanidipine in human plasma by an improved UPLC-MS/MS method for a bioequivalence study. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2015.09.001>
13. Lourenço, L. P., Aguiar, F. A., de Oliveira, A. R. M., de Gaitani, C. M. (2015). Quantitative Determination of Lercanidipine Enantiomers in Commercial Formulations by Capillary Electrophoresis. *Journal of Analytical Methods in Chemistry*, 2015, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/294270>
14. Altun, Y., Uslu, B., Ozkan, S. A. (2010). Electroanalytical Characteristics of Lercanidipine and its Voltammet-

ric Determination in Pharmaceuticals and Human Serum on Boron-Doped Diamond Electrode. *Analytical Letters*, 43 (12), 1958–1975. <https://doi.org/10.1080/00032711003687047>

15. Halka, L., Kucher, T., Kryskiw, L., Piponsk, M., Furdela, I., Uglyar, T. et al. (2023). Development of the spectrophotometric method for the determination of rosuvastatin in tablets by using bromophenol blue. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (42), 11–19. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.277461>

16. Peleshok, K., Bondar, B., Kryskiw, L., Kucher, T., Poliak, O., Logoyda, L. (2021). Non-extractive spectrophotometric determination of valsartan in pure form and in pharmaceutical products by ion-pair complex formation with bromophenol blue and methyl red. *Pharmacia*, 68 (4), 851–858. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e73559>

17. Lercanidipine. Cayman. Available at: <https://cdn.caymanchem.com/cdn/insert/29104.pdf>

18. Methyl red. PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10303>

19. Green Solvent Selection Tool. Available at: <https://green-solvent-tool.herokuapp.com/>

20. State Pharmacopoeia of Ukraine. Vol. 1 (2015). Kharkiv: SE “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Quality of Medicines”, 11148

21. Ermer, J., Agut, C. (2014). Precision of the reportable result. Simultaneous optimisation of number of preparations and injections for sample and reference standard in quantitative liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1353, 71–77. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.03.043>

22. Pena-Pereira, F., Wojnowski, W., Tobiszewski, M. (2020). AGREE – Analytical GREEnness Metric Approach and Software. *Analytical Chemistry*, 92 (14), 10076–10082. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01887>

23. Płotka-Wasyłka, J. (2018). A new tool for the evaluation of the analytical procedure: Green Analytical Procedure Index. *Talanta*, 181, 204–209. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.01.013>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307262

COMPARATIVE PHARMACOGNOSTIC STUDY OF THE ROOTS OF THE MOST COMMON SPECIES OF PLANTS OF THE GENUS ARCTIUM

p. 54–62

Tetiana Oproshanska, PhD, Assistant Professor, Department Pharmaceutical Technology, Standardization and Certification of Drug, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: arctium55@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3992-7183>

Olga Khvorost, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9534-1507>

Kateryna Skrebtsova, PhD, Assistant, Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7421-8761>

Lesia Savchenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Gladpharm LLC, Alma-Atynska str., 58, Kyiv, Ukraine, 02092

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9519-7085>

Natalya Fizor, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry and Drug Technology, Odessa National Medical University, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, Ukraine, 65082

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2204-9879>

*The aim is to carry out a comparative pharmacognostic study of the roots of *A. tomentosum* and *A. minus* with the root of *A. lappa* to confirm or deny their interchangeability.*

Materials and methods. A Delta optic BioLight 300 microscope (Poland) was used to study the macro- and microscopic features of plant raw materials. The method of gas chromatography-mass spectrometry was used to identify and quantify organic, including fatty, acids. Quantitative content of amount of organic acids, ascorbic acid, total polyphenols and amount of hydroxycinnamic acids was determined by using spectrophotometry. The content of polysaccharides was determined by the gravimetric method.

The results. For the first time, a comparative morphological and anatomical study of the roots of *A. tomentosum* and *A. minus* in comparison with the root of *A. lappa* was carried out. As a result, a distinctive diagnostic microscopic feature of the roots was established: the shape of the receptacles of the schizogen type. For the first time, the component composition of organic, including fatty acids, for the roots of *A. tomentosum* and *A. minus* was determined in comparison with the root of *A. lappa*, which is the same. The content of 11 organics and 12 fatty acids in plant raw materials of 3 *Arctium* species was identified and determined. The quantitative content of the amount of organic acids, ascorbic acid, polysaccharides, total polyphenols, and amount of hydroxycinnamic acids in the roots of *A. tomentosum* and *A. minus* in comparison with the root of *A. lappa* was established, and these indicators are comparable.

Conclusions. For the first time, a comparative pharmacognostical study of the roots of *A. tomentosum* and *A. minus* in comparison with the root of *A. lappa* was carried out which showed minor differences between the roots of these *Arctium* species and confirms their interchangeability at this stage, especially when harvesting wild plant raw materials, when identification of the species at the botanical level is impossible

Keywords: root, *Arctium*, morphological and anatomical structure, identification, organic acids, hydroxycinnamic acids, polyphenols

References

1. Genus *Arctium* L. Who plant list. Available at: <https://wfo.plantlist.org/taxon/wfo-4000002920-2023-12?page=1>

2. Sokol, O. V. (2021). Vydy rodu *Arctium* L. v Ukraini: biolohichni osoblyvosti ta perspektyvy vvedennia v kulturu. [PhD dissertation; Natsionalnyi botanichnyi sad imeni M. M. Hryshka]. Available at: http://www.nbg.kiev.ua/upload/spetsrada/30042021/Sokol_diser.pdf

3. Wang, D., Bădărau, A. S., Swamy, M. K., Shaw, S., Maggi, F., da Silva, L. E. et al. (2019). *Arctium* Species Secondary Metabolites Chemodiversity and Bioactivities. *Frontiers in Plant Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.00834>

4. Errico, M., Coelho, J. A. P., Stateva, R. P., Christensen, K. V., Bahij, R., Tronci, S. (2023). Brewer's Spent

- Grain, Coffee Grounds, Burdock, and Willow—Four Examples of Biowaste and Biomass Valorization through Advanced Green Extraction Technologies. *Foods*, 12 (6), 1295. <https://doi.org/10.3390/foods12061295>
5. Li, Z., Zhang, Z., Ding, J., Li, Y., Cao, G., Zhu, L. et al. (2024). Extraction, structure and bioactivities of polysaccharide from root of *Arctium lappa* L.: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 265, 131035. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131035>
6. Song, Y., Yang, Y., Xu, L., Bian, C., Xing, Y., Xue, H. et al. (2023). The burdock database: a multi-omic database for *Arctium lappa*, a food and medicinal plant. *BMC Plant Biology*, 23 (1). <https://doi.org/10.1186/s12870-023-04092-3>
7. López-Vinyallonga, S., Arakaki, M., Garcia-Jacas, N., Susanna, A., Gitzendanner, M. A., Soltis, D. E., Soltis, P. S. (2010). Isolation and characterization of novel microsatellite markers for *Arctium minus* (Compositae). *American Journal of Botany*, 97 (2). <https://doi.org/10.3732/ajb.0900376>
8. Wu, K.-C., Weng, H.-K., Hsu, Y.-S., Huang, P.-J., Wang, Y.-K. (2020). Aqueous extract of *Arctium lappa* L. root (burdock) enhances chondrogenesis in human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03158-1>
9. Annunziata, G., Barrea, L., Ciampaglia, R., Cicala, C., Arnone, A., Savastano, S. et al. (2019). *Arctium lappa* contributes to the management of type 2 diabetes mellitus by regulating glucose homeostasis and improving oxidative stress: A critical review of in vitro and in vivo animal-based studies. *Phytotherapy Research*, 33 (9), 2213–2220. <https://doi.org/10.1002/ptr.6416>
10. Li, M., Jiang, H., Wang, Y., Xu, Z., Xu, H., Chen, Y. et al. (2023). Effect of arctigenin on neurological diseases: A review. *Journal of Ethnopharmacology*, 315, 116642. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116642>
11. Moro, T. M. A., T. P. S. Clerici, M. (2021). Burdock (*Arctium lappa* L) roots as a source of inulin-type fructans and other bioactive compounds: Current knowledge and future perspectives for food and non-food applications. *Food Research International*, 141, 109889. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109889>
12. Zeng, F., Li, Y., Zhang, X., Shen, L., Zhao, X., Beta, T. et al. (2024). Immune regulation and inflammation inhibition of *Arctium lappa* L. polysaccharides by TLR4/NF- κ B signaling pathway in cells. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254, 127700. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127700>
13. Fischer, S. P. M., Brusco, I., Camponogara, C., Piana, M., Faccin, H., Gobo, L. A. et al. (2017). *Arctium minus* crude extract presents antinociceptive effect in a mice acute gout attack model. *Inflammopharmacology*, 26 (2), 505–519. <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0384-6>
14. Erdemoglu, N., Turan, N. N., Akkol, E. K., Sener, B., Abacioglu, N. (2009). Estimation of anti-inflammatory, antinociceptive and antioxidant activities on *Arctium minus* (Hill) Bernh. ssp. *minus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 121 (2), 318–323. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.11.009>
15. İlgün, S., Karatoprak, G. Ş., Polat, D. Ç., Şafak, E. K., Yıldız, G., Küpeli Akkol, E., Sobarzo-Sánchez, E. (2022). Phytochemical Composition and Biological Activities of *Arctium minus* (Hill) Bernh.: A Potential Candidate as Antioxidant, Enzyme Inhibitor, and Cytotoxic Agent. *Antioxidants*, 11 (10), 1852. <https://doi.org/10.3390/antiox11101852>
16. Malaník, M., Farková, V., Křížová, J., Kresová, A., Šmejkal, K., Kašparovský, T., Dadáková, K. (2024). Comparison of Metabolic Profiles of Fruits of *Arctium lappa*, *Arctium minus*, and *Arctium tomentosum*. *Plant Foods for Human Nutrition*, 79 (2), 497–502. <https://doi.org/10.1007/s11130-024-01175-w>
17. *Arctii radix* – herbal medicinal product. European Medicine Agency. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/arctii-radix#documents>
18. Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 1 (2.0). (2016). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 360.
19. European Pharmacopoeia 11 ed. Supplement 11.3. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home>
20. Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 7.2 (2.0). (2024). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
21. Oproshanska, T., Khvorost, O., Batiuchenko, I., Ivanauskas, L., Belikova, A. (2022). Establishment of quality indicators of promising plant raw materials – underground organs of *Rumex confertus* willd. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (37), 40–47. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259583>
22. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2.0). (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
23. Oproshanskaia T. V. (2015). Izuchenie kolichestvennogo sodержaniia zhirnykh kislot v trave *Bidens tripartita* L. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 5, 809.
24. Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2.0). (2014). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
25. Derzhavna farmakopeia Ukrainy Dop. 5 (2.0). (2021). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv».
26. Oproshanska, T. V. (2009). Farmakohnostychnye vyvchennia roslyn rodu *Arctium* ta stvorennia substantsii na ii osnovi. [PhD theses; Natsionalnyi farmatsevtichnyi universytet].
27. Fritz, E., Saukel, J. (2011). Anatomy of Subterranean Organs of Medicinally Used Cardueae and Related Species and its Value for Discrimination. *Scientia Pharmaceutica*, 79 (1), 157–174. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1010-05>
28. Yosri, N., Alsharif, S. M., Xiao, J., Musharraf, S. G., Zhao, C., Saeed, A. et al. (2023). *Arctium lappa* (Burdock): Insights from ethnopharmacology potential, chemical constituents, clinical studies, pharmacological utility and nanomedicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 158, 114104. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114104>
29. Zhong, Y., Lee, K., Deng, Y., Ma, Y., Chen, Y., Li, X. et al. (2019). Arctigenin attenuates diabetic kidney disease through the activation of PP2A in podocytes. *Nature Communications*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12433-w>
30. Yosri, N., Alsharif, S. M., Xiao, J., Musharraf, S. G., Zhao, C., Saeed, A. et al. (2023). *Arctium lappa* (Burdock): Insights from ethnopharmacology potential, chemical constituents, clinical studies, pharmacological utility and nanomedicine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 158, 114104. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114104>
31. Ma, K., Sheng, W., Gao, R., Feng, J., Huang, W., Cui, L. et al. (2022). Ethanolic extract of root from *Arctium lappa* L ameliorates obesity and hepatic steatosis in rats by regulating the AMPK/ACC/CPT-1 pathway. *Journal of Food Biochemistry*, 46, e14455. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14455>

32. Skowrońska, W., Granica, S., Dziedzic, M., Kurkowiak, J., Ziaja, M., Bazyłko, A. (2021). *Arctium lappa* and *Arctium tomentosum*, Sources of *Arctii radix*: Comparison of Anti-Lipoxygenase and Antioxidant Activity as well as the Chemical Composition of Extracts from Aerial Parts and from Roots. *Plants*, 10 (1), 78. <https://doi.org/10.3390/plants10010078>

DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307314

ANALYSIS OF THE ESSENTIAL OILS IN LEAVES AND RHIZOMES WITH ROOTS OF *ANGELICA ARCHANGELICA* GROWING IN UKRAINE

p. 63–69

Liudmyla Slobodianiuk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

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

Liliia Budniak, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-1344>

Svitlana Marchyshyn, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Medical Botany, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: svitlanafarm@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>

Inna Sakhatska, PhD, Senior Lecturer, Department of Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9455-9988>

Olena Hlushchenko, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, O. Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5423-3737>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3575-6652>

Ihor Tverdokhlib, PhD, Associate Professor, Department of Information Technologies and Programming, Mykhaylo Dragomanov Ukrainian State University, Pyrohova str., 9, Kyiv, Ukraine, 01601, Leading Researcher, Department of Mathematics and Informatics Education, Institute of Pedagogy of the National Academy of Pedagogical Sciences of Ukraine, Sichovykh Striltsiv str., 52-D, Kyiv, Ukraine, 04053

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6301-0159>

Essential oils, comprised of volatile compounds, have a wide range of biological effects, making them valuable in medicine, industry, and agriculture. They exhibit properties such as antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, antioxidant, an-

*ti-obesity, antidiabetic, and smooth muscle relaxation. In this aspect, plants belonging to the genus *Angelica* show promise. One of these essential oil plants is *Angelica archangelica*. There is insufficient information in the literature on the essential oils of the leaves and rhizomes with roots of *Angelica archangelica*.*

The aim. *The aim of our study was to identify and determine the quantitative content of essential oils by GC/MS method in *Angelica archangelica* leaves and rhizomes with roots grown in Ukraine.*

Materials and methods. *The determination of the essential oils composition of *Angelica archangelica* was conducted using Agilent Technologies 6890 chromatograph with mass spectrometric detector 5973 (Agilent Technologies, USA).*

Results. *The leaves of *Angelica archangelica* were found to contain twenty-three components in their essential oil, while the rhizomes and roots of this plant contained fifteen components. Eleven components were common to both parts of the plant, namely cis-Pinane, α -Farnesene, α -Curcumene, α -Caryophyllene, Copaen, β -Bisabolene, δ -Amorphene, α -Muurolene, trans-Chrysanthemal, β -Guaiene, α -Elemene. Twelve components such as α -Pinene, β -Myrcene, 3-p-Menthene, Isoborneol, Anisole, Bornyl acetate, (Z)- β -Elemene, Caryophyllene, (-)-Spathulenol, α -Bergamotene, γ -Muurolene, α -Bisabolol were present only in leaves, and four components namely p-Isopropenylacetophenone, β -Cubebene, α -Zingiberene, Hexahydrofarnesyl acetone were present only in rhizomes with roots.*

Conclusions. *The component composition of the essential oil in the leaves and the rhizomes with roots of *Angelica archangelica* growing in Ukraine was investigated using the GS/MC method. We have defined for the first time the chemical composition of the essential oils of the leaves of *Angelica archangelica*, 23 components of essential oil were identified. In the rhizomes with roots, 15 components of essential oils were identified. The following pharmacologically important components, cis-Pinane and α -Farnesene, were found in both samples of the essential oil of *Angelica archangelica* in significant quantities. These results have been cross-analyzed and are particularly important for planning and defining the process of cultivation and use of this species plant in traditional and official medicine*

Keywords: *Angelica archangelica, leaves, rhizomes with roots, essential oils, GC/MS*

References

1. Roberto, D., Micucci, P., Sebastian, T., Gracie-la, F., Anesini, C. (2010). Antioxidant activity of limonene on normal murine lymphocytes: Relation to H₂O₂ modulation and cell proliferation. Basic and clinical pharmacology and toxicology, 106, 38–44. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00467.x>
2. Sharifi-Rad, M., Ozelik, B., Altin, G., Daskaya-Dikmen, C., Martorell, M., Ramirez Alarcon, K. (2018). *Salvia* spp. plants-from farm to food applications and phytopharmacotherapy. Trends in Food Science and Technology, 80, 242–263. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.008>
3. Mishra, A. P., Saklani, S., Salehi, B., Parcha, V., Sharifi-Rad, M., Milella, L. et al. (2018). *Satyrium nepalense*, a high altitude medicinal orchid of Indian Himalayan region: chemical profile and biological activities of tuber extracts. Cellular and Molecular Biology, 64 (8), 35–43. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.8.6>

4. Luna, E. C., Luna, I. S., Scotti, L., Monteiro, A. F. M., Scotti, M. T., de Moura, R. O. (2019). Active essential oils and their components in use against neglected diseases and arboviruses. *Oxidative medicine and cellular longevity*. <https://doi.org/10.1155/2019/65871506587150>
5. Sharifi-Rad, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Setzer, W. M., Iriti, M. (2018). *Pulicaria vulgaris* Gaertn. essential oil: an alternative or complementary treatment for leishmaniasis. *Cellular and molecular biology*, 64, 18–21. <https://doi.org/10.14715/cmb/2018.64.8.3>
6. Islam, M. T., Martorell, M., Salehi, B., Setzer, W. N., Sharifi-Rad, J. (2020). Anti-Schistosoma mansoni effects of essential oils and their components. *Phytotherapy research*, 34, 1761–1769. <https://doi.org/10.1002/ptr.6643>
7. Sandhya, R. (2017). Essential oil in the management of diabetes mellitus. *International Journal of Science and Research*, 6 (7), 1321–1326. <https://doi.org/10.21275/art20175624>
8. Dhifi, W., Bellili, S., Jazi, S., Bahloul, N., Mnif, W. (2016). Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: a critical review. *Medicines (Basel)*, 3, 25. <https://doi.org/10.3390/medicines3040025>
9. Ağalar, H. G., Göger, F., Demirci, B., Malyer, H., Kirimer, N. (2020). *Angelica sylvestris* var. *sylvestris* L.: essential oils and antioxidant activity evaluation. *Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology A-Applied Sciences and Engineering*, 21 (1), 39–48. <https://doi.org/10.18038/estubtda.544889>
10. Liao, C., Gao, Q., Katz-Downie, D. S., Downie, S. R. (2021). A systematic study of North American *Angelica* species (Apiaceae) based on nrDNA ITS and cpDNA sequences and fruit morphology. *Journal of Systematics and Evolution*, 60 (4), 789–808. <https://doi.org/10.1111/jse.12702>
11. Maurya, A., Verma, S. C., Gupta, V., Shankar, M. B. (2017). *Angelica archangelica* L. – A phytochemical and pharmacological review. *Asian journal of research in chemistry*, 10, 852–856. <https://doi.org/10.5958/0974-4150.2017.00142.0>
12. Knapp III, C. F., Elston, D. M. (2009). Botanical Briefs: Garden *Angelica* (*Angelica archangelica*). *Cutis*, 84 (4), 189–190.
13. Kaur, A., Garg, S., Shiekh, B. A., Singh, N., Singh, P., Bhatti, R. (2020). In Silico Studies and In Vivo MAOA Inhibitory Activity of Coumarins Isolated from *Angelica archangelica* Extract: An Approach toward Antidepressant Activity. *ACS Omega*, 5 (25), 15069–15076. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00887>
14. Nivinskiene, O., Butkiene, R., Mockute, D. (2005). Chemical composition of seed (fruit) essential oils of *Angelica archangelica* L. growing wild in Lithuania. *Chemija*, 16, 51–54.
15. Yoon, S. L., Grundmann, O., Koepf, L., Farrell, L. (2011). Management of irritable bowel syndrome (IBS) in adults: conventional and complementary/alternative approaches. *Alternative medicine review*, 16 (2), 134–151.
16. Sarker, S., Nahar, L. (2004). Natural Medicine: The Genus *Angelica*. *Current Medicinal Chemistry*, 11 (11), 1479–1500. <https://doi.org/10.2174/0929867043365189>
17. Koshinski, R., Velichkova, K., Sirakov, I., Stoyanova, S. (2020). Effect of *Angelica archangelica* L. extract on growth performance, meat quality and biochemical blood parameters of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss* W.), cultivated in a recirculating system. *Bulgarian journal of agricultural science*, 26 (1), 232–237.
18. Aćimovica, M. G., Pavlovicb, S. D., Vargac, A. O., Filipovicb, V. M., Cvetkovicd, M. T., Stankovicd, J. M., Čabarkapa, I. S. (2017). Chemical composition and antibacterial activity of *Angelica archangelica* root essential oil. *Natural product communications*, 12, 205–206. <https://doi.org/10.1177/1934578x1701200216>
19. Kumar, D., Shah, M., Bhat, Z. (2011). *Angelica archangelica* Linn. is an angel on earth for the treatment of diseases. *International journal of nutrition, pharmacology, neurological diseases*, 1, 36–50. <https://doi.org/10.4103/2231-0738.77531>
20. Yeh, M.-L., Liu, C.-F., Huang, C.-L., Huang, T.-C. (2003). Hepatoprotective Effect of *Angelica archangelica* in Chronically Ethanol-Treated Mice. *Pharmacology*, 68 (2), 70–73. <https://doi.org/10.1159/000069530>
21. Prakash, B., Singh, P., Goni, R., Raina, A. K. P., Dubey, N. K. (2014). Efficacy of *Angelica archangelica* essential oil, phenyl ethyl alcohol and α -terpineol against isolated molds from walnut and their antiaflatoxigenic and antioxidant activity. *Journal of Food Science and Technology*, 52 (4), 2220–2228. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1278-x>
22. Acimovic, M., Rat, M., Pezo, L., Loncar, B., Pezo, M., Miljkovic, A., Lazarevic, J. (2022). Biological and Chemical Diversity of *Angelica archangelica* L.—Case Study of Essential Oil and Its Biological Activity. *Agronomy*, 12, 1570. <https://doi.org/10.3390/agronomy12071570>
23. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Potishnyi, I. (2022). Determination of amino acids of plants from *Angelica* L. genus by HPLC method. *Pharmacia*, 69 (2), 437–446. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e83705>
24. Feshchenko, H., Oleshchuk, O., Slobodianiuk, L., Milian, I. (2021). Study of *Epilobium angustifolium* L. amino acids content by HPLC method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 85–90. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249836>
25. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Ilashchuk, P. (2021). Determination of polysaccharides in *Gentiana cruciata* L. herb. *Pharmacologyonline*, 2, 1473–1479.
26. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Parashchuk, E. (2021). Determination of carbohydrates in burnet saxifrage (*Pimpinella saxifraga* L.). *Pharmacologyonline*, 2, 1374–1382.
27. Slobodianiuk, L., Budniak, L., Feshchenko, H., Sverstiuk, A., Palaniza, Y. (2022). Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*, 69 (1), 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>
28. Marchyshyn, S., Budniak, L., Slobodianiuk, L. (2021). Chemical composition of the garden nasturtium essential oil and antibacterial activity of fresh juice of the herb. *Pharmacologyonline*, 3, 1463–1473.
29. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Kravchuk, L., Kalynyuk, T. (2021). Investigation of antibacterial and antifungal activities of the herb of *Tropaeolum majus* L. *Pharmacologyonline*, 3, 937–947.
30. Marchyshyn, S., Slobodianiuk, L., Budniak, L., Dakhym, I., Boyko, L., Kyryliv, M., Bekus, I. (2023). Comparative analysis of essential oil containing raw materials of honeyherb (*Lippia dulcis* Trevir.) under different growing conditions. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (46), 41–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.294908>
31. Budniak, L., Slobodianiuk, L., Marchyshyn, S., Demydiak, O., Dakhym, I. (2021). Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*, 68(2), 441–448. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e67052>

32. Li, Y., Fabiano-Tixier, A. S., Chemat, F. (2014). Essential oils as reagents in green chemistry. SpringerBriefs in Molecular Science. Cham: Springer international publishing, 1, 71–78. https://doi.org/10.1007/978-3-319-08449-7_7
33. Vespermann, K. A. C., Paulino, B. N., Barcelos, M. C. S., Pessôa, M. G., Pastore, G. M., Molina, G. (2017). Biotransformation of α - and β -pinene into flavor compounds. Applied Microbiology and Biotechnology, 101 (5), 1805–1817. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-8066-7>
34. Seidel, A. (Ed.) (2013). Kirk-othmer chemical technology of cosmetics. Wiley.
35. Takooree, H., Aumeeruddy, M. Z., Rengasamy, K. R. R., Venugopala, K. N., Jeewon, R., Zengin, G., Mahomoodally, M. F. (2019). A systematic review on black pepper (*Piper nigrum* L.): from folk uses to pharmacological applications. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59 (sup1), S210–S243. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1565489>
36. Teshika, J. D., Zakariyyah, A. M., Zaynab, T., Zengin, G., Rengasamy, K. R., Pandian, S. K., Fawzi, M. M. (2018). Traditional and modern uses of onion bulb (*Allium cepa* L.): a systematic review. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 59 (sup1), S39–S70. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1499074>
37. Annaz, H., El Fakhouri, K., Ben Bakrim, W., Mahdi, I., El Bouhssini, M., Sobeh, M. (2023). Bergamotenes: A comprehensive compile of their natural occurrence, biosynthesis, toxicity, therapeutic merits and agricultural applications. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 1–20. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2184766>
38. Diaz-Chavez, M. L., Moniodis, J., Madilao, L. L., Jancsik, S., Keeling, C. I., Barbour, E. L. et al. (2013). Biosynthesis of Sandalwood Oil: Santalum album CYP76F Cytochromes P450 Produce Santalols and Bergamotol. PLoS ONE, 8 (9), e75053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075053>
39. Haber, A. I., Sims, J. W., Mescher, M. C., De Moraes, C. M., Carr, D. E. (2018). A key floral scent component (β -trans-bergamotene) drives pollinator preferences independently of pollen rewards in seep monkeyflower. Functional Ecology, 33 (2), 218–228. <https://doi.org/10.1111/1365-2435.13246>
40. Wu, Z.-Y., Wu, Y., Chen, G.-D., Hu, D., Li, X.-X., Sun, X. et al. (2014). Xylariterpenoids A–D, four new sesquiterpenoids from the Xylariaceae fungus. RSC Advances, 4 (97), 54144–54148. <https://doi.org/10.1039/c4ra10365c>
41. Zhou, Y., Ren, H.-C., Zhang, Q.-Y., Liang, H., Tu, P.-F. (2020). Three new p-coumaroylated sesquiterpenoids from *Pilea cavaleriei*. Natural Product Research, 36 (9), 2239–2245. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1826481>
42. Bi, H., Xv, C., Su, C., Feng, P., Zhang, C., Wang, M. et al. (2022). β -Farnesene Production from Low-Cost Glucose in Lignocellulosic Hydrolysate by Engineered *Yarrowia lipolytica*. Fermentation, 8 (10), 532. <https://doi.org/10.3390/fermentation8100532>
43. Armelle, P., Lance, K., Derek, M., Perelman, L. (2014). Deriving renewable squalane from sugarcane. Cosmet toilet, 129, 22–26.
44. Ma, T., Deng, Z., Liu, T. (2020). The past and present of vitamin E. Synthetic biology, 1, 174–186.
45. Habibah, A., Zahira, G., Angga, M. F., Rokhim, D. A. (2023). Schematic literature review: content of α -Farnesene compounds as an anti-virus: skema literatur review: kandungan senyawa α -Farnesene sebagai anti-virus. Manganite. Journal of chemistry and education, 2, 24–29. <https://doi.org/10.58330/manganite.v2i1.315>
46. Ferreira, B. A., Silva, R. F., de Moura, F. B. R., Narduchi, C. T., Deconte, S. R. et al. (2021). α -zingiberene, a sesquiterpene from essential oil from leaves of *Casearia sylvestris*, suppresses inflammatory angiogenesis and stimulates collagen deposition in subcutaneous implants in mice. Natural Product Research, 36 (22), 5858–5862. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2019729>
47. Dai, Z., Pomraning, K. R., Panisko, E. A., Hofstad, B. A., Campbell, K. B., Kim, J. et al. (2021). Genetically Engineered Oleaginous Yeast *Lipomyces starkeyi* for Sesquiterpene α -Zingiberene Production. ACS Synthetic Biology, 10 (5), 1000–1008. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.0c00503>
48. Forycka, A., Buchwald, W. (2019). Variability of composition of essential oil and coumarin compounds of *Angelica archangelica* L. Herba Polonica, 65 (4), 62–75. <https://doi.org/10.2478/hepo-2019-0027>
-
- DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307289**
- CYP2C19 POLYMORPHISMS ON ESCITALOPRAM TREATMENT OUTCOME IN SOUTH INDIAN POPULATION WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER**
- p. 70–77**
- B Jeevan Kumar**, Pharm. D, Research Scholar, Department of Pharmacy Practice, SRM College of Pharmacy, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Tamil Nadu, India, 603203
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2087-9791>
- Vijayakumar Thangavel Mahalingam**, M. Pharm, PhD, Professor and Head, Department of Pharmacy Practice, SRM College of Pharmacy, SRM Institute of Science and Technology, Kattankulathur, Tamil Nadu, India, 603203
E-mail: vijaypractice@yahoo.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7749-3224>
- Ganesh Kumar**, M.B.B.S, M.D, Associate Professor and Head, Department of Psychiatry, Sri Venkateswara Institute of Medical Sciences, Tirupati, Andhra Pradesh, India, 517501
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1275-1173>
- Various CYP2C19-mediated metabolizer groups may arise as a result of inter-individual variability, which potentially influences the efficacy and safety of escitalopram. Hence, it is crucial to establish a comprehensive collection of information relevant to each phenotype regarding the efficacy and tolerability of therapy. This will enable psychiatrists to make optimal decisions for individual patients.*
- The aim of the study:** The aim of this study is to classify MDD patients into various CYP2C19 metabolizer groups and to determine the association between phenotype and treatment outcome.
- Materials and Methods:** The study enrolled 119 escitalopram monotherapy-treated MDD patients aged 18–58. MADRS, HDRS-17, and CGI were used to measure efficacy at baseline, weeks 4, 8, and 12. Safety and tolerability outcomes were examined from occurring ADRs. Clinical outcomes were compared among phenotypes based on changes in HDRS-17 and CGI scores from week 4 to week 12.
- Results:** Subjects were categorized by CYP2C19 genotype: 20 poor (PM), 64 intermediate (IM), 24 extensive (EM), and

11 ultra-rapid (UM) metabolizers. Response and remission occurred in 67.2 % and 26.8 % of the 119 subjects at the end of the 12th week of the study. The response rate in PM was much lower (21.6 %) compared to EM. There were 312 adverse drug reactions (ADRs), and 88 (73.94 %) individuals had at least one. In safety data, nervousness was the most common ADR among the four groups 66 (55.4 %), followed by decreased appetite 48 (40.3 %). There were no severe ADRs. Men had more ADRs than women.

Conclusion: CYP2C19 genotyping may help personalize escitalopram medication. The study found that the reduced ability of PM to metabolize escitalopram is probably associated with the decreased efficacy and tolerance shown in PM compared to EM and IM. The relationship between metabolizer status and treatment response followed the anticipated direction. Our findings should guide future clinical studies that include pharmacokinetic assessments

Keywords: Major Depressive Disorder, efficacy, safety, escitalopram, genotype, phenotype

References

- Sadock, B. J., Sadock, V. A., Ruiz, P. (2015). Mood disorders. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioural sciences/Clinical psychiatry. Indian Journal of Psychiatry, 11, 347–350.
- Arvind, B. A., Gururaj, G., Loganathan, S., Amudhan, S., Varghese, M., Benegal, V. et al. (2019). Prevalence and socioeconomic impact of depressive disorders in India: multisite population-based cross-sectional study. BMJ Open, 9 (6), e027250. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027250>
- Dhar, A. K., Barton, D. A. (2016). Depression and the link with cardiovascular disease. Front Psychiatry, 7. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00033>
- Xin, L.-M., Chen, L., Su, Y.-A., Yang, F.-D., Wang, G., Fang, Y.-R. et al. (2018). Risk Factors for Recent Suicide Attempts in Major Depressive Disorder Patients in China: Results From a National Study. Frontiers in Psychiatry, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00300>
- Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study (2017). Lancet, 392 (10159), 1789–1858.
- Mathers, C. D., Loncar, D. (2006). Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med, 3 (11), 2011–2030. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
- Maity, N., Ghosal, M. K., Gupta, A., Sil, A., Chakraborty, S., Chatterjee, S. (2014). Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: A randomized, open-label controlled trial. Indian Journal of Pharmacology, 46, 433–437. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.135959>
- Uckun, Z., Baskak, B., Ozel-Kizil, E. T., Ozdemir, H., Ozguven, H. D., Suzen, H. S. (2015). The impact of CYP2C19 polymorphisms on citalopram metabolism in patients with major depressive disorder. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 40 (6), 672–679. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12320>
- Spina, E., De Leon, J. (2015). Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. Journal of Neural Transmission, 122 (1), 5–28. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1300-5>
- He, Q., Yuan, Z., Liu, Y., Zhang, J., Yan, H., Shen, L. et al. (2017). Correlation between cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and treatment response to escitalopram in panic disorder. Pharmacogenetics and Genomics, 27 (8), 279–284. <https://doi.org/10.1097/fpc.0000000000000290>
- Hicks, J., Bishop, J., Sangkuhl, K., Müller, D., Ji, Y., Leckband, S. et al. (2015). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 98 (2), 127–134. <https://doi.org/10.1002/cpt.147>
- Zhou, H.-H. (2002). Genetic polymorphism of CYP2C19 in Chinese ethnic populations. International Congress Series, 1244, 51–61. [https://doi.org/10.1016/s0531-5131\(02\)00455-7](https://doi.org/10.1016/s0531-5131(02)00455-7)
- Horai, Y., Nakano, M., Ishizaki, T. (1989). Metoprolol and mephenytoin oxidation polymorphisms in Far Eastern Oriental subjects: Japanese versus mainland Chinese. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 46, 198–207. <https://doi.org/10.1038/clpt.1989.126>
- Yu, B. N., Chen, G. L., He, N., Ouyang, D.-S., Chen, X.-P., Liu, Z.-Q. (2003). Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. Drug Metabolism and Disposition, 31, 1255–1259. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.10.1255>
- Rudberg, I., Mohebi, B., Hermann, M., Refsum, H., Molden, E. (2008). Impact of the ultrarapid CYP2C19*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 83, 322–327. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100291>
- Anderson, I. M. (1998). SSRIs versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. Depression and Anxiety, 7 (S1), 11–17. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1520-6394\(1998\)7:1+<11::aid-da4>3.0.co;2-i](https://doi.org/10.1002/(sici)1520-6394(1998)7:1+<11::aid-da4>3.0.co;2-i)
- Wilkinson, G. R. (2005). Drug Metabolism and Variability among Patients in Drug Response. New England Journal of Medicine, 352 (21), 2211–2221. <https://doi.org/10.1056/nejmra032424>
- Rosen, R. C., Lane, R. G., Menza, M. (1999). Effects of SSRIs on sexual function: A critical review. Journal of Clinical Psychopharmacology, 19, 67–85. <https://doi.org/10.1097/00004714-199902000-00013>
- Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L. et al. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR*D: Implications for Clinical Practice. American Journal of Psychiatry, 163 (1), 28–40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Ng, C., Sarris, J., Singh, A., Bousman, C., Byron, K., Peh, L. H. et al. (2013). Pharmacogenetic polymorphisms and response to escitalopram and venlafaxine over 8 weeks in major depression. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 28, 516–522. <https://doi.org/10.1002/hup.2340>
- Hodgson, K., Tansey, K., Dernovšek, M. Z., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W. et al. (2013). Genetic differences in cytochrome P450 enzymes and antidepressant treatment response. Journal of Psychopharmacology, 28 (2), 133–141. <https://doi.org/10.1177/0269881113512041>
- Chang, M., Tybring, G., Dahl, M.-L., Lindh, J. D. (2014). Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphisms on Citalopram/Escitalopram Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Pharmacokinetics, 53 (9), 801–811. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0162-1>

23. Jukić, M. M., Haslemo, T., Molden, E., Ingelman-Sundberg, M. (2018). Impact of CYP2C19 Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients. *American Journal of Psychiatry*, 175 (5), 463–470. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050550>
24. Caudle, K. E., Dunnenberger, H. M., Freimuth, R. R., Peterson, J. F., Burlison, J. D., Whirl-Carrillo, M. et al. (2017). Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genetics in Medicine*, 19 (2), 215–223. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.87>
25. Lingjærde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale: A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 76 (s334), 1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>
26. Huez-Diaz, P., Perroud, N., Spencer, E. P., Smith, R., Sim, S., Virding, S. et al. (2011). CYP2C19 genotype predicts steady state escitalopram concentration in GEN-DEP. *Journal of Psychopharmacology*, 26 (3), 398–407. <https://doi.org/10.1177/0269881111414451>
27. Rudberg, I., Hermann, M., Refsum, H., Molden, E. (2008). Serum concentrations of sertraline and N-desmethyl sertraline in relation to CYP2C19 genotype in psychiatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 64 (12), 1181–1188. <https://doi.org/10.1007/s00228-008-0533-3>
28. Aynacioglu, A., Sachse, C., Bozkurt, A., Kortunay, S., Nacak, M., Schroder, T. et al. (1999). Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 66 (2), 185–192. <https://doi.org/10.1053/cp.1999.v66.100072001>
29. Pinto, C., Trivedi, J. K., Vankar, G. K., Sharma, P. S., Narasimha, V. (2007). An open-label multicentric study of the tolerability and response to escitalopram treatment in Indian patients with major depressive disorder. *Journal of Indian Medical Association*, 105 (7), 364–368.
30. Strumila, R., Lengvenyte, A., Ambrozaityte, L., Balkeliene, D., Utkus, A., Dlugauskas, E. (2021). CYP2C19 polymorphisms are associated with severity of depression at initial evaluation and after the treatment independently of the prescribed medications: 4 weeks prospective study. *Psychiatric Genetics*, 31 (5), 177–185. <https://doi.org/10.1097/ypg.0000000000000287>
31. Yin, O. Q., Wing, Y.-K., Cheung, Y., Wang, Z.-J., Lam, S.-L., Chiu, H. F., Chow, M. S. (2006). Phenotype-genotype Relationship and Clinical Effects of Citalopram in Chinese Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26 (4), 367–372. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000227355.54074.14>
32. Fabbri, C., Tansey, K. E., Perlis, R. H., Hauser, J., Henigsberg, N., Maier, W. et al. (2018). Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: mMeta-analysis of data from genome-wide association studies. *European Neuropsychopharmacology*, 28 (8), 945–954. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.05.009>
33. Goethe, J. W., Woolley, S. B., Cardoni, A. A., Woznicki, B. A., Piez, D. A. (2007). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27 (5), 451–458. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815152a5>
34. Tsai, M. H., Lin, K. M., Hsiao, M. C., Shen, W. W., Lu, M. L., Tang, H. S. et al. (2010). Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*, 11 (4), 537–546. <https://doi.org/10.2217/pgs.09.168>
35. Singh, A. B., Bousman, C. A., Ng, C. H., Byron, K., Berk, M. (2012). ABCB1 polymorphism predicts escitalopram dose needed for remission in major depression. *Translational Psychiatry*, 27 (2), e198. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.115>
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307291**
- STUDY OF THE INFLUENCE OF THE EXTRACT OF PIPSISSEWA ON CELL CULTURES**
- p. 78–85**
- Oleksiy Kovregin**, PhD Student, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
E-mail: 3349366@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5269-4073>
- Volodymyr Prokopiuk**, PhD, Senior Researcher, Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of National Academy of Sciences of Ukraine, Pereiaslavka str., 23, Kharkiv, Ukraine, 61016, Institute of Experimental and Clinical Medicine, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4379-4130>
- Dmytro Lytkin**, PhD, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4173-3046>
- Inna Vladymyrova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-8839>
- The development of new diuretics of plant origin is an actual direction. *Chimaphila umbellata* (L.) is a perennial herb with diuretic, astringent, analgesic and other effects; and it can treat various conditions such as edema, dropsy, etc. *Pipsissewa* herb helps the removal of nitrogenous and chloride salts from the body due to the content of arbutin glycoside, tannins (up to 5%).*
- The aim.** Evaluation of the effect of pipsissewa extract on L929 cell culture.
- Materials and methods.** Cell line L929 (fibroblasts of mouse adipose tissue) was obtained in the low-temperature bank of the Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. Cells were cultured in DMEM medium (Bio West, France) enriched with 10 % FBS (Lonza, Germany) with 1 % antibiotic-antimycotic (Bio West, France), in a CO₂ incubator (Thermo Fisher Scientific, USA) at 37 °C in an atmosphere with 5 % CO₂.
- Determination of the minimum toxic concentration at which the cells remained alive was evaluated by morphological features (shape, monolayer integrity, adhesion to plastic). The study of the effect of pipsissewa extract on various cell functions was determined by the following methods: the ability to preserve

morphological integrity – by the phase-contrast microscopy method, energy exchange – by the MTT test method, pinocytotic function – by the neutral red absorption method, migratory function – by the scratch test method, proliferative activity – by the doubling calculation method population

Results. It is proposed to use concentrations of 0.05, 0.02, 0.01, 0.005 % of pipsissewa extract for further research. After carrying out the MTT reaction, the transition of MTT to formazan was confirmed microscopically in the negative control (native cells), at PE concentrations of 0.01 % and below, and the absence of a reaction in the positive control (cells killed by ethanol) at PE concentrations above 0.02 %. When recording the parameters of the NP absorption reaction, it was determined that PE at a concentration of 0.02 % and higher sharply suppresses pinocytotic activity, despite the partial preservation of cell adhesion, reducing the concentration by two times no longer affects mitochondria. A concentration of 0.01 % reduces proliferative activity, and at a concentration of 0.005 %, no difference with the control values was found.

Conclusions. When studying the assessment of the effect of pipsissewa extract on L929 cell culture, a toxic effect on these cells was established when added to the culture medium at a concentration above 0.01 %. The toxic effect had a threshold effect. Migratory and proliferative functions were the most sensitive, energy, pinocytosis and preservation of morphological integrity of cells were less sensitive.

Keywords: *Chimaphila umbellata* (L.), cell culture L929, proliferation, adhesion, migration

References

- Roush, G. C., Sica, D. A. (2016). Diuretics for Hypertension: A Review and Update. *American Journal of Hypertension*, 29 (10), 1130–1137. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpw030>
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 37 (27), 2129–2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- Minutolo, R., De Nicola, L., Mallamaci, F., Zoccali, C. (2022). Thiazide diuretics are back in CKD: the case of chlorthalidone. *Clinical Kidney Journal*, 16 (1), 41–51. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac198>
- Chronic heart failure in adults: diagnosis and management (2018). NICE. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/resources/chronic-heart-failure-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-66141541311685>
- Vandal, J., Abou-Zaid, M. M., Ferroni, G., Leduc, L. G. (2015). Antimicrobial activity of natural products from the flora of Northern Ontario, Canada. *Pharmaceutical Biology*, 53 (6), 800–806. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.942867>
- Ahmadi, E. S., Tajbakhsh, A., Iranshahy, M., Asili, J., Kretschmer, N., Shakeri, A., Sahebkar, A. (2020). Naphthoquinone Derivatives Isolated from Plants: Recent Advances in Biological Activity. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 20 (19), 2019–2035. <https://doi.org/10.2174/1389557520666200818212020>
- Safarzadeh, E., Shotorbani, S. S., Baradaran, B. (2014). Herbal medicine as inducers of apoptosis in cancer treatment. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4 (Suppl 1), 421–427.
- Sherstiuk, M. (2017). The analysis of vitality structure of *Chimaphila Umbellata* (L.) W. Barton CENOpopulations in forest phytocenoses of the Novgorod-Sivers'k Polissia. *ScienceRise: Biological Science*, 1 (4), 40–45. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2017.94019>
- Dong, F., Liu, T., Jin, H., Wang, W. (2018). Chimaphilin inhibits human osteosarcoma cell invasion and metastasis through suppressing the TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition markers via PI-3K/Akt, ERK1/2, and Smad signaling pathways. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96 (1), 1–7. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0522>
- Hrodzinskiy, A. M. (1992). *Likarski roslynny*. Kyiv: Vydavnytstvo «Ukrainska Entsyklopediia» im. M. P. Bazhana, Ukrainskiy vyrobnycho-komertsiiyny tsentr «Olimp», 544.
- Podpletnyaya, E. A., Khomiak, N. V., Sokolova, E. V., Kaydash, S. P., Khomiak, E. V. (2017). Fitoterapevtychni likarski zasoby z nefroprotektornoiu aktyvnistiu (ohliad). *Medical perspectives*, 22 (1), 10–19.
- Jütte, R., Riley, D. (2005). A review of the use and role of low potencies in homeopathy. *Complementary Therapies in Medicine*, 13 (4), 291–296. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2005.10.003>
- Ali, U., Khan, M. M., Khan, N., Haya, R. tul, Asghar, M. U., Abbasi, B. H. (2023). *Chimaphila umbellata*; a biotechnological perspective on the coming-of-age prince's pine. *Phytochemistry Reviews*, 23 (1), 229–244. <https://doi.org/10.1007/s11101-023-09880-1>
- Culenova, M., Nicodemou, A., Novakova, Z. V., Debreova, M., Smolinská, V., Bernatova, S. et al. (2021). Isolation, Culture and Comprehensive Characterization of Biological Properties of Human Urine-Derived Stem Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (22), 12503. <https://doi.org/10.3390/ijms222212503>
- Yu, Y., Hu, D., Liu, J., Wu, C., Sun, Y., Lang, M. et al. (2024). Constituents of *Chimaphila japonica* and Their Diuretic Activity. *Molecules*, 29 (5), 1092. <https://doi.org/10.3390/molecules29051092>
- Hitomi, J., Christofferson, D. E., Ng, A., Yao, J., Degtarev, A., Xavier, R. J., Yuan, J. (2008). Identification of a Molecular Signaling Network that Regulates a Cellular Necrotic Cell Death Pathway. *Cell*, 135 (7), 1311–1323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.044>
- Bozhok, G. A., Moisieiev, A. I., Gorina, O. L., Bondarenko, T. P. (2019). Morphofunctional features of fibroblasts line L929 in 3D-culture. *Fiziologichnyi Zhurnal*, 65 (3), 34–40. <https://doi.org/10.15407/fz65.03.034>
- Priyadarshini, P., Samuel, S., Kurkalli, B. G., Kumar, C., Kumar, B. M., Shetty, N. et al. (2021). In vitro Comparison of Adipogenic Differentiation in Human Adipose-Derived Stem Cells Cultured with Collagen Gel and Platelet-Rich Fibrin. *Indian Journal of Plastic Surgery*, 54 (3), 278–283. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1733810>
- Hulkower, K. I., Herber, R. L. (2011). Cell Migration and Invasion Assays as Tools for Drug Discovery. *Pharmaceutics*, 3 (1), 107–124. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics3010107>
- Gomez Perez, M., Fourcade, L., Mateescu, M. A., Paquin, J. (2017). Neutral Red versus MTT assay of cell viability in the presence of copper compounds. *Analytical Biochemistry*, 535, 43–46. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.07.027>
- Kumar, P., Nagarajan, A., Uchil, P. D. (2018). Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. *Cold Spring Harbor Protocols*, 2018 (6), pdb.prot095505. <https://doi.org/10.1101/pdb.prot095505>
- Repetto, G., del Peso, A., Zurita, J. L. (2008). Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity.

ty. *Nature Protocols*, 3 (7), 1125–1131. <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>

23. Das, N., Samantaray, S., Ghosh, C., Kushwaha, K., Sircar, D., Roy, P. (2022). Chimaphila umbellata extract exerts anti-proliferative effect on human breast cancer cells via RIP1K/RIP3K-mediated necroptosis. *Phytomedicine Plus*, 2 (1), 100159. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100159>

24. Preethi, K., Ellanghiyil, S., Kuttan, G., Kuttan, R. (2011). Induction of Apoptosis of Tumor Cells by Some Potentiated Homeopathic Drugs. *Integrative Cancer Therapies*, 11 (2), 172–182. <https://doi.org/10.1177/1534735411400310>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.289293

STUDY OF THE IDENTITY OF THE POLYMORPHIC FORM OF API - DAPAGLIFLOSIN DERIVATIVE AND OF ITS PERMANENCY STRUCTURE UNDER THE INFLUENCE OF THE TABLETING PROCESS

p. 86–95

Yevhenii Bohuslavskiy, PhD Student, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shyianovska str., 2, Kyiv, Ukraine, 01011

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8193-5451>

Halyna Voskoboinikova, Doctor of Pedagogical Sciences, PhD, Professor, Department of Pharmacy, Drug Technology and Pharmaceutical Management, Kyiv International University, Lvivska str., 49, Kyiv, Ukraine, 03179, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

E-mail: g.voskoboinikova@farmak.ua

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9659-7506>

Andriy Goy, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technology and Design, Mala Shyianovska str., 2, Kyiv, Ukraine, 01011, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9068-6218>

Svetlana Shishkina, PhD, Senior Researcher, Head of Department, Department of X-ray Structural Research and Quantum Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3946-1061>

The aim. To investigate the polymorphic structure of the API-dapagliflozin propanediol monohydrate and to reveal the absence of an effect of the tableting process on the polymorphic structure of the API in model compositions of tablets.

Materials and methods. Model mixtures of API-dapagliflozin propanediol monohydrate and excipients were studied. The research used the method of designing pharmaco-technological parameters of solid dosage forms, the method of quantum-chemical modelling of the mechanical properties of polymorphic modifications of APIs, the modelling of shear deformation, the nanoindentation method, the Rietveld method for calculating X-ray patterns, X-ray structural analysis of API and selected model compositions of tablets.

Results. The polymorphic structure of API - dapagliflozin propanediol monohydrate and its polymorphic structure in selected

model compositions of tablets produced by the pressing method were studied and analyzed. An X-ray structural study was carried out, and the qualitative and phase composition of samples and polymorphic modifications of API and model series of tablets were determined. According to the results of the X-ray structural analysis, it was established that there is no polymorphic transition and that the polymorphic structure of API is invariant under the influence of pressing pressure, which ensures the quality of the tablet form.

Conclusions. The design of an experimental study was determined based on the application of the QbD concept, design of experiments – DoE, for designing and ensuring a high-quality technological process – tableting of API - Dapagliflozin propanediol monohydrate and excipients.

To manage a critical technological parameter - the stability of the polymorphic structure of the API, which guarantees the quality of the tablet form, its bioavailability and bioequivalence, it is necessary to use a set of methods for studying structural changes and polymorphic modifications of the API during the tableting process.

According to the results of the X-ray structural study of API and selected model compositions of tablets, it was established that during the process of tableting under pressure, the structure of the polymorphic modification of dapagliflozin propanediol monohydrate does not change, and no polymorphic transition is observed

Keywords: polymorphism, critical technological parameter, tableting, polymorphic transition, structural stability, bioequivalence

References

1. N. Politis, S., Colombo, P., Colombo, G., M. Rekkas, D. (2017). Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43 (6), 889–901. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>
2. Shoaeb, M. S., Rohini, I. M. (2020). Quality by Design: An Approach for Formulation Development. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 1, 1–6.
3. Formulation Development Trends Innovation in formulation development continues to be driven by the need to improve drug bioavailability. (2018). Available at: https://www.contractpharma.com/issues/2018-04-1/view_features/formulation-development-trends/
4. Pindelska, E., Sokal, A., Kolodziejski, V. (2017). Pharmaceutical crystals, salts and polymorphs: Advanced characterization techniques. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 111–146. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.014>
5. Cerreia Vioglio, P., Chierotti, M. R., Gobetto, R. (2017). Pharmaceutical aspects of salt and co-crystalline forms of API and problems of defining characteristics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 117, 86–110. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.07.001>
6. Izutsu, K., Koide, T., Takata, N., Ikeda, Y., Ono, M., Inoue, M. et al. (2016). Characterization and Quality Control of Pharmaceutical Cocrystals. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 64 (10), 1421–1430. <https://doi.org/10.1248/cpb.c16-00233>
7. Stauffer, F., Vanhoorne, V., Pilcer, G., Chavez, P.-F., Rome, S., Schubert, M. A. et al. (2018). Raw material variability of an active pharmaceutical ingredient and its relevance for processability in secondary continuous pharmaceutical manufacturing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 127, 92–103. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.017>

8. Mishra, M. K., Mahur, P., Manimunda, P., Mishra, K. (2023). Recent Advances in Nanomechanical Measurements and Their Application for Pharmaceutical Crystals. *Molecular Pharmaceutics*, 20 (10), 4848–4867. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.3c00441>
9. Shishkina, S., Vaksler, Ye. (2020). The influence of enantiomerism on biological activity and the study of polymorphic transitions by quantum chemistry methods. Collection of materials of the VIII Scientific and Practical Conference of the School of Young Scientists JSC «Farmak». Kyiv, 4–5.
10. Shishkina, S. V., Baumer, V. N., Kovalenko, S. M., Trostianko, P. V., Bunyatyan, N. D. (2021). Usage of Quantum Chemical Methods to Understand the Formation of Concomitant Polymorphs of Acetyl 2-(N-(2-Fluorophenyl)imino)coumarin-3-carboxamide. *ACS Omega*, 6 (4), 3120–3129. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c05516>
11. Shishkina, S. V., Vaksler, Y. A., Konovalova, I. S., Dyakonenko, V. V., Varchenko, V. V. (2022). Quantum Chemical Study on Mefenamic Acid Polymorphic Forms. *ACS Omega*, 7 (21), 17544–17554. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06967>
12. Vaksler, Ye., Idrissi, A., Urzhuntseva, V. V., Shishkina, S. V. (2021). Effect of high pressure on piracetam crystals: study by quantum chemical methods. *Crystal Growth & Design*, 21 (10), 5697–5711. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.1c00534>
13. Vaksler, Ye., Idrissi, A., Urzhuntseva, V. V., Shishkina, S. V. (2021). Quantum Chemical Modeling of Mechanical Properties of Aspirin Polymorphic Modifications. *Crystal Growth & Design*, 21 (4), 2176–2186. <https://doi.org/10.1021/acs.cgd.0c01613>
14. Medicines in Development for Diabetes and Related Conditions (2019). PhRMA.
15. Tiwari, S. S., Wadher, S. J., Fartade, S. J., Vikhar, C. N. (2019). Gliflozin a new class for type-II diabetes mellitus: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 10 (9), 4070–4077.
16. Dapagliflozin: MedlinePlus Drug Information. Available at: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a614015.html>
17. Garcia-Ropero, A., Badimon, J. J., Santos-Gallego, C. G. (2018). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14 (12), 1287–1302. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1551877>
18. Hsia D. S., Grove O., Cefale W. T. (2017) An update on SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 24 (1), 73–79. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000311>
19. Dahlén, A. D., Dashi, G., Maslov, I., Attwood, M. M., Jonsson, J., Trukhan, V., Schiöth, H. B. (2022). Trends in Anti-diabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807548>
20. Singh, M., Kumar, A. (2018). Risks Associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety*, 13 (2), 84–91. <https://doi.org/10.2174/1574886313666180226103408>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.291626

РАЦІОНАЛЬНИЙ КОМП'ЮТЕРНИЙ ДИЗАЙН ТА СИНТЕЗ НОВИХ ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 1,2,3-ТРИАЗОЛВМІСНИХ АНАЛОГІВ НІФЕДИПІНУ (с. 4–12)

О. В. Кириченко, І. Є. Білов, А. О. Гелеверя, С. М. Коваленко, І. О. Журавель, В. М. Фетюхін, Thierry Langer

Аналоги ніфедипіну, що містять 1,2,3-триазол, дають можливість підвищити біостабільність, біодоступність, ефективність і селективність зв'язування з цільовими рецепторами. В цій роботі ми застосували комп'ютерний раціональний дизайн для ідентифікації нових аналогів ніфедипіну, що містять 1,2,3-триазоловий фрагмент. По-перше, була створена нова хімічна бібліотека з 796 похідних, що поєднують фрагмент дигідропіридину (DHP) і 1,2,3-триазольний фрагмент. По-друге, щоб зменшити розмір бібліотеки, її було попередньо відфільтровано за допомогою двох 3D-фармакофорних моделей різної складності, що дозволило нам поступово зменшити хімічний простір, у підсумку отримавши 26 хіт-кандидатів. Розрахунки молекулярного докінгу щодо рецептора rCav1.1 дозволили ідентифікувати вісім хіт-похідних 5a-h, що характеризуються спорідненістю зв'язування з рецептором rCav1.1 такого ж рівня, як і схвалені препарати, подібні до ніфедипіну. Далі наші результати молекулярного докінгу були використані для дизайну та оптимізації ретросинтетичних схем синтезу нових аналогів ніфедипіну як перспективних антигіпертензивних агентів. Нами запропоновано ретросинтетичний підхід до одержання похідних 1,4-дигідропіридину з 1,2,3-триазоловим кільцем у положенні 4. Нарешті, вісім аналогів 5a-h, визначених за розрахунками молекулярного докінгу, були синтезовані за допомогою запропонованого ретросинтетичного підходу.

Мета цього дослідження полягає в виявленні нових аналогів ніфедипіну за допомогою комп'ютерного проектування лікарських засобів з використанням фармакофорного скринінгу, молекулярного докінгу та ретросинтетичного підходу.

Матеріали та методи. Комп'ютерний дизайн лікарських засобів нових DHP-похідних з використанням фармакофорного скринінгу та розрахунків молекулярного докінгу. Органічний синтез нових аналогів ніфедипіну, що містять 1,2,3-триазольний фрагмент.

Результати. Молекулярний докінг нових аналогів ніфедипіну дозволив оцінити афінність зв'язування нових похідних ніфедипіну з рецептором rCav1.1. Фармакофорний скринінг хімічної бібліотеки аналогів, що складається з 796 похідних, дозволив поступово зменшити хімічний простір, та отримати 26 кандидатів з високою спорідненістю до рецептора rCav1.1. Методом молекулярного докінгу ідентифіковано вісім похідних 5a-h, запропоновано та здійснено синтез рекомендованих сполук.

Висновки. Результати молекулярного докінгу показали, що аналоги ніфедипіну характеризуються афінністю зв'язування з рецептором rCav1.1 такого ж рівня, як і схвалені ніфедипіноподібні препарати. Фармакофорний скринінг і розрахунки молекулярного докінгу вказують на ключові особливості взаємодії ліганд-рецептор, які можуть спрямовувати та оптимізувати синтез нових аналогів ніфедипіну як нових перспективних антигіпертензивних агентів. Запропоновано ретросинтетичний підхід та здійснено синтез рекомендованих сполук

Ключові слова: 1,4-дигідропіридин, 1,2,3-триазол, блокатори каналів кальцію, антигіпертензивні засоби, молекулярний докінг, синтез

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306365

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕТАНОЛУ НА ВЛАСТИВОСТІ РОЗЧИНІВ ПОЛОКСАМЕРУ 338 МЕТОДАМИ РОТАЦІЙНОЇ ВІСКОЗИМЕТРІЇ ТА СПІНОВИХ ЗОНДІВ (с. 13–26)

О. М. Ляпунов, О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, О. А. Лисокобилка

Мета. Дослідження властивостей 20 % розчинів полоксамеру 338 (P338) у воді та змішаних розчинниках вода – етанол методами ротаційної віскозиметрії та спінових зондів при різних температурах.

Матеріали і методи. Об'єкти досліджень – 20 % м/м розчини P338 у воді та сумішах вода – етанол. Розчини досліджували методом ротаційної віскозиметрії при різних температурах; визначали тип течії, нижню межу плинності (τ_0), динамічну або уявну в'язкість (η). В розчини вводили спінові зонди на основі жирних кислот, що різняться за молекулярною структурою, розчинністю та локалізацією радикалів. Отримували спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР). За спектрами ЕПР визначали їх тип і параметри.

Результати. Залежно від вмісту етанолу впливає на реологічні властивості 20 % розчину P338. Показано, що здатність розчину до термоіндукованого золь→гель переходу при температурі 32 °C зберігається при вмісті етанолу 5 % м/м. Реопараметри гелю при 32 °C та 37 °C збільшуються (порівняно з гелем, що не містить етанолу), що супроводжується зменшенням щільності упаковки поліпропіленоксидних (ППО) ланцюгів в ядрах міцел P338. При вмісті етанолу 10 % м/м температура утворення гелю зростає до 40 °C. При вмісті етанолу 15 % м/м і вище гелі в 20 % розчині P338 в інтервалі температур 25–40 °C не утворюються. З підвищенням вмісту етанолу до 30 % м/м зменшуються часи кореляції обертальної дифузії (τ) та параметр впорядкованості (S) спінових зондів на основі жирних кислот; у разі амонійної солі 5-доксилстеаринової кислоти (5-ДСК NH₄ солі) анізотропні спектри ЕПР трансформуються в суперпозицію двох триплетів, а потім у триплет. Здатність до термоіндукованих золь↔гель переходів в 20 % розчинах P338 зберігається, доки спектри ЕПР цього зонда є анізотропними при температурах від 25 °C до 37 °C. З підвищенням концентрації етанолу зростає сольватація ядер міцел P338 дисперсійним середовищем його розчинів.

Висновки. Показано, що етанол залежно від вмісту впливає на реологічні властивості 20 % розчину P338, здатність якого до термоіндукованого золь↔гель переходу зберігається при вмісті етанолу 5-10 % м/м. Зміни реологічних властивостей 20 % розчину P338 корелюють зі спостережуваною зміною типів спектрів ЕПР 5-ДСК NH₄ солі. З підвищенням вмісту етанолу зростає сольватація ядер міцел P338 дисперсійним середовищем і зменшується щільність та впорядкованість упаковки ППО ланцюгів в ядрах міцел

Ключові слова: полоксамер 338 (P338), етанол, розчин, гель, в'язкість, міцела, спіновий зонд, спектр ЕПР, параметри спектрів

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.306558

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ТА ТЕХНОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРИ РОЗРОБЦІ ТАБЛЕТОК З ЕКСТРАКТОМ ЛИСТЯ АЙРУ ЗВИЧАЙНОГО (с. 27–36)

О. В. Андрушаєв, Є. Л. Самойлов, В. В. Гнатюк, О. А. Рубан, М. І. Веля, М. В. Савохіна

Мета. Визначити оптимальний якісний і кількісний склад допоміжних речовин для таблеток, що містять сухий екстракт листя айру звичайного та тверду дисперсію кверцетину, їх відносну терапевтичну дозу та протинабрякову активність.

Матеріали та методи. У цьому дослідженні було визначено відносну терапевтичну дозу сухого екстракту листя айру звичайного, а також вивчено вплив різних допоміжних речовин на властивості таблеток, до складу яких входять сухий екстракт листя айру звичайного та тверда дисперсія кверцетину. Вивчено протинабрякову активність отриманих таблеток. Комплексний аналіз включав використання стандартизованих фармакопейних методів для оцінки якості таблеток. Ці методи охоплювали широкий спектр оцінок, спрямованих на забезпечення відповідності таблеток необхідним фармакологічним стандартам, зосереджуючись на ключових характеристиках, таких як швидкість розчинення та стабільність. Визначення відносної терапевтичної дози та протинабрякової активності проводили за допомогою стандартних фармакологічних методів на лабораторних щурах.

Результати. Дослідження дозволило визначити Ac-Di-Sol та Lubripharm SSF як найбільш доцільні допоміжні речовини для складу таблеток, що розроблюються. Детальний аналіз показав, що Ac-Di-Sol у концентрації 10 % значно підвищує швидкість розпаду таблеток без негативного впливу на їх структурну цілісність. Одночасно було встановлено, що Lubripharm SSF значно підвищує механічну стабільність таблеток, зменшуючи їх крихкість.

Висновки. У результаті дослідження було встановлено відносну терапевтичну дозу сухого екстракту листя айру звичайного та твердої дисперсії кверцетину, а також визначено оптимальні допоміжні речовини для одержання таблеток – Ac-Di-Sol та Lubripharm SSF. Проведені дослідження дозволили розробити склад таблеток, що відповідає необхідним фармакотехнологічним специфікаціям та умовам сучасної фармацевтичної промисловості, демонструє високу протинабрякову активність порівняно з монокомпонентною речовиною та відомими препаратами

Ключові слова: айр звичайний, кверцетин, таблетки, шлунково-кишковий тракт, відносна терапевтична доза

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307139

ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК П'ЯТИ *EPILOBIUM* SPP. ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ (с. 37–46)

Ain Raal, Kristiina Kuiv, T. V. Lõina, A. M. Ковальова, Ю. Н. Авідзба, О. М. Кошовий, Tõnu Püssa

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є широко поширеним чоловічим захворюванням, яке вражає понад 50 % чоловіків старше 60 років. Інгібування ферменту 5 α -редуктази є загальною стратегією лікування цього стану. Такий потенціал можна знайти у квітках *Epilobium* spp., відомих у народній медицині для лікування захворювань простати, головним чином доброякісного простатиту, гіпертрофії та простатиту. *E. parviflorum*, який зустрічається рідко, найбільш рекомендоване для лікування ДГПЗ.

Мета. Метою дослідження було вивчити якісний склад та кількісний вміст поліфенолів у п'яти видах квіток *Epilobium* spp. (*E. adenosaulon* Hausskn., *E. hirsutum* L., *E. montanum* L., *E. parviflorum* Schreb. та *E. palustre* L.), що зростає в Естонії для пошуку найбільш перспективних за хімічним складом видів для полегшення ДГПЗ.

Матеріали та методи. Якісний та кількісний аналізи поліфенолів трав *Epilobium* spp. проводили методом ВЕРХ/МС. Усі п'ять видів були зібрані на березі ставка в селі Пілкусе (муніципалітет Отеняя, повіт Валга, Естонія) у липні 2008 року.

Результати досліджень. Встановлено, що 20 % етанол є оптимальним для екстракції поліфенольних сполук з трави *Epilobium* spp. з подальшим аналізом УФ-хроматограми при 350 нм. У досліджуваних видах сировини виявлено 13 поліфенольних сполук. Енотейн В, мірицетин рамнозид і мірицетин глюкозид були основними поліфенольними сполуками серед інших ідентифікованих компонентів *Epilobium* spp. трави. *E. montanum* мав найвищий вміст енотейну В. Найвищим був загальний вміст глікозидів мірицетину для всіх п'яти порівнюваних видів, загальний вміст глікозидів кверцетину був децю нижчим, а загальний вміст глікозидів кемпферолу був найнижчим.

Висновки. Вміст поліфенолів найвищий у *E. adenosaulon* і найменший у *E. parviflorum*. Таким чином, *E. parviflorum* не має найкращого терапевтичного потенціалу для полегшення ДГПЗ з точки зору кількісного вмісту поліфенольних сполук

Ключові слова: *Epilobium*, енотейн В, мірицетин рамнозид, мірицетин глюкозид, гіперплазія передміхурової залози, Естонія

DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307263

НОВЕ ЕКОЛОГІЧНОЧИСТЕ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ ЛЕРКАНІДІПІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ТАБЛЕТКАХ З ВИКОРИСТАННЯМ МЕТИЛОВОГО ЧЕРВОНОГО (с. 47–53)

Любомир Криський, Горин Мар'яна, Тетяна Кучер, Надія Зарівна, Ольга Поляк, Лілія Логойда

Метою роботи було розробити просту, екологічночисту, швидку, доступну та альтернативну спектрофотометричну методику із застосуванням азобарвника метилового червоного для кількісного визначення лерканідіпіну в його лікарській формі з урахуванням принципів зеленої хімії.

Матеріали та методи. Аналітичне обладнання: двопробневий УФ-видимий спектрофотометр Shimadzu UV-1800 (Японія) з включеним програмним забезпеченням UV-Probe 2.70, аналітичні ваги RAD WAG AS 200/C (Польща), ультразвукова ванна Elmasonic EASY 40H.

Лерканідипіну гідрохлорид (чистота 99 %) був придбаний у Jiyan Chemicals (Індія). У наших експериментах використовували таблетки лерканідипіну 10 мг і 20 мг.

Результати і обговорення. Для визначення вмісту лерканідипіну в таблетках розроблено спектрофотометричну методику. Щоб вибрати найкращий барвник для розробки методики, ми перевірили різні барвники, включаючи метиловий червоний, бромкрезолловий фіолетовий, бромфеноловий синій, крезолловий червоний, бромкрезолловий зелений і бромтимоловий синій. За результатами експериментальних досліджень в якості реагенту ми обрали метиловий червоний, а розчинником була суміш ацетонітрилу та етанолу у співвідношенні 95:5. Визначено оптимальні параметри для кількісного визначення лерканідипіну в таблетках з використання метилового червоного, а саме концентрація барвника складає 5×10^{-5} моль/л, об'єм доданого розчину метилового червоного 0.5 мл, температура 25 °С без нагрівання, довжина хвилі детектування 498 нм і час реакції 5 хв. За допомогою методу молярних співвідношень (насичення) та підходу Джебба (неперервної варіації) встановлено стехіометричні коефіцієнти реагуючих компонентів за участю лерканідипіну та барвника, співвідношення складає 1:1. Запропонована спектрофотометрична методика була лінійною в діапазоні концентрацій 6.48–32.41 мкг/мл. За допомогою методу найменших квадратів було отримано рівняння регресії, $y=0.0208x-0.0318$. Коефіцієнт кореляції був вищим за 0.999, що вказує на те, що лінійність аналітичної методики прийнятна, межа виявлення і межа кількісного визначення становили 1.19 мкг/мл і 3.62 мкг/мл відповідно. Правильність і точність отриманих результатів знаходилися в межах критеріїв прийнятності. Запропонована методика успішно застосована для визначення вмісту лерканідипіну в його таблетованих лікарських формах. Оцінка «зеленості» методики за допомогою інструментів AGREE та GAPI показала відмінні результати.

Висновки. Опрацьована методика може слугувати альтернативним підходом при рутинному контролі вмісту лерканідипіну в його таблетках

Ключові слова: лерканідипін, блокатори кальцієвих каналів, спектрофотометрія, метиловий червоний, валідація, кількісне визначення, оцінка зеленості, AGREE, GAPI, таблетки

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307262

ПОРІВНЯЛЬНЕ ФАРМАКОГНОСТИЧНЕ ВИВЧЕННЯ КОРЕНІВ НАЙБІЛЬШ ПОШИРЕНИХ ВИДІВ РОСЛИН РОДУ ЛОПУХ (с. 54–62)

Т. В. Опрошанська, О. П. Хворост, К. С. Скребцова, Л. П. Савченко, Н. С. Фізор

Мета - провести порівняльне фармакогностичне вивчення коренів л. малого і л. павутинистого з коренями л. великого для підтвердження чи спростування їх взаємозамінності.

Матеріали та методи. Для вивчення макро- та мікроскопічних ознак сировини використовували мікроскоп Delta optic BioLight 300 (Польща). Для ідентифікації та кількісного визначення органічних, в тому числі і жирних, кислот використовували метод газової хромато-мас-спектрометрії. За допомогою спектрофотометрії визначали кількісний вміст суми органічних кислот, аскорбінової кислоти, суми поліфенолів і суми гідроксикоричних кислот. Гравіметричним методом визначали вміст полісахаридів.

Результати. Вперше проведено порівняльне морфолого-анатомічне вивчення коренів л. малого і л. павутинистого з коренями л. великого та встановлена відмінна діагностична мікроскопічна ознака коренів: форма вмістищ схізогенного типу. Вперше для коренів л. малого і л. павутинистого встановлено компонентний склад органічних, в тому числі і жирних, кислот в порівнянні з коренем л. великого, який є однаковим. Ідентифіковано та визначено вміст по 11 органічних та по 12 жирних кислот у сировині трьох видів лопуха. Визначено кількісний вміст суми органічних кислот, аскорбінової кислоти, полісахаридів, суми поліфенолів та суми гідроксикоричних кислот у коренях л. малого і л. павутинистого у порівнянні з коренем л. великого і встановлено, що ці показники співставні.

Висновки. Вперше проведено фармакогностичне дослідження коренів л. малого, л. павутинистого порівняльне з коренем л. великого показало незначні відмінності між коренями цих видів лопуха та на даному етапі підтверджує їх взаємозамінність, особливо при заготівлі дикорослої сировини, коли ідентифікація виду на ботанічному рівні неможлива. Отримані результати дослідження є підґрунтям для подальшого вивчення хімічного складу та біологічної активності коренів трьох видів рослин роду лопух та фітозасобів з них

Ключові слова: корінь, лопух, морфолого-анатомічна будова, ідентифікація, органічні кислоти, гідроксикоричні кислоти, поліфеноли

DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307314

АНАЛІЗ ВМІСТУ ЕФІРНИХ ОЛІЙ ІЗ ЛИСТКІВ ТА КОРЕНЕВИЩ І КОРЕНІВ ДЯГЕЛЮ ЛІКАРСЬКОГО, ЯКИЙ ЗРОСТАЄ В УКРАЇНІ (с. 63–69)

Л. В. Слободянюк, Л. І. Будняк, С. М. Марчишин, І. М. Сахацька, О. М. Глушенко, Н. В. Горлачук, І. А. Твердохліб

Ефірні олії – це леткі сполуки, які мають широкий спектр біологічної дії, що робить їх цінними в медицині, промисловості та у сільському господарстві. Вони проявляють такі властивості, як протимікробні, протизапальні, протівірусні, антиоксидантні, протидіабетичні та мають властивість розслаблювати гладку мускулатуру. У цьому аспекті багатообіцяючими є

рослини, які належать до роду Дягель. Однією із таких ефіроолійних рослин є представник даного роду - дягель лікарський. У літературі недостатньо відомостей про вміст ефірних олій у листках та кореневищах і коренях дягелю лікарського.

Мета. Метою нашого дослідження було виявлення та визначення кількісного вмісту ефірних олій методом ГХ/МС у листках та кореневищах і коренях дягелю лікарського, який зростає в Україні.

Матеріали і методи. Визначення ефіроолійного складу *Angelica archangelica* проводили хромато-мас-спектрометричним методом на хроматографі Agilent Technologies 6890 з мас-спектрометричним детектором 5973.

Результати. Виявлено, що ефірна олія з листків дягелю лікарського містить двадцять три компоненти, а кореневища і корені цієї рослини — п'ятнадцять компонентів. Одинадцять компонентів були спільними для обох частин рослини, а саме цис-пінан, α -фарнезен, α -куркумен, α -каріофілен, копаен, β -бісаболон, δ -аморфен, α -мууролон, транс-хризантемал, β -гвайєн, α -елемен. Дванадцять компонентів, таких як α -пінен, β -мірцен, 3-п-ментен, ізоборнеол, анізол, борнілацетат, (Z)- β -елемен, каріофілен, (-)-спатуленол, α -бергамотен, γ -мууролон, α -бісаболон були присутні лише у листках, а чотири компоненти, а саме п-ізопропенілацетофенон, β -кубобен, α -зінгіберен, гексагідрофарнезилацетон, були присутні лише в кореневищах і коренях дягелю лікарського.

Висновки. Методом ГХ/МС досліджено компонентний склад ефірної олії у листках та кореневищах і коренях дягелю лікарського, який зростає в Україні. Нами вперше визначено хімічний склад ефірних олій у листках дягелю лікарського, ідентифіковано 23 компоненти ефірної олії. У кореневищах і коренях виявлено 15 компонентів ефірних олій. Наступні фармакологічно важливі компоненти, такі як, цис-пінан та α -фарнезен були виявлені в обох зразках ефірної олії дягелю лікарського у значних кількостях. Одержані результати особливо важливі для планування та визначення процесу культивування та використання цього виду рослин у медицині

Ключові слова: *Angelica archangelica*, листки, кореневища і корені, ефірні олії, ГХ/МС

DOI: 10.15587/2706-5448.2024.307289

ПОЛІМОРФІЗМ CYP2C19 В РЕЗУЛЬТАТІ ЛІКУВАННЯ ЕСЦИТАЛОПРАМОМ У ПОПУЛЯЦІЇ ПІВДЕННОЇ ІНДІЇ З ВАЖКИМ ДЕПРЕСИВНИМ РОЗЛАДОМ (с. 70–77)

В Jeevan Kumar, Vijayakumar Thangavel Mahalingam, Ganesh Kumar

Різні групи метаболітів, опосередкованих CYP2C19, можуть виникнути внаслідок міжіндивідуальної мінливості, що потенційно впливає на ефективність і безпеку есциталопраму. Отже, надзвичайно важливо створити повний збір інформації, що стосується кожного фенотипу щодо ефективності та переносимості терапії. Це дозволить психіатрам приймати оптимальні рішення для окремих пацієнтів.

Мета дослідження: Метою цього дослідження є класифікація пацієнтів з ВДР на різні групи метаболізаторів CYP2C19 і визначення зв'язку між фенотипом і результатом лікування.

Матеріали та методи: У дослідженні взяли участь 119 пацієнтів із ВДР, які отримували монотерапію есциталопрамом, віком 18–58 років. MADRS, HDRS-17 і CGI використовувалися для вимірювання ефективності на початковому етапі, після 4, 8 і 12 тижнів. Результати щодо безпеки та переносимості досліджувалися на основі побічних реакцій. Клінічні результати порівнювали за фенотипом на основі змін у HDRS-17 та оцінках CGI з 4 по 12 тижднів.

Результати: Суб'єкти були класифіковані за генотипом CYP2C19: 20 із низьким (PM), 64 з проміжним (IM), 24 з інтенсивним (EM) та 11 із надвидким (UM) метаболітами. Відповідь і ремісія відбулися у 67,2 % і 26,8 % із 119 пацієнтів наприкінці 12-го тижня дослідження. Рівень відповідей у PM був значно нижчим (21,6 %) порівняно з EM. Було зареєстровано 312 побічних реакцій (PP), і 88 (73,94 %) осіб мали принаймні одну. У даних про безпеку нервозність була найпоширенішою побічною реакцією серед чотирьох груп у 66 осіб (55,4 %), наступним за поширеністю було зниження апетиту у 48 суб'єктів (40,3 %). Серйозних побічних реакцій не було. Чоловіки мали більше побічних реакцій, ніж жінки.

Висновки: Генотипування CYP2C19 може допомогти персоналізувати препарат есциталопрам. Дослідження показало, що знижена здатність PM метаболізувати есциталопрам, ймовірно, пов'язана зі зниженою ефективністю та толерантністю, виявленими при PM, порівняно з EM та IM. Зв'язок між статусом метаболіста та відповіддю на лікування слідував очікуваному напрямку. Наші висновки повинні ґрунтуватися на майбутніх клінічних дослідженнях, які включають оцінку фармакокінетики

Ключові слова: важкий депресивний розлад, ефективність, безпека, есциталопрам, генотип, фенотип

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.307291

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ ЗИМОЛЮБКИ НА КЛІТИННІ КУЛЬТУРИ (с. 78–85)

О. В. Коврегін, В. Ю. Прокопюк, Д. В. Литкін, І. М. Владимірова

Розробка нових діуретичних засобів рослинного походження є актуальним напрямком. *Chimaphila umbellata* (L.) – багаторічна трав'яниста рослина, що має сечогінну, в'яжучу, болезаспокійливу та інші дії; і може застосовуватися для лікування станів, що виникають при захворюваннях нирок та сечовивідних шляхів. Трава зимолюбки сприяє виведенню азотистих і хлористих солей з організму завдяки вмісту глікозиду арбутину, дубильних речовин (до 5 %).

Мета. Оцінка впливу екстракту зимолюбки на клітинну культуру L929.

Матеріали та методи. Клітинна лінія L929 (фібробласти жирової тканини миші) отримана у низькотемпературному банку Інституту проблем Кріобіології та кріомедицини НАН України. Клітини культивували у середовищі DMEM (Bio West, Франція) збагаченому 10 % FBS (Lonza, Німеччина) з 1 % антибіотику-антимікотику (Bio West, Франція), у CO₂-інкубаторі (Thermo Fisher Scientific, США) при 37°C в атмосфері з 5 % CO₂.

Визначення мінімальної токсичної концентрації, при якій клітини залишалися живими, оцінювали за морфологічними ознаками (форма, цілісність моношару, адгезія до пластику). Дослідження впливу екстракту зимолюбки на різні функції клітини визначали методами: здатність зберігати морфологічну цілісність – методом фазово-контрастної мікроскопії, енергетичний обмін – методом МТТ тесту, піноцитозну функцію – методом поглинання нейтрального червоного, міграційну функцію – методом скретч тесту, проліферативну активність – методом розрахунку подвоєння популяції.

Результати. Запроновано для подальшого дослідження застосовувати концентрації 0,05; 0,02, 0,01; 0,005 % екстракту зимолюбки. Після проведення реакції МТТ мікроскопічно було підтверджено перехід МТТ в формазан в негативному контролі (нативні клітини), при концентраціях ЕЗ 0,01 % та нижче та відсутність реакції в позитивному контролі (клітини, вбиті етанолом) при концентраціях ЕЗ вище 0,02 %. При реєстрації показників реакції поглинання НЧ визначено, що ЕЗ в концентрації 0,02 % та вище різко пригнічує піноцитозну активність, незважаючи на часткову збереженість адгезії клітин, зниження концентрації в два рази вже не впливає на мітохондрії. Концентрація 0,01 % знижує проліферативну активність, а при концентрації 0,005 % різниці з контрольним значеннями не виявлено.

Висновки. При вивченні оцінки впливу екстракту зимолюбки на клітинну культуру L929 встановлений токсичний вплив на дані клітини при додаванні до середовища культивування в концентрації вище 0,01 %. Токсичний вплив мав пороговий ефект. Найбільш чутливими виявились міграційна та проліферативна функції клітини, менш чутливими – енергетична, піноцитозна та збереження морфологічної цілісності клітин

Ключові слова: *Chitaphila umbellata* (L.), клітинна культура L929, проліферація, адгезія, міграція

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.289293

ВИВЧЕННЯ ІДЕНТИЧНОСТІ ПОЛІМОРФІЧНОЇ ФОРМИ АРІ – ПОХІДНОГО ДАПАГЛІФЛОЗИНУ ТА СТАЛОСТІ ЇЇ СТРУКТУРИ ПІД ВПЛИВОМ ПРОЦЕСУ ТАБЛЕТУВАННЯ (с. 86–95)

С. П. Богуславський, Г. Л. Воскобойнікова, А. М. Гой, С. В. Шишкіна

Мета. Дослідити поліморфну структуру АФІ – дапагліфозину пропандіолу моногідрату та виявити відсутність впливу процесу таблетування на поліморфну структуру АФІ в модельних композиціях таблеток.

Матеріали та методи. Досліджено модельні суміші АФІ – дапагліфозину пропандіолу моногідрату та допоміжних речовин. У дослідженнях використано метод конструювання фармакотехнологічних параметрів твердих лікарських форм, метод квантово-хімічного моделювання механічних властивостей поліморфних модифікацій АФІ, моделювання зсувної деформації, метод наноіндентування, метод Рітвельда для розрахунку X- рентгенограми, рентгенівський структурний аналіз АРІ та обраних модельних композицій таблеток.

Результати. Вивчено та проаналізовано поліморфну структуру АФІ – дапагліфозину пропандіолу моногідрату, його поліморфну структуру у складі відібраних модельних композицій таблеток, виготовлених методом пресування. Проведено рентгеноструктурне дослідження, визначено якісний і фазовий склад зразків та поліморфних модифікацій АФІ і модельних серій таблеток. За результатами рентгено-структурного аналізу встановлено відсутність поліморфного переходу і незмінність поліморфної структури АФІ під впливом тиску пресування, що забезпечує якість таблетованої форми.

Висновки. Визначено дизайн експериментального дослідження на основі застосування концепції QbD, дизайн експериментів – DoE, для проектування та забезпечення якісного технологічного процесу – таблетування АФІ – дапагліфозину пропандіолу моногідрату і допоміжних речовин.

Для управління критичним технологічним параметром – стабільністю поліморфної структури АФІ, що гарантує якість таблетованої форми, її біодоступність і біоеквівалентність, необхідно використовувати комплекс методів дослідження структурних змін поліморфної модифікації АФІ під впливом процесу таблетування.

За результатами рентгеноструктурного дослідження АФІ та обраних модельних композицій таблеток встановлено, що в процесі таблетування під тиском структура поліморфної модифікації дапагліфозину пропандіолу моногідрату не змінюється та не відбувається поліморфний перехід

Ключові слова: поліморфізм, критичний технологічний параметр, таблетування, поліморфний перехід, структурна стабільність, біоеквівалентність