

## ABSTRACT&amp;REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310564

**FULL GREEN ASSAY OF ROSUVASTATIN  
UTILIZING SULPHOPHTALEIN DYES:  
APPLICATION TO TABLET ANALYSIS**

p. 4–13

**Liudmyla Halka**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6409-5673>

**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>

**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>

**Marjan Piponski**, PhD, Head of Department, Instrumental Analysis, Quality Control Department, Replek Farm Ltd. Company for Pharmaceutical-Chemical Products, Kozle str., N 188, Skopje, Republic of Macedonia, 1000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7726-9938>

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

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

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

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

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

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

**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

E-mail: [logojda@tdmu.edu.ua](mailto:logojda@tdmu.edu.ua)

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

*The aim of the work was to develop a «green» and extraction-free spectrophotometric procedure for the assay of rosuvastatin in tablets. The present work describes three new spectrophotometric procedures (A, B and C) that can be utilized for routine quality control of rosuvastatin in laboratories.*

*Materials and methods. Analytical instrumentation: Shimadzu UV-1800 double beam UV-vis spectrophotometer (Japan) with attached UV-Probe ver. 2.62 software, RAD WAG AS 200/C*

*precise analytical balance (Poland). Rosuvastatin calcium (purity $\geq$ 98 % (HPLC)) was bought from Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA). Rosuvastatin 10 mg tablets were acquired from a nearby drugstore. All solvents used in this study, including methanol, ethanol, chloroform, acetonitrile and ethyl acetate, were produced by Honeywell and had a purity of 99.9 %. BCG, BCP and BTB were acquired from Sigma-Aldrich Chemicals Co. (USA, St. Louis). All chemicals utilized in the experiment were of analytical purity.*

**Results and discussion.** *New simple «green» and extraction-free spectrophotometric procedures for assay of rosuvastatin in tablets involve the formation of ion-pair complexes with sulphophtalein dyes (BCG (Method A), BCP (Method B), BTB (Method C)) have been developed. The absorbances of the coloured reaction products were registered at 405 nm (Method A) and 400 nm (Methods B, C). The concentration was linearly proportional to absorbance values in the range of 2.51–20.08  $\mu$ g/mL (method A), 2.50–24.90  $\mu$ g/mL (method B) and 2.51–12.56  $\mu$ g/mL (method C). Estimation of LOD and LOQ parameters were obtained as 0.67  $\mu$ g/mL and 2.23  $\mu$ g/mL (Method A), 0.39  $\mu$ g/mL and 1.32  $\mu$ g/mL (Method B), 0.30  $\mu$ g/mL and 1.01  $\mu$ g/mL (Method C). The stoichiometric ratio of the reactive components of rosuvastatin – BCG, BCP, and BTB corresponded 1: 1. The %RSD values of intra-day and inter-day were obtained less than <1.5 %, which showed excellent repeatability and RE % data was  $\leq$ 3 %. The effect on the environment of the proposed spectrophotometric procedures and their compliance with the GAC principles were endorsed by the output of AGREE, GAPI, and AES metrics tools. The values of these three «green» metrics show that the proposed spectrophotometric procedures had a low environmental impact compared with the reported ones.*

**Conclusions.** *The developed fast, simple and cost-effective methods A, B, and C can be used for routine analysis of rosuvastatin in tablets*

**Keywords:** *Rosuvastatin, Spectrophotometry, Sulphophtalein dyes, Bromocresol green, Bromocresol purple, Bromothymol blue, Tablet, Validation*

### References

1. Rosuvastatin. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rosuvastatin#section=Vapor-Pressure> Last accessed: 22.01.2024
2. Smith, G., Davidson, R., Bloor, S., Burns, K., Calnan, C., McAulay, P., Torr, N., Ward, W., McTaggart, F. (2000). Pharmacological properties of ZD4522 – A new HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis*, 151 (1), 39. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)80176-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)80176-8)
3. European Pharmacopoeia. 11ed. (2022). Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>(accessed on 22 October 2023).
4. Ângelo, M. L., Moreira, F. de L., Morais Ruela, A. L., Santos, A. L. A., Salgado, H. R. N., de Araújo, M. B. (2018). Analytical Methods for the Determination of Rosuvastatin in Pharmaceutical Formulations and Biological Fluids: A Critical Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 48 (4), 317–329. <https://doi.org/10.1080/10408347.2018.1439364>

5. Gupta, A., Mishra, P., Shah, K. (2008). Simple UV Spectrophotometric Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations. *Journal of Chemistry*, 6 (1), 89–92. <https://doi.org/10.1155/2009/956712>
6. Sevda, R., Ravetkar, A., Shirote, P. (2011). UV Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and fenofibrate in bulk drug and dosage form using simultaneous equation method. *International Journal of ChemTech Research*, 3 (2), 629–635.
7. Parmar, V., Solanki, H., Prajapati L. (2013). Derivative spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium and fenofibrate in tablet dosage form. *Inventi Rapid: Pharm Analysis & Quality Assurance*, 2, 1–5.
8. Uyar, B., Celebier, M., Altinoz, S. (2007). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in tablets. *Die Pharmazie*, 62 (6), 411–413.
9. Afroz, A., Haque, T., Talukder, M., Islam, S. (2011). Spectrophotometric estimation of rosuvastatin calcium and glimepiride in tablet dosage form. *Asian Journal of Pharmaceutical Analysis*, 1 (4), 74–78.
10. Krishna, M. V., Sankar, D. G. (2006). Extractive Spectrophotometric Methods for the Determination of Rosuvastatin Calcium in Pure Form and in Pharmaceutical Formulations by Using Safranin O and Methylene blue. *Journal of Chemistry*, 4 (1), 46–49. <https://doi.org/10.1155/2007/454853>
11. Ramadan, A., Mandil, H., Alshelhawi, N. (2014). Spectrophotometric determination of rosuvastatin calcium in pure form and pharmaceutical formulations by the oxidation using iodine and formation triiodide complex in acetonitrile. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6 (5), 579–585.
12. Lima, M. F., Cassella, R. J., Pacheco, W. F. (2017). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pharmaceutical formulations using quinalizarin. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53 (3). <https://doi.org/10.1590/s2175-97902017000300075>
13. Ramadan, A., Mandil, H., Alsayed-Ali, R. (2015). Spectrophotometric determination of rosuvastatin in pure form and pharmaceutical formulations through ion-pair complex formation using bromocresol green. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7 (11), 191–198.
14. Prajapati, P., Bodiwala, K., Marolia, B., Rathod, I., Shah, S. (2010). Development and validation of extractive spectrophotometric method for determination of rosuvastatin calcium in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Research in Pharmacy*, 3 (8), 2036–2038.
15. Rao, G., Shaiba, M., Bhargavi, P., Kumar, T., Swethapriya, C. H. B. (2010). Spectrophotometric methods for the determination of rosuvastatin. *Oriental Journal of Chemistry*, 3, 1215–1217.
16. 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>
17. Karunakaran, A., Subhash, V., Chinthala, R., Muthujayan, J. (2011). Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4 (1), 58–63. <https://doi.org/10.3329/sjps.v4i1.8868>
18. Sharma, S., Bhandari, P. (2005). Simultaneous Estimation of Rosuvastatin Calcium and Fenofibrate in Bulk and in Tablet Dosage Form by UV-Spectrophotometry and RP-HPLC. *J. Pharm. Res*, 5, 2311–2314.
19. ICH Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2 (R1) (2005). Geneva. Available et: <https://www.ich.org/page/quality-guidelines> Last accessed: 24.01.2024
20. Gałuszka, A., Konieczka, P., Migaszewski, Z., Namies'nik, J. (2012). Analytical eco-scale for assessing the greenness of analytical procedures. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.03.013>
21. 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>
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>
- 
- DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310656**
- XYLOMETAZOLINE BASE SUITABLE FOR USE IN LIPOPHILIC DRUG PRODUCTS: DEVELOPMENT OF PRODUCTION TECHNOLOGY AND ANALYTICAL METHODS FOR QUALITY CONTROL**
- p. 14–22**
- Tetiana Solominchuk**, Leading Engineer, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**E-mail:** t.solominchuk@farmak.ua  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8000-1991>
- Vitalii Rudiuk**, Head of Laboratory, API Synthesis Laboratory, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>
- Nataliia Smielova**, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002  
**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>
- Alina Deyneka**, Doctor of Philosophy, Head of Department, «Pharmacy» Department, Specialized Medical College of Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy», M. Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33019, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of Rivne Region Council, M. Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33019  
**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-3765-9290>
- Tetiana Nesteruk**, Doctor of Philosophy, Head of Cyclical Commission, Cyclical Commission of Pharmaceutical Disci-

plines, Specialized Medical College of Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy», M. Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33019, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of Rivne Region Council, M. Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33019

**ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-0447-9026>

**Victoriya Georgiyants**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy

Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

**The aim:** development of the technology for obtaining the base of xylometazoline, suitable for the development of formulations in combination with essential oils. Development and validation of methods of control of related substances and assay of the obtained base of xylometazoline. Study of the stability of the obtained xylometazoline base under long-term and accelerated conditions.

**Materials and methods:** experimental samples of xylometazoline base were obtained from commercially available xylometazoline hydrochloride and aqueous sodium hydroxide solution. The quality control of the obtained substance was carried out in accordance with the requirements of the internal specification. The analysis of raw materials of xylometazoline hydrochloride was carried out in accordance with the monograph of the European Pharmacopoeia on xylometazoline hydrochloride (Ph. Eur. 10.1, 1162 (01/2008)).

**Results:** a technology for obtaining xylometazoline base from xylometazoline hydrochloride by the action of a 2 % solution of a strong base, namely sodium hydroxide, was developed. Developed and validated methods of quality control of the obtained xylometazoline base according to indicators of related substances and assay. The stability of the substance was studied for 1 year; the results of control under accelerated research conditions meet the requirements of the specification, which allows for establishing a shelf life of 2 years.

**Conclusions:** the technology for obtaining xylometazoline base and quality control methods based on the monograph of the European Pharmacopoeia on xylometazoline hydrochloride was developed. The developed technology ensures the proper quality of the substance in accordance with the requirements of the internal specification. Analytical methods “related substances” and “assay” meet the established criteria during validation. The obtained results were later used to develop a medicine based on xylometazoline and eucalyptus oil – Eukazolin, nasal drops

**Keywords:** xylometazoline, technology, essential oils, stability, liquid chromatography, lipophilicity, chlorides, validation, synthesis

## References

1. Haenisch, B., Walstab, J., Herberhold, S., Bootz, F., Tschaikein, M., Ramseger, R., Bönisch, H. (2010). Alpha-adrenoceptor agonistic activity of oxymetazoline and xylometazoline. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 24 (6), 729–739. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00805.x>
2. Graf, C., Bernkop-Schnürch, A., Egyed, A., Koller, C., Prieschl-Grassauer, E., Morokutti-Kurz, M. (2018). Development of a nasal spray containing xylometazoline hydrochloride and iota-carrageenan for the symptomatic relief of nasal congestion caused by rhinitis and sinusitis. *International Journal of General Medicine*, 11, 275–283. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s167123>
3. Graf, P., Eccles, R., Chen, S. (2009). Efficacy and safety of intranasal xylometazoline and ipratropium in patients with common cold. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 10 (5), 889–908. <https://doi.org/10.1517/14656560902783051>
4. Kehrl, W., Sonnemann, U. (2000). Verbesserung der Wundheilung nach Nasenoperationen durch kombinierte Anwendung von Xylometazolin und Dexpanthenol. *Laryngo-Rhino-Otologie*, 79 (3), 151–154. <https://doi.org/10.1055/s-2000-295>
5. EP1446119B1 (2006). Compositions comprising ipratropium and xylometazoline for treatment of the common cold. Published: 01.03.2006.
6. Pat. CN1832726A (2009). Aqueous pharmaceutical solution containing oxymetazoline and/or xylometazoline. Published: 26.08.2009.
7. Challier, C., Mártire, D. O., García, N. A., Criado, S. (2017). Visible light-mediated photodegradation of imidazoline drugs in the presence of Riboflavin: Possible undesired effects on imidazoline-based eye drops. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 332, 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2016.09.009>
8. Arnott, J. A., Planey, S. L. (2012). The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 7 (10), 863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
9. Hinchcliffe, M., Illum, L. (1999). Intranasal insulin delivery and therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 35 (2-3), 199–234.
10. Chouhan, S., Sharma, K., Guleria, S. (2017). Antimicrobial Activity of Some Essential Oils – Present Status and Future Perspectives. *Medicines*, 4 (3), 58. <https://doi.org/10.3390/medicines4030058>
11. Kalemba, D., Kunicka, A. (2003). Antibacterial and Antifungal Properties of Essential Oils. *Current Medicinal Chemistry*, 10 (10), 813–829. <https://doi.org/10.2174/0929867033457719>
12. Marzoug, H. N. B., Romdhane, M., Lebrihi, A., Mathieu, F., Couderc, F., Abderraba, M. et al. (2011). Eucalyptus oleosa Essential Oils: Chemical Composition and Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Oils from Different Plant Parts (Stems, Leaves, Flowers and Fruits). *Molecules*, 16 (2), 1695–1709. <https://doi.org/10.3390/molecules16021695>
13. Takahashi, T., Kokubo, R., Sakaino, M. (2004). Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from Eucalyptus maculata. *Letters in Applied Microbiology*, 39 (1), 60–64. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2004.01538.x>
14. Bachir, R. G., Benali, M. (2012). Antibacterial activity of the essential oils from the leaves of Eucalyptus globulus against Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2 (9), 739–742. [https://doi.org/10.1016/s2221-1691\(12\)60220-2](https://doi.org/10.1016/s2221-1691(12)60220-2)
15. Kumari, P. K., Akhila, S., Rao, Y. S., Devi, B. R. (2019). Alternative to artificial preservatives. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 10 (1), 99–102.



16. Kheirkhah Rahimabadi, S., Tabatabaee Bafroee, A. S., Khalili Hadad, B. (2022). Development of a Natural Preservative System in Fluticasone Propionate Nasal Spray Formulation Using Eucalyptus globulus Essential Oil. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 17 (4). <https://doi.org/10.5812/jjnpp-127106>

17. Caimmi, D., Neukirch, C., Louis, R., Malard, O., Thabut, G., Demoly, P. (2020). Effect of the Use of Intranasal Spray of Essential Oils in Patients with Perennial Allergic Rhinitis: A Prospective Study. *International Archives of Allergy and Immunology*, 182 (3), 182–189. <https://doi.org/10.1159/000510592>

18. European Pharmacopoeia (2023). Strasbourg: Council of Europe.

19. Pat. CN101928247A (2012). Method for synthesizing xylometazoline hydrochloride compound. Published: 09.05.2012.

20. Pat. CN103351343A (2013). Synthetic method for xylometazoline hydrochloride (2013). Published: 16.10.2013.

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310731

#### SYNTHESIS AND NOOTROPIC ACTIVITY PREDICTION OF SOME 4-(AMINOMETHYL)-1-BENZYLPIRROLIDIN-2-ONE DERIVATIVES STRUCTURALLY RELATED WITH NEBRACETAM

p. 23–34

**Lina Perekhoda**, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Head of Department, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

**Marharyta Suleiman**, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-5342>

**Illya Podolsky**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2368-7170>

**Anton Semenets**, PhD Student, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7156-3375>

**Natalia Kobzar**, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2062-2769>

**Vitaliy Yaremenko**, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0850-1489>

**Olha Vislous**, PhD, Associate Professor, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7644-5343>

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

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

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

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

**The aim.** Search for new biologically active substances with improved nootropic parameters among analogues of 4-(aminomethyl)-1-benzylpyrrolidine-2-one (Nebracetam).

**Materials and methods.** The required reagents were purified using standard techniques. The elemental analysis was performed on a “Hewlett Packard” automatic analyzer M-180 company. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on Varian Gemini 400 MHz spectrometer in DMSO-d<sub>6</sub> as a solvent. LC/MS spectra were recorded with a PE SCIEX API 150EX liquid chromatograph equipped. The Autodock 4.2 software package was used for molecular docking. The active centers of the peptides (PDB ID: 5CXV, 6PV7) was used as the biological targets.

**Results and discussion.** Basic and alternative methods (1 and 2) of obtaining were used to synthesise target analogues of 4-(aminomethyl)-1-R-benzylpyrrolidine-2-one. As a result of synthetic studies, an optimized method with an alternative method has been proposed. The advantages include reducing the duration and number of synthesis stages and avoiding the use of sodium azide, a highly toxic and hazardous substance. Molecular docking of the synthesized compounds at well-documented acetylcholine receptor sites indicates that all tested molecules will contribute to the manifestation of nootropic activity to varying degrees through cholinergic neurotransmission mechanisms. This is evidenced by the calculated docking values in relation to the muscarinic target. According to the docking results, it was found that depending on the enantiomeric configuration, the molecules formed stable complexes with the target and had characteristic binding modes both in the orthosteric site and in the extracellular vestibule (site of positive allosteric modulation of mAChR). It indicates the prospects of modifying the “nebracetam scaffold” at the phenyl fragment with halogen substituents.

**Conclusions.** An effective method for synthesising analogues of 4-(aminomethyl)-1-R-benzylpyrrolidin-2-ones has been developed. The molecular docking revealed potential mechanisms of nootropic action of the synthesized derivatives as potential agonists and positive allosteric modulators of the muscarinic receptor

**Keywords:** synthesis, 4-(aminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-one, molecular docking, acetylcholine receptors, nootropic activity

#### References

1. Li Petri, G., Raimondi, M. V., Spanò, V., Holl, R., Baraja, P., Montalbano, A. (2021). Pyrrolidine in Drug Discovery:

A Versatile Scaffold for Novel Biologically Active Compounds. *Topics in Current Chemistry*, 379 (5). <https://doi.org/10.1007/s41061-021-00347-5>

2. Saiz Garcia, H., Montes Reula, L., Portilla Fernandez, A., Pereira Sanchez, V., Olmo Lopez, N., Mancha Heredero, E. et al. (2017). Nootropics: Emergents drugs associated with new clinical challenges. *European Psychiatry*, 41 (S1), s877–s878. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.1769>

3. Alfaro-Rodríguez, A., Cortes-Altamirano, J., Olmos-Hernández, A., Bonilla-Jaime, H., Bandala, C., González-Maciél, A. (2016). Levetiracetam as an antiepileptic, neuroprotective, and hyperalgesic drug. *Neurology India*, 64 (6), 1266–1275. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.193801>

4. Urakami, K., Shimomura, T., Ohshima, T., Okada, A., Adachi, Y., Takahashi, K. et al. (1993). Clinical Effect of WEB 1881 (Nebracetam Fumarate) on Patients with Dementia of the Alzheimer Type and Study of Its Clinical Pharmacology. *Clinical Neuropharmacology*, 16 (4), 347–358. <https://doi.org/10.1097/00002826-199308000-00007>

5. Kitamura, Y., Kaneda, T., Nomura, Y. (1991). Effects of nebracetam (WEB 1881 FU), a novel nootropic, as a M1-muscarinic agonist. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 55 (1), 177–180. <https://doi.org/10.1254/jjp.55.177>

6. Sahakian, B. J., Morein-Zamir, S. (2015). Pharmacological cognitive enhancement: treatment of neuropsychiatric disorders and lifestyle use by healthy people. *The Lancet Psychiatry*, 2 (4), 357–362. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00004-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00004-8)

7. Levin, E. D., Sledge, D., Roach, S., Petro, A., Donerly, S., Linney, E. (2011). Persistent behavioral impairment caused by embryonic methylphenidate exposure in zebrafish. *Neurotoxicology and Teratology*, 33 (6), 668–673. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2011.06.004>

8. Battleday, R. M., Brem, A.-K. (2015). Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 25 (11), 1865–1881. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.028>

9. Vyas, S., Kothari, S. L., Kachhwaha, S. (2019). Nootropic medicinal plants: Therapeutic alternatives for Alzheimer's disease. *Journal of Herbal Medicine*, 17-18, 100291. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2019.100291>

10. Richter, N., Allendorf, I., Onur, O. A., Kracht, L., Dietlein, M., Tittgemeyer, M. et al. (2014). The integrity of the cholinergic system determines memory performance in healthy elderly. *NeuroImage*, 100, 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.06.031>

11. Malykh, A. G., Sadaie, M. R. (2010). Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs*, 70 (3), 287–312. <https://doi.org/10.2165/11319230-000000000-00000>

12. Uniyal, A., Singh, R., Akhtar, A., Bansal, Y., Khandel, A., Sah, S. P. (2019). Co-treatment of piracetam with risperidone rescued extinction deficits in experimental paradigms of post-traumatic stress disorder by restoring the physiological alterations in cortex and hippocampus. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 185, 172763. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172763>

13. Grossman, L., Stewart, A., Gaikwad, S., Utterback, E., Wu, N., DiLeo, J. et al. (2011). Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. *Brain Research Bulletin*, 85 (1–2), 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.02.008>

14. Krintel, C., Harpsøe, K., Zachariassen, L. G., Peters, D., Frydenvang, K., Pickering, D. S. et al. (2013). Structural analysis of the positive AMPA receptor modulators CX516 and Me-CX516 in complex with the GluA2 ligand-binding domain. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 69 (9), 1645–1652. <https://doi.org/10.1107/s0907444913011839>

15. Pugsley, T. A., Shih, Y., Coughenour, L., Stewart, S. F. (1983). Some neurochemical properties of pramiracetam (CI-879), a new cognition-enhancing agent. *Drug Development Research*, 3 (5), 407–420. <https://doi.org/10.1002/ddr.430030503>

16. Nakashima, M. N., Kataoka, Y., Yamashita, K., Kohzuma, M., Ichikawa, M., Niwa, M. et al. (1995). Histological Evidence for Neuroprotective Action of Nebracetam on Ischemic Neuronal Injury in the Hippocampus of Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 67 (1), 91–94. <https://doi.org/10.1254/jjp.67.91>

17. Iwasaki, K., Matsumoto, Y., Fujiwara, M. (1992). Effect of Nebracetam on the Disruption of Spatial Cognition in Rats. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 58 (2), 117–126. <https://doi.org/10.1254/jjp.58.117>

18. Semenets, A. P., Suleiman, M. M., Fedosov, A. I., Shtrygol, S. Y., Havrylov, I. O., Mishchenko, M. V. et al. (2022). Synthesis, docking, and biological evaluation of novel 1-benzyl-4-(4-(R)-5-sulfonylidene-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-3-yl)pyrrolidin-2-ones as potential nootropic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 244, 114823. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114823>

19. Semenets, A., Suleiman, M., Georgiyants, V., Kovalenko, S., Kobzar, N., Grinevich, L. et al. (2020). Theoretical justification of a purposeful search of potential neurotropic drugs. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (26), 4–17. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.210042>

20. Yamashita, S., Mase, N., Takabe, K. (2008). Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (S)-nebracetam. *Tetrahedron: Asymmetry*, 19 (18), 2115–2118. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.09.004>

21. Gharpure, A., Teng, J., Zhuang, Y., Noviello, C. M., Walsh, R. M., Cabuco, R. et al. (2019). Agonist Selectivity and Ion Permeation in the  $\alpha 3\beta 4$  Ganglionic Nicotinic Receptor. *Neuron*, 104 (3), 501-511.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.07.030>

22. Grady, S. R., Moretti, M., Zoli, M., Marks, M. J., Zanardi, A., Pucci, L. et al (2009). Rodent Habenulo-Interpeduncular Pathway Expresses a Large Variety of Uncommon nAChR Subtypes, But Only the  $\alpha 3\beta 4$  and  $\alpha 3\beta 3\beta 4$  Subtypes Mediate Acetylcholine Release. *The Journal of Neuroscience*, 29 (7), 2272–2282. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5121-08.2009>

23. Albuquerque, E. X., Pereira, E. F. R., Alkondon, M., Rogers, S. W. (2009). Mammalian Nicotinic Acetylcholine Receptors: From Structure to Function. *Physiological Reviews*, 89 (1), 73–120. <https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2008>

24. Changeux, J.-P. (2018). The nicotinic acetylcholine receptor: a typical 'allosteric machine.' *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 373 (1749), 20170174. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0174>

25. Park, Y.-S., Kim, J., Kim, S.-H., Moon, Y.-J., Kwon, H.-M., Park, H.-S. et al. (2019). Comparison of recovery profiles in patients with Parkinson's disease for 2 types of neuromuscular blockade reversal agent following deep brain stimulator implantation. *Medicine*, 98 (52), e18406. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018406>

26. Thal, D. M., Sun, B., Feng, D., Nawaratne, V., Leach, K., Felder, C. C. et al. (2016). Crystal structures of the M1 and M4 muscarinic acetylcholine receptors. *Nature*, 531 (7594), 335–340. <https://doi.org/10.1038/nature17188>

27. Kruse, A. C., Kobilka, B. K., Gautam, D., Sexton, P. M., Christopoulos, A., Wess, J. (2014). Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13 (7), 549–560. <https://doi.org/10.1038/nrd4295>

28. Changeux, J.-P. (2013). The concept of allosteric modulation: an overview. *Drug Discovery Today: Technologies*, 10 (2), e223–e228. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2012.07.007>

29. Dhama, N., Sucheta, Kumar, A., Verma, V., Kumar, S. (2021). A Review on Synthesis and Pharmacological Activities of Piracetam and its Derivatives. *Asian Journal of Chemistry*, 34 (1), 1–8. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2022.23357>

30. Jean, L., Baglin, I., Rouden, J., Maddaluno, J., Lasne, M.-C. (2001). A convenient route to 1-benzyl 3-aminopyrrolidine and 3-aminopiperidine. *Tetrahedron Letters*, 42 (33), 5645–5649. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(01\)00985-6](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(01)00985-6)

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310759

**ULTRA-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY METHODS FOR THE DETERMINATION OF THE RESIDUAL QUANTITIES OF RAMIPRIL AND HYDROCHLOROTHIAZIDE FOR CONTROLLING THE CLEANING OF EQUIPMENT**

p. 35–43

**Kateryna Typlynska**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001, JSC «Farmak», Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

E-mail: typlynska\_kv@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3451-9885>

**Yuliya Kondratova**, PhD, Head of Department, JSC «Farmak», Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7238-7425>

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

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

**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>

*Monitoring the completeness of equipment cleaning is essential to prevent cross-contamination of medicinal products. Therefore, it is necessary to develop fast and sensitive methods for studying residual quantities of active ingredients on the surfaces of technological equipment.*

*The aim of the work was to develop and validate analytical methods for the determination of ramipril and hydrochlorothiazide in wash waters by ultra-performance liquid chromatography–mass spectrometry method.*

*Materials and methods.* In the study, standard samples of ramipril (USP RS) and hydrochlorothiazide (USP RS), as well as class A reagents, were used. Samples were analysed on a liquid chromatograph with an MS detector (Agilent 6420 and Waters Xevo TQD ACQUITY). We used the Kinetex C18 column (2.1 mm×30 mm×1.7 μm); mobile phase – 0.1 % formic acid solution in deionised water – Acetonitrile (ratio 73:27 for the determination of ramipril and 91.5:8.5 for the determination of hydrochlorothiazide); mobile phase rate of 0.4 mL/min for the determination of ramipril and 0.35 mL/min for the determination of hydrochlorothiazide; column temperature 45 °C for the determination of ramipril and 40 °C for the determination of hydrochlorothiazide, ionisation mode – electric spray in positive mode; The detection parameters are the mode of registration of the daughter ion 417→234 m/z for the determination of ramipril and 298→281 m/z for the determination of hydrochlorothiazide.

*Results and discussion.* Methods for the determination of ramipril and hydrochlorothiazide in wash waters by ultra-performance liquid chromatography–mass spectrometry have been developed. The developed methods have sufficient linearity, correctness and precision. The sensitivity of the techniques was confirmed at the level of 0.0026 μg/ml. The techniques can be used in the concentration range of 0.0026–0.0255 μg/ml

*Conclusions.* Analytical methods for determining ramipril and hydrochlorothiazide in wash waters have been developed and validated.

**Keywords:** hydrochlorothiazide, ramipril, equipment cleaning control, validation, UPLC

## References

1. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines (EudraLex – Volume 4). Available at: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) Last accessed: 06.06.2024

2. Resto, W., Hernández, D., Rey, R., Colón, H., Zayas, J. (2007). Cleaning validation 2: Development and validation of an ion chromatographic method for the detection of traces of CIP-100 detergent. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44 (1), 265–269. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.01.037>

3. Bubnič, Z., Urleb, U., Kreft, K., Veber, M. (2010). The application of atomic absorption spectrometry for the



- determination of residual active pharmaceutical ingredients in cleaning validation samples. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 37 (3), 281–289. <https://doi.org/10.3109/03639045.2010.509726>
4. Kolodsick, K. J., Phillips, H., Feng, J., Kingsmill, C. A. (2006). Enhancing Drug development by Applying LC-MS-MS for Cleaning Validation in Manufacturing Equipment. *Pharmaceutical Technology*, 30 (2), 56–72.
5. Heidbreder, D., Froer, K.L., Bauer, B., Cairns, V., Breitstadt, A. (1991). Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide Results of a Long-Term Study. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 18, 169–173. <https://doi.org/10.1097/00005344-199100182-00039>
6. Lakshmi, K. S., Sivasubramanian, L. (2010). A stability indicating hplc method for the simultaneous determination of valsartan and ramipril in binary combination. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 55 (2), 223–226. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072010000200017>
7. Bhagwate, S., Gaikwad, N. (2013). Stability indicating HPLC method for the determination of hydrochlorothiazide in pharmaceutical dosage form. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 3, 88–92. <https://doi.org/10.7324/japs.2013.30215>
8. Szpot, P., Buszewicz, G. (2015). Determination of ramipril in human plasma and its fragmentation by UP-LC-Q-TOF-MS with positive electrospray ionization. *Acta Pharmaceutica*, 65 (2), 159–169. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0018>
9. Babu, K. A., Kumar, G. V., Sivasubramanian, L. (2011). Simultaneous estimation of ramipril and amlodipine in pharmaceutical dosage form by RP-HPLC method. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3 (4), 196–198.
10. Dai, S.-Y., Qiu, S.-T., Wu, W., Fu, C.-M. (2013). Development and validation of an rp-hplc method for simultaneous determination of Ramipril and Amlodipine in tablets. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 3 (6), 440–446. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.09.002>
11. Elshanawane, A. A., Mostafa, S. M., Elgawish, M. S. (2008). Application of a Validated, Stability-Indicating LC Method to Stress Degradation Studies of Ramipril and Moexipril.HCl. *Chromatographia*, 67 (7-8), 567–573. <https://doi.org/10.1365/s10337-008-0544-3>
12. Gupta, K. R., Wankhede, S. B., Tajne, M. R., Wadodkar, S. G. (2007). Simultaneous determination of Amlodipine and Ramipril by high performance thin layer chromatography. *Asian Journal of Chemistry*, 19, 4177–4182.
13. Logoyda, L. (2019). Analysis of approaches to the development and validation of the methods of analysis of some active pharmaceutical ingredients from the group of angiotensin converting enzyme inhibitors in drugs and biological liquids. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 11 (4). <https://doi.org/10.22159/ijap.2019v11i4.32420>
14. Kumar, A. M., Kumar, P. V., Nasare, M., Rao, V., Parasad, V. V. L., Diwan, V. P. (2012). Isocratic RP-HPLC estimation of Ramipril and Amlodipine in pharmaceutical dosage form. *Journal of Advanced Pharmacy Education and Research*, 2, 137–145.
15. Maste, M. M., Kalekar, M. C., Kadian, N., Bhat, A. R. (2011). Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of Amlodipine and Ramipril in bulk and tablet dosage form. *Asian Journal of Research in Chemistry*, 4, 1210–1213.
16. Panchal, H. J., Suhagia, B. N., Patel, N. J., Rathod, I. S., Patel, B. H. (2008). Simultaneous Estimation of Atorvastatin Calcium, Ramipril and Aspirin in Capsule Dosage Form by RP-LC. *Chromatographia*, 69 (1-2), 91–95. <https://doi.org/10.1365/s10337-008-0831-z>
17. Patel, J., Patel, M. (2014). RP-HPLC method development and validation for the simultaneous estimation of ramipril and amlodipine besylate in capsule dosage form. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 6, 725–733.
18. Patole, S. M., Khodke, A. S., Potale, L. V., Damle, M. C. (2010). A validated HPLC method for analysis of atorvastatin calcium, ramipril and aspirin as the bulk drug and in combined capsule dosage forms. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 4, 40–45.
19. Rajput, P. S., Kaur, A., Gill, N. K., Mittal, K., Sarma, G. S. (2012). Simultaneous estimation of ramipril and amlodipine in bulk and tablet dosage form by RP-HPLC method. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2 (7), 160–165. <https://doi.org/10.7324/japs.2012.2724>
20. Dheeravath, S. N., Ramadevi, K., Saraswathi, Z., Maniklal, D., Bhagawan. D., Bhagawan. D. (2012). RP-HPLC method development for simultaneous determination of the drugs Ramipril and Amlodipine. *International Journal of Scientific Research*, 2 (2), 364–367. <https://doi.org/10.15373/22778179/feb2013/123>
21. Sharma, R., Khanna, S., Mishra, G. P. (2011). Development and Validation of RP-HPLC Method for Simultaneous Estimation of Ramipril, Aspirin and Atorvastatin in Pharmaceutical Preparations. *Journal of Chemistry*, 9 (4), 2177–2184. <https://doi.org/10.1155/2012/891695>
22. Rao, S., Srinivas, K. (2010). RP-HPLC method for the determination of losartan potassium and ramipril in combined dosage form. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72 (1), 108–111. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.62243>
23. Lincy, J., Mathew, G., Venkata, R. (2018). Simultaneous estimation of Atorvastatin and Ramipril by RP-HPLC and spectroscopy. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21, 282–284.
24. Sharma, A., Shah, B., Patel, B. (2010). Scholars Research Library Simultaneous Estimation of Atorvastatin Calcium, Ramipril and Aspirin in Capsule Dosage Form Using HPTLC. *Der Pharma Chem.*, 2, 10–16.
25. Żurowska-Witek, B., Stolarczyk, M., Szłóarsczyk, M., Kielar, S., Hubicka, U. (2022). Simple, Accurate and Multianalyte Determination of Thirteen Active Pharmaceutical Ingredients in Polypills by HPLC-DAD. *Chemosensors*, 11 (1), 25. <https://doi.org/10.3390/chemosensors11010025>
26. De Diego, M., Godoy, G., Mennickent, S., Olivares, M., Godoy, R. (2010). Stress degradation studies of ramipril by a validated stability-indicating liquid chromatographic method. *Journal of the Chilean Chemical Society*, 55 (4), 450–453. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072010000400008>
27. Typlynska, K., Kondratova, Y., Logoyda, L. (2023). Development of Methods of Quality Control of the Tablets «Ramipril». *Scientia Pharmaceutica*, 91 (2), 21. <https://doi.org/10.3390/scipharm91020021>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310744

**STUDY OF PHENOLIC COMPOUNDS OF UMBELLATE WINTERGREEN HERB AND THEIR INFLUENCE ON BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD AND URINE IN THE RAT MODEL OF CHRONIC KIDNEY DISEASE**

p. 44–52

**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>

**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>

**Olha Mykhailenko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Visiting Researcher, Pharmacognosy and Phytotherapy Group, UCL School of Pharmacy, Brunswick sq., 29-39, London, United Kingdom, WC1N 1AX

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>

**Liudas Ivanauskas**, Doctor of Biomedical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Analytical and Toxicological Chemistry, Lithuanian University of Health Sciences, A. Mickevičiaus str. 9, Kaunas, Lithuania, LT-50162

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5390-2161>

**Tetiana Yudkevych**, Deputy Director for Research, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6173-2780>

**Inna Vladymyrova**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4846-8839>

**Larisa Khodak**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Infectious and Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4834-1122>

**Volodymyr Starikov**, Doctor of Medical Science, Professor, Head of Department, Department of Oncology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9577-8760>

*Diseases of the kidneys and urinary tract are a common problem in people of all ages. Kidneys filter blood, removing water-soluble waste from the body, maintain water-salt balance, stabilize*

*blood pressure and PH level. Intoxication, hypothermia, injuries and other causes lead to problems with the kidneys - inflammatory disease, urolithiasis, etc. Therefore, the development of effective herbal remedies that affect the etiopathogenic factors of diseases is urgent.*

**The aim.** Study of the profile of phenolic compounds of umbellate wintergreen, study of antioxidant and nephroprotective properties of umbellate wintergreen extract on the model of chromate-induced renal failure (chronic kidney disease) in rats.

**Materials and methods.** Phenolic compounds were analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) using a Waters e2695 Alliance HPLC system in combination with a 2998 PDA detector (Waters, Milford, MA, USA).

Study of *in vitro* antioxidant activity by HPLC method for 50 % extract of umbellate wintergreen herb. A Waters 2695 chromatograph (Waters, USA) equipped with a Waters 996 diode-matrix detector was used.

To determine the nephroprotective effect, 60 outbred sexually mature rats (males), divided into six groups, were studied. Based on the results of biochemical studies, creatinine clearance and urea clearance were calculated in experimental animals.

**Results.** 8 phenolic compounds – apigenin, hyperoside, quercitrin, rutin, quercetin, gallic acid, guaiaverine and isoquercetin – were identified and quantified in umbellate wintergreen by HPLC. Based on the results of a preliminary assessment of the antioxidant contribution of individual phenolic compounds to the overall effectiveness of the umbellate wintergreen grass extract, a significant effect of caffeic acid derivatives and quercetin was determined.

The use of *Chimaphila umbellata* extract in experimental animals was marked by the normalization of diuresis, a decrease in the total protein content of urine by 1.8 times. The effect of the use of umbellate wintergreen extract was expected to be dose dependent.

**Conclusions.** The profile of umbellate wintergreen phenolic compounds was investigated by HPLC, and their antioxidant effect was determined. In the conditions of the development of renal failure in rats, the studied extract of *Chimaphila umbellata* improved the physical condition of the animals, reduced their mortality, improved the excretory function of the kidneys, normalized nitrogen and protein metabolism, contributed to the protection of the structure of the kidney tissue, and therefore had a positive effect on the course of nephropathy

**Keywords:** *Chimaphila umbellata* (L.), phenolic compounds, antioxidant effect, chronic kidney disease, neuroprotective effect

## References

1. Grams, M. E., Levey, S. A., Coresh, J.; Yu, A. S. L., Chertow, G. M., Luyckx, V. A., Marsden, P. A., Skorecki, K., Taal, M. W., Wasser, W. G. (Eds.) (2020). Epidemiology of Kidney Disease. Brenner and Rector's The Kidney. Vol. 1. Philadelphia: Elsevier, 616-639.e5.
2. Wang, H., Naghavi, M., Allen, C., Barber, R. M., Bhatta, Z. A., Carter, A. et al. (2016). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1459–1544. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31012-1)



3. Luyckx, V. A., Tonelli, M., Stanifer, J. W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96 (6), 414-422D. <https://doi.org/10.2471/blt.17.206441>
4. Shebeko, S. K., Chernykh, V. V., Zupanets, K. O. (2020). Nephroprotective Effect of the Herbal Composition BNO 2103 in Rats with Renal Failure. *Scientia Pharmaceutica*, 88 (4), 47. <https://doi.org/10.3390/scipharm88040047>
5. 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>
6. 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>
7. Marksa, M., Radušienė, J., Jakštas, V., Ivanauskas, L., Marksienė, R. (2015). Development of an HPLC post-column antioxidant assay for *Solidago canadensis* radical scavengers. *Natural Product Research*, 30 (5), 536-543. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1027703>
8. Mykhailenko, O., Korinek, M., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Myhal, A., Petrikaitė, V. et al. (2020). Qualitative and Quantitative Analysis of Ukrainian Iris Species: A Fresh Look on Their Antioxidant Content and Biological Activities. *Molecules*, 25 (19), 4588. <https://doi.org/10.3390/molecules25194588>
9. Kozhemiakin, Yu. M., Khromov, O. S., Filonenko, M. A., Saifetdynova, H. A. (2002). *Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy*. Kyiv: Avitsena, 156.
10. Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii)*. Kyiv: Avitsena, 528.
11. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *OJEU2010* (2010). L276, 33-79.
12. Instruktsiia dlia medychnoho zastosuvannia preparatu LESPEFRYL (LESPEFRIL). Normatyvno-derektivni dokumenty MOZ Ukrainy (2021). Available at: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=52052>
13. Kovregin, O., Prokopiuk, V., Lytkin, D., Vladymyrova, I. (2024). Study of the influence of the extract of pipsissewa on cell cultures. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (49), 78-85. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.307291>
14. Nair, A., Jacob, S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 7 (2), 27-31. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.177703>
15. Shtryhol, S. Iu., Lisovyi, V. M., Zupanets, I. A. et al. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakolohichnykh doslidzhen*. Kharkiv: Vyd-vo NFaU, 48.
16. Jadhav, R., Jadhav, N., Patil, C., Chaudhari, K., Wagh, J., Surana, S. (2010). Diuretic and natriuretic activity of two mistletoe species in rats. *Pharmacognosy Research*, 2 (1), 50-57. <https://doi.org/10.4103/0974-8490.60576>
17. Naumenko, A. N., Gorelaya, M. V., Babiy, S. O. (2017). Biochemical composition of urine in rats with developed Guerin's carcinoma and administration of cisplatin. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 8 (1), 11-14. <https://doi.org/10.15421/021702>
18. Vilkhova, I. V., Mateshuk-Vatseba, L. R., Kantser, O. V., Podoliuk, M. V., Bekesevych, A. M., Hresko, N. I. (2021). Changes in biochemical parameters of nitrogen renal function of rats with long-term administration of therapeutic doses of nalbuphine. *Bulletin of Medical and Biological Research*, 3 (1), 54-61. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2021.1.12088>
19. Indrayan, A., Malhotra, K. R. (2018). *Medical biostatistics*. Boca Raton: CRC Press, 685.
20. Yu, Y., Elshafei, A., Zheng, X., Cheng, S., Wang, Y., Piao, M. et al. (2021). Chemical constituents of *Chimaphila japonica* Miq. *Biochemical Systematics and Ecology*, 95, 104219. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104219>
21. Stan, D., Enciu, A.-M., Mateescu, A. L., Ion, A. C., Brezeanu, A. C., Stan, D., Tanase, C. (2021). Natural Compounds With Antimicrobial and Antiviral Effect and Nanocarriers Used for Their Transportation. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.723233>
22. Newman, D. J., Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, 83 (3), 770-803. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285>
- 

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310813

**MICROENCAPSULATION FOR THE DELIVERY OF TERAZOSIN HYDROCHLORIDE: DESIGN, DEVELOPMENT, AND CHARACTERIZATION**

p. 53-59

**Asmaa Abdelaziz Mohamed**, PhD of Pharmaceutics, Department of pharmaceutics, College of Pharmacy, Al-Zahraa University for Women, Karbala, Iraq

E-mail: [asmaa.abdelaziz@alzahraa.edu.iq](mailto:asmaa.abdelaziz@alzahraa.edu.iq)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2609-5226>

**Hiba Ezzat Hamed**, PhD of Pharmaceutics, Department of Pharmacy, Al-Nisour University College, Al-Nisour sq., Baghdad, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0378-0205>

**Mustafa AL-Mishlab**, Master of Pharmaceutics, Department of Pharmacy, Al-Manara College for Medical Sciences, Maysan Governorate, Al-Amarah city, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3239-7188>

**The aim of the work.** *Terazosin HCL, which is a selective alpha-1 antagonist, has been recommended for the treatment of benign prostatic hyperplasia-related medical conditions, including hypertension and urinary tract disorders. The purpose of this research was to create microparticles that would have*

a prolonged release of terazosin hydrochloride (TZ). However, TZ is a medicine that is readily soluble and has a high capability of dissolving in water.

**Materials and methods.** A validated HPLC method was established to assess TZ. The TZ microparticles were produced using the process of melt dispersion by utilising cetyl palmitate (CP), myristic acid (MA), Glycerol monostearate 4055 (type II) or Kolliwax® GMS II (GMS), polyethylene glycol 400 (PEG 400) as a plasticizer, and tween 80 as a stabilizing agent. Different formulations of TZ microparticles were evaluated with regard to particle size, zeta potential, and release, and morphological scanning was performed.

**Results.** A zeta potential that falls between  $-22.9$  and  $-29.4$  mV is possessed by TZ microparticles. Furthermore, the size of TZ microparticles falls between  $2.11$  and  $5.60$   $\mu\text{m}$ , and the polydispersity index (PDI) was between  $0.24$  to  $0.41$ . In addition, the formula (F4) that included CP, GMS, PEG 400, and Tween 80 in the proportions of  $0.8:0.2:1:0.5$  had the highest zeta potential (ZP) and dissolved more than  $85\%$  of TZ after 8 hours. Therefore, F4 was chosen for the purpose of conducting morphological research.

**Conclusion.** Employing the use of CP, GMS, PEG 400, and Tween 80 in a ratio of  $0.8:0.2:1:0.5$  could result in the generation of microparticles of TZ that are the most acceptable

**Keywords:** Terazosin, sustained release, microparticles, HPLC method, Validation, Kolliwax, Zeta potential

## References

- Choudhury, N., Meghwal, M., Das, K. (2021). Microencapsulation: An overview on concepts, methods, properties and applications in foods. *Food Frontiers*, 2 (4), 426–442. <https://doi.org/10.1002/fft2.94>
- Gharsallaoui, A., Saurel, R., Chambin, O., Voilley, A. (2011). Pea (Pisum sativum, L.) Protein Isolate Stabilized Emulsions: A Novel System for Microencapsulation of Lipophilic Ingredients by Spray Drying. *Food and Bioprocess Technology*, 5 (6), 2211–2221. <https://doi.org/10.1007/s11947-010-0497-z>
- Piletti, R., Zanetti, M., Jung, G., de Mello, J. M. M., Dalcanton, F., Soares, C. et al. (2019). Microencapsulation of garlic oil by  $\beta$ -cyclodextrin as a thermal protection method for antibacterial action. *Materials Science and Engineering: C*, 94, 139–149. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.09.037>
- Wolska, E., Brach, M. (2022). Distribution of Drug Substances in Solid Lipid Microparticles (SLM) – Methods of Analysis and Interpretation. *Pharmaceutics*, 14 (2), 335. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020335>
- Gugu, T. H., Chime, S. A., Attama, A. A. (2015). Solid lipid microparticles: An approach for improving oral bioavailability of aspirin. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10 (5), 425–432. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2015.06.004>
- Scalia, S., Young, P. M., Traini, D. (2014). Solid lipid microparticles as an approach to drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12 (4), 583–599. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.980812>
- HYTRIN (terazosin hydrochloride) Capsules (2005). FDA monograph. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2006/19057Orig1s021,%2020347Orig1s009%20tbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/19057Orig1s021,%2020347Orig1s009%20tbl.pdf)
- Kumar, A., Kumar, R., Mazumdar, A. (2021). Synthesis Characterization and Antibacterial Activity of Terazosin Hydrochloride Drug and Market Formulation. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 14, 4777–4782. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2021.00831>
- Yang, C. H., Raja, A. (2023). Terazosin. Treasure Island: StatPearls Publishing.
- Oestreich, M. C., Vernooij, R. W., Sathianathen, N. J., Hwang, E. C., Kuntz, G. M., Koziarz, A. et al. (2020). Alpha-blockers after shock wave lithotripsy for renal or ureteral stones in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd013393.pub2>
- Hundemer, G. L., Knoll, G. A., Petreich, W., Hiremath, S., Ruzicka, M., Burns, K. D. et al. (2021). Kidney, Cardiac, and Safety Outcomes Associated With  $\alpha$ -Blockers in Patients With CKD: A Population-Based Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*, 77 (2), 178–189.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.07.018>
- Jiang, C., Jiang, X., Wang, X., Shen, J., Zhang, M., Jiang, L. et al. (2021). Transdermal iontophoresis delivery system for terazosin hydrochloride: an in vitro and in vivo study. *Drug Deliv*, 28 (1), 454–462. <http://dx.doi.org/10.1080/10717544.2021.1889719>
- Rudra, R., Ganguly, S., Dhua, M., Sikdar, B. (2013). Analytical Method Development & Validation for Estimation of Terazosin Hydrochloride Equivalent To Terazosin In Tablet Dosage Form. *Pharmatutor*. Available at: <https://www.pharmatutor.org/articles/analytical-method-development-validation-estimation-terazosin-hydrochloride-equivalent-terazosin-in-tablet-dosage-form>
- Ekambaram, P., Abdul Hasan Sathali, A. (2011). Formulation and Evaluation of Solid Lipid Nanoparticles of Ramipril. *Journal of Young Pharmacists*, 3 (3), 216–220. <https://doi.org/10.4103/0975-1483.83765>
- Eltawela, S., Abdelaziz, E., Mahmoud, M., Elghamry, H. (2021). Preparation and characterization of (–)-epigallocatechin gallate lipid based nanoparticles for enhancing availability and physical properties. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*, 63, 17–36. <http://dx.doi.org/10.21608/ajps.2021.153558>
- Castro, S. R., Ribeiro, L. N. M., Breikreitz, M. C., Guilherme, V. A., Rodrigues da Silva, G. H., Mitsutake, H. et al. (2021). A pre-formulation study of tetracaine loaded in optimized nanostructured lipid carriers. *Scientific Reports*, 11 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99743-6>
- Rahi, F. A., Ameen, M. S. M., Jawad, K. K. M. (2022). Preparation and evaluation of lipid matrix microencapsulation for drug delivery of azilsartan kamedoxomil. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (40), 21–28. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.270306>
- The Pharmacopoeia of United States of America”, 43th Ed., National Formulary 38, Mack publishing Co. Easton, vol. 2, Electronic version (2019).
- International Conference on Harmonization, Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q 2 (R1) (2005). ICH.
- Sangani, M. B., Patel, N. (2024). An Eco-Friendly RP-HPLC Method Development and Validation for Quanti-

fication of Favipiravir in Bulk and Tablet Dosage Form Followed by Forced Degradation Study. *Journal of Chromatographic Science*, 62 (5), 432–438. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmad093>

21. Singh, N., Akhtar, M. J., Anchliya, A. (2021). Development and Validation of HPLC Method for Simultaneous Estimation of Reduced and Oxidized Glutathione in Bulk Pharmaceutical Formulation. *Austin Journal of Analytical and Pharmaceutical Chemistry*, 8 (1). <https://doi.org/10.26420/austininternmed.2021.1129>

22. Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasan-zadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A. et al. (2018). Impact of Particle Size and Polydispersity Index on the Clinical Applications of Lipidic Nanocarrier Systems. *Pharmaceutics*, 10 (2), 57. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>

23. Sivadasan, D., Madavan, B., Penmatsa, S. D., Bathini, S. T. (2013). Formulation and Characterization of Solid Lipid Nanoparticles of Rifampicin. *Erciyes Tıp Dergisi/ Erciyes Medical Journal*, 35 (1), 1–5. <https://doi.org/10.5152/etd.2013.01>

24. Kumar, M. K., Nagaraju, K., Bhanja, S., Sudhakar, M. (2014). Formulation and evaluation of Sublingual tablets of Terazosin hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5 (2), 417–427. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.5\(2\).417-27](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.5(2).417-27)

25. Muskan, J., Shelendra, M., Ashok, K., Sapna, M., Anil, K. (2022). Formulation and Evaluation of Fast Dissolving Tablet of Terazosin Hydrochloride. *American Journal of PharmTech Research*, 12, 75–87. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7407648>

26. López-Iglesias, C., Quílez, C., Barros, J., Velasco, D., Alvarez-Lorenzo, C., Jorcano, J. L. et al. (2020). Lidocaine-Loaded Solid Lipid Microparticles (SLMPs) Produced from Gas-Saturated Solutions for Wound Applications. *Pharmaceutics*, 12 (9), 870. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090870>

27. Ilyas, S., Maheen, S., Andleeb, M., Khan, H. U., Shah, S., Abbas, G. et al. (2023). Development, optimization and in vitro-in vivo evaluation of solid lipid microparticles for improved pharmacokinetic profile of bisoprolol. *Materials Today Communications*, 37, 107097. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.107097>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310826

## HIGH-QUALITY ANALYSIS OF DRY EXTRACT OF PRICKLY ARTICHOKE RAW MATERIAL (*CYNARA SCOLYMUS* L.) CULTIVATED IN UZBEKISTAN

p. 60–66

**Tanzila Mirrakhimova**, DSc in Pharmaceutical Science, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9210-5038>

**Guzaloy Ismoilova**, DSc in Pharmaceutical Sciences, Professor, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1933-5295>

**Gulrano Akhmadova**, PhD in Pharmaceutical Sciences, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str.,45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

E-mail: [bm919218@gmail.com](mailto:bm919218@gmail.com)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1757-1139>

**The aim.** *Artichoke plants are increasingly cultivated in Uzbekistan, where there is growing interest in their raw materials for potential applications within the pharmaceutical industry. This exploration aims to evaluate the feasibility and advantages of integrating components derived from artichokes into pharmaceutical formulations, focusing on their recognized medicinal properties and the possible economic benefits that could arise from such innovations.*

**Materials and methods.** *For the creation of highly effective preparations on the basis of artichoke raw material (*Cynara scolymus* L.) cultivated in Uzbekistan, qualitative and quantitative analysis of some biologically active substances contained in the raw material was carried out, as well as a comparative assessment of their accumulation in the plant growing in different climatic conditions. During qualitative analysis of artichoke prickly raw material cultivated in Uzbekistan, identified important biologically active substances such as phenolic compounds, oxycinnamic acids and flavonoids, tannins, amino acids, and ascorbic acid.*

**Results.** *The quantitative analysis conducted on artichoke raw material revealed a notably high concentration of several biologically active compounds. Specifically, the study identified significant levels of chlorogenic acid, which is known for its antioxidant properties; cynaroside, recognized for its potential health benefits; riboflavin, an essential vitamin; caffeine, a stimulant; and caffeic acid, another potent antioxidant. These findings underscore the nutritional value and potential therapeutic applications of artichoke.*

**Conclusions.** *The artichoke prickly (*Cynara cardunculus*) is notable for its significant accumulation of essential bioelements, including sodium, potassium, calcium, and magnesium. These minerals are present in high concentrations within the plant's raw material, suggesting that it possesses valuable medicinal properties. The therapeutic potential of these elements enhances the appeal of an artichoke prickly as a promising source for medicinal applications*

**Keywords:** *artichoke, cynaroside, bioelements, hepatoprotective agents, extract of artichoke, caffeine, flavonoid*

## References

1. Ceccarelli, N., Curadi, M., Picciarelli, P., Martello-ni, L., Sbrana, C., Giovannetti, M. (2010). Globe artichoke as a functional food. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 3 (3), 197–201. <https://doi.org/10.3233/s12349-010-0021-z>

2. Salem, M. B., Affes, H., Ksouda, K., Dhouibi, R., Sahnoun, Z., Hammami, S., Zeghal, K. M. (2015). Pharmacological Studies of Artichoke Leaf Extract and Their Health Benefits. *Plant Foods for Human Nutrition*, 70 (4), 441–453. <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0503-8>

3. Ferracane, R., Pellegrini, N., Visconti, A., Graziani, G., Chiavaro, E., Miglio, C., Fogliano, V. (2008). Effects of Different Cooking Methods on Antioxidant Profile, Antioxidant Ca-



capacity, and Physical Characteristics of Artichoke. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56 (18), 8601–8608. <https://doi.org/10.1021/jf800408w>

4. Orlovskaya, T. V. (2011). Pharmacognostic study of some cultivated plants in order to expand their use in pharmacy. [Author's thesis for the degree of Doctor of Pharmacy].

5. Orlovskaya, T. V., Luneva, I. L., Chelombit'ko, V. A. (2007). Chemical composition of *Cynara scolymus* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 43 (2), 239–240. <https://doi.org/10.1007/s10600-007-0093-2>

6. Luneva, I. L. (2009). Farmakognosticheskoe izucheniye artishoka koliuchego (*Cynara scolymus* L.) introducirovannogo na Kavkazskikh Mineralnykh Vodakh [PhD thesis].

7. Dranik, L. I. (1996). Khimicheskii sostav i lekarstvennoye ispolzovanie *Cynara scolymus* L. *Rastitelnye resursy*, 32 (4), 104.

8. Dranik, L. I. (1965). Kil'kisne vyznachennia tsynarynu v lysti artyshoka (*Cynara scolymus* L.). *Farmatsevticheskii zhurnal*, 20 (5), 56–59.

9. Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodjaev, A. N. (2013). Comparative evaluation of some biologically active substances of artichoke prickly depending on the growing regions. *Pharmaceutical Journal*, 4, 51–55.

10. Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodjaev, A. N. (2014). Quantitative content of the main groups of biologically active substances in the leaves of artichoke prickly. *Pharmaceutical Journal*, 2, 41–45.

11. Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodzhaev, A. N. (2015). The prickly artichoke is a promising medicinal plant. Publishing and printing creative house named after Chulpan. Tashkent-2015, 206.

12. Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodzhaev, A. N. (2013). Study of lipid and amino acid composition of prickly artichoke leaves. *Pharmaceutical Journal*, 3, 23–27.

13. Mirrakhimova, T. A., Yunuskhodzhaev, A. N., Mezhlumyan, L. G. (2016). Proteins and Polysaccharides from *Cynara scolymus* Receptacles. *Chemistry of Natural Compounds*, 52 (3), 569–570. <https://doi.org/10.1007/s10600-016-1713-5>

14. Azizov, I. K., Akhmadova, G. A. (2021). Amino acid composition of the seeds of kiwicha (*Amaranthus caudatus*) growing in Uzbekistan. *Farmaciya (Pharmacy)*, 70 (7), 37–40. <https://doi.org/10.29296/25419218-2021-07-06>

15. Akhmadova, G. A., Azizov, I. K., Akhmadova, Y. (2023). Determination of vitamins in seeds and oil of amaranth tailed grown in Uzbekistan. *Farmaciya (Pharmacy)*, 72 (8), 13–18.

16. Vidal. Medicines in Uzbekistan (2010). Moscow: CJSC “AstraPharmService”, 672.

17. Akhmadova, G. A., Azizov, I. K., Mamadrahimov, A. (2018). Quantitative determination of tocopherols and scalvane in oil of seeds *Amaranth Caudate*. *Problems and Perspectives in Pharmaceutics and Drug Discovery*, 1 (1), 33–41.

18. Saidkarimova, N. B. (2023). Preliminary phytochemical screening of callisia fragrans dry extract. *Current Issues And Trends In The Development Of The Modern Pharmaceutical Industry*, 151.

19. Iminova, I. M., Iminova, M. M. (2016). Flavonoids determination in “hepostim” liquid extract by HPLC method. *Iuzhno-Uralskie nauchnye chteniia*, 1, 55–58.

20. Abdullaeva, N. K., Khusainova, R. A., Iunuskhodzhiyeva, N. E. (2021). Kolichestvennoye opredeleniye liofilnogo preparata «kobafen» liofil preparatini mikdorini aniklash Tashkentskii farmatsevticheskii institut. *O'zbekiston Farmatsevtik Xabarnomasi*, 35.

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310779

**INVESTIGATION OF THE PROFILE OF DRY EXTRACTS OF IRIS HUNGARICA LEAVES AND RHIZOME TO DETERMINE THE CARDIOPROTECTIVE ACTIVITY IN THE RAT MODEL OF DOXORUBICIN CARDIOMYOPATHY**

p. 67–77

**Viktoria Rybak**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: viktoriarybak2@gmail.com

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

**Gunel Kerimova**, PhD Student, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

**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>

**Olha Mykhailenko**, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3822-8409>

*The search and creation of new cardioprotective drugs, especially of plant origin, with a prolonged effect and a minimum of side effects, is an urgent task to improve the prognosis of cardiovascular diseases, prevent the risk of developing complications, and increase the duration and quality of life of patients. Iris hungarica, from the Iridaceae family, has a long history of medicinal use in many countries of the world and is also recognized as a rich source of BAC.*

**The aim.** Study of the cardioprotective effect of dry extracts of leaves and rhizomes of *Iris hungarica* on the rat model of doxorubicin cardiomyopathy.

**Materials and methods.** The research was conducted on 40 white outbred female rats, which were injected intraperitoneally with a solution of doxorubicin hydrochloride at a dose of 1 mg/kg, at the rate of 0.5 mL per 100 g of the animal's body weight, according to the scheme 2 times a week for 6 weeks. The cardiotoxic effect and protective properties of potassium orotate, dry extracts of leaves and rhizomes of steppe iris were evaluated by animal survival, determination of the relative heart mass ratio, functional state of the myocardium (ECG parameters) and biochemical parameters in blood serum and heart homogenate.

**Results.** The analysis of indicators of the functional state of the conducting system of the heart shows that the 15-day use in

the treatment of animals with doxorubicin cardiomyopathy of the dry extract of the leaves and rhizomes of *Iris hungarica* at a dose of 150 mg/kg demonstrates a cardioprotective effect at the initial stage. In the model of doxorubicin cardiomyopathy, the dry extracts of the leaves and rhizomes of steppe iris at a dose of 150 mg/kg showed a normalizing effect on biochemical parameters in blood serum and in heart homogenate and were not inferior to the action of the comparison drug potassium orotate at a dose of 100 mg/kg.

The dry extract of the rhizomes of steppe iris revealed the most pronounced effect on metabolism in cardiomyocytes. The cardioprotective activity of the dry extract of the rhizomes of the *Iris hungarica* is defined as a cardioprotector – of the anabolic and antioxidant type – those that accelerate the recovery of the heart muscle, protect the heart muscle from the action of free radicals, preventing premature aging and wear.

**Conclusions.** In the model of doxorubicin cardiomyopathy in rats, indicators of the functional state of the conducting system of the heart of animals after the use in the treatment of animals of the dry extracts of the leaves and rhizomes of steppe iris in a dose of 150 mg/kg demonstrate a cardioprotective effect at the initial stage, a normalizing effect on biochemical indicators in the blood serum and in the homogenate heart and are not inferior to the comparison drug potassium orotate in a dose of 100 mg/kg.

The most pronounced effect of the dry extract of the rhizomes of *Iris hungarica* on the functional state of the myocardium and biochemical indicators in blood serum and heart homogenate was established.

The dry extract of the rhizomes of steppe iris is a promising herbal remedy for the creation of a new drug with cardioprotective properties

**Keywords:** doxorubicin cardiomyopathy, cardioprotective activity, potassium orotate, *Iris hungarica* leaves dry extract, *Iris hungarica* rhizomes dry extract, phenolic compounds, HPLC

## References

- Nishida, K., Otsu, K. (2017). Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research*, 113(4), 389–398. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx012>
- Pelykh, V. Y., Satsurska, H. S., Usynskyi, R. S. (2020). Remodeling of rat's heart in conditions of metabolic cardiomyopathy development and possibilities of its correction. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 140–144. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2020.v.i2.11331>
- Kerymova, H. F., Korol, V. V., Rybak, V. A. (2019). Osoblyvosti mekhanizmu dii ta zastosuvannia fitopreparativ-anabolikiv z metoiu stvorennia likarskykh preparativ na osnovi sukhooho ekstraktu *Iris hungarica*. *Perspectives of world science and education*. Osaka, 50–56.
- Strutynskyi, R. B., Rovenets, R. A., Moibenko, O. O. (2012). Mekhanizmy kardioprotektoinoi dii vitchyznianoho aktyvatora KAT+ kanaliv flokalinu. *Tavriiskyi medyko-biologichnyi visnyk*, 15 (3 (42 (59))), 226–229.
- Dzhyhaliuk, O. V., Stepaniuk, H. I., Zaichko, N. V., Kovalenko, S. I., Shabelnyk, K. P. (2017). Characteristics of influence of 4-[4-oxo-3-h-quinazoline-3-yl] benzoic acid (pc-66) on a course of adrenaline myocardiodystrophy in rats according to biochemical research. *Medical and Clinical Chemistry*, 18 (4), 16–11. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2016.v0.i4.7249>
- Witard, O. C., Combet, E., Gray, S. R. (2019). Long-chain-3 fatty acids as an essential link between musculoskeletal and cardio-metabolic health in older adults. *Proceedings of the Nutrition Society*, 79 (1), 47–55. <https://doi.org/10.1017/s0029665119000922>
- Singab, A. N. B., Ayoub, I. M., El-Shazly, M., Korinek, M., Wu, T.-Y., Cheng, Y.-B. et al. (2016). Shedding the light on Iridaceae: Ethnobotany, phytochemistry and biological activity. *Industrial Crops and Products*, 92, 308–335. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.07.040>
- Khatib, S., Faraloni, C., Bouissane, L. (2022). Exploring the Use of Iris Species: Antioxidant Properties, Phytochemistry, Medicinal and Industrial Applications. *Antioxidants*, 11 (3), 526. <https://doi.org/10.3390/antiox11030526>
- Syahputra, R. A., Harahap, U., Dalimunthe, A., Nasution, M. P., Satria, D. (2022). The Role of Flavonoids as a Cardioprotective Strategy against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Review. *Molecules*, 27 (4), 1320. <https://doi.org/10.3390/molecules27041320>
- Mykhailenko, O., Korinek, M., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Myhal, A., Petrikaitė, V. et al. (2020). Qualitative and Quantitative Analysis of Ukrainian Iris Species: A Fresh Look on Their Antioxidant Content and Biological Activities. *Molecules*, 25 (19), 4588–4612. <https://doi.org/10.3390/molecules25194588>
- Trofimova, T. S., Chekman, I. S., Horchakova, N. O., Avramenko, M. O. (2004). Kardiotoksychnist doksorubitsynu ta shliakhy yii korektsii tiotriazolinom. *Zaporizkyi medychnyi zhurnal*, 5, 135–155.
- Nakahara, T., Tanimoto, T., Petrov, A. D., Ishikawa, K., Strauss, H. W., Narula, J. (2018). Rat Model of Cardiotoxic Drug-Induced Cardiomyopathy. *Experimental Models of Cardiovascular Diseases*, 221–232. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8597-5_17)
- Baklanova, Ya. V., Ushakova, H. O. (2013). Toksychni efekty ta biokhimichni kontrol naslidkiv antratsyklinovoi terapii. *Arkhiv klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*, 22 (1), 1–8.
- Stefanov, O. V. (Ed.) (2001). *Doklinichni doslidzhen-nia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsenna, 528.
- Derzhavna farmakopeia Ukrainy (2004). *Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv»*, 520.
- Krechun, A. V., Kierimova, H. F., Kovalov, V. M., Rybak, V. A., Mykhailenko, O. O. (2021). Pat. No. 124650 UA. Sposib oderzhannia kompleksu biologichno aktyvnykh rehovyn z anabolichnoiu ta protyzapalnoiu aktyvnistiu z korenevysshch irysa uhorskoho. MPK: A61K 36/88 (2006.01), A61K 125/00, A61P 3/00, A61P 21/06 (2006.01), A61P 29/00. No. u201911756. declared: 09.12.2019; published: 21.10.2021., *Bul. No. 42*.
- Trofimova, T. S. (2008). Eksperymentalni doslidzhen-nia efektyvnosti tiotryozolinu za umov doksorubitsynovoi kardiomiopatii. [PhD theses].
- Skybchyk, V. A., Skybchyk, Ya. V. (2021). *Klinichna elektrokardiohrafia*. Lviv: Vydavets Marchenko T. V., 568.

19. Gubskiy, Yu. I. (2020). Biological chemistry. Vinnitsa: Nova Knyha, 488.
20. Lunova, H. H., Lipkan, H. M., Viunytka, L. V. et al.; Lunova, H. H. (Ed.) (2022). Klinichna biokhimiia. Vol. 3. Lviv: PP «Mahnoliia 2006», 296.
21. Chen, Z., Chen, L., Dai, H., Chen, J., Fang, L. (2008). Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. Journal of Zhejiang University SCIENCE B, 9 (8), 616–622. <https://doi.org/10.1631/jzus.b0720016>
22. Stalnaia, I. D., Garishvili, G. T.; Orekhovich, V. A. (Ed.) (1977). Metod opredeleniia malonovogo dialdevida s pomoshchiu tiobarbiturovoi kisloty. Sovremennye metody biokhimi. Moscow: Meditsina, 43–44.
23. Beutler, E., Duron, O., Kelly, B. M. (1963). Improved method for the determination of blood glutathion. Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 63 (5), 882–888.
24. Koroliuk, M. A. Ivanova, L. I., Maiorova, I. G., Tokarev, V. E. (1988). Metod opredeleniia aktivnosti katalazy. Laboratornoe delo, 1, 16–19.
25. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2000). Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel. Kyiv: Morion, 320.
26. Osnovnye metody statisticheskoi obrabotki rezultatov farmakologicheskikh eksperimentov (2000). Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv. Moscow: Remedium, 349–354.
27. Korniievskiy, Yu. I., Kraidashenko, O. V., Krasko, M. P., Bohuslavskaya, N. Yu., Korniievska, V. H. (2017). Fitoterapiia v kardiologii. Zaporizhzhia: Vyd-vo ZDMU, 470.
28. Qu, D., Han, J., Ren, H., Yang, W., Zhang, X., Zheng, Q., Wang, D. (2015). Cardioprotective Effects of Astragaline against Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Isolated Rat Heart. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2016 (1). <https://doi.org/10.1155/2016/8194690>
29. Mykhailenko, O., Ivanauskas, L., Bezruk, I., Lesyk, R., Georgiyants, V. (2020). Comparative Investigation of Amino Acids Content in the Dry Extracts of Juno bucharica, Gladiolus Hybrid Zefir, Iris Hungarica, Iris Variegata and Crocus Sativus Raw Materials of Ukrainian Flora. Scientia Pharmaceutica, 88 (1), 8–21. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010008>
30. Gueta, I., Perach Ovadia, Y., Markovits, N., Schacham, Y. N., Epsztein, A., Loebstein, R. (2020). Is Pyroglutamic Acid a Prognostic Factor Among Patients with Suspected Infection? A Prospective Cohort Study. Scientific Reports, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66941-7>
31. Archakova, L. I., Novakovskaia, S. A. (2017). Kletochnye mekhanizmy antratsiklinovoi kardiomiopatii pri deistvii antibiotika doksorubitcina. Vestci Natcyianalnoi akademii navuk Belarusi. Seryia medycynskikh navuk, 1, 83–89.
32. Octavia, Y., Tocchetti, C. G., Gabrielson, K. L., Janssens, S., Crijns, H. J., Moens, A. L. (2012). Doxorubicin-induced cardiomyopathy: From molecular mechanisms to therapeutic strategies. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 52 (6), 1213–1225. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2012.03.006>
33. Rahimi\_Balaei, M., Momeny, M., Babaeikelishomi, R., Ejtemaei Mehr, S., Tavangar, S. M., Dehpour, A. R. (2010). The modulatory effect of lithium on doxorubicin-induced cardiotoxicity in rat. European Journal of Pharmacology, 641 (2-3), 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.05.046>
34. Mykhailenko, O., Hsieh, C.-F., El-Shazly, M., Nishishin, A., Kovalyov, V., Shynkarenko, P. et al. (2023). Anti-viral and Anti-inflammatory Isoflavonoids from Ukrainian Iris aphylla Rhizomes: Structure-Activity Relationship Coupled with ChemGPS-NP Analysis. Planta Medica, 89 (11), 1063–1073. <https://doi.org/10.1055/a-2063-5265>
35. Mykhailenko, O., Kovalyov, V., Kovalyov, S., Krechun, A. (2017). Isoflavonoids from the rhizomes of Iris hungarica and antibacterial activity of the dry rhizomes extract. Ars Pharmaceutica (Internet), 58 (1), 39–45. <https://doi.org/10.30827/ars.v58i1.5919>
36. Kerimova, G. F., Rybak, V. A., Krechun, A. V., Kovalyov, V. M. (2020). Study of anabolic activity of dry extracts of leaves and rootstalks of iris hungarica in intact animals. Fitoterapia, 2 (2), 50–55. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-2-50>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310837

**EXTRACTS OF THE CANADIAN GOLDENROD (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.) – PROMISING AGENTS WITH ANTIMICROBIAL, ANTI-INFLAMMATORY AND HEPATOPROTECTIVE ACTIVITY**

p. 78–87

**Yurii Hrytsyk**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Management, Drugs Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3006-290X>

**Oleh Koshovyi**, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002; Visiting professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

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

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

**Roman Hrytsyk**, PhD, Assistant. Department of Oncology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3592-2606>

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

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

*S. canadensis* L. and *S. virgaurea* L. are the most common species of *Solidago* L. in Europe and with a long tradition of use in medicine for various therapeutic purposes: diseases of the urinary tract, gastrointestinal tract, diabetes, allergies and antiseptic purposes. Therefore, the research of species



of the *Solidago* genus, which have a rich content of natural BACs, and the development of new effective medicinal products of plant origin are relevant.

**The aim.** The method of work is the phytochemical and pharmacological study of extracts of the Canadian goldenrod herb, obtained by ethanol solutions of various concentrations, for the innovative perspective of creating new medicines based on them with antimicrobial, anti-inflammatory and hepatoprotective activity.

**Materials and methods.** The objects of the study were extracts of herb from Canadian goldenrod, obtained using purified water, 40 %, 70 % and 90 % ethanol. Phytochemical study of the extracts was performed by TLC and spectrophotometry. Study of acute toxicity, antimicrobial, anti-inflammatory and hepatoprotective activity of extracts was carried out according to standard methods.

**Research results.** A study of the phytochemical composition and pharmacological activity of extracts of herb from Canadian goldenrod obtained with different solvents. It was established that extracts of herb from Canadian goldenrod show anti-inflammatory activity. The most pronounced antiexudative activity is shown by the extract of the Canadian goldenrod herb (extractant – 40 % ethanol), reducing the degree of swelling by 24.77 %. Herb extracts from Canadian goldenrod in acute toxic liver damage show moderate hepatoprotective activity, which is somewhat inferior to the comparative drug “Silibor”. A more intense and effective effect on the hepatobiliary system was shown by the extract of the Canadian goldenrod herb (extractant – 40 % ethanol).

**Conclusions.** The perspective of creation based on herb of Canadian goldenrod new drugs with hepatoprotective activity. The most promising substance turned out to be an extract of herb from Canadian goldenrod obtained with a 40 % ethanol solution

**Keywords:** Canadian goldenrod (*Solidago* L.), extract, phenolic compounds, antimicrobial activity, anti-inflammatory activity, hepatoprotective activity

## References

1. Consortium WFO (2020). World Flora Online. Available at: <http://www.worldfloraonline.org>
2. Beck, J. B., Semple, J. C., Brull, J. M., Lance, S. L., Phillips, M. M., Hoot, S. B., Meyer, G. A. (2014). Genus-wide microsatellite primers for the goldenrods (*Solidago*; Asteraceae). *Applications in Plant Sciences*, 2 (4). <https://doi.org/10.3732/apps.1300093>
3. Fursenco, C., Calalb, T., Uncu, L., Dinu, M., Ancuceanu, R. (2020). *Solidago virgaurea* L.: A Review of Its Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, and Pharmacological Activities. *Biomolecules*, 10 (12), 1619. <https://doi.org/10.3390/biom10121619>
4. Shulga, I. V., Levchenko, V. B. (2017). Ekolohichne otsiniuvannia arealu zolotushnyka kanadskoho v umovakh Zhytomyrskoho raionu. *Balanced nature management*, 72–80.
5. Grodzinsky, A. M. (1990). *Likarski roslyny: Entsyklopedychnyi dovidnyk. «Ukrainska Entsyklopediia» im. M. P. Bazhana.*
6. Shen, X., Zou, Z.-R. (2016). Review on research progress of chemical constituents and bioactivities of *Solidago*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 41, 4303–4313. <https://doi.org/10.4268/cjcm20162303>
7. Fedotova, V. V., Chelombitko, V. A. (2012). Vidy roda zolotarnik (*Solidago*): znachenie dlia meditsinskoj praktiki, perspektivy izucheniia. *Nauchnye vedomosti BelGU. Ser. Meditsina. Farmatciia*, 16 (135), 136–145.
8. Woźniak, D., Ślusarczyk, S., Domaradzki, K., Dryś, A., Matkowski, A. (2018). Comparison of Polyphenol Profile and Antimutagenic and Antioxidant Activities in Two Species Used as Source of Solidaginis herba – Goldenrod. *Chemistry & Biodiversity*, 15 (4). Portico. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201800023>
9. Assessment Report on *Solidago virgaurea* L. Herba (2008). London: European Medicines Agency.
10. Kovalenko, V. N. (2020). *Compendium 2020. Medicines*. Kyiv: MORION.
11. Dobrochaeva, D. N., Kotov, M. I., Prokudin, Y. N., Barbarich, A. I. (1999). *Opredelitel vysshikh rastenii Ukrainy*. Kyiv: Naukova Dumka.
12. State Pharmacopoeia of Ukraine (2015). Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Drugs Quality.
13. Chueshov, V. I., Gladukh, E. V. et al. (2014). *Tekhnologiiia lekarstv promyshlennogo proizvodstva*. Vinnitsa: Nova knyha.
14. European Pharmacopoeia (2022). Strasbourg: Council of Europe.
15. Marzullo, L., Ochkur, O., Orlandini, S., Renai, L., Gotti, R., Koshoyi, 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>
16. 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>
17. Kovaleva, A. M., Abdulkafarova, E. R. (2011). Phenolic compounds from *Potentilla anserina*. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 446–447. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9957-6>
18. Krivoruchko, E. V., Samoilova, V. A., Demeshko, O. V. (2021). Carboxylic Acids and Essential Oil from Leaves of *Amelanchier ovalis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 57 (3), 578–579. <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03422-x>
19. State Pharmacopoeia of the USSR (1989). *Meditsina*.
20. Huzio, N., Grytsyk, A., Raal, A., Grytsyk, L., Koshoyi, 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>
21. Yurchenko, N. S., Il'ina, T. V., Kovaleva, A. M. (2013). Amino-Acid Composition of *Asperula odorata* Herb. *Chemistry of Natural Compounds*, 49 (2), 401–402. <https://doi.org/10.1007/s10600-013-0622-0>
22. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>

23. Regulating the Application of Principles of Good Laboratory Practice and the Verification of Their Applications for Tests on Chemical Substances (1986).
24. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1999). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A21999A0824%2801%29>
25. Stefanov, A. V. (2002). Doklinicheskie issledovaniia lekarstvennykh sredstv. Kyiv: Avitcenna, 568.
26. Kutsyk, R. V. (2004). Skryninhove doslidzhennia protymikrobnoi aktyvnosti likarskykh roslyn Prykarpattia vidnosno poliantybiotykorezystentnykh klinichnykh shtamiv stafilokokiv. Povidomlennia 1. Halytskyi likarskyi visnyk, 11 (4), 44–48.
27. Hrytsyk, R. A., Kutsyk, R. V., Yurchyshyn, O. I., Struk, O. A., Kireev, I. V., Grytsky, A. R. (2021). The investigation of antimicrobial and antifungal activity of some Artemisia L. species. Pharmacia, 68 (1), 93–100. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e47521>
28. Korobeynikova, E. N. (1989). Modifikatsiia opredeleniia produktov perekisnogo okisleniia lipidov v reakcii s tiobarbiturovoi kislotoi. Laboratory work, 7, 8–10.
29. Paliychuk, V. I., Rozhko, M. M., Erstenyuk, G. M. (2015). Biochemical blood parameters in patients treated with large plate prostheses made of Biocril-C and Ftorax plastic. Modern dentistry, 102–106.
30. Lapach, S. N., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2000). Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniakh s ispolzovaniem Excel. Kyiv: MORION.
31. Cherkashyna, A. V., Kovalev, S. V. (2009). Aminoacid and mineral composition of Cicer arietinum L. herb. Pharmacom, 2, 50–53
32. WHO Global Centre for Traditional Medicine (2023). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/initiatives/who-global-centre-for-traditional-medicine>
33. Hadi, A., Hossein, N., Shirin, P., Najmeh, N., Abolfazl, M. (2014). Anti-inflammatory and analgesic activities of Artemisia absinthium and chemical composition of its essential oil. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 24 (2), 237–244.
34. Fan, X., Du, K., Li, N., Zheng, Z., Qin, Y., Liu, J. et al. (2018). Evaluation of Anti-Nociceptive and Anti-Inflammatory Effect of Luteolin in Mice. Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology, 37 (4), 351–364. <https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxiconcol.2018027666>
35. Mohammed, H. A., Eldeeb, H. M., Khan, R. A., Al-Omar, M. S., Mohammed, S. A. A., Sajid, M. S. M. et al. (2021). Sage, Salvia officinalis L., Constituents, Hepatoprotective Activity, and Cytotoxicity Evaluations of the Essential Oils Obtained from Fresh and Differently Timed Dried Herbs: A Comparative Analysis. Molecules, 26 (19), 5757. <https://doi.org/10.3390/molecules26195757>

## АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310564

## ПОВНИЙ ЗЕЛЕНИЙ АНАЛІЗ РОЗУВАСТАТИНУ З ВИКОРИСТАННЯМ СУЛЬФОФТАЛЕЇНОВИХ БАРВНИКІВ: ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ АНАЛІЗУ ТАБЛЕТОК (с. 4–13)

Л. М. Галка, Т. В. Кучер, Л. С. Криський, Marjan Piponski, М. М. Горин, О. Б. Поляк, Н. О. Зарівна, Л. С. Логойда

**Мета роботи** полягала в розробці «зеленої» спектрофотометричної методики без екстракції для аналізу розувастатину в таблетках. У цій роботі описано три нові спектрофотометричні методики (А, В і С), які можна використовувати для рутинного контролю якості розувастатину в лабораторіях.

**Матеріали та методи.** Аналітичне обладнання: двопроменевий УФ-видимий спектрофотометр Shimadzu UV 1800 (Японія) з програмним забезпеченням UV-Probe 2.62, ваги аналітичні прецизійні RAD WAG AS 200/C (Польща). Розувастатин кальцію (чистота  $\geq 98\%$  (ВЕРХ)), придбаний у Sigma-Aldrich Chemicals Co. (Сент-Луїс, Міссурі, США). Таблетки «Розувастатин» по 10 мг були придбані в місцевій аптеці. Усі використані в цьому дослідженні розчинники, зокрема метанол, етанол, хлороформ, ацетонітрил і етилацетат, виробництва Honeywell з чистотою 99,9%. БКЗ, БКП і БТС були придбані у Sigma-Aldrich Chemicals Co. (США, Сент-Луїс). Усі хімічні речовини, використані в експерименті, були аналітично чистими.

**Результати та обговорення.** Розроблено нові прості «зелені» та безекстракційні спектрофотометричні методики для аналізу розувастатину в таблетках, що передбачають утворення комплексів іонних пар із сульфогфталейновими барвниками (БКЗ (метод А), БКП (метод В), БТС (метод С)). Оптичну густину забарвлених продуктів реакції реєстрували за довжини хвилі 405 нм (метод А) та 400 нм (методи В, С). Концентрації були лінійно пропорційні значенням абсорбції в діапазоні 2,51–20,08 мкг/мл (метод А), 2,50–24,90 мкг/мл (метод В) і 2,51–12,56 мкг/мл (метод С). Розраховані параметри МВ та МКВ становили 0,67 мкг/мл і 2,23 мкг/мл (метод А), 0,39 мкг/мл і 1,32 мкг/мл (метод В), 0,30 мкг/мл і 1,01 мкг/мл (метод С). Стехіометричне співвідношення реакційноздатних компонентів розувастатину – БКЗ, БКП, БТС відповідає 1:1. Значення %RSD міжлабораторної та внутрішньолабораторної прецизійності були менше ніж  $< 1,5\%$ , що продемонструвало чудову відтворюваність, а дані RE % становили  $\leq 3\%$ . Вплив запропонованих спектрофотометричних методик на навколишнє середовище та їх відповідність принципам «зеленої» хімії були підтверджені результатами метричних інструментів AGREE, GAPI, AES. Результати цих трьох «зелених» методів показали, що запропоновані спектрофотометричні процедури мали низький вплив на навколишнє середовище порівняно з відомими.

**Висновки.** Розроблені швидкі, прості та економічно ефективні методики А, Б, С можуть використовуватися для рутинного аналізу таблеток розувастатину

**Ключові слова:** розувастатин, спектрофотометрія, сульфогфталейнові барвники, бромкрезоловий зелений, бромкрезоловий пурпуровий, бромтимоловий синій, таблетки, валідація

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310656

## ОСНОВА КСИЛОМЕТАЗОЛІНУ, ПРИДАТНА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ У ЛІПОФІЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ: РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ ТА АНАЛІТИЧНИХ МЕТОДІВ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ (с. 14–22)

Т. М. Соломінчук, В. В. Рудюк, Н. М. Смілова, А. С. Дейнека, Т. М. Нестерук, В. А. Георгіяни

**Мета:** розробка технології одержання основи ксилометазоліну, придатної для розробки формуляції в комбінації з ефірними оліями. Розробка та валідація методик контролю супровідних домішок та кількісного визначення одержаної основи ксилометазоліну. Дослідження стабільності отриманої основи ксилометазоліну за довгострокових та прискорених умов.

**Матеріали та методи:** Експериментальні зразки основи ксилометазоліну були отримані з комерційно доступного ксилометазоліну гідрохлориду та водного розчину гідроксиду натрію. Контроль якості одержаної субстанції проводили відповідно до вимог внутрішньої специфікації. Аналіз вихідної сировини ксилометазоліну гідрохлориду проводили відповідно до монографії Європейської Фармакопеї на Ксилометазоліну гідрохлорид (Ph. Eur. 10.1, 1162 (01/2008)).

**Результати:** було розроблено технологію одержання ксилометазоліну основи з ксилометазоліну гідрохлориду дією 2% розчину сильної основи, а саме гідроксиду натрію. Розроблені та валідовані методики контролю якості одержаної основи ксилометазоліну за показниками супровідні домішки та кількісне визначення. Стабільність субстанції вивчено протягом 1 року; результати контролю за прискорених умов дослідження, відповідають вимогам специфікації, що дозволяє встановити термін придатності 2 роки.

**Висновки:** розроблена технологія отримання ксилометазоліну основи та методики контролю якості на основі монографії Європейської Фармакопеї на Ксилометазоліну гідрохлорид. Розроблена технологія забезпечує належну якість субстанції відповідно до вимог внутрішньої специфікації. Аналітичні методики «супровідні домішки» та «кількісне визначення» відповіда-



ють встановленим критеріям під час валідації. Отримані результати в подальшому використані для розробки препарату на основі ксилометазоліну та олії евкаліпту — Евказолін, краплі назальні

**Ключові слова:** ксилометазолін, технологія, ефірні олії, стабільність, рідинна хроматографія, ліпофільність, хлориди, валідація, синтез

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310731

### СИНТЕЗ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ НООТРОПНОЇ АКТИВНОСТІ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 4-(АМІНОМЕТИЛ)-1-БЕНЗИЛПІРОЛІДИН-2-ОНУ, СТРУКТУРНО СПОРІДНЕНИХ З НЕБРАЦЕТАМОМ (с. 23–34)

Л. О. Перехода, М. М. Сулейман, І. М. Подольський, А. П. Семенець, Н. П. Кобзар, В. Д. Яременко, О. О. Віслоус, В. А. Георгіянець, С. М. Коваленко

**Мета.** Пошук нових біологічно активних речовин з покращеними ноотропними параметрами серед аналогів 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону (Небрацетаму).

**Матеріали та методи.** Необхідні реагенти очищали за допомогою стандартних методик. Елементний аналіз проводили на автоматичному аналізаторі М-180 фірми “HewlettPackard”. Спектри ЯМР <sup>1</sup>H записували на спектрометрі Varian Gemini 400 МГц у ДМСО-*d*<sub>6</sub> як розчиннику. РХ/МС-спектри записували за допомогою рідинного хроматографа PE SCIEX API 150EX. Для молекулярного докінгу використовувався програмний пакет Autodock 4.2. Як біологічні мішені використовували активні центри пептидів (PDB ID: 5CXV, 6PV7).

**Результати і обговорення.** Для синтезу цільових аналогів 4-(амінометил)-1-*R*-бензилпіролідін-2-ону використано базовий та альтернативний методи (1 та 2) отримання. В результаті синтетичних досліджень запропоновано оптимізований метод з альтернативним шляхом, перевагами якого є скорочення тривалості та кількості стадій синтезу та уникнення використання азиду натрію, високотоксичної та небезпечної речовини. Молекулярний докінг синтезованих сполук на добре задокументованих сайтах рецепторів ацетилхоліну вказує на те, що всі протестовані молекули сприятимуть прояву ноотропної активності різним ступенем через механізми холінергічної нейротрансмісії. Про це свідчать розраховані значення докінгу по відношенню до мускаринової мішені. За результатами докінгу встановлено, що залежно від енантіомерної конфігурації молекули утворювали стійкі комплекси з мішенню та мали характерні режими зв'язування як в ортостеричному місці, так і в позаклітинному вестибюлі (місце позитивної алостеричної модуляції mAChR). Це вказує на перспективність модифікації «небрацетамового каркасу» за фенільним фрагментом галогенними замісниками.

**Висновки.** Розроблено ефективний метод синтезу аналогів 4-(амінометил)-1-*R*-бензилпіролідін-2-онів. Молекулярний докінг виявив потенційні механізми ноотропної дії синтезованих похідних як потенційних агоністів і позитивних алостеричних модуляторів мускаринового рецептора

**Ключові слова:** синтез, 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-он, молекулярний докінг, ацетилхолінові рецептори, ноотропна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310759

### УЛЬТРА ЕФЕКТИВНА РІДИННА ХРОМАТОГРАФІЯ – МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНІ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ РАМІПРИЛУ ТА ГІДРОХЛОРОТІАЗИДУ ДЛЯ КОНТРОЛЮ ОЧИСТКИ ОБЛАДНАННЯ (с. 35–43)

К. В. Типлинська, Ю. А. Кондратова, М. М. Горин, Л. С. Логойда

Контроль повноти очищення обладнання є важливим для запобігання перехресної контамінації лікарських засобів. Тому необхідно розробити швидкі й чутливі методики дослідження залишкових кількостей активних інгредієнтів на поверхнях технологічного обладнання.

**Мета роботи** – розробити і валідувати аналітичні методики визначення раміприлу та гідрохлортіазиду у промивних водах методом ультра-ефективної рідинної хроматографії з МС-детектуванням.

**Матеріали та методи.** При проведенні дослідження використовували стандартні зразки раміприлу (USP RS) та гідрохлортіазиду (USP RS), а також реактиви класу А. Зразки аналізували на рідинному хроматографі з МС-детектором (Agilent 6420 та Waters Xevo TQD ACQUITY). Використовували колонку Kinetex C18 (2.1 мм×30 мм×1.7 мкм); рухома фаза – 0.1 % розчин мурашиної кислоти в деіонізованій воді – Ацетонітрил (співвідношення 73:27 для визначення раміприлу та 91.5:8.5 для визначення гідрохлортіазиду); швидкість рухомої фази 0.4 мл/хв для визначення раміприлу та 0.35 мл/хв для визначення гідрохлортіазиду; температура колонки 45 °C для визначення раміприлу та 40 °C для визначення гідрохлортіазиду, режим іонізації – електроспрей у позитивному режимі; параметри детектування – режим реєстрації дочірнього іону 417→234 *m/z* для визначення раміприлу та 298→281 *m/z* для визначення гідрохлортіазиду.

**Результати та обговорення.** Розроблено методики визначення раміприлу та гідрохлортіазиду у промивних водах методом ультра-ефективної рідинної хроматографії з МС-детектуванням. Розроблені методики має достатню лінійність, правильність і прецизійність. Чутливість методик підтверджено на рівні 0.0026–0.0255 мкг/мл. Методики можна застосовувати в діапазоні концентрацій 0.0026–0.0255 мкг/мл.

**Висновки.** Розроблено та валідовано аналітичні методики визначення раміприлу та гідрохлортіазиду у промивних водах  
**Ключові слова:** гідрохлортіазид, раміприл, контроль очистки обладнання, валідація, УЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310744

## ДОСЛІДЖЕННЯ ФЕНОЛЬНИХ СПОЛУК ЗИМОЛЮБКИ ТРАВИ ТА ЇХ ВПЛИВУ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ТА СЕЧІ НА МОДЕЛІ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ЦУРІВ (с. 44–52)

О. В. Коврегін, Д. В. Литкін, О. О. Михайленко, Liudas Ivanauskas, Т. К. Юдкевич, І. М. Владимірова, Л. А. Ходак, В. І. Старіков

Хвороби нирок та сечовивідних шляхів – часта проблема у людей різного віку. Нирки фільтрують кров, виводячи з організму водорозчинні відходи, підтримують водно-сольовий баланс, стабілізують кров'яний тиск та рівень рН. Інтоксикація, переохолодження, травми та інші причини призводять до проблем із нирками – запальним захворюванням, сечокам'яній хворобі тощо. Тому актуальним є розробка дієвих засобів рослинного походження, що впливали на етіопатогенетичні чинники захворювань.

**Мета.** Дослідження профілю фенольних сполук зимоліюбки зонтичної, вивчення антиоксидантних та нефропротекторних властивостей екстракту зимоліюбки на моделі хромат-індукованої ниркової недостатності (хронічної хвороби нирок) у цурів.

**Матеріали та методи.** Дослідження фенольних сполук проводили методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) за допомогою системи Waters e2695 Alliance HPLC у поєднанні з детектором 2998 PDA (Waters, Milford, MA, USA).

Дослідження *in vitro* антиоксидантної активності методом ВЕРХ для екстракту 50 % трави зимоліюбки. Використовували хроматограф Waters 2695 (фірма «Вотерс», США) оснащений Waters 996 діодно-матричним детектором.

Для визначення нефропротекторної дії досліджували 60 аутобредних статевозрілих цурів (самців), розділених на шість груп. На основі результатів біохімічних досліджень розраховували кліренс креатиніну та кліренс сечовини у піддослідних тварин.

**Результати.** Методом ВЕРХ у траві зимоліюбки зонтичної були ідентифіковані та кількісно визначені 8 фенольних сполук – апігенін, гіперозид, кверцитрин, рутин, кверцетин, галова кислота, гуаяверин та ізокверцетин. За результатами попередньої оцінки антиоксидантного вкладу окремих фенольних сполук у загальну ефективність екстракту трави зимоліюбки визначений суттєвий ефект похідних кавової кислоти та кверцетину.

Застосування екстракту зимоліюбки у експериментальних тварин відзначалося нормалізацією діурезу, зменшенням вмісту загального білка сечі в 1,8 разів. Ефект від застосування екстракту зимоліюбки очікувано виявляв дозозалежність.

**Висновки.** Методом ВЕРХ досліджений профіль фенольних сполук зимоліюбки зонтичної та визначений їх антиоксидантний ефект. В умовах розвитку ниркової недостатності у цурів досліджений екстракт зимоліюбки покращував фізичний стан тварин, зменшував їхню смертність, покращував видільну функцію нирок, нормалізував азотистий й білковий обмін, сприяв захисту структури ниркової тканини, а отже, мав позитивний вплив на перебіг нефропатії

**Ключові слова:** *Chimaphila umbellata* (L.), фенольні сполуки, антиоксидантна дія, хронічна хвороба нирок, нефропротекторний вплив

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310813

## МІКРОІНКАПСУЛЯЦІЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ТЕРАЗОЗИНУ ГІДРОХЛОРИДУ: ДИЗАЙН, РОЗРОБКА ТА ХАРАКТЕРИСТИКА (с. 53–59)

Asmaa Abdelaziz Mohamed, Hiba Ezzat Hamed, Mustafa AL-Mishlab

**Мета роботи.** Теразозин HCL, який є селективним антагоністом альфа-1, рекомендовано для лікування захворювань, пов'язаних із доброякісною гіперплазією передміхурової залози, включаючи гіпертензію та розлади сечовивідних шляхів. Метою даного дослідження було створення мікрочастинок, які мали б пролонговане вивільнення теразозину гідрохлориду (ТЗ). Однак ТЗ є лікарським засобом, який добре розчиняється і має високу здатність розчинятися у воді.

**Матеріали та методи.** Для оцінки ТЗ був створений валідований метод ВЕРХ. Мікрочастишки ТЗ були отримані за допомогою процесу диспергування розплаву з використанням цетилпальмітату (СР), міристинової кислоти (МА), моностеарат гліцерину 4055 (тип II) або Kolliphor® GMS II (GMS), поліетиленгліколь 400 (PEG 400) як пластифікатор і Твін 80 як стабілізатор. Різні склади мікрочастинок ТЗ оцінювали щодо розміру частинок, дзета-потенціалу та вивільнення, а також проводили морфологічне сканування.

**Результати.** Мікрочастишки ТЗ мають дзета-потенціал, який знаходиться в межах від –22,9 до –29,4 мВ. Крім того, розмір мікрочастинок ТЗ коливається від 2,11 до 5,60 мкм, а індекс полідисперсності (PDI) – від 0,24 до 0,41. Крім того, форму-

ла (F4), яка включала CP, GMS, PEG 400 і Твін 80 у пропорціях 0,8:0,2:1:0,5, мала найвищий дзета-потенціал (ZP) і розчиняла більше 85 % ТЗ через 8 годин. Тому для проведення морфологічного дослідження було обрано склад F4.

**Висновок.** Використання CP, GMS, PEG 400 і Твін 80 у співвідношенні 0,8:0,2:1:0,5 може призвести до генерації мікрочастинок ТЗ, які є найбільш прийнятними

**Ключові слова:** теразозин, уповільнене вивільнення, мікрочастинки, метод ВЕРХ, валідація, Kollitax, дзета-потенціал

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310826

## ВИСОКОЯКІСНИЙ АНАЛІЗ СУХОГО ЕКСТРАКТУ СИРОВИНИ АРТИШОКУ ІСПАНСЬКОГО (*CYNARA SCOLYMUS L.*), КУЛЬТИВУВАНОВОГО В УЗБЕКИСТАНІ (с. 60–66)

Tanzila Mirrakhimova, Guzaloy Ismoilova, Gulrano Akhmadova

**Мета.** Рослини артишоку все частіше культивуються в Узбекистані, де зростає інтерес до їх сировини для потенційного застосування у фармацевтичній промисловості. Це дослідження має на меті оцінити доцільність і переваги інтеграції компонентів, отриманих з артишоків, у фармацевтичні препарати, зосереджуючись на їхніх визнаних лікувальних властивостях і можливих економічних вигодах, які можуть виникнути в результаті таких інновацій.

**Матеріали та методи.** Для створення високоефективних препаратів на основі сировини артишоку (*Cynara scolymus L.*), культивованого в Узбекистані, проведено якісний і кількісний аналіз деяких біологічно активних речовин, що містяться в сировині, а також порівняльна оцінка їх накопичення в рослині, що росте в різних кліматичних умовах. Під час якісного аналізу сировини артишоку іспанського, культивованого в Узбекистані, виявлені важливі біологічно активні речовини, такі як фенольні сполуки, оксикоричні кислоти та флавоноїди, дубильні речовини, амінокислоти, аскорбінова кислота.

**Результати.** Кількісний аналіз, проведений на сировині артишоку, виявив помітно високу концентрацію кількох біологічно активних сполук. Зокрема, дослідження виявило значний рівень хлорогенової кислоти, яка відома своїми антиоксидантними властивостями; цинарозид, визнаний своїми потенційними перевагами для здоров'я; рибофлавін, незамінний вітамін; кофеїн, стимулятор; і каваова кислота, ще один потужний антиоксидант. Ці висновки підкреслюють харчову цінність і потенційне терапевтичне застосування артишоку.

**Висновки.** Артишок іспанський (*Cynara cardunculus*) відрізняється значним накопиченням необхідних біоелементів, зокрема натрію, калію, кальцію, магнію. Ці мінерали присутні у високій концентрації в сировині рослини, що свідчить про те, що воно має цінні лікувальні властивості. Терапевтичний потенціал цих біоелементів підвищує привабливість артишоку колючого як перспективного джерела для застосування в медицині

**Ключові слова:** артишок, цинарозид, біоелементи, гепатопротектори, екстракт артишоку, кофеїн, флавоноїд

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310779

## ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛЮ СУХИХ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ І КОРЕНЕВИЩ *IRIS HUNGARICA* ДЛЯ ВСТАНОВЛЕННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ АКТИВНОСТІ НА МОДЕЛІ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ЩУРІВ (с. 67–77)

В. А. Рибак, Г. Ф. Керімова, Д. В. Литкін, О. О. Михайленко

Пошук і створення нових кардіопротекторних препаратів, особливо рослинного походження, з пролонгованою дією та з мінімумом побічних ефектів, є актуальною задачею, щодо поліпшення прогнозу серцево-судинних захворювань, попередження ризику розвитку ускладнень, збільшення тривалості та якості життя пацієнтів. Ірис угорський (*Iris hungarica Walst et Kit.*), з родини Iridaceae, має давню історію свого медичного застосування у багатьох країнах світу, а також визнаний багатим джерелом БАР.

**Мета.** Вивчення кардіопротекторної дії сухих водних екстрактів листя і кореневищ ірису угорського на моделі доксирубіцинової кардіоміопатії у щурів.

**Матеріали та методи.** Екстракти отримували з листя та кореневищ ірису угорського, у якості екстрагенту використовували воду очищену. Дослідження хімічного складу рослинних екстрактів проводили методом ВЕРХ. Дослідження проведені на 40 білих безпородних щурах самках, яким внутрішньочеревинно вводили розчин доксирубіцину гідрохлориду в дозі 1 мг/кг, з розрахунку 0,5 мл на 100 г маси тіла тварини, за схемою 2 рази на тиждень протягом 6 тижнів. Кардіотоксичну дію та протекторні властивості калію оротату, сухих водних екстрактів листя і кореневищ ірису угорського оцінювали за виживаністю тварин, визначенням відносного коефіцієнту маси серця, функціональним станом міокарду (показники ЕКГ) та біохімічними показниками у сироватці крові та гомогенаті серця.

**Результати.** Хімічний аналіз сухих водних екстрактів показав наявність фенольних сполук у сухих водних екстрактах листя та кореневищ ірису угорського, при цьому вміст речовин у екстракті кореневищ ірису був значно вищим. Домінантними речовинами визначено: геністеїн-7-О-β-D-глюкозид (2,43 мг/г), іригенін (3,97 мг/г), хлорогенову кислоту (0,78 мг/г), астрагалін (0,79 мг/г) та мангіферин (0,63 мг/г). Фармакологічний аналіз показників функціонального стану провідної системи



серця свідчить, що 15-денне застосування в лікуванні тварин із доксерубіциновою кардіоміопатією сухого екстракту листя і кореневищ іриса угорського в дозі 150 мг/кг демонструють кардіопротекторну дію на початковому етапі. На моделі доксерубіцинової кардіоміопатії сухий екстракт листя і кореневищ іриса угорського у дозі 150 мг/кг виявили нормалізуючий вплив на біохімічні показники у сироватці крові і у гомогенаті серця і не поступалися дії препарату порівняння калію оротат у дозі 100 мг/кг. Найбільш виразний вплив на обмін речовин у кардіоміоцитах виявив сухий екстракт кореневищ іриса угорського. Кардіопротекторна активність сухого водного екстракту кореневищ іриса угорського визначається як кардіопротектор – типу анаболічні та антиоксидантні – ті, що прискорюють відновлення серцевого м'яза, захищають серцевий м'яз від дії вільних радикалів, перешкоджаючи передчасному старінню і зносу.

**Висновки.** На моделі доксерубіцинової кардіоміопатії у щурів, показники функціонального стану провідної системи серця тварин після застосування в лікуванні тварин сухих водних екстрактів листя і кореневищ іриса угорського в дозі 150 мг/кг демонструють кардіопротекторну дію на початковому етапі, нормалізуючий вплив на біохімічні показники у сироватці крові і у гомогенаті серця та не поступаються препарату порівняння калію оротату в дозі 100 мг/кг. Дана активність обумовлена вірогідно присутністю ізофлавоноїдів, флавоноїдів та гіроксикоричних кислот, зокрема геністин-7-О-β-D-глюкозиду, іригеніну, астрагаліну, нігрицину, мангфієрину, які були визначені як домінуючі за результатами ВЕРХ аналізу.

Встановлено найбільш виразний вплив сухого екстракту кореневищ іриса угорського на функціональний стан міокарда і біохімічні показники у сироватці крові і у гомогенаті серця.

Сухий водний екстракт кореневищ іриса угорського є перспективним рослинним засобом, щодо створення нового лікарського препарату з кардіопротекторними властивостями

**Ключові слова:** доксерубіцинова кардіоміопатія, кардіопротекторна активність, калію оротат, сухий екстракт листя іриса угорського, сухий екстракт кореневищ іриса угорського, фенольні сполуки, ВЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.310837

## ЕКСТРАКТИ ЗОЛОТУШНИКА КАНАДСЬКОГО (*SOLIDAGO CANADENSIS* L.) – ПЕРСПЕКТИВНІ АГЕНТИ З АНТИМІКРОБНОЮ, ПРОТИЗАПАЛЬНОЮ ТА ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЮ АКТИВНІСТЮ (с. 78–87)

Ю. А. Грицик, О. М. Кошовий, Р. А. Грицик, Ain Raal

*S. canadensis* L. та *S. virgaurea* L. є найбільш поширеними видами роду Золотушник (*Solidago* L.) у Європі та з давньою традицією використання в медицині для різноманітних терапевтичних цілей: захворювання сечовидних шляхів, шлунково-кишкового тракту, цукровому діабеті, алергії і антисептичних цілях. Тому, актуальним є дослідження видів роду Золотушник, які мають багатий вміст природних БАП, та розробка нових ефективних лікарських засобів рослинного походження.

**Мета.** Метою роботи є фітохімічне та фармакологічне вивчення екстрактів трави золотушника канадського, отриманих розчинами етанолу різної концентрації, для встановлення перспективи створення на їх основі нових лікарських засобів з антимікробною, протизапальною та гепатопротекторною активністю.

**Матеріали та методи.** Об'єктами дослідження були екстракти трави з канадського, одержані з використанням води очищеної, 40 %, 70 % та 90 % етанол. Фітохімічне дослідження екстрактів проводили методом ТПХ та спектрофотометрії. Вивчення гострої токсичності, антимікробної, протизапальної та гепатопротекторної активності екстрактів проводили за стандартними методиками.

**Результати досліджень.** Проведено дослідження фітохімічного складу та фармакологічної активності екстрактів трави з канадського, отриманого різними розчинниками. Встановлено, що екстракти трави з канадського проявляють протизапальну активність. Найбільш виражену антиексудативну активність проявляє екстракт трави золотушника канадського (екстрагент – 40 % етанол), зменшуючи ступінь набряку на 24,77 %. Екстракти трави з канадського при гострому токсичному ураженні печінки проявляють помірну гепатопротекторну активність, яка децю поступається препарату порівняння «Силібор». Більш інтенсивніший та ефективніший вплив на гепатобіліарну систему виявляв екстракт трави золотушника канадського (екстрагент – 40 % етанол).

**Висновки.** Показана перспектива створення на основі трави з канадського нових лікарських засобів з гепатопротекторною активністю. Найбільш перспективною субстанцією виявився екстракт трави з канадського отриманий 40 % розчином етанолу

**Ключові слова:** Золотушник (*Solidago* L.), екстракт, фенольні сполуки, антимікробна активність, протизапальна активність, гепатопротекторна активність