

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318160

[1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLINE HYBRIDS WITH AZOLE AND AZINE HETEROCYCLES: DESIGN, SYNTHESIS, ANTIBACTERIAL AND ANTIRADICAL ACTIVITY

p. 4–14

Oleksandr Grytsak, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9267-3670>

Kostiantyn Schabelnyk, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2008-8380>

Anna Kinichenko, PhD, Department of Pharmacology, Pharmacognosy and Botany, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Pryimachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9499-9465>

Olena Komarovska-Porokhnyvets, PhD, Associate Professor, Institute of Chemistry and Chemical Technologies, Lviv Polytechnic National University, Stepana Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2439-481X>

Vira Lubenets, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Institute of Chemistry and Chemical Technologies, Lviv Polytechnic National University, Stepana Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6189-0084>

Oleksii Voskoboinik, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Composite Materials, Chemistry and Technologies, National University “Zaporizhzhia Polytechnic”, Universytetska str., 64, Zaporizhzhia, Ukraine, 69063

E-mail: a.yu.voskoboinik@gmailORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5790-3564>

Serhii Kovalenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Research Institute of Chemistry and Geology, Oles Honchar Dnipro National University, Nauky ave., 72, Dnipro, Ukraine, 49045

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8017-9108>

The aim: Present paper devoted to the purposeful search of a promising biologically active compounds among heterocyclic hybrids combining in their structure [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline system and a “pharmacophoric” azole or azine fragment, joined through an alkylthio linker group.

Material and methods: Methods of synthetic organic chemistry were used to prepare target compounds. The purity and structure of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, HPLC-MS, and ¹H NMR spectrometry. Radical-scavenging activity was estimated using DPPH-assay, antimicrobial activity was studied by serial dilution method.

Results: A combinatorial library of 30 novel heterocyclic hybrids was designed and synthesized. The target compounds were obtained via the interaction of 6-chloroalkyl-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones and corresponding heterocyclic thi-ones in the presence of a base. The synthesized compounds were studied for their radical scavenging and antimicrobial activity. Most of the obtained compounds revealed low antimicrobial activity against studied strains. However, the heterocyclic hybrid combining triazinoquinazoline, thiadiazole, and 4-fluorophenyl moieties (compound 2.14) inhibited the growth of *S. aureus*, *E. coli*, and *M. luteum*. Among the obtained compounds, five heterocyclic hybrids demonstrated significant DPPH radical scavenging activity (30.41–43.53 %). The “structure-activity” correlations were evaluated and discussed. It was estimated that “linker” alkylthio-group modification resulted in the most pronounced changes in the radical scavenging activity of obtained compounds.

Conclusions: Triazinoquinazoline-based heterocyclic hybrids are promising objects for further screening for antimicrobial activity and pharmacological effects associated with antiradical properties

Keywords: heterocyclic hybrids, synthesis, radical scavenging activity, antimicrobial and antifungal activity, SAR-analysis

References

1. Viegas-Junior, C., Danuello, A., Bolzani, V. S., Barreiro, E. J., Fraga, C. A. M. (2007). Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Current Medicinal Chemistry*, 14 (17), 1829–1852. <https://doi.org/10.2174/092986707781058805>
2. Decker, M. (Ed.) (2017). *Design of Hybrid Molecules for Drug Development*. Elsevier, 352.
3. Morais, T. S. (2024). Recent Advances in the Development of Hybrid Drugs. *Pharmaceutics*, 16 (7), 889. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16070889>
4. Ivasiv, V., Albertini, C., Gonçalves, A. E., Rossi, M., Bolognesi, M. L. (2019). Molecular Hybridization as a Tool for Designing Multitarget Drug Candidates for Complex Diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19 (19), 1694–1711. <https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735>
5. de Sena Murteira Pinheiro, P., Franco, L. S., Montagnoli, T. L., Fraga, C. A. M. (2024). Molecular hybridization: a powerful tool for multitarget drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 19 (4), 451–470. <https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2322990>
6. Alkhzem, A. H., Woodman, T. J., Blagbrough, I. S. (2022). Design and synthesis of hybrid compounds as novel drugs and medicines. *RSC Advances*, 12 (30), 19470–19484. <https://doi.org/10.1039/d2ra03281c>
7. Gontijo, V. S., Viegas, F. P. D., Ortiz, C. J. C., de Freitas Silva, M., Damasio, C. M., Rosa, M. C. et al. (2020). Molecular Hybridization as a Tool in the Design of Multi-target Directed Drug Candidates for Neurodegenerative Diseases. *Current Neuropharmacology*, 18 (5), 348–407. <https://doi.org/10.2174/1385272823666191021124443>
8. Bosquesi, P. L., Melo, T. R. F., Vizioli, E. O., Santos, J. L. dos, Chung, M. C. (2011). Anti-Inflammatory Drug Design Using a Molecular Hybridization Approach. *Pharmaceutics*, 4 (11), 1450–1474. <https://doi.org/10.3390/ph4111450>
9. Soltan, O. M., Shoman, M. E., Abdel-Aziz, S. A., Narumi, A., Konno, H., Abdel-Aziz, M. (2021). Molecular hy-

brids: A five-year survey on structures of multiple targeted hybrids of protein kinase inhibitors for cancer therapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 225, 113768. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113768>

10. Terreni, M., Taccani, M., Pregnolato, M. (2021). New Antibiotics for Multidrug-Resistant Bacterial Strains: Latest Research Developments and Future Perspectives. *Molecules*, 26 (9), 2671. <https://doi.org/10.3390/molecules26092671>

11. Millanao, A. R., Mora, A. Y., Villagra, N. A., Bucaray, S. A., Hidalgo, A. A. (2021). Biological Effects of Quinolones: A Family of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents. *Molecules*, 26 (23), 7153. <https://doi.org/10.3390/molecules26237153>

12. Piplani, P., Kumar, A., Kulshreshtha, A., Vohra, T., Piplani, V. (2024). Recent Development of DNA Gyrase Inhibitors: An Update. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 24 (10), 1001–1030. <https://doi.org/10.2174/0113895575264264230921080718>

13. Watkins, R. R., Thapaliya, D., Lemonovich, T. L., Bonomo, R. A. (2023). Gepotidacin: a novel, oral, ‘first-in-class’ triazaacenaphthylene antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections and urogenital gonorrhoea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78 (5), 1137–1142. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac060>

14. Teixeira, M. M., Carvalho, D. T., Sousa, E., Pinto, E. (2022). New Antifungal Agents with Azole Moieties. *Pharmaceuticals*, 15 (11), 1427. <https://doi.org/10.3390/ph15111427>

15. Amariuca-Mantu, D., Mangalagiu, V., Bejan, I., Aricu, A., Mangalagiu, I. I. (2022). Hybrid Azine Derivatives: A Useful Approach for Antimicrobial Therapy. *Pharmaceutics*, 14 (10), 2026. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14102026>

16. Mangalagiu, V., Danac, R., Diaconu, D., Zbancioc, G., Mangalagiu, I. I. (2024). Hybrids Diazine: Recent Advancements in Modern Antimicrobial Therapy. *Current Medicinal Chemistry*, 31 (19), 2687–2705. <https://doi.org/10.2174/0929867330666230418104409>

17. Balaes, T., Marandis, C. G., Mangalagiu, V., Glod, M., Mangalagiu, I. I. (2024). New insides into chimeric and hybrid azines derivatives with antifungal activity. *Future Medicinal Chemistry*, 16 (11), 1163–1180. <https://doi.org/10.1080/17568919.2024.2351288>

18. Rana, N., Grover, P., Singh, H. (2024). Recent Developments and Future Perspectives of Purine Derivatives as a Promising Scaffold in Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 24 (6), 541–579. <https://doi.org/10.2174/0115680266290152240110074034>

19. Berest, G. G., Nosulenko, I. S., Voskoboynik, O. Yu., Kovalenko, S. I.; Tabachnikov, S. (Ed.) (2021). Anti-tumor potential of substituted 6-oxo(thioxo)-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. *Scientific research of the XXI century (Part 1)*. Los Angeles: GS publishing service, 295–311. <https://doi.org/10.51587/9781-7364-13302-2021-001-295-311>

20. Berest, G. G., Voskoboynik, O. Yu., Kovalenko, S. I., Sinyak, R. S., Ornelchenko, I. V., Shishkin, O. V. et al. (2010). The efficient synthesis of 3-R-6-thio-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and their derivatives, antimicrobial and antifungal activity. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 8 (3 (31)), 42–51.

21. Berest, G. G., Voskoboynik, O. Yu., Kovalenko, S. I., Nosulenko, I. S., Antypenko, L. M., Antypenko, O. M. et al. (2012). Synthesis of new 6-[[w-(dialkylamino(heterocyclyl)alkyl)]thio]-3-R-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-c]quinazoline-2-ones and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities.

Scientia Pharmaceutica, 80 (1), 37–65. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1111-15>

22. Nosulenko, I. S., Voskoboynik, O. Yu., Berest, G. G., Safronyuk, S. L., Kovalenko, S. I., Katsev, A. V. et al. (2014). Synthesis and antiviral activity of [(9-R1-10-R2-3-R2-oxo-2H-[1,2,4]-triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thio]acetamides derivatives with the fragments of carcass amines. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 12 (1 (45)), 17–27. <https://doi.org/10.24959/ophecj.14.783>

23. Kovalenko, S. I., Nosulenko, I. S., Voskoboynik, A. Yu., Berest, G. G., Antypenko, L. N., Antypenko, A. N., Katsev, A. M. (2012). N-R-2-[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-6-yl)thio]acetamides with thiazole and thiadiazole fragments in a molecules. Synthesis, physico-chemical properties, cytotoxicity research by bioluminescence inhibition, anticancer activity. *Scientia Pharmaceutica*, 80, 837–865. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1208-07>

24. Nosulenko, I., Berest, G., Skoryna, D., Voskoboynik, O., Kovalenko, S. (2022). Synthesis and antimicrobial activity of [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline – pyrazoline hybrids. *Journal of Research in Pharmacy*, 26 (1), 1045–1051. <https://doi.org/10.29228/jrp.100>

25. Sergeieva, T. Yu., Voskoboynik, O. Yu., Okovytyy, S. I., Kovalenko, S. I., Shishkina, S. V., Shishkin, O. V., Leszczynski, J. (2014). Hydrazinolysis of 3-R-[1,2,4]Triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Synthetic and Theoretical Aspects. *The Journal of Physical Chemistry A*, 118 (10), 1895–1905. <https://doi.org/10.1021/jp4052616>

26. Szabo, M., Idițoiu, C., Chambre, D., Lupea, A. (2007). Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay. *Chemical Papers*, 61 (3), 214–216. <https://doi.org/10.2478/s11696-007-0022-7>

27. Balouiri, M., Sadiki, M., Ibnsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6 (2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>

28. Hossain, T. J. (2024). Methods for screening and evaluation of antimicrobial activity: A review of protocols, advantages, and limitations. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 14 (2), 97–115. <https://doi.org/10.1556/1886.2024.00035>

29. Voskoboynik, O. Yu. (2015). Synthesis, physico-chemical properties and anticancer activity of 6-(heterocyclyl-N-ylmethyl)-3-R1-9-R2-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. *Pytannia khimii ta khimichnoi tekhnolohii*, 1 (99), 7–12.

30. Kotha, R. R., Tareq, F. S., Yildiz, E., Luthria, D. L. (2022). Oxidative Stress and Antioxidants – A Critical Review on In Vitro Antioxidant Assays. *Antioxidants*, 11 (12), 2388. <https://doi.org/10.3390/antiox11122388>

31. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39 (1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

32. Ulrich, K., Jakob, U. (2019). The role of thiols in antioxidant systems. *Free Radical Biology and Medicine*, 140, 14–27. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.035>

33. Abdulsamed, K., Gelen, V., Başer, Ö. F., Deveci, H. A., Karapehlivan, M. (2021). Thiols: Role in Oxidative Stress-Related Disorders. *Accenting Lipid Peroxidation*. *IntechOpen*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.96682>

34. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed (2017). World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Last accessed: 10.12.2023

35. Modh, R. P., De Clercq, E., Pannecouque, C., Chikhali, K. H. (2013). Design, synthesis, antimicrobial activity and anti-HIV activity evaluation of novel hybrid quinazoline–triazine derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29 (1), 100–108. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.755622>

36. Asadi, P., Khodarahmi, G., Jahanian-Najafabadi, A., Saghaie, L., Hassanzadeh, F. (2017). Biologically Active Heterocyclic Hybrids Based on Quinazolinone, Benzofuran and Imidazolium Moieties: Synthesis, Characterization, Cytotoxic and Antibacterial Evaluation. *Chemistry & Biodiversity*, 14 (4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.201600411>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313808

DESIGN OF NON-COVALENT DUAL-ACTING INHIBITORS FOR PROTEASES M^{PRO} AND PL^{PRO} OF CORONAVIRUS SARS-COV-2 THROUGH EVOLUTIONARY LIBRARY GENERATION, PHARMACOPHORE PROFILE MATCHING, AND MOLECULAR DOCKING CALCULATIONS

p. 15–26

Larysa Yevsieieva, Senior Lecturer, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8427-7036>

Pavlo Trostianko, PhD Student, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1333-9375>

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

E-mail: a.v.kyrychenko@karazin.ua

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

Volodymyr Ivanov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2297-9048>

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

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

Oleg Kalugin, PhD, Professor, School of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3273-9259>

The proteases of the SARS-CoV-2 coronavirus are crucial for the virus's life cycle, making them a prime target for developing antiviral drugs to combat COVID-19. Currently, there is a prior-

ity to develop new antiviral drugs that can target multiple viral proteins at once. In this study, we analyze the molecular mechanisms of how non-covalent inhibitors interact with the main protease (M^{PRO}) and papain-like (PL^{PRO}) protease of SARS-CoV-2 to create a computer modelling algorithm for discovering ligands that can inhibit both M^{PRO} and PL^{PRO} simultaneously.

Aim of the study. We aim to analyze the molecular structures involved in the interactions between current non-covalent inhibitors and the M^{PRO} and PL^{PRO} proteases of SARS-CoV-2. The goal is to identify a common molecular structure that could be used to discover new inhibitors with a dual-acting mode using computer simulations.

Materials and Methods. LigandScout 4.5 software was used for 3D-pharmacophore analysis, virtual screening and molecular docking. AutoDock Vina 1.1.2 tools was utilized for molecular docking. Web-servers PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) and Pharmit were used for studying molecular binding mechanisms. Generation of evolutionary libraries was performed by DataWarrior 6.0. Analysis and visualization were performed by Discovery Studio 2024 Suite.

Results. Our study analyzed various models of SARS-CoV-2 protease binding sites available in the Protein Data Bank (PDB) and their corresponding non-covalent inhibitor ligands. This analysis helped identify important features of the M^{PRO} and PL^{PRO} ligands. By comparing the pharmacophore models of M^{PRO} ligands with the structural features of PL^{PRO} inhibitors, we identified ligands that could potentially match the binding sites of both proteases. Using the structures of these ligands, an evolutionary library was created in the DataWarrior program. Virtual screening of this library using both M^{PRO} and PL^{PRO} pharmacophores revealed several new hit molecules. Molecular docking of these molecules into the active sites of the M^{PRO} and PL^{PRO} proteases and calculating their binding energetics led to the identification of several molecules and their corresponding scaffolds with dual inhibition potential. These findings can be further studied in vitro with the aim of discovering drugs for COVID-19.

Conclusions. We used computer-based screening to search for ligands that could bind to both M^{PRO} and PL^{PRO} proteases. After identifying these potential compounds, we developed synthesis methods to obtain them for further in vitro biological activity studies

Keywords: SARS-CoV-2, M^{PRO} protease, PL^{PRO} protease, dual inhibitors, virtual pharmacophore screening, docking

References

1. Yevsieieva, L. V., Lohachova, K. O., Kyrychenko, A., Kovalenko, S. M., Ivanov, V. V., Kalugin, O. N. (2023). Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. *RSC Advances*, 13 (50), 35500–35524. <https://doi.org/10.1039/d3ra06479d>
2. Abel, R., Paredes Ramos, M., Chen, Q., Pérez-Sánchez, H., Coluzzi, F., Rocco, M. et al. (2020). Computational Prediction of Potential Inhibitors of the Main Protease of SARS-CoV-2. *Frontiers in Chemistry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.590263>
3. Zagórska, A., Czopek, A., Fryc, M., Jończyk, J. (2024). Inhibitors of SARS-CoV-2 Main Protease (M^{PRO}) as Anti-Coronavirus Agents. *Biomolecules*, 14 (7), 797. <https://doi.org/10.3390/biom14070797>
4. Han, H., Gracia, A. V., Roise, J. J., Boike, L., Leon, K., Schulze-Gahmen, U. et al. (2023). A covalent inhibitor targeting the papain-like protease from SARS-CoV-2 inhibits viral replication. *RSC Advances*, 13 (16), 10636–10641. <https://doi.org/10.1039/d3ra00426k>

5. Prajapati, J., Patel, R., Rao, P., Saraf, M., Rawal, R., Goswami, D. (2022). Perceiving SARS-CoV-2 Mpro and PLpro dual inhibitors from pool of recognized antiviral compounds of endophytic microbes: an in silico simulation study. *Structural Chemistry*, 33 (5), 1619–1643. <https://doi.org/10.1007/s11224-022-01932-0>
6. Diogo, M. A., Cabral, A. G. T., de Oliveira, R. B. (2024). Advances in the Search for SARS-CoV-2 Mpro and PLpro Inhibitors. *Pathogens*, 13 (10), 825. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100825>
7. Shi, Y., Dong, L., Ju, Z., Li, Q., Cui, Y., Liu, Y. et al. (2023). Exploring potential SARS-CoV-2 Mpro non-covalent inhibitors through docking, pharmacophore profile matching, molecular dynamic simulation, and MM-GBSA. *Journal of Molecular Modeling*, 29 (5). <https://doi.org/10.1007/s00894-023-05534-3>
8. Unoh, Y., Uehara, S., Nakahara, K., Nobori, H., Yamatsu, Y., Yamamoto, S. et al. (2022). Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65 (9), 6499–6512. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00117>
9. Shionogi Announces Xocova® (Emsitrelvir Fumaric Acid) Obtained Standard Approval in Japan for the Treatment of SARS-CoV-2 Infection (2024). Shionogi. Available at: <https://www.shionogi.com/global/en/news/2024/03/20240305.html>
10. Qomara, W. F., Pramanisa, D. N., Amalia, S. H., Purwadi, F. V., Zakiah, N. (2021). Effectiveness of Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir, and Favipiravir for COVID-19 Treatment: A Systematic Review. *International Journal of General Medicine*, 14, 8557–8571. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s332458>
11. Huynh, T., Cornell, W., Luan, B. (2021). In silico Exploration of Inhibitors for SARS-CoV-2's Papain-Like Protease. *Frontiers in Chemistry*, 8. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.624163>
12. Sivakumar, D., Stein, M. (2021). Binding of SARS-CoV Covalent Non-Covalent Inhibitors to the SARS-CoV-2 Papain-Like Protease and Ovarian Tumor Domain Deubiquitinases. *Biomolecules*, 11 (6), 802. <https://doi.org/10.3390/biom11060802>
13. Di Sarno, V., Lauro, G., Musella, S., Ciaglia, T., Vestuto, V., Sala, M. et al. (2021). Identification of a dual acting SARS-CoV-2 proteases inhibitor through in silico design and step-by-step biological characterization. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 226, 113863. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113863>
14. Tumskiy, R. S., Tumskaya, A. V., Klochkova, I. N., Richardson, R. J. (2023). SARS-CoV-2 proteases Mpro and PLpro: Design of inhibitors with predicted high potency and low mammalian toxicity using artificial neural networks, ligand-protein docking, molecular dynamics simulations, and ADMET calculations. *Computers in Biology and Medicine*, 153, 106449. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2022.106449>
15. Kattula, B., Reddi, B., Jangam, A., Naik, L., Adimoolam, B. M., Vavilapalli, S. et al. (2023). Development of 2-chloroquinoline based heterocyclic frameworks as dual inhibitors of SARS-CoV-2 MPro and PLPro. *International Journal of Biological Macromolecules*, 242, 124772. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124772>
16. Kyrychenko, A., Bylov, I., Geleverya, A., Kovalenko, S., Zhuravel, I., Fetyukhin, V., Langer, T. (2024). Computer-aided rational design and synthesis of new potential antihypertensive agents among 1,2,3-triazole-containing nifedipine analogs. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (49), 4–12. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.291626>
17. Lohachova, K. O., Sviatenco, A. S., Kyrychenko, A., Ivanov, V. V., Langer, T., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. N. (2024). Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14 (5), 232–239. <https://doi.org/10.7324/japs.2024.158114>
18. Shen, J.-X., Du, W.-W., Xia, Y.-L., Zhang, Z.-B., Yu, Z.-F., Fu, Y.-X., Liu, S.-Q. (2023). Identification of and Mechanistic Insights into SARS-CoV-2 Main Protease Non-Covalent Inhibitors: An In-Silico Study. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (4), 4237. <https://doi.org/10.3390/ijms24044237>
19. Wolber, G., Langer, T. (2004). LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use as Virtual Screening Filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45 (1), 160–169. <https://doi.org/10.1021/ci049885e>
20. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
21. Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/ci500588j>
22. RCSB Protein Data Bank. Available at: <https://www.rcsb.org>
23. Goodsell, D. S., Morris, G. M., Olson, A. J. (1996). Automated docking of flexible ligands: Applications of autodock. *Journal of Molecular Recognition*, 9(1), 1–5. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1352\(199601\)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1352(199601)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6)
24. Trott, O., Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, 31 (2), 455–461. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>
25. Protein-Ligand Interaction Profiler. Available at: <https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>
26. Pharmit. Available at: <https://pharmit.cs.pitt.edu>
27. Adasme, M. F., Linnemann, K. L., Bolz, S. N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V. J., Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, 49 (W1), W530–W534. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab294>
28. Sunseri, J., Koes, D. R. (2016). Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*, 44 (W1), W442–W448. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw287>
29. Anokhin, D., Kovalenko, S., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Zakharov, A., Zubatiuk, T. et al. (2024). Towards the discovery of molecules with anti-COVID-19 activity: Relationships between screening and docking results. *Kharkiv University Bulletin. Chemical Series*, 42, 6–14. <https://doi.org/10.26565/2220-637X-2024-42-01>
30. Silin, O. V., Savchenko, T. I., Kovalenko, S. M., Nikitchenko, V. M., Ivachtchenko, A. V. (2004). Synthesis of Novel 5H-Pyrazolo[4,3-c]quinolines. *Heterocycles*, 63 (8), 1883–1890. <https://doi.org/10.3987/com-04-10092>
31. Savchenko, T. I., Silin, O. V., Kovalenko, S. M., Musatov, V. I., Nikitchenko, V. M., Ivachtchenko, A. V. (2007). Alkylation of 3-Phenyl-1H-pyrazolo[4,3-c] quinoline: Theoretical Analysis of Regioselectivity. *Synthetic Communications*, 37 (8), 1321–1330. <https://doi.org/10.1080/00397910701227077>
32. Xiao, Y.-Q., Long, J., Zhang, S.-S., Zhu, Y.-Y., Gu, S.-X. (2024). Non-peptidic inhibitors targeting SARS-CoV-2 main protease: A review. *Bioorganic Chemistry*, 147, 107380. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2024.107380>

33. Yang, Y., Luo, Y.-D., Zhang, C.-B., Xiang, Y., Bai, X.-Y., Zhang, D., Fu, Z.-Y. et al. (2024). Progress in Research on Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro). *ACS Omega*, 9 (32), 34196–34219. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c03023>

34. Tyndall, J. D. A. (2022). S-217622, a 3CL Protease Inhibitor and Clinical Candidate for SARS-CoV-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65 (9), 6496–6498. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00624>

35. Kawajiri, T., Kijima, A., Iimuro, A., Ohashi, E., Yamakawa, K., Agura, K. et al. (2023). Development of a Manufacturing Process toward the Convergent Synthesis of the COVID-19 Antiviral Ensitrelvir. *ACS Central Science*, 9 (4), 836–843. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.2c01203>

36. Song, L., Gao, S., Ye, B., Yang, M., Cheng, Y., Kang, D. et al. (2024). Medicinal chemistry strategies towards the development of non-covalent SARS-CoV-2 Mpro inhibitors. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14 (1), 87–109. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2023.08.004>

37. Taylor, A. J., Ampornanai, K., Rietz, T. A., Zhao, B., Thiruvapathi, A., Wei, Q. et al. (2024). Fragment-Based Screen of SARS-CoV-2 Papain-like Protease (PLpro). *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 15 (8), 1351–1357. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.4c00238>

38. Magwaza, N. N., Mushebenge, A. G.-A., Ugba, S. C., Mbatha, N. A., Khan, R. B., Kumalo, H. M. (2024). Mechanistic Insights into Targeting SARS-CoV-2 Papain-like Protease in the Evolution and Management of COVID-19. *BioChem*, 4 (3), 268–299. <https://doi.org/10.3390/biochem4030014>

39. Schimunek, J., Seidl, P., Elez, K., Hempel, T., Le, T., Noé, F. et al. (2023). A community effort in SARS-CoV-2 drug discovery. *Molecular Informatics*, 43 (1). <https://doi.org/10.1002/minf.202300262>

40. Ivanov, V., Lohachova, K., Kolesnik, Y., Zakharov, A., Yevsieieva, L., Kyrychenko, A. et al. (2023). Recent advances in computational drug discovery for therapy against coronavirus SARS-CoV-2. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (46), 4–24. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.290318>

41. Puhl, A. C., Godoy, A. S., Noske, G. D., Nakamura, A. M., Gawriljuk, V. O., Fernandes, R. S. et al. (2023). Discovery of PLpro and Mpro Inhibitors for SARS-CoV-2. *ACS Omega*, 8 (25), 22603–22612. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c01110>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318008

RAT TRANSTIBIAL HINDLIMB AMPUTATION MODEL: CHARACTERISTIC OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM FUNCTIONAL STATE, PHYSICAL ENDURANCE AND BODY MASS IN DYNAMIC

p. 27–36

Mykyta Hutorka, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2503-5073>

Dmytro Kyrylov, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6212-8235>

Oleksandr Meklenburtsev, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7750-8520>

Sergii Shtrygol, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: shtrygol@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7257-9048>

Andrii Taran, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2034-4743>

Olena Ruban, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2456-8210>

Limb loss is a relevant medical and social problem. In a full-scale war environment, amputation became a frequent occasion, which requires adequate rehabilitation measures in preparation for prosthetic procedures. The post-traumatic period's peculiarities, specifically the central nervous system (CNS) functional characteristics and physical endurance, must be known. Experimental studies on animal models play an important role; however, there is no information available about such studies.

The aim. To determine the influence of hindlimb loss on the state of the central nervous system in terms of behavioural responses, physical endurance, and body mass dynamics of rats in the early and late post-amputation period. To characterise the indicated amputation model for further use in experimental studies.

Materials and methods. The experiment was conducted on white male rats. Transtibial amputation at the level of the lower third of the hind limb was performed in aseptic conditions in 6 animals under thiopental-sodium anaesthesia (40 mg/kg intraperitoneally). The state of CNS and physical endurance was determined during the early (3–4 days after amputation) and long-term (2 months after surgery) periods. Locomotor and exploratory activity, emotional responses and vegetative support were determined in the Open field test, and anxiety was determined in the Light-dark box test. The coordination of animal movement was measured in the rotarod test, and the depression level was measured in the Porsolt swim test. The physical endurance of the rats was studied using the forced swimming test with a load (5 % of the body mass at the base of the tail) as a control were used rats with comparable body mass. STATISTICA 12.0 was used to process the results.

Results. In the early post-amputation period, exploratory behaviour and emotional results of rats in the Open field test were significantly suppressed, while in the long-term period of significance, only the reduction of emotional responses. In the Light-dark box test, the latency to enter the darkened compartment of the chamber increases reliably in both periods of observation (especially in the early period). Collectively, these results indicate changes in the reaction of animals with amputation of the hindlimb to stressful experimental conditions, in particular, an anxiety reduction, which requires

further research. In the rotarod test, a significant deterioration of movement coordination of rats with amputation was found in both observation periods. After amputation, the manifestations of depressive behaviour in the Porsolt swimming test progressed, and the physical endurance in the forced swimming test with a load was significantly reduced. The body mass of rats with hindlimb amputation was significantly increased after 2 months (22 % average increase vs 4 % average increase in control, $p < 0.01$). Results are important for experimental-based optimal rehabilitation programs after lower limb amputation.

Conclusion. An easy-to-perform model of transtibial amputation at the level of the lower third of the hindlimb in rats is proposed. It is concluded that after amputation, exploratory behaviour and emotional responses were suppressed, which indicates changes in the responses of animals with amputation of the hindlimb to stressful experimental conditions, in particular, an anxiety reduction, which differentiates this animal amputation model from human amputation. After amputation, the depressed behaviour of rats progresses, movement coordination steadily worsens, and physical endurance is significantly reduced. The body mass of rats with hindlimb amputation increases considerably

Keywords: transtibial hindlimb amputation, behavioural responses, physical endurance, body mass, rats, experiment

References

- Rudenko, Y., Assonov, D. (2023). Psychological Consequences of Limb Amputation: Literature Review. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 8 (3). <https://doi.org/10.26766/pmnp.v8i3.443>
- McDonald, C. L., Westcott-McCoy, S., Weaver, M. R., Haagsma, J., Kartin, D. (2020). Global prevalence of traumatic non-fatal limb amputation. *Prosthetics & Orthotics International*, 45 (2), 105–114. <https://doi.org/10.1177/0309364620972258>
- Bochkova, N., Petsenko, N., Satanovska, C. (2024). Peculiarities of physical rehabilitation of military personnel with lower limb amputation. *Scientific Journal of National Pedagogical Dragomanov University. Series 15. Scientific and Pedagogical Problems of Physical Culture (Physical Culture and Sports)*, 3K (176), 127–131. [https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k\(176\).27](https://doi.org/10.31392/udu-nc.series15.2024.3k(176).27)
- Prylińska, M., Husejko, J., Kwiatkowska, K., Wycech, A., Kujaciński, M., Rymarska, O. et al. (2019). Care for an elderly person after lower limb amputation. *Journal of Education, Health and Sport*, 9 (8), 886–894. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3370924>
- Kostka, A., Durlej-Kot, S., Chabowski, M., Janczak, D. (2017). Opieka pielęgniarska nad pacjentem po amputacji kończyny dolnej na podstawie międzynarodowej klasyfikacji praktyki pielęgniarskiej (ICNP®). *Surgical & Vascular Nursing/Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne*, 11 (3), 84–93. Available at <https://www.termedia.pl/Opieka-pielęgniarska-nad-pacjentem-po-amputacji-konczyny-dolnej-na-podstawie-Miedzynarodowej-Klasyfikacji-Praktyki-Pielęgniarskiej-ICNP-,50,31234,0,0.html>
- Modest, J. M., Raducha, J. E., Testa, E. J., Ebersson, C. P. (2020). Management of post-amputation pain. *Rhode Island medical journal*, 103 (4), 19–22.
- Barritault, D., Gilbert-Sirieix, M., Rice, K. L., Siñeriz, F., Papy-Garcia, D., Baudouin, C. et al. (2016). RGTA® or ReGeneraTing Agents mimic heparan sulfate in regenerative medicine: from concept to curing patients. *Glycoconjugate Journal*, 34 (3), 325–338. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9744-5>
- Vivas, L. L. Y., Pauley, T., Dilkas, S., Devlin, M. (2016). Does size matter? Examining the effect of obesity on inpatient amputation rehabilitation outcomes. *Disability and Rehabilitation*, 39 (1), 36–42. <https://doi.org/10.3109/09638288.2016.1140831>
- Rosenberg, D. E., Turner, A. P., Littman, A. J., Williams, R. M., Norvell, D. C., Hakimi, K. M., Czerniecki, J. M. (2012). Body mass index patterns following dysvascular lower extremity amputation. *Disability and Rehabilitation*, 35 (15), 1269–1275. <https://doi.org/10.3109/09638288.2012.726690>
- Sitenko, O. (2023). Development of the rehabilitation system in Ukraine. organizational aspects. *Orthopaedics Traumatology and Prosthetics*, 2, 77–83. <https://doi.org/10.15674/0030-59872023277-83>
- Leppik, L. P., Froemel, D., Slavici, A., Ovadia, Z. N., Hudak, L., Henrich, D. et al. (2015). Effects of electrical stimulation on rat limb regeneration, a new look at an old model. *Scientific Reports*, 5 (1). <https://doi.org/10.1038/srep18353>
- Irie, H., Kato, T., Ikebe, K., Tsuchida, T., Oniki, Y., Takagi, K. (2004). Antioxidant effect of MCI-186, a new Free-Radical scavenger, on ischemia-reperfusion injury in a rat hindlimb amputation model. *Journal of Surgical Research*, 120 (2), 312–319. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2003.12.004>
- Luan, H., Huiru gu, Mo, Z., Ren, W., Guo, H., Chu, Z., Fan, Y. (2020). The bone alterations in hind limb amputation rats in vivo. *Medicine in Novel Technology and Devices*, 8, 100046. <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100046>
- Zepeda, J., Mraz, G., Roth, E., Hoben, G. (2023). Rat Hindlimb Amputation Model to Assess Nerve Transfers for Pain Relief. *Plastic and Reconstructive Surgery – Global Open*, 11 (10S), 108–108. <https://doi.org/10.1097/01.gox.0000992448.01175.c5>
- Directive of 22.09.2010 No. 2010/63/EU (2010). The protection of animals used for scientific purposes Text with EEA relevance. Available at: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
- Hock, F. J. (Ed.). (2016). Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays. Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-05392-9>
- Koval, A., Shtrygol, S. (2023). 1-(5-Acetyl-3-methyl-6-phenyl-5h-[1, 2, 4] triazolo [3, 4-b][1, 3, 4] thiadiazin-7-yl)-ethanone: dose-dependence of analgesic effect, lack of opioidergic mechanism of action, effect on behavioral reactions and acute toxicity. *Acta Medica Leopoliensia*, 29 (3-4), 192–203. <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.192>
- Bourin, M., Hascoët, M. (2003). The mouse light/dark box test. *European Journal of Pharmacology*, 463 (1-3), 55–65. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01274-3](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01274-3)
- Bonm, A. V., Elezgarai, I., Gremel, C. M., Viray, K., Bamford, N. S., Palmiter, R. D. et al. (2021). Control of exploration, motor coordination and amphetamine sensitization by cannabinoid CB1 receptors expressed in medium spiny neurons. *European Journal of Neuroscience*, 54 (3), 4934–4952. <https://doi.org/10.1111/ejn.15381>
- Slattery, D. A., Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature Protocols*, 7 (6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.044>
- Armario, A. (2021). The forced swim test: Historical, conceptual and methodological considerations and its relationship with individual behavioral traits. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 128, 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.06.014>
- Harro, J. (2018). Animals, anxiety, and anxiety disorders: How to measure anxiety in rodents and why. *Behavioural Brain Research*, 352, 81–93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.016>
- Kuniishi, H., Ichisaka, S., Yamamoto, M., Ikubo, N., Matsuda, S., Futora, E. et al. (2017). Early deprivation increases

high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats. *Neuroscience Research*, 123, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.012>

24. Mukvyeh, V. V., Liashenko, V. P., Lukashov, S. M. (2017). Age-related changes of open field behavioral reactions of male and female rats. *Bulletin of Zaporizhzhia National University. Biologichni nauky*, 2, 75–84. Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vznu_bio_2017_2_12

25. Rosso, M., Wirz, R., Loretan, A. V., Sutter, N. A., Pereira da Cunha, C. T., Jaric, I. et al. (2022). Reliability of common mouse behavioural tests of anxiety: A systematic review and meta-analysis on the effects of anxiolytics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104928. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104928>

26. Bergo, M. F. D. C., Prebianchi, H. B. (2018). Emotional aspects present in the lives of amputees: a literature review. *Psicologia: teoria e prática*, 20 (1), 47–60. <https://doi.org/10.5935/1980-6906/psicologia.v20n1p47-60>

27. Littman, A. J., Thompson, M. L., Arterburn, D. E., Bouldin, E., Haselkorn, J. K., Sangeorzan, B. J., Boyko, E. J. (2015). Lower-limb amputation and body weight changes in men. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 52 (2), 159–170. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2014.07.0166>

28. Bouldin, E. D., Thompson, M. L., Boyko, E. J., Morgenroth, D. C., Littman, A. J. (2016). Weight Change Trajectories After Incident Lower-Limb Amputation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 97 (1), 1–7.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.017>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318497

VOLATILE COMPOUNDS IN DISTILLATES AND HEXANE EXTRACTS FROM THE FLOWERS OF PHILADELPHUS CORONARIUS AND JASMINUM OFFICINALE

p. 37–46

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

E-mail: ain.raal@ut.ee

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

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

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

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

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

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmacognosy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

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

Jasminum L. of the Oleaceae family is a genus of plants cultivated for its aromatic flowers, which are a source of essential

oil (EO). In temperate countries, jasmine, or pseudo jasmine, is often called Philadelphia coronarius L. of the Hydrangeaceae or Philadelphaceae family due to its similar fragrance.

The aim. The aim of the study was to compare the component composition of volatile compounds of hydrodistillates and hexane extracts from flowers of *Philadelphus coronarius L.* and *Jasminum officinale L.*

Materials and Methods. Hydrodistillates obtained from dried flowers of *J. officinale* and from dried and fresh flowers of *P. coronarius*, as well as hexane extracts from similar raw materials, were analyzed by GC-MS.

Research results. 109 compounds were identified. It was found that in the EO of *J. officinale*, obtained by hydrodistillation, the terpenoid content is 90.31 %, while in the hexane extract of the same raw material, the terpenoid content is only 36.24 %. In the EO of *P. coronarius*, obtained by hydrodistillation of dry flowers, the terpenoid content is 50.04 %, and from fresh flowers – 45.13 %. In the hexane extract of dry flowers of *P. coronarius*, the terpenoid content is only 14.63 %, while in the extract of fresh flowers – 52.55 %. In the EO of *J. officinale* obtained by hydrodistillation, the dominant components are (E)-geranyl linalool (12.86 %), linalool (10.72 %), (Z)-3-hexen-1-ol benzoate (7.82 %), α -farnesene (7.72 %), D-limonene (6.43 %), methyl anthranilate (5.9 %), (Z)-9-tricosene (4.15 %). In the EO obtained by hydrodistillation from dried flowers of *P. coronarius*, the dominant components are (1R)-(-)-myrtenal (12.73 %), myrtenal (11.09 %), pentadecanal (9.42 %), tricosane (8.33 %), (Z)-jasmon (7.09 %). In the EO, it is obtained by hydrodistillation from fresh *P. coronarius* flowers, the dominant components are: nerolidol (19.42 %), ethyl palmitate (19.13 %), methyl 2-methylpalmitate (16.44 %), myrtenal (9.91 %), pentadecanal (5.28 %), (Z)-jasmon (2.72 %).

Conclusions. The conducted studies identified the main differences in volatile compounds in distillates and hexane extracts of *P. coronarius* and *J. officinale*. A total of 109 compounds were identified in the objects, and the dominant components were established. During the drying process of *P. coronarius* flowers, the composition of the EO significantly changes. Only hexane extracts from dried flowers of *J. officinale* and *P. coronarius* contain triterpene squalene in significant amounts (13.96 % and 6.72 %). Common to the hexane extracts of the studied objects are aromatic compounds: benzyl alcohol, 2,4-di-tert-butylphenol; aliphatic compounds: 2,4-dimethyl-heptane, octanal, decanal

Keywords: *Philadelphus coronarius*, *Jasminum officinale*, essential oil, component composition

References

1. Harilik ebajasmaiin. Wikipedia. Available at: https://et.wikipedia.org/wiki/Harilik_ebajasmaiin Last accessed: 10.25.2024
2. Ebajasmaiin (perekond). Wikipedia. Available at: [https://et.wikipedia.org/wiki/Ebajasmaiin_\(perekond\)](https://et.wikipedia.org/wiki/Ebajasmaiin_(perekond))
3. *Philadelphus coronarius L.* Plants of the World Online. Kew Science. Available at: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:792194-1>
4. *Philadelphus coronarius L.* World flora online. Available at: <https://www.worldfloraonline.org/taxon/wfo-0000465348>
5. Mucaji, P., Grancai, D., Nagy, M., Czigleová, S., Buděšínský, M., Ubik, K. (2001). Nonpolar components of the leaves of *Philadelphus coronarius L.* *Ceska a Slovenska farma-cie*, 50 (6), 274–276.

6. Pető, Á., Kósa, D., Haimhoffer, Á., Nemes, D., Fehér, P., Ujhelyi, Z. et al. (2022). Topical Dosage Formulation of *Lyo-philized Philadelphus coronarius* L. Leaf and Flower: Antimicrobial, Antioxidant and Anti-Inflammatory Assessment of the Plant. *Molecules*, 27 (9), 2652. <https://doi.org/10.3390/molecules27092652>
7. Czigle, S., Mu[cbreve]aji, P., Gran[cbreve]ai, D., Veres, K., Háznagy-Radnai, E., Dobos, Á., Máthé, I., Tóth, L. (2006). Identification of the Components of *Philadelphus coronarius* L. Essential Oil. *Journal of Essential Oil Research*, 18 (4), 423–426. <https://doi.org/10.1080/10412905.2006.9699130>
8. Klečáková, J., Chobot, V., Jahodár, L., Laakso, I., Vichová, P. (2004). Antiradical activity of petals of *Philadelphus coronarius* L. *Central European Journal of Public Health*, 12, 39–40.
9. Nagy, M., Grancai, D., Jantova, S., Ruzekova, L. (2000). Antibacterial activity of plant extracts from the families Fabaceae, Oleaceae, Philadelphaceae, Rosaceae and Staphyleaceae. *Phytotherapy Research*, 14 (8), 601–603. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200012\)14:8<601::aid-ptr771>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200012)14:8<601::aid-ptr771>3.0.co;2-b)
10. Dilshara, M. G., Jayasooriya, R. G. P. T., Lee, S., Jeong, J. B., Seo, Y. T., Choi, Y. H. et al. (2013). Water extract of processed *Hydrangea macrophylla* (Thunb.) Ser. leaf attenuates the expression of pro-inflammatory mediators by suppressing Akt-mediated NF- κ B activation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 35 (2), 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.12.012>
11. *Jasminum* L. Plants of the World Online. Kew Science. Available at: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:328128-2>
12. *Jasminum officinale* L. Plants of the World Online. Kew Science. Available at: <https://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:609672-1>
13. BSBI List 2007 (xls). Botanical Society of Britain and Ireland. Archived from the original (xls) on 2015-06-26.; “*Jasminum officinale*”. Germplasm Resources Information Network. Agricultural Research Service, United States Department of Agriculture.
14. Makeri, M., Salihu, A.; Nayik, G. A., Ansari, M. J. (Eds.) (2023). *Jasmine essential oil: Production, extraction, characterization, and applications*. Essential Oils. Academic Press, 147–177. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-91740-7.00013-x>
15. Dinh Phuc, N., Phuong Thy, L. H., Duc Lam, T., Yen, V. H., Thi Ngoc Lan, N. (2019). Extraction of Jasmine Essential Oil By Hydrodistillation method and Applications On Formulation of Natural Facial Cleansers. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 542 (1), 012057. <https://doi.org/10.1088/1757-899x/542/1/012057>
16. *Jasmine Essential Oil Market Research Report* (2021). Report ID: Global Forecast To 2028, 249. Available at: <https://industrygrowthinsights.com/report/jasmine-essential-oil-market/>
17. Singh, B., Sharma, R. A. (2020). *Secondary Metabolites of Medicinal Plants*, 4 Volume Set: Ethnopharmacological Properties, Biological Activity and Production Strategies. Hoboken: John Wiley & Sons, 574–584. <https://doi.org/10.1002/9783527825578>
18. Rattan, R. (2023). Genus *Jasminum*: Phytochemicals and Pharmacological effects-a Review. *International Journal of Research and Analytical Reviews*, 10 (2), 787–795.
19. Rattan, R. (2023). Secoiridoids from *Jasminum* Species- A Report. of Emerging Technologies and Innovative Research. *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, 10 (6), 104–109. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/373709272>
20. Frezza, C., Nicolosi, R. M., Brasili, E., Mura, F., De Vita, D. (2024). Occurrence and Biological Activities of Secoiridoids from *Jasminum* L. *Chemistry & Biodiversity*, 21 (4). <https://doi.org/10.1002/cbdv.202400254>
21. Elhawary, S., El-Hefnawy, H., Mokhtar, F. A., Sobeh, M., Mostafa, E., Osman, S., El-Raey, M. (2020). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Extract of *Jasminum officinale* L. Leaves and Evaluation of Cytotoxic Activity Towards Bladder (5637) and Breast Cancer (MCF-7) Cell Lines. *International journal of nanomedicine*, 15, 9771–9781. <https://doi.org/10.2147/ijn.s269880>
22. Lu, Y., Han, Z.-Z., Zhang, C.-G., Ye, Z., Wu, L.-L., Xu, H. (2019). Four new sesquiterpenoids with anti-inflammatory activity from the stems of *Jasminum officinale*. *Fitoterapia*, 135, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.03.029>
23. Dubey, P., Tiwari, A., Gupta, S. K., Watal, G. (2016). Phytochemical and biochemical studies of *Jasminum officinale* leaves. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 7 (6), 2632–2640. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7\(6\).2632-40](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.7(6).2632-40)
24. El-Hawary, S. S., EL-Hefnawy, H. M., Osman, S. M., EL-Raey, M. A., Mokhtar Ali, F. A. (2019). Phenolic profiling of different *Jasminum* species cultivated in Egypt and their antioxidant activity. *Natural Product Research*, 35 (22), 4663–4668. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1700508>
25. Al-Snafi, A. E. (2018). Pharmacology and Medical Properties of *Jasminum officinale* – A Review. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*, 5 (4), 2191–2197. <http://doi.org/10.5281/zenodo.1214994>
26. Wei, F., Chen, F., Tan, X. (2015). Gas Chromatographic-Mass Spectrometric Analysis of Essential Oil of *Jasminum officinale* L var *Grandiflorum* Flower. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14 (1), 149–152. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i1.21>
27. Garg, P., Garg, V. (2023). Bibliometric Analysis of the Genus *Jasminum*: Global Status, Research and Trends. *Journal of Herbal Medicine*, 41, 100711. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100711>
28. Kaviani, M., Maghbool, S., Azima, S., Tabaei, M. H. (2014). Comparison of the effect of aromatherapy with *Jasminum officinale* and *Salvia officinale* on pain severity and labor outcome in nulliparous women. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 19 (6), 666–672.
29. Mukhlis, H., Nurhayati, N., Wandini, R. (2018). Effectiveness of Jasmine oil (*Jasminum officinale*) massage on reduction of labor pain among primigravida mothers. *Malahayati International Journal of Nursing and Health Science*, 1 (2), 47–52. <https://doi.org/10.33024/minh.v1i2.1590>
30. Saxena, S., Uniyal, V., Bhatt, R. P. (2012). Inhibitory effect of essential oils against *Trichosporon ovoides* causing Piedra Hair Infection. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43 (4), 1347–1354. <https://doi.org/10.1590/s1517-83822012000400016>
31. Al-Khazraji, S. M. (2015). Evaluation of antibacterial activity of *Jasminum officinale*. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 10 (1), 121–124.
32. Rama, G., Ampati S. (2013). Evaluation of flowers of *Jasminum officinale* for antibacterial activity. *Journal of Advanced Pharmaceutical Sciences*, 3 (1), 428–431.
33. Balkrishna, A., Rohela, A., Kumar, A., Kumar, A., Arya, V., Thakur, P. et al. (2021). Mechanistic Insight into An-

timicrobial and Antioxidant Potential of Jasminum Species: A Herbal Approach for Disease Management. *Plants*, 10 (6), 1089. <https://doi.org/10.3390/plants10061089>

34. Khan, U. A., Rahman, H., Niaz, Z., Qasim, M., Khan, J., Tayyaba, Rehman, B. (2013). Antibacterial activity of some medicinal plants against selected human pathogenic bacteria. *European Journal of Microbiology and Immunology*, 3 (4), 272–274. <https://doi.org/10.1556/eujmi.3.2013.4.6>

35. Bera, P., Kotamreddy, J. N. R., Samanta, T., Maiti, S., Mitra, A. (2015). Inter-specific variation in headspace scent volatiles composition of four commercially cultivated jasmine flowers. *Natural Product Research*, 29 (14), 1328–1335. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.1000319>

36. Issa, M. Y., Mohsen, E., Younis, I. Y., Nofal, E. S., Farag, M. A. (2020). Volatiles distribution in jasmine flowers taxa grown in Egypt and its commercial products as analyzed via solid-phase microextraction (SPME) coupled to chemometrics. *Industrial Crops and Products*, 144, 112002. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112002>

37. Lasekan, O., Lasekan, A. (2012). Flavour chemistry of mate and some common herbal teas. *Trends in Food Science & Technology*, 27 (1), 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2012.05.004>

38. Henno, O. (1995). *Puude ja põõsaste välimääräja*. Tallinn, 580.

39. Kubja ürditalu. Aastast 1988. Available at: <https://kubja.ee/> Last accessed: 10.25.2024

40. European Pharmacopoeia. 11th ed. (2022). Strasbourg: Council of Europe.

41. Hrytsyk, Y., Koshovyi, O., Lepiku, M., Jakštas, V., Žvikas, V., Matus, T. et al. (2024). Phytochemical and Pharmacological Research in Galenic Remedies of *Solidago canadensis* L. *Herb. Phytom*, 93 (9), 2303–2315. <https://doi.org/10.32604/phyton.2024.055117>

42. (Z)-Jasmone. Available at: <https://www.thegoodscentscompany.com/data/rw1016891.html>

43. Wasternack, C., Song, S. (2017). Jasmonates: biosynthesis, metabolism, and signaling by proteins activating and repressing transcription. *Journal of Experimental Botany*, 68 (6), 1303–1321. <https://doi.org/10.1093/jxb/erw443>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318509

EFFECT OF A NEW PHYTOCOMPOSITION BASED ON POLYPHENOLIC EXTRACT FROM CRANBERRY LEAVES AND AMINO ACIDS ON THE STATE OF THE PANCREAS IN METABOLIC SYNDROME

p. 47–59

Mariia Anisimova, PhD Student, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: patology@nuph.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9574-9713>

Nadiia Kononenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3850-6942>

Valentyna Chikitkina, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

The aim of this work was to study the effect of a phytocomposition based on a polyphenol extract from large-fruited cranberry leaves and amino acids (L-arginine, taurine, glycine) on the state of the pancreas and liver in experimental metabolic syndrome in rats.

Material and methods. Metabolic syndrome was reproduced using a high-sucrose diet, which was provided by replacing drinking water with a 30 % sucrose solution in drinkers in a free-access mode for 8 weeks. A phytocomposition based on a polyphenol extract from large-fruited cranberry leaves and amino acids at a dose of 100 mg/kg and comparison drugs phytocollection “Arfazetin” and tablets “Metformin” were administered daily during the reproduction of pathology for 8 weeks. The ability of the phytocomposition to improve glucose tolerance was evaluated in an oral glucose tolerance test. Histologically, the state of the pancreas was assessed with staining sections with hematoxylin and eosin, aldehyde fuchsin according to Gomori, and morphometric measurements of pancreatic islets were carried out. The liver sections were subjected to the McManus PAS reaction to detect glycogen; to verify neutral fats, the liver sections were stained with Sudan IV.

Results. Preventive administration of a phytocomposition based on a polyphenol extract from large-fruited cranberry leaves and amino acids at a dose of 100 mg/kg for 8 weeks had significantly improved glucose tolerance, a positive effect on the morphological state of the insular apparatus of rats: in the overwhelming majority of islets, cells with normal density were observed, which were uniformly distributed over the entire area of the islet. Also, no signs of hypertrophy or dystrophy of β -cells were detected. Under the influence of the studied phytocomposition, liver hepatocytes had normal glycogen saturation and a minimum content of neutral fats in the cytoplasm. In terms of the severity of the protective effect on the insular apparatus of the pancreas of rats, the phytocomposition exceeded the “Arfazetin” collection and was not inferior to “Metformin” tablets, and in terms of the degree of restoration of impaired metabolic changes in the liver, it surpassed both comparison drugs.

Conclusion. Two-month maintenance of rats on a diet high in sucrose was characterised by impaired glucose tolerance, pathomorphological changes in the insular apparatus of the pancreas, impaired glycogen-forming function of the liver and development of steatohepatosis. Phytocomposition based on polyphenolic extract of cranberry leaves and amino acids at therapeutic and prophylactic administration on the background of a high-sugar diet significantly improved glucose tolerance, prevented dystrophic and necrobiotic changes of β -cells, depletion of glycogen stores and fat accumulation in the liver of rats. The phytocomposition based on the polyphenolic extract from large-fruited cranberry leaves and amino acids was superior to the reference preparation “Arfazetin” and practically not inferior to “Metformin” tablets in its ability to limit morphological changes in the pancreas tissue and exceeded both comparison preparations in the degree of restoration of disturbed metabolic changes in the liver. The results indicate the prospect of further experimental studies on the pharmacological properties of phytocomposition based on the polyphenolic extract of cranberry leaves and amino acids in order to create an effective phytomedicine for the correction of metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus manifestations

Keywords: metabolic syndrome, high sugar diet, large-fruited cranberry, amino acids, pancreas, liver

References

1. Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Tuttle, K. R., Chow, S. L., Mathew, R. O., Khan, S. S. et al. (2023). A Synopsis of the Evidence for the Science and Clinical Management of Cardiovascular-Kidney-Metabolic (CKM) Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 148 (20), 1636–1664. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001186>
2. Chasens, E. R., Imes, C. C., Kariuki, J. K., Luyster, F. S., Morris, J. L., DiNardo, M. M. et al. (2021). Sleep and Metabolic Syndrome. *Nursing Clinics of North America*, 56 (2), 203–217. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.012>
3. Frankenberg, A. D. von, Reis, A. F., Gerchman, F. (2017). Relationships between adiponectin levels, the metabolic syndrome, and type 2 diabetes: a literature review. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 61 (6), 614–622. <https://doi.org/10.1590/2359-39970000000316>
4. Di Pino, A., DeFronzo, R. A. (2019). Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin-Sensitizing Agents. *Endocrine Reviews*, 40(6), 1447–1467. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>
5. Rochlani, Y., Pothineni, N. V., Kovelamudi, S., Mehta, J. L. (2017). Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*, 11 (8), 215–225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
6. Thomas, M. S., Calle, M., Fernandez, M. L. (2023). Healthy plant-based diets improve dyslipidemias, insulin resistance, and inflammation in metabolic syndrome. A narrative review. *Advances in Nutrition*, 14 (1), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2022.10.002>
7. Koshovyi, O. M., Komisarenko, M. A., Kovaleva, A. M., Ilina, T. V., Vlasova, I. K. (2020). Mineral composition of aerial parts of cranberry. *Fitoterapia*, 1 (1), 46–49. <https://doi.org/10.33617/2522-9680-2020-1-46>
8. Ferlemi, A.-V., Lamari, F. (2016). Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value. *Antioxidants*, 5 (2), 17. <https://doi.org/10.3390/antiox5020017>
9. LaMoia, T. E., Shulman, G. I. (2020). Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*, 42(1), 77–96. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa023>
10. Poriadok provedennia naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh (2012). Nakaz Ministerstva osvity, nauky, molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz No. 249. 01.03.2012. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text>
11. Horbenko, N. I., Borikov, O. Yu., Ivanova, O. V. et al. (2019). Modeliuvannya metabolichnoho syndromu riznoho henezu u eksperymentalnykh tvaryn (metodychni rekomendatsii). Kharkiv, 38.
12. Chikitkina, V., Tanska, M. (2024). Screening studies of the hypoglycemic effect of a phytocomposition based on polyphenolic extract from cranberry leaves and amino acids. *Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*, 1 (15), 119–125. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2024-1-21>
13. Maynard, R., Downes, N., Finney, B. (2014). *Histological techniques: an introduction for beginners in toxicology*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 334. <https://doi.org/10.1039/9781839168895>
14. Kiernan, J. A. (2015). *Histological and histochemical methods: theory and practice*. Banbury: Scion Publishing, 571.
15. Layton, C., Bancroft, J. D., Suvarna, S. K.; Suvarna, S. K., Layton, C., Bancroft, J. D. (Eds.) (2019). *Fixation of tissues*. Bancroft's theory and practice of histological techniques. St. Louis: Elsevier, 40–63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6864-5.00004-9>
16. Horbenko, N. I. (2004). Patohenetychna obhruntuvannya efektyvnosti pokhidnoho yantarnoi kysloty – fensuktsynalu v terapii tsukrovoho diabetu ta yoho sudynnykh uskladnen (eksperymentalne doslidzhennia). [Extended abstract of doctors thesis].
17. Katsuda, Y., Ohta, T., Miyajima, K., Kemmochi, Y., Sasase, T., Tong, B., Shinohara, M., Yamada, T. (2014). Diabetic Complications in Obese Type 2 Diabetic Rat Models. *Experimental Animals*, 63 (2), 121–132. <https://doi.org/10.1538/expanim.63.121>
18. Weir, G. C., Bonner-Weir, S. (2004). Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes*, 53(suppl_3), S16–S21. https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.s16
19. Hudish, L. I., Reusch, J. E. B., Sussel, L. (2019). β Cell dysfunction during progression of metabolic syndrome to type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*, 129 (10), 4001–4008. <https://doi.org/10.1172/jci129188>
20. Paternostro, R., Trauner, M. (2022). Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Internal Medicine*, 292 (2), 190–204. <https://doi.org/10.1111/joim.13531>
21. Alam, M. A., Subhan, N., Rahman, M. M., Uddin, S. J., Reza, H. M., Sarker, S. D. (2014). Effect of Citrus Flavonoids, Naringin and Naringenin, on Metabolic Syndrome and Their Mechanisms of Action. *Advances in Nutrition*, 5 (4), 404–417. <https://doi.org/10.3945/an.113.005603>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.303427

THE PHARMACOTHERAPY MANAGEMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN HOSPITALISED PATIENTS: CLINICAL PHARMACIST'S VIEW

p. 60–67

Tetiana Ryvak, PhD, Assistant, Department of HealthCare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9491-1109>

Oksana Horodnycha, PhD, Assistant, Department of HealthCare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: gor.oxana.27@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6373-1447>

The aim. To assess pharmacotherapy of hospitalised patients with coronary heart disease in Ukraine, identify the types of drug-related problems, and recommend interventions to improve the management of cardiac inpatients.

Materials and methods. The objects of the study were 25 medical records of inpatients with coronary heart disease complicated by heart failure and atherosclerotic cardiosclerosis. Methods applied: systematisation, generalisation, comparison, clinical and pharmaceutical approach. The statistical analyses were performed using the SPSS Trial.

Results. A comprehensive retrospective study was conducted to assess the management of cardiovascular diseases. In total, 25 patients were prescribed 62 drugs. It was established that 53.5 %

of medicines were “Agents affecting the cardiovascular system”; out of them, 26.9 % were “other cardiac drugs” (C01E) used for enhancing cardiac energy metabolism. The study identified 597 drug-related problems (DRPs) (23.9 ± 12.6 DRPs per patient) with the drug-drug interactions prevalence (62.6 %). Other common groups of DRPs were:

- 1) no indications for drug administration (8.5 %);
 - 2) despite indications, the drug was not prescribed (8.2 %).
- 99 DRPs (16.6 %; 95 % CI: 13.7–19.8 %) were associated with “other cardiac drugs”. They included 4 types of DRPs:
- 1) no indications for drug administration (33.3 %);
 - 2) insufficient duration of the treatment (31.3 %);
 - 3) drug-drug interactions (22.3 %);
 - 4) insufficient dosage or frequency of use (13.1 %).

Conclusion. Our findings suggest that the treatment of cardiac inpatients is associated with numerous DRPs. Thus, we formed a list of recommendations to improve the management of cardiovascular diseases in hospitalised patients

Keywords: management, cardiovascular diseases, inpatients, drugs enhancing the cardiac metabolism, drug-related problems

References

1. Cardiovascular disease the world's number 1 killer (2021). World Heart Federation. Available at: <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/2021/07/WHF-CVD-Number-1-Killer-2021.pdf>
2. Davidson, K. W., Barry, M. J., Mangione, C. M., Cabana, M., Chelmow, D., Coker, T. R. et al. (2022). Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 327 (16), 1577–1584. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4983>
3. Sertsevo-sudynni zakhvoriuvannia – holovna prychna smerti ukraintsi. Vysnovky z doslidzhennia hlobalnoho tiaharia khvorob u 2019 rotsi (2021). Tsentr hromadskoho zdorovia Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <https://phc.org.ua/news/sercevo-sudynni-zakhvoryuvannya-golovna-prichina-smerti-ukraintsi-visnovki-z-doslidzhennia>
4. STEPS: prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019 (2020). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. Available at: https://ukraine.un.org/sites/default/files/2020-11/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng_0.pdf
5. Sirenko, Yu. M. (2022). The state of the problem of cardiovascular morbidity and mortality in Ukraine. *Medicine of Ukraine*, 2 (258), 11–14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264084](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084)
6. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2019 (2020). Geneva: World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghle-leading-causes-of-death>
7. Visseren, F. L. J., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M. et al. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*, 42 (34), 3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
8. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J. et al. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140 (11), e563–e595. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000677>
9. Regmi, M., Siccardi, M. A. (2023). Coronary Artery Disease Prevention. StatPearls. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547760/>
10. Stabilna ishemichna khvoroba sertsia klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (2021). Derzhavnyi ekspertnyi tsentr Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy, 148. Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_10_26_kn_stabilna-ihs.pdf
11. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C. et al. (2019). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*, 41 (3), 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
12. V. Tran, A., T. Nguyen, D., K. Tran, S., H. Vo, T., T. Nguyen, K., M. Nguyen, P. et al. (2022). Drug-Related Problems in Coronary Artery Diseases. *Coronary Artery Bypass Grafting*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.103782>
13. Ryvak, T., Makukh, Kr., Zimenkovsky, A., Gorodnycha, O. (2014). Pharmacotherapy assessment with reference to existing cardiological practice in Ukraine. *Pharmacia*, 61 (1), 3–11.
14. Derzhavnyi reistr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua/ibp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument>
15. Reistr medyko-tehnolohichnykh dokumentiv (2019). Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Available at: <https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>
16. Drug Interaction Checker. Medscape. Available at: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
17. Drug Interaction Checker. Drugs.com. Available at: https://www.drugs.com/drug_interactions.html
18. Redzuan, A. M., Ramli, A. R., Pheng, M. T. H. (2017). Drug-related problems in hypertensive patients with multiple comorbidities. *Journal of Pharmaceutical Research*, 1 (3), 000113.
19. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy «Stabilna ishemichna khvoroba sertsia» (2021). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 2857. 23.12.2021, 58. Available at: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/12/2021_2857_ykpm_d_stabihs.pdf
20. Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J.-P., Costa, F., Jeppsson, A. et al. (2017). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 39 (3), 213–260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
21. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M. et al. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*, 136 (6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000509>
22. Villanueva, C., Albillos, A., Genescà, J., Garcia-Pagan, J. C., Calleja, J. L., Aracil, C. et al. (2019). β blockers to prevent decompensation of cirrhosis in patients with clinically significant portal hypertension (PREDESCI): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 393 (10181), 1597–1608. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31875-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31875-0)
23. Niriayo, Y. L., Kifle, R., Asgedom, S. W., Gidey, K. (2024). Drug therapy problems among hospitalized patients with

cardiovascular disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, 24 (1). <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03710-8>

24. Sefera, B., Getachew, M., Babu, Y., Bekele, F., Fanta, K. (2022). Drug-related problems and its predictors among hospitalized heart failure patients at Jimma Medical Center, South West Ethiopia: prospective interventional study. *BMC Cardiovascular Disorders*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02859-4>

25. Georgiev, K. D., Hvarchanova, N., Georgieva, M., Kanazirev, B. (2019). The role of the clinical pharmacist in the prevention of potential drug interactions in geriatric heart failure patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 41 (6), 1555–1561. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00918-z>

26. Niriayo, Y. L., Kumela, K., Kassa, T. D., Angamo, M. T. (2018). Drug therapy problems and contributing factors in the management of heart failure patients in Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *PLOS ONE*, 13(10), e0206120. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206120>

27. Seid, E., Engidawork, E., Alebachew, M., Mekonnen, D., Berha, A. B. (2020). Evaluation of drug therapy problems, medication adherence and treatment satisfaction among heart failure patients on follow-up at a tertiary care hospital in Ethiopia. *PLOS ONE*, 15 (8), e0237781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237781>

28. Wsól, A., Mamcarz, A. (2016). Miejsce leczenia metabolicznego stabilnej choroby wieńcowej: terażniejszość i perspektywy. *Przegląd Lekarski*, 73 (6), 395–398.

29. Heggermont, W. A., Papageorgiou, A., Heymans, S., van Bilsen, M. (2016). Metabolic support for the heart: complementary therapy for heart failure? *European Journal of Heart Failure*, 18 (12), 1420–1429. <https://doi.org/10.1002/ehf.678>

30. Chrusciel, P., Rysz, J., Banach, M. (2014). Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 74 (9), 971–980. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0233-5>

31. Marzilli, M., Vinereanu, D., Lopaschuk, G., Chen, Y., Dalal, J. J., Danchin, N. et al. (2019). Trimetazidine in cardiovascular medicine. *International Journal of Cardiology*, 293, 39–44. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.05.063>

32. Shu, H., Peng, Y., Hang, W., Zhou, N., Wang, D. W. (2021). Trimetazidine in Heart Failure. *Frontiers in Pharmacology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.569132>

33. Truong, T. T. A., Phan, N. K., Vo, Q. V., Diep, H. G., Vuong, H. T. K., Le, T. V. et al. (2019). Drug-related problems in prescribing for coronary artery diseases in Vietnam: cross-sectional study. *Tropical Medicine & International Health*, 24 (11), 1335–1340. <https://doi.org/10.1111/tmi.13310>

34. Amankwa Harrison, M., Marfo, A. F. A., Buabeng, K. O., Nkansah, F. A., Boateng, D. P., Ankrah, D. N. A. (2022). Drug-related problems among hospitalized hypertensive and heart failure patients and physician acceptance of pharmacists' interventions at a teaching hospital in Ghana. *Health Science Reports*, 5 (5). <https://doi.org/10.1002/hsr2.786>

35. Ciapponi, A., Fernandez Nievas, S. E., Seijo, M., Rodríguez, M. B., Vietto, V., García-Perdomo, H. A. et al. (2021). Reducing medication errors for adults in hospital settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021 (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009985.pub2>

36. Savarese, G., Lund, L. H. (2017). Global Public Health Burden of Heart Failure. *Cardiac Failure Review*, 3 (1), 7–11. <https://doi.org/10.15420/cfr.2016:25:2>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318519

ANALYST QUALIFICATION FOR COMPLIANCE WITH NORMAL ANALYTICAL PRACTICE FOR PIPETTE USE

p. 68–79

Dmytro Leontiev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Deputy Director for Scientific Work, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1129-8749>

Svitlana Chykalova, PhD, Senior Researcher, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7366-8860>

Vitalii Asmolov, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Quality Control Analyst II, Noven Pharmaceuticals, Inc., 11960 SW 144th Street, Miami, FL, USA, 33186.

E-mail: vitaliasmolov@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2008-8348>

Natalia Volovyk, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Quality, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9660-8162>

Vasyl Petrus, PhD, Business Development Director, JSC «Vitamins», Uspenska str., 31, Uman, Ukraine, 20300

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9380-8927>

Oleksandr Gryzodub, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Chief Researcher, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6029-7825>

Aim. This work aimed to assess the proficiency of routine medicine quality control analysts for compliance with the normal analytical practice (NAP) requirements for the standard pipette aliquoting analytical procedure.

Materials and methods. Certified 2 mL Mohr pipettes provided by the proficiency testing provider; a gravimetric procedure for determining the delivered volume and the corresponding equipment that meets the ISO 4787:2021 requirements; methods of mathematical statistics.

Results and discussion. The participants conducted five measurements of the delivered volume using the gravimetric method. The acceptance criteria for the results were developed to ensure reliable verification of volumetric glassware, where the random analyst's error had to be insignificant compared to the requirements for the error of the volumetric glassware, as well as compliance with NAP in routine analysis, particularly regarding individual deviations. A

total of 64 analysts from 22 laboratories participated in the testing. Of these, 61 analysts achieved satisfactory results by all criteria. For 44 % of the participants, the deviations from the nominal value were significant as per the ISO requirements for Class A pipettes. Individual and average deviations from the nominal value were calculated and analyzed, allowing for assessing the participant results' precision and the correctness of their decisions regarding the ISO requirements for measuring equipment. The accuracy of the participants' calculations, the instruments used, and the testing conditions were evaluated. Issues with calculations, rounding of results, and non-compliance with the requirements concerning metrological balance qualification, thermometer calibration, laboratory environmental conditions, and pipette condition evaluation were revealed.

Conclusions. Findings indicate that participants can meet NAP requirements and perform pipette verification with high reliability, which aligns with the key analyst qualification requirements. The results confirm that for personnel qualification, it is necessary to use pipettes with certified delivered volume with acceptable uncertainty. The developed testing procedure can be used for intra-laboratory proficiency testing

Keywords: Mohr pipette, proficiency testing, measurement uncertainty, precision, State Pharmacopeia of Ukraine

References

1. General European OMCL Network (GEON). PA/PH/OMCL (15) 50 R8 (2020). Alternatives to Proficiency Testing Schemes (PTS). Available at: https://www.edqm.eu/documents/52006/0/Web_publication_EDQM_Alternatives+to+PTS+OMCL+15+50+R8.pdf/0ecf9848-920c-cc74-ef59-2ad6ca606686?t=1670595816655
2. FDA Office of Regulatory Affairs ORA Laboratory manual volume II (2019). Ensuring the quality of test results. Document number: ORA-LAB. 5.9. Available at: <https://www.fda.gov/media/73979/download?attachment>
3. General European OMCL Network (GEON). PA/PH/OMCL (13) 113 R7 (2023). Evaluation and reporting of results – Core document. Available at: https://www.edqm.eu/en/d/129021?p_1_back_url=%2Fen%2Fquality-management-qm-documents%3Fq%3Dcompliance
4. Williams, A., Magnusson, B. (Eds.) (2021). Eurachem/CITAC Guide: Use of uncertainty information in compliance assessment. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/MUC2021_P1_EN.pdf
5. European Pharmacopoeia 11th edition (2022). 1. General Notices. 1.5.1.9. Tests and Assays. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home>
6. USP General Notices and Requirements. 4.10.20. Acceptance Criteria, 7.10. Interpretation of Requirements (2023). The United States Pharmacopoeia 43rd edition. Available at: <https://online.uspnf.com/uspnf>
7. The international pharmacopoeia. General requirements (2022). Geneva: World Health Organization. Available at: <https://digicollections.net/phint/2022/index.html#p/home>
8. Annex 4: WHO good practices for pharmaceutical quality control laboratories, 6.7 Measurement uncertainty. WHO Technical Report Series, No. 1052. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: fifty-seventh report (2024). Geneva: World Health Organization, 193–195. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/376607/9789240091030-eng.pdf?sequence=1>
9. Technical Guide for the Elaboration of Monographs (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, Council of Europe, Strasbourg. Available at: <https://www.edqm.eu/en/-/new-edition-of-the-technical-guide-for-the-elaboration-of-ph-eur-monographs-ready-for-publication>
10. 5.3.N.2. Validation of analytical procedures (2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine. Supplement 7.2. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopeial Centre for Quality of Medicines”, 126–241.
11. De Oliveira Pereira, C. E., Souza, M. A. C. e, Pianetti, G. A., de Souza, S. V. C. (2017). Overview of proficiency testing provision in pharmaceutical area in Brazil and an educational scheme for determining mefenamic acid in raw materials. Accreditation and Quality Assurance, 22 (2), 63–72. <https://doi.org/10.1007/s00769-017-1251-2>
12. Technical Review of MHRA Analytical Quality by Design Project (2019). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5cfa8205ed915d736df4cb98/AQbD_Technical_Document_-_Final_04_June_2019.pdf
13. Ellison, S., Williams, A. (Eds.) (2012). Eurachem/CITAC Guide: Quantifying uncertainty in analytical measurement. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf
14. Leontiev, D., Gryzodub, O., Arkhipova, N., Zvolinskaya, N., Dotsenko, T., Denisenko, N. (2003). Reproducibility of pharmacopoeial HPLC assay methods in inter-laboratory trials: role of sample preparation uncertainty. Farmakom, 4, 4–12. Available at: <https://sphu.org/en/journal-pharmacom/archive-2003>
15. Gryzodub, O., Zvolinskaya, N., Arkhipova, N., Leontiev, D., Denysenko, N., Dotsenko, T. (2004). Reproducibility of pharmacopoeial spectrophotometrical procedures of medication assays in different laboratories. Farmakom, 2, 20–34. Available at: <https://sphu.org/en/journal-pharmacom/archive-2004>
16. Asmolov, V., Leontiev, D., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2023). Personnel Testing for Compliance with Normal Analytical Practice: Aliquot Taking by Pipette. Actual problems of quality, management, and economy in Pharmacy and healthcare. Kharkiv, 94–96. Available at: https://www.researchgate.net/publication/375891181_Personnel_Testing_for_Compliance_with_Normal_Analytical_Practice_Aliquot_Taking_by_Pipette
17. General European OMCL Network (GEON). Quality management document PA/PH/OMCL (20) 95 R2 (2021). Qualification and re-qualification of personnel involved in laboratory activities. Available at: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/qualification-and-re-qualification-of-personnel-involved-in-laboratory-activities.pdf/c922e1a5-863d-7e78-a784-d2a77f3141f5?t=1628491791670>
18. Asmolov, V., Leontiev, D., Chykalova, S., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2023). Mohr pipette calibration as a test item for professional testing of laboratories. Modern chemistry of medicines: materials of international modern conference. Kharkiv, 9–11. Available at: https://www.researchgate.net/publication/376830295_MORH_PIPETTE_CALIBRATION_AS_A_TEST_ITEM_FOR_PROFESSIONAL_TESTING_OF_LABORATORIES
19. 5.3.N.3. Quality assurance (2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine: 2nd edition, Supplement 7.2. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopeial Centre for Quality of Medicines”, 242–261.
20. 5.3.N.1. Statistical analysis of chemical experiment results (2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine: 2nd edition,

Supplement 7.2. Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopeial Centre for Quality of Medicines”, 35–125.

21. ISO 4787:2021. Laboratory glass and plastic ware – Volumetric instruments – Methods for testing of capacity and for use (2021). Available at: <https://www.iso.org/ru/standard/74926.html>

22. ISO 648:2008. Laboratory glassware. Single-volume pipettes (2022). Available at: <https://www.iso.org/ru/standard/44142.html>

23. Komarova, Y., Leontiev, D., Gryzodub, O. (2014). Quality analysis results when performing basic operations of sample preparation, volumetric pipettes with one mark. *Farmakom*, 4, 13–22. Available at: <https://sphu.org/en/journal-pharmacom/archive-2014>

24. Sur, S., Gryzodub, O., Gubar, S., Leontiev, D., Zvolinska, N., Denisenko, N., Murashko, A. (2009). Data of an assay of the test sample of the substance of sodium acetate trihydrate by drug quality control laboratories in the 6th round of programs of professional testing. *Farmakom*, 4, 11–20. Available at: <https://sphu.org/en/journal-pharmacom/archive-2009>

25. General European OMCL Network (GEON). Quality management document PA/PH/OMCL (12)77 R12 (2023). Qualification of equipment. Qualification of balances. Available at: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-qualification-of-balances.pdf/79404120-a71a-58d6-d597-305cd69e112a?t=1628491787423>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318920

A COMPARISON STUDY OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE-DRIVEN NO-CODE APPLICATIONS FOR DRUG DISCOVERY AND DEVELOPMENT

p. 80–89

Iryna Nizhenkovska, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5065-3147>

Tetyana Reva, Doctor of Pedagogical Sciences, Professor, Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4804-2113>

Olena Kuznetsova, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

E-mail: olena.kuznetsova@nmu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5229-0287>

Oleksii Nizhenkovskiy, PhD, Department of Pharmacy and Industrial Technology of Drugs, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5362-5245>

Oksana Chkhalo, PhD, Associate Professor, Department of Analytical, Physical and Colloid Chemistry, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8874-4674>

The aim. The aim of this study was to evaluate the functionality and effectiveness of selected AI-driven no-code applications in drug discovery. This research assessed ease of use, interface design, user experience, speed, resource utilisation, accuracy, and scalability to determine their suitability for various drug development tasks.

Materials and methods. The study used an evaluation methodology to test six AI-driven no-code applications: Insilico Medicine's Pharma.AI, Atomwise, Schrödinger's LiveDesign, Exscientia, BenevolentAI, and Cyclica. Quantitative data were collected from performance metrics, and qualitative data were obtained through expert interviews. Data analysis was conducted using descriptive statistics, repeated measures ANOVA, and post hoc Tukey's Honestly Significant Difference (HSD) tests.

Results. The analysis revealed that Insilico Medicine's Pharma.AI and Atomwise consistently outperformed other applications regarding usability and predictive accuracy. Schrödinger's LiveDesign demonstrated high accuracy but required significant computational resources. BenevolentAI and Exscientia showed limitations in usability and accuracy, particularly in toxicity prediction. Cyclica was noted for its ease of use but was less effective in scalability and resource utilisation.

Conclusions. The findings provide valuable insights for researchers and pharmaceutical companies, guiding the integration and application of AI-driven solutions to accelerate the drug discovery process and improve the success rate of developing new therapeutic drugs. Future research should focus on broadening the evaluation to include more diverse scenarios and real-world applications to further validate and enhance these tools

Keywords: AI-driven applications, drug discovery, no-code platforms, machine learning, pharmaceutical research

References

1. Austin, D., Hayford, T. (2021). Research and development in the pharmaceutical industry. CBO. Available at: <https://www.cbo.gov/publication/57126>
2. Schuhmacher, A., Hinder, M., von Stegmann und Stein, A., Hartl, D., Gassmann, O. (2023). Analysis of pharma R&D productivity – a new perspective needed. *Drug Discovery Today*, 28 (10), 103726. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103726>
3. Blanco-González, A., Cabezon, A., Seco-González, A., Conde-Torres, D., Antelo-Riveiro, P., Piñeiro, Á., Garcia-Fandino, R. (2023). The Role of AI in Drug Discovery: Challenges, Opportunities, and Strategies. *Pharmaceuticals*, 16 (6), 891. <https://doi.org/10.3390/ph16060891>
4. Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., Tekade, R. K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discovery Today*, 26 (1), 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>
5. Xu, Y., Liu, X., Cao, X., Huang, C., Liu, E., Qian, S. et al. (2021). Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *The Innovation*, 2 (4), 100179. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100179>
6. Singh, S., Kumar, R., Payra, S., Singh, S. K. (2023). Artificial Intelligence and Machine Learning in Pharmacological Research: Bridging the Gap Between Data and Drug Discovery. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.44359>
7. Kim, H., Kim, E., Lee, I., Bae, B., Park, M., Nam, H. (2020). Artificial Intelligence in Drug Discovery: A Comprehensive Review of Data-driven and Machine Learning Approaches. *Biotechnology and Bioprocess Engineering*, 25 (6), 895–930. <https://doi.org/10.1007/s12257-020-0049-y>

8. Ghislat, G., Hernandez-Hernandez, S., Piyawajanu-sorn, C., Ballester, P. J. (2024). Data-centric challenges with the application and adoption of artificial intelligence for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 19(11), 1297–1307. <https://doi.org/10.1080/17460441.2024.2403639>
9. Kolluri, S., Lin, J., Liu, R., Zhang, Y., Zhang, W. (2022). Machine Learning and Artificial Intelligence in Pharmaceutical Research and Development: a Review. *The AAPS Journal*, 24 (1). <https://doi.org/10.1208/s12248-021-00644-3>
10. Lavecchia, A. (2015). Machine-learning approaches in drug discovery: methods and applications. *Drug Discovery Today*, 20 (3), 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.10.012>
11. Gomes, J., Ramsundar, B., Feinberg, E. N., Pande, V. S. (2017). Atomic convolutional networks for predicting protein-ligand binding affinity. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1703.10603>
12. Zhavoronkov, A., Ivanenkov, Y. A., Aliper, A., Veselov, M. S., Aladinskiy, V. A., Aladinskaya, A. V. et al. (2019). Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nature Biotechnology*, 37 (9), 1038–1040. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0224-x>
13. Stokes, J. M., Yang, K., Swanson, K., Jin, W., Cubillos-Ruiz, A., Donghia, N. M. et al. (2020). A deep learning approach to antibiotic discovery. *Cell*, 181 (2), 475–483. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.021>
14. Vamathevan, J., Clark, D., Czodrowski, P., Dunham, I., Ferran, E., Lee, G. et al. (2019). Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18 (6), 463–477. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0024-5>
15. Libbrecht, M. W., Noble, W. S. (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics*, 16 (6), 321–332. <https://doi.org/10.1038/nrg3920>
16. Zhou, J., Troyanskaya, O. G. (2015). Predicting effects of noncoding variants with deep learning–based sequence model. *Nature Methods*, 12 (10), 931–934. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3547>
17. Tiwary, S., Levy, R., Gutenbrunner, P., Salinas Soto, F., Palaniappan, K. K., Deming, L. et al. (2019). High-quality MS/MS spectrum prediction for data-dependent and data-independent acquisition data analysis. *Nature Methods*, 16 (6), 519–525. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0427-6>
18. Casadio, R., Martelli, P. L., Savojardo, C. (2022). Machine learning solutions for predicting protein–protein interactions. *WIREs Computational Molecular Science*, 12(6). <https://doi.org/10.1002/wcms.1618>
19. Kourou, K., Exarchos, T. P., Exarchos, K. P., Karamouz-is, M. V., Fotiadis, D. I. (2015). Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2014.11.005>
20. Esteva, A., Kuprel, B., Novoa, R. A., Ko, J., Swetter, S. M., Blau, H. M., Thrun, S. (2017). Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*, 542 (7639), 115–118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
21. Chen, H., Engkvist, O., Wang, Y., Olivecrona, M., Blaschke, T. (2018). The rise of deep learning in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 23 (6), 1241–1250. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.039>
22. Wallach, I., Dzamba, M., Heifets, A. (2015). AtomNet: A deep convolutional neural network for bioactivity prediction in structure-based drug discovery. *arXiv preprint arXiv:1510.02855*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1510.02855>
23. Xu, Y., Dai, Z., Chen, F., Gao, S., Pei, J., Lai, L. (2015). Deep Learning for Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (10), 2085–2093. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00238>
24. Klambauer, G., Unterthiner, T., Mayr, A., Hochreiter, S. (2017). DeepTox: Toxicity prediction using deep learning. *Toxicology Letters*, 280, S69. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.175>
25. Cavasotto, C. N., Scardino, V. (2022). Machine Learning Toxicity Prediction: Latest Advances by Toxicity End Point. *ACS Omega*, 7(51), 47536–47546. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c05693>
26. Nam, S., Kim, D., Jung, W., Zhu, Y. (2022). Understanding the Research Landscape of Deep Learning in Biomedical Science: Scientometric Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 24 (4), e28114. <https://doi.org/10.2196/28114>
27. Kavalci, E., Hartshorn, A. (2023). Improving clinical trial design using interpretable machine learning based prediction of early trial termination. *Scientific Reports*, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27416-7>
28. Esteva, A., Chou, K., Yeung, S., Naik, N., Madani, A., Mottaghi, A., Liu, Y., Topol, E., Dean, J., Socher, R. (2021). Deep learning-enabled medical computer vision. *Npj Digital Medicine*, 4 (1). <https://doi.org/10.1038/s41746-020-00376-2>
29. Ghassemi, M., Naumann, T., Schulam, P., Beam, A. L., Chen, I. Y., Ranganath, R. (2020). A Review of Challenges and Opportunities in Machine Learning for Health. *AMIA Joint Summits on Translational Science proceedings*, 191–200. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233077/pdf/3268580.pdf>
30. Ghassemi, M., Naumann, T., Schulam, P., Beam, A. L., Chen, I. Y., Ranganath, R. (2019). Practical guidance on artificial intelligence for health-care data. *The Lancet Digital Health*, 1 (4), e157–e159. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(19\)30084-6](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(19)30084-6)
31. Ghosh, S., Das, N., Chakraborty, S., Chakrabarti, A. (2020). Understanding deep learning techniques for image segmentation. *arXiv Labs*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1907.06119>
32. Obermeyer, Z., Powers, B., Vogeli, C., Mullainathan, S. (2019). Dissecting racial bias in an algorithm used to manage the health of populations. *Science*, 366 (6464), 447–453. <https://doi.org/10.1126/science.aax2342>
33. Jiménez-Luna, J., Grisoni, F., Weskamp, N., Schneider, G. (2021). Artificial intelligence in drug discovery: recent advances and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 16 (9), 949–959. <https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1909567>
34. Lundberg, S. M., Lee, S. I. (2017). A unified approach to interpreting model predictions. *Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*, 4768–4777. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1705.07874>
35. Ribeiro, M. T., Singh, S., Guestrin, C. (2016). “Why should I trust you?” Explaining the predictions of any classifier. *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, 1135–1144. <https://doi.org/10.1145/2939672.2939778>
36. Bauer, C. (2020). Multi-Method Evaluation: Leveraging Multiple Methods to Answer What You Were Looking For. *Proceedings of the 2020 Conference on Human Information Interaction and Retrieval (CHIIR '20)*. Association for Computing Machinery, 472–474. <https://doi.org/10.1145/3343413.3378015>
37. Pharma.AI. Insilico Medicine’s. Available at: <https://pharma.ai/>
38. Atomwise. Available at: <https://www.atomwise.com/>
39. Schrödinger’s. LiveDesign. Available at: <https://www.schrodinger.com/>
40. Exscientia. Available at: <https://www.exscientia.com/>
41. Benevolent AI. Available at: <https://www.benevolent.com/>

42. Cyclica. Available at: <https://cyclicarx.com/?lang=en>

43. The jamovi project (2024). jamovi (Version 2.5) [Computer Software]. Available at: <https://www.jamovi.org/>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.308684

MARKETING STUDY OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER IN MILITARY SERVANTS AND WAR VETERANS

p. 90–102

Iryna Fediak, PhD, Associate Professor, Departments of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9578-3719>

Tetiana Volosheniuk, PhD Student, Departments of Forensic Medicine, Medical and Pharmaceutical Law, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018, Senior Lecturer, Departments of Pharmacy and Pharmacology, Lesya Ukrainka Volyn National University, Voli ave., 13, Lutsk, Ukraine, 43025

E-mail: tvfarm55@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1477-941X>

The aim of the work: to present the results of a marketing study of medicinal products of the ATC classification group N06AB “Selective serotonin reuptake inhibitors” (SSRIs) in terms of registration and legal status, the state of the wholesale and retail market, presence in socio-economic regulatory lists of medicinal products, as well as to evaluate the results of an anonymous survey of doctors regarding the prescription of SSRIs to military personnel and war veterans with post-traumatic stress disorder (PTSD).

Materials and methods. Methods such as analysis, synthesis, comparison, specification, systematization, generalization, and reliability assessment were used; an anonymous survey of 35 psychiatrists and 25 neurologists was conducted regarding the prescription of drugs for patients with PTSD.

Results and discussion. It was found that SSRIs should be considered as first-line pharmacotherapy for military personnel with PTSD. At the same time, escitalopram, which, according to the literature, demonstrates the best safety and efficacy indicators, which was preferred by 97 % of the surveyed doctors, the market of which showed the greatest growth in terms of assortment and which was most numerous included in the List of Drugs Subject to Reimbursement, remains absent from the updated Unified Clinical Protocol for the Treatment of PTSD.

Conclusions. 100 % of doctors confirmed the choice of SSRIs, among which, with a probability of type I error $\alpha=0.05$, a reliable probability of $p \geq 0.95$ regarding the unanimity of responses, psychiatrists most often prescribed escitalopram and sertraline, neurologists - citalopram and escitalopram, in general - escitalopram. As of 01.10.2024, 45 trade names of SSRIs were registered in Ukraine (4 – fluoxetine, 1 – citalopram, 7 – paroxetine, 9 – sertraline, 2 – fluvoxamine, 22 – escitalopram), 80 % of the drugs were of foreign origin, 20 % of which were manufactured to order by domestic manufacturing companies. Imported drugs came from 15 countries, most of them – from India (28 %); among 9 domestic companies, Pharma Start LLC supplies the largest number of medicines (33 %).

It was found that currently the lowest prices for drugs in Ukraine are offered by the drug booking service Tabletky.UA. The state reimburses the cost of PTSD treatment with the most affordable drugs paroxetine and sertraline (1 trade name each), fluoxetine (3), escitalopram (5). Therefore, given the results of the study, it is recommended to include escitalopram in the Unified Clinical Protocol of Primary and Specialized Medical Care “Acute Stress Reaction. PTSD. Adaptation Disorders”

Keywords: post-traumatic stress disorder, selective serotonin reuptake inhibitors, marketing analysis, pharmaceutical market, reimbursement program, escitalopram

References

1. Mishyiev, V. D., Mykhailov, B. V., Hrynevych, Ye. H., Omelianovych, V. Yu. (2023). Rozlady psichichnoi sfery vnaslidok boiovykh dii. Kyiv: VSV «Medytsyna», 127.
2. Adler, A. B., Start, A. R., Milham, L., Allard, Y. S., Riddle, D., Townsend, L., Svetlitzky, V. (2020). Rapid response to acute stress reaction: Pilot test of iCOVER training for military units. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 12 (4), 431–435. <https://doi.org/10.1037/tra0000487>
3. Shapoval, V. (2023). Experience in vocational rehabilitation of participants of the Vietnam war for Ukraine. *Science and Education*, 4, 70–74. <https://doi.org/10.24195/2414-4665-2023-4-10>
4. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.com.ua/>
5. Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnoho protokolu pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Hostra reaktsiia na stres. Posttravmatychnyi stresovyi rozlad. Porushennia adaptatsii» (2024). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 1265. 19.07.2024. Available at: https://moz.gov.ua/storage/uploads/ec4ae01d-d0d3-4c0a-bf92-3cefbe633be/dn_1265_19072024_dod.pdf
6. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder (2023). Department of Veterans Affairs and Department of Defense. Available at: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/ptsd/>
7. Williams, T., Phillips, N. J., Stein, D. J., Ipser, J. C. (2022). Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2022 (3). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd002795.pub3>
8. Hoskins, M. D., Bridges, J., Sinnerton, R., Nakamura, A., Underwood, J. F. G., Slater, A. et al. (2021). Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches. *European Journal of Psychotraumatology*, 12 (1). <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1802920>
9. Fluoxetine. Model List of Essential Medicines. Available at: <https://list.essentialmeds.org/medicines/24>
10. Mishchenko, O. Ya., Bezditko, N. V. (2023). Est-sitalopram – antydepresant novoi heneratsii: vid naukovykh danykh do praktychnoho vykorystannia. *Zdorovia Ukrainy* 21 storichchia, 1-2 (537-538), 33–35. Available at: <https://health-ua.com/psychiatry/trivozni-rozladi/71871-estcitalopram--antidepresant-novo-generatc-vd-naukovih-danih--do-praktychno>
11. Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) Treatment Market Snapshot. Post-traumatic Stress Disorder Treatment Market by Drug Class, Distribution Channel & Region/Forecast 2023 to 2033 (2023). Future Market Insights. Available at: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/post-traumatic-stress-disorder-treatment-market>

12. Post-traumatic Stress Disorder Treatment Market Size 2022–2023 (2022). Vision research reports. Available at: <https://www.visionresearchreports.com/post-traumatic-stress-disorder-treatment-market/39888>

13. Kovtun, O. (2023). Yak vyris rynok antydepresantiv v Ukraini. Liga.net. Available at: <https://biz.liga.net/ua/all/all/article/kak-vyros-rynok-antidepressantov-v-ukraine>

14. Ostapenko, A. O., Yakovlieva, O. S. (2018). Marketynhovi doslidzhennia rynku preparativ dlia likuvannia PTSR, Moïdem achievements of pharmaceutical fecnnology and biotecnnology. Kharkiv: Vyd-vo NFaU, 5, 279–284. Available at: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/10974/1/%d0%9e%d1%81%d1%82%d0%b0%d0%bf%d0%b5%d0%bd%d0%ba%d0%be_279.pdf

15. Kompendium. Likarski preparaty. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/>

16. Shchotyzhnevyyk APTEKA. Available at: <https://www.apteka.ua>

17. Tabletki.ua. Available at: <https://tabletki.ua>

18. Deiaki pyttannia derzhavnoho rehuliuвання tsin na likarski zasoby i vyroby medychnoho pryznachennia (2009). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 333. 25.03.2009. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>

19. Pro zatverdzhennia shistnadsiatoho vypusku Derzhavnoho formulïara likarskykh zasobiv ta zabezpechennia yoho dostupnosti (2024). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 418. 12.03.2024. Available at: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024--418-pro-zatverdzhennja-shistnadsjato-go-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

20. Likarski zasoby ta medychni vyroby, na yaki zadeklarovano optovo-vidpuskni tsiny (2024). Pro deklaruvannia zminy optovo-vidpusknykh tsin na likarski zasoby stanom na 23 veresnia 2024 roku. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 1647. 25.09.2024. Available at: <https://www.apteka.ua/drugsearch?lang=ua>

21. Perelik likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reïmursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 23 serpnia 2024 roku (2024). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 1537. 04.09.2024. Available at: <https://www.apteka.ua/article/701821>

22. Fedyak, I. O., Maksymenko, O. V. (2019). Assessment of socio-economic availability of spironolactone diuretics (C03DA01) and furosemide (C03CA01) of the domestic pharmaceutical market. Social Pharmacy in Health Care, 5 (1), 20–30. <https://doi.org/10.24959/sphhcj.19.140>

23. Mishyiev, V. D., Mykhailov, B. V., Hrynevych, Ye. H., Omelianovych, V. Yu. et al.; Mishyiev, V. D. (Ed.) (2020). Diahnostyka ta likuvannia rozladiv psykhyky: dovidnyk likaria simeinoi medytsyny-zahalnoi praktyky ta likaria-nevroloha. Kyiv: Profesiïne vydannia, 74.

24. Optovi propozyysii. Proxima Apteka. Available at: <https://pharmbase.com.ua/uk/optovi-propozitsiyi/>

25. Pro zatverdzhennia Reïstru likarskykh zasobiv, yaki pidliahaiut reïmursatsii za prohramoiu derzhavnykh harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia, stanom na 01 zhovtnia 2021 roku (2021). Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy No. 2077. 27.09.2021. Available at: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-27092021--2077-pro-zatverdzhennja-reïstru-likarskih-zasobiv-jaki-pidljagajut-reïmursacii-za-programoiu-derzhavnih-garantij-medichnogo-obslugovuvannja-naselennja-standom-na-01-zhovtnja-2021-roku>

26. Pro vnesennia zmin do postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 25 bereznia 2009 r. No. 333 (2024). Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy No. 733. 21.06.2024. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/733-2024-%D0%BF#Text>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319401

INFLUENCE OF A NEW COMBINED PRODUCTION BASED ON DENSE CARROT ROOT EXTRACT AND QUERCETIN ON THE MORPHOLOGICAL AND PROLIFERATIVE PROPERTIES OF L929 LINE FIBROBLASTS IN CELL CULTURE

p. 103–110

Tetiana Kononenko, PhD Student, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: kononenkonn76@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9383-1881>

Viktorïa Ustichenko, PhD, Researcher, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Science of Ukraine, Pereiaslavskã str., 23, Kharkiv, Ukraine, 61015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8524-6832>

Galyna Bozhok, Doctor of Biological Sciences, Leading Researcher, Department of Cryoendocrinology, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Science of Ukraine, Pereiaslavskã str., 23, Kharkiv, Ukraine, 61015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4188-9286>

Valentyna Chikitkina, PhD, Associate Professor, Department of Physiology and Pathological Physiology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8277-0388>

Rymma Yeromenko, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Department, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8868-8935>

Inna Kovalevska, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5610-8334>

Viktoriia Verkhovod, PhD Student, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5167-2374>

At the first stage of studying the pharmacological properties of substances, the general cytotoxic effect is determined based on the assessment of viability, morphological integrity and functional activity of cells. One of the standard cell lines often used in cytotoxicity tests is the L929 line.

Studying the ability of a combined lipid-lowering agent based on dense carrot root extract and quercetin to influence the morpho-

logical and functional properties of fibroblasts of the L929 line in cell culture was the **aim** of this study.

Materials and methods: Determination of the cytotoxicity of the drug under study was carried out in a cell culture of the L929 line at a concentration of 40, 100, and 200 mg/ml. The safety of cells in the resulting suspension was assessed using staining with a 0,4 % trypan blue solution. Cell morphology and nuclear-cytoplasmic ratio were assessed in fixed culture preparations stained with hematoxylin-eosin. To assess the migration and proliferative activity of a monolayer culture, the “scratch” test was used.

Results: When L929 cells were incubated in a nutrient medium with the addition of the product, their viability and morphological properties were preserved; images of a monolayer of the culture of these cells under phase-contrast microscopy coincided with the quantitative analysis data. The absence of changes in the nuclear-cytoplasmic ratio was further evidence of the absence of toxic effects of the studied drug in relation to fibroblast culture. According to the experiment results, the migration and proliferative activity of L929 cells under the influence of the drug did not differ significantly from intact cells.

Conclusions: The results of the toxicological study showed that the combined product based on dense carrot root extract and quercetin does not have a cytotoxic effect on the L929 cell line culture and can be recommended for further preclinical research

Keywords: L929 cell line, cytotoxic effect, dense carrot root extract, quercetin

References

- Horváth, S. (1980). Cytotoxicity of drugs and diverse chemical agents to cell cultures. *Toxicology*, 16 (1), 59–66. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(80\)90110-9](https://doi.org/10.1016/0300-483x(80)90110-9)
- Whelan, M., Eskes, C. (2016). Evolving the Principles and Practice of Validation for New Alternative Approaches to Toxicity Testing. *Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing*, 387–399. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33826-2_15
- Griesinger, C., Desprez, B., Coecke, S., Casey, W., Zuang, V. (2016). Validation of Alternative In Vitro Methods to Animal Testing: Concepts, Challenges, Processes and Tools. *Validation of Alternative Methods for Toxicity Testing*, 65–132. https://doi.org/10.1007/978-3-319-33826-2_4
- Bácskay, I., Nemes, D., Fenyvesi, F., Váradi, J., Vasvári, G., Fehér, P. et al. (2018). Role of Cytotoxicity Experiments in Pharmaceutical Development. *Cytotoxicity*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72539>
- Sazdova, I., Keremidarska-Markova, M., Chichova, M., Uzunov, B., Nikolaev, G., Mladenov, M. et al. (2022). Review of Cyanotoxicity Studies Based on Cell Cultures. *Journal of Toxicology*, 2022, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2022/5647178>
- Segall, M. D., Barber, C. (2014). Addressing toxicity risk when designing and selecting compounds in early drug discovery. *Drug Discovery Today*, 19(5), 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.006>
- Róka, E., Ujhelyi, Z., Deli, M., Bocsik, A., Fenyvesi, É., Szente, L. et al. (2015). Evaluation of the Cytotoxicity of α -Cyclodextrin Derivatives on the Caco-2 Cell Line and Human Erythrocytes. *Molecules*, 20 (11), 20269–20285. <https://doi.org/10.3390/molecules201119694>
- Russell, W. M. S., Burch, R. L. (1959). The principles of humane experimental technique. London: Methuen & Co. Ltd., 238.
- Amelian, A., Wasilewska, K., Megias, D., Winnicka, K. (2017). Application of standard cell cultures and 3D in vitro tissue models as an effective tool in drug design and development. *Pharmacological Reports*, 69 (5), 861–870. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.03.014>
- Śliwka, L., Wiktorska, K., Suchocki, P., Milczarek, M., Mielczarek, S., Lubelska, K. et al. (2016). The Comparison of MTT and CVS Assays for the Assessment of Anticancer Agent Interactions. *PLOS ONE*, 11 (5), e0155772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155772>
- Kim, S. I., Kim, H. J., Lee, H.-J., Lee, K., Hong, D., Lim, H. et al. (2016). Application of a non-hazardous vital dye for cell counting with automated cell counters. *Analytical Biochemistry*, 492, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2015.09.010>
- Präbst, K., Engelhardt, H., Ringgeler, S.; Gilbert, D., Friedrich, O. (Eds.) (2017). Basic colorimetric proliferation assay: MTT, WST and Resazurin. In: editors. *Cell Viability Assays. Methods in Molecular Biology*. Vol. 1601. New York: Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6960-9_1
- Ülker, M., Çelik, A. C. T., Yavuz, E., Kahvecioğlu, F., Ülker, H. E. (2021). Real-Time Analysis of Antiproliferative Effects of Mouthwashes Containing Alcohol, Sodium Fluoride, Cetylpyridinium Chloride, and Chlorhexidine In Vitro. *BioMed Research International*, 2021, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2021/2610122>
- Dawid, C., Dunemann, F., Schwab, W., Nothnagel, T., Hofmann, T. (2015). Bioactive C17-Polyacetylenes in Carrots (*Daucus carota* L.): Current Knowledge and Future Perspectives. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63 (42), 9211–9222. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04357>
- Purup, S., Larsen, E., Christensen, L. P. (2009). Differential Effects of Falcarnol and Related Aliphatic C17-Polyacetylenes on Intestinal Cell Proliferation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57 (18), 8290–8296. <https://doi.org/10.1021/jf901503a>
- Mandrich, L., Esposito, A. V., Costa, S., Caputo, E. (2023). Chemical Composition, Functional and Anticancer Properties of Carrot. *Molecules*, 28 (20), 7161. <https://doi.org/10.3390/molecules28207161>
- Superchi, S., Pini, D., Salvadori, P., Marinelli, F., Rainaldi, G., Zanelli, U., Nuti-Ronchi, V. (1993). Synthesis and toxicity to mammalian cells of the carrot dihydroisocoumarins. *Chemical Research in Toxicology*, 6 (1), 46–49. <https://doi.org/10.1021/tx00031a007>
- Sharma, M., Sharma, R., Jain, D. K. (2016). Nanotechnology Based Approaches for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Water Soluble Antihypertensive Drugs. *Scientifica*, 2016, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/8525679>
- Yang, D., Wang, T., Long, M., Li, P. (2020). Quercetin: Its Main Pharmacological Activity and Potential Application in Clinical Medicine. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2020/8825387>
- Someya, Y., Saito, S., Takeda, S., Adachi, N., Kurosawa, A. (2024). Quercetin exhibits cytotoxicity in cancer cells by inducing two-ended DNA double-strand breaks. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 739, 150977. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150977>
- Kononenko, T., Chikitkina, V. (2024). Experimental determination of the conditionally therapeutic dose of a new combined hypolipidemic agent based on carrot root extract and quercetin on the model of acute hyperlipidemia. *Fitoterapia*, 2, 137–146. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-2-137>
- Idowu, B., Di Silvio, L. (2013). Principles of good laboratory practice (GLP) for in vitro cell culture applications.

Standardisation in Cell and Tissue Engineering. Methods and Protocols, 127–147.

23. Paziuk, D.-M. V., Zhuravel, I. O., Kyslychenko, O. A., Horiacha, L. M. (2024). Pat. No. 120675 UA. Zasib z antybakterialnoiu ta protyhyrbkovoiou aktyvnistiu z morkvy posivnoi. No. u 2017 05682; declared: 09.06.2017; published: 10.11.2017, Bul. No. 21.

24. Kyslychenko, O. A. (2020). Pharmacognostic study of plants for the development of drugs for the treatment of cardiovascular diseases. [Doctoral dissertation; National University of Pharmacy].

25. Strober, W. (2015). Trypan Blue Exclusion Test of Cell Viability. Current Protocols in Immunology, 111 (1). <https://doi.org/10.1002/0471142735.ima03bs111>

26. Turgeon, M. L. (2018). Clinical hematology: Theory and procedure. Philadelphia: Wolters Kluwer, 800.

27. Denker, S. P., Barber, D. L. (2002). Cell migration requires both ion translocation and cytoskeletal anchoring by the Na-H exchanger NHE1. The Journal of Cell Biology, 159 (6), 1087–1096. <https://doi.org/10.1083/jcb.200208050>

28. Andres, S., Pevny, S., Ziegenhagen, R., Bakhiya, N., Schäfer, B., Hirsch-Ernst, K. I., Lampen, A. (2017). Safety Aspects of the Use of Quercetin as a Dietary Supplement. Molecular Nutrition & Food Research, 62 (1). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700447>

29. Harwood, M., Danielewska-Nikiel, B., Borzelleca, J. F., Flamm, G. W., Williams, G. M., Lines, T. C. (2007). A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of in vivo toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties. Food and Chemical Toxicology, 45 (11), 2179–2205. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.05.015>

30. Cialdella-Kam, L., Nieman, D. C., Sha, W., Meaney, M. P., Knab, A. M., Shanely, R. A. (2012). Dose–response to 3 months of quercetin-containing supplements on metabolite and quercetin conjugate profile in adults. British Journal of Nutrition, 109 (11), 1923–1933. <https://doi.org/10.1017/s0007114512003972>

31. Sodimbaku, V., Pujari, L., Mullangi, R., Marri, S. (2016). Carrot (*Daucus carota* L.): Nephroprotective against gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Indian Journal of Pharmacology, 48 (2), 122–127. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.178822>

32. Edgar, B. A., Orr-Weaver, T. L. (2001). Endoreplication Cell Cycles. Cell, 105 (3), 297–306. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00334-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00334-8)

33. Balachandra, S., Sarkar, S., Amodeo, A. A. (2022). The Nuclear-to-Cytoplasmic Ratio: Coupling DNA Content to Cell Size, Cell Cycle, and Biosynthetic Capacity. Annual Review of Genetics, 56 (1), 165–185. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-080320-030537>

34. Tollis, S., Rizzotto, A., Pham, N. T., Koivukoski, S., Sivakumar, A., Shave, S. et al. (2022). Chemical Interrogation of Nuclear Size Identifies Compounds with Cancer Cell Line-Specific Effects on Migration and Invasion. ACS Chemical Biology, 17 (3), 680–700. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00004>

35. Ammann, K. R., DeCook, K. J., Li, M., Slepian, M. J. (2019). Migration versus proliferation as contributor to in vitro wound healing of vascular endothelial and smooth muscle cells. Experimental Cell Research, 376 (1), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2019.01.011>

36. Cory, G. (2011). Scratch-Wound Assay. Cell Migration, 25–30. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-207-6_2

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319456

AN APPROACH TO THE TECHNOLOGICAL PROCESS VALIDATION OF MANUFACTURING MEDICAL DEVICES USING THE EXAMPLE OF INJECTABLE IMPLANTS BASED ON HYALURONIC ACID

p. 111–123

Inna Bondarets, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: rud-i@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0286-3966>

Lyudmila Sidorenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8431-8398>

Olga Antonenko, PhD, Associate Professor, Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0369-6520>

Serhii Lebed, PhD, Senior Lecturer, Department of Chemical and Pharmaceutical Disciplines, Municipal Institution of Higher Education «Rivne Medical Academy» of Rivne Regional Council, Karnaukhova str., 53, Rivne, Ukraine, 33018, Head of State Service, State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control in Rivne region, 16 Lypnia str., 38, Rivne, Ukraine, 33028

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4368-2123>

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

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

The aim. Technological process validation of manufacturing medical devices is a necessary condition for confirming the ability to continuously produce high-quality medical devices, reduce or eliminate the number of defects, improve the level of product quality, and is also one of the main requirements for product certification on the European Union market. Given the wide variety of medical device types (from patches to pre-filled syringes), unlike medicinal products, the validation procedure for medical devices does not have clear recommendations and guidelines.

Materials and methods. The subject of this article is the determination of the approach to the technological process validation of manufacturing medical devices using the example of injectable implants based on cross-linking hyaluronic acid, based on the experience of batch production of the specified type of products on an industrial scale and the regulatory requirements of Ukraine and the European Union.

Results. The article presents information about the nature of hyaluronic acid, its structure, sources and methods of production, and the scope of application.

Determination of critical points of the technological process was carried out by the method of risk assessment using the approach of forming the Ishikawa diagram, i.e. “analysis of cause-and-effect relationships”.

The main stages of the analysis of causal relationships are the following:

- *determination of the process that is subject to analysis (obtaining high-quality finished products) and sub-processes that have an impact on the final result;*
- *determination of the main categories of impact on the process, displayed by blocks on the Ishikawa diagram.*

The result of such an analysis is displayed in the form of the above-mentioned diagram Ishikawa ("fishbone").

Sub-processes that have the main influence on it were determined. These elements are the critical points that will be subject to validation. The impact of each of these elements, their key parameters and permissible operating ranges are described in the article.

Conclusions. *The sub-processes that have the main impact on the technological process of manufacturing the medical device are identified. These elements are critical points that are subject to validation. The article describes the impact of each of these elements, their main parameters and permissible operating ranges, and also presents the validation process and confirmation of the validity of the corresponding technology*

Keywords: *technological process, validation, diagram Ishikawa, medical devices, injectable implants, hyaluronic acid*

References

1. ISO 14971:2019 Medical devices – Application of risk management to medical devices (2019). Available at: <https://www.iso.org/standard/72704.html>
2. European Pharmacopoeia 11.0. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
3. Romagnoli, M., Belmontesi, M. (2008). Hyaluronic acid-based fillers: theory and practice. *Clinics in Dermatology*, 26 (2), 123–159. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.09.001>
4. Zhang, Y., Tan, W., Zhang, Y., Mao, H., Shi, S., Duan, L., Wang, H., Yu, J. (2019). Ultrasensitive and selective detection of *Staphylococcus aureus* using a novel IgY-based colorimetric platform. *Biosensors and Bioelectronics*, 142, 111570. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111570>
5. Patil, K. P., Kamalja, K. K., Chaudhari, B. L. (2011). Optimization of medium components for hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* MTCC 3523 using a statistical approach. *Carbohydrate Polymers*, 86 (4), 1573–1577. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.06.065>
6. Huang, W.-C., Chen, S.-J., Chen, T.-L. (2008). Production of hyaluronic acid by repeated batch fermentation. *Biochemical Engineering Journal*, 40 (3), 460–464. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2008.01.021>
7. Ogrodowski, C. S., Hokka, C. O., Santana, M. H. A. (2005). Production of hyaluronic acid. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 122, 753–761.
8. Liu, L., Du, G., Chen, J., Zhu, Y., Wang, M., Sun, J. (2009). Microbial production of low molecular weight hyaluronic acid by adding hydrogen peroxide and ascorbate in batch culture of *Streptococcus zooepidemicus*. *Bioresource Technology*, 100 (1), 362–367. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2008.05.040>
9. Rangaswamy, V., Jain, D. (2007). An efficient process for production and purification of hyaluronic acid from *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus*. *Biotechnology Letters*, 30 (3), 493–496. <https://doi.org/10.1007/s10529-007-9562-8>
10. Liu, W., Ma, M., Lei, Z., Xiong, Z., Tao, T., Lei, P. et al. (2022). Intra-articular injectable hydroxypropyl chitin/hyaluronic acid hydrogel as bio-lubricant to attenuate osteoarthritis progression. *Materials & Design*, 217, 110579. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2022.110579>
11. Belk, J. W., Lim, J. J., Keeter, C., McCulloch, P. C., Houck, D. A., McCarty, E. C. et al. (2023). Patients With Knee Osteoarthritis Who Receive Platelet-Rich Plasma or Bone Marrow Aspirate Concentrate Injections Have Better Outcomes Than Patients Who Receive Hyaluronic Acid: Systematic Review and Meta-analysis. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*, 39 (7), 1714–1734. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2023.03.001>
12. Gobbi, A., Morales, M., Avio, G., D'Ambrosi, R. (2022). Double-blinded prospective randomized clinical trial in knee joint osteoarthritis treatment: safety assessment and performance of trehalose hyaluronic acid versus standard infiltrative therapy based on medium-weight sodium hyaluronate. *Journal of Cartilage & Joint Preservation*, 2 (3), 100043. <https://doi.org/10.1016/j.jcjp.2022.100043>
13. Rai, V. K., Saha, I., Alam, M., Nishchaya, K., Ghosh, G., Rath, G. (2023). Microneedle arrays for cutaneous and transcutaneous drug delivery, disease diagnosis, and cosmetic aid. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 79, 104058. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.104058>
14. Shimizu, Y., Ntege, E. H., Sunami, H. (2022). Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: A review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regenerative Therapy*, 21, 73–80. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.05.008>
15. Huynh, A., Priefer, R. (2020). Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydrate Research*, 489, 107950. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2020.107950>
16. Soares, D. J., Zuliani, G. F. (2022). Orbital post-septal hyaluronic acid: An iatrogenic etiology compounding lower eyelid steatoblepharon. *JPRAS Open*, 34, 173–177. <https://doi.org/10.1016/j.jprra.2022.09.010>
17. Mateo-Orobia, A. J., del Prado Sanz, E., Blasco-Martínez, A., Pablo-Júlvez, L. E., Farrant, S., Chiambaretta, F. (2023). Efficacy of artificial tears containing trehalose and hyaluronic acid for dry eye disease in women aged 42–54 versus ≥ 55 years. *Contact Lens and Anterior Eye*, 46 (4), 101845. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2023.101845>
18. De Boule, K., Glogau, R., Kono, T., Nathan, M., Tezel, A., Roca-Martínez, J.-X. et al. (2013). A Review of the Metabolism of 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether-Crosslinked Hyaluronic Acid Dermal Fillers. *Dermatologic Surgery*, 39 (12), 1758–1766. <https://doi.org/10.1111/dsu.12301>
19. Schuurmans, Carl. C. L., Mihajlovic, M., Hiemstra, C., Ito, K., Hennink, W. E., Vermonden, T. (2021). Hyaluronic acid and chondroitin sulfate (meth)acrylate-based hydrogels for tissue engineering: Synthesis, characteristics and pre-clinical evaluation. *Biomaterials*, 268, 120602. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120602>
20. Schanté, C. E., Zuber, G., Herlin, C., Vandamme, T. F. (2011). Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 85 (3), 469–489. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.03.019>
21. Zhang, J. N., Chen, B. Z., Ashfaq, M., Zhang, X. P., Guo, X. D. (2018). Development of a BDDE-crosslinked hyaluronic acid based microneedles patch as a dermal filler for an-

ti-ageing treatment. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 65, 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2018.05.007>

22. Al-Sibani, M., Al-Harrasi, A., Neubert, R. H. H. (2016). Study of the effect of mixing approach on cross-linking efficiency of hyaluronic acid-based hydrogel cross-linked with 1,4-butanediol diglycidyl ether. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 91, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.06.010>

23. Kenne, L., Gohil, S., Nilsson, E. M., Karlsson, A., Ericsson, D., Helander Kenne, A., Nord, L. I. (2013). Modification and cross-linking parameters in hyaluronic acid hydrogels – Definitions and analytical methods. *Carbohydrate Polymers*, 91 (1), 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.08.066>

24. ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes (2016). Available at: <https://www.iso.org/ru/standard/59752.html>

25. Zhao, Y., Sheng, K., Wang, Z., Zhang, X., HengyiYang, Miao, R. (2017). Process Validation and Revalidation in Medical Device Production. *Procedia Engineering*, 174, 686–692. <https://doi.org/10.1016/j.proeng.2017.01.207>

26. Pitarresi, G., Palumbo, F. S., Tripodo, G., Cavallaro, G., Giammona, G. (2007). Preparation and characterization of new hydrogels based on hyaluronic acid and α,β -polyaspartylhydrazide. *European Polymer Journal*, 43 (9), 3953–3962. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2007.06.027>

27. DSTU IEC/ISO 31010:2013 Risk management. Methods of general risk assessment. Available at: <https://khoda.gov.ua/image/catalog/files/dstu%2031010.pdf>

28. ISO 14644-1:2015 Cleanrooms and associated controlled environments. Part 1: Classification of air cleanliness. Available at: <https://www.iso.org/standard/53394.html>

29. On the approval of the Technical Regulation on medical devices (2013). Resolution No. 753. 02.10.2013.

30. Medical Device Regulation 2017/745. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A32017R0745>

31. U.S. Food and Drug Administration. Available at: <https://www.fda.gov/>

32. GHTF/SG3/N99-10:2015 Quality management systems. Guidance on process validation. The document is harmonized to GHTF/SG3/N99-10:2004 Quality Management Systems – Process Validation Guidance (2015). Edition 2.

33. EMA/CHMP/CVMP/QWP/749073/2016 EMA Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submission (2016).

34. ICH Q7 Current Step 4 version (2000).

35. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Volume 4 (2022). Available at: https://health.ec.europa.eu/latest-updates/eudralex-volume-4-eu-guidelines-good-manufacturing-practice-medicinal-products-human-and-veterinary-2022-02-21_en

36. CT-H MO3V 42-4.0:2015 MEDICINES Good Manufacturing Practice.

37. Inna Bondarets, Lyudmila Sidorenko, Victoriya Georgiyants, Volodymyr Mishchenko. Bondarets, I., Sidorenko, L. et al. (2022). Regulatory and risk oriented approach to the design and development of medical devices in accordance with Ukraine regulations. *Pharmacia*, 69 (2), 493–500. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e82316>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319206

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR OBTAINING TABLETS BY DOUBLE GRANULATION METHOD WITH PIPSSISEWA (*CHIMAPHILA UMBELLATA*) EXTRACT

p. 124–133

Oleksiy Kovregin, PhD Student, Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Pharmacy Specialists, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: 3349366@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-5269-4073>

Dmytro Soldatov, PhD, Associate Professor, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2234-9177>

Oleksandr Kukhtenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Industrial Technology of Medicines and Cosmetics, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Inna Vladymyrova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

The use of the therapeutic potential of medicinal plants is currently considered a physiological method of prevention and treatment, which affects the normalization of metabolic processes and the restoration of the body's functional capabilities. Medicinal products created based on plants can be used for a longer period, including in the treatment of chronic diseases.

The aim of the work is to select a technology to produce tablets containing wintergreen umbrella herb liquid extract, considering the pharmaco-technological properties of the resulting dosage form. **Materials and methods.** The objects of the study were pipsissewa herb liquid extract and experimental model samples of mixtures of this plant substance with excipients permitted for medical use. The research on the analysis of the liquid extract and pharmaco-technological indicators of test samples of tablet mass and tablets was carried out according to the methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU).

Determination of the optimal technology for obtaining and quantitative composition of excipients of tablets from pipsissewa herb liquid extract was carried out using mathematical design of experiments (MDE) by the method of a four-factor experiment based on the Greco-Latin square.

Results. The analysis of the liquid extract of pipsissewa showed the presence of 47.0 ± 1.0 % of extractive (dry residue) substances. It was determined that the use of Liquid-Solid technology in the technology of obtaining tablets with plant extract based on the amorphous form of magnesium aluminometasilicate (Neusilin US2) requires the use of a combined approach that will ensure the quality of the finished product. During experimental studies, the use of three interrelated production strategies was proposed. In the process of applying the proposed strategy, it was determined that microcrystalline cellulose effectively

performs the function of an adsorbent and filler; the consistency of the mixtures significantly depends on the ratio of MCC 101:extract. It was investigated that the use of double granulation will allow for the increase of the amount of active ingredient in the granulate without changing the volume of MCC 101, which will allow for the achievement of a higher extract content in the finished tablets. The use of double granulation technology can also ensure uniform distribution of the active ingredient and maintain the necessary flowability of the mixture for subsequent tableting. The use of mathematical, experimental planning in the development of double granulation (drying) technology and the composition of excipients based on studies of the fluidity of the tableting mass; attrition, disintegration, resistance of tablets to crushing, and organoleptic indicators became the basis for the development of the composition of the medicinal product in the form of tablets containing pipsissewa liquid extract.

Conclusions. The adsorption property and its influence on the tableting process of the synthetic amorphous form of magnesium aluminometasilicate (Neusilin US2) and microcrystalline cellulose 101 (MCC 101) were determined when using these substances as a carrier for pipsissewa grass liquid extract. The possibility of conducting a double granulation process using microcrystalline cellulose 101 (MCC 101) according to a given amount of liquid extract was proven. Using mathematical planning of the experiment, the drying conditions of the granulate and the quantitative composition of excipients were selected

Keywords: pipsissewa herb liquid extract, tablets, composition, technology, excipients, granulation, mathematical modelling, pharmaco-technological properties

References

- Galván, I. J., Mir-Rashed, N., Jessulat, M., Atanya, M., Golshani, A., Durst, T. et al. (2008). Antifungal and antioxidant activities of the phytomedicine pipsissewa, *Chimaphila umbellata*. *Phytochemistry*, 69 (3), 738–746. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.007>
- 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>
- Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8): Nastanova ST-N MOZU 42-3.0:2011 (2011). Kyiv: MOZ Ukrainy. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/> Last accessed: 08.11.2024
- Kukhtenko, H., Gladukh, I., Kukhtenko, O., Soldatov, D. (2017). Influence of Excipients on the Structural and Mechanical Properties of Semisolid Dosage Forms. *Asian Journal of Pharmaceutics*, 11 (3), 575–578.
- Hladukh, Ye. V., Ruban, O. F., Saiko, I. V. et al.; Hladukh, Ye. V., Chuiashov, V. I. (Eds.). (2018). *Promyslova tekhnologiya likarskykh zasobiv*. Kharkiv: NFAU: Novyi svit 2000, 486.
- Effiong, D. E., Onunkwo, G. C. (2024). Principles, Applications and Limitations of the Lquisolid System of Drug Delivery: A Review. *Trends in Medical Research*, 19 (1), 178–198. <https://doi.org/10.3923/tmr.2024.178.198>
- Savkare, A. D., Bhavsar, M. R., Gholap, V. D., Kukkar, P. M. (2017). Lquisolid Technique: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8 (7), 2768–2775. [https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.8\(7\).2768-75](https://doi.org/10.13040/ijpsr.0975-8232.8(7).2768-75)
- Kulkarni, A. S., Aloorkar, N. H., Mane, M. S., Gaja, J. B. (2010). Lquisolid Systems: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, 3 (1), 795–802. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2010.3.1.1>
- Chekwube Ezegebe, A., Amarachi Ezegebe, G., Ikechukwu Ogbonna, J., Ifeanyi Ofoefule, S. (2023). A Review on Lquisolid: A Novel Technique for Enhancement of Solubility and Bioavailability of Poorly Water-Insoluble Drugs. *Science Frontiers*, 4 (2), 17–24. <https://doi.org/10.11648/j.sf.20230402.11>
- Kurhajec, S., Kostelanská, K., Pavlovová, S., Vetchý, D., Wolaschka, T., Gajdziok, J., Franc, A. (2020). Stabilized antioxidative plant extracts formulated by lquisolid technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 102022. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.102022>
- Jaipakdee, N., Limpongsa, E., Sripanidkulchai, B., Piyachaturawat, P. (2018). Preparation of Curcuma comosa tablets using lquisolid techniques: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 553 (1-2), 157–168. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.031>
- Kostelanská, K., Kurhajec, S., Pavlovová, S., Vetchý, D., Gajdziok, J., Franc, A. (2022). Technology of Processing Plant Extracts Using an Aluminometasilicate Porous Carrier into a Solid Dosage Form. *Pharmaceutics*, 14 (2), 248. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020248>
- Hroshovyi, T. A., Pavliuk, B. V., Chubka, M. B., Demchuk, M. B., Nayda, Y. V. (2021). Experimental design in research at the creation of tablet medicines. Message 4. Using the method “Quality by Design” (QbD) in optimizing the composition and technology of tablet drugs. *Pharmaceutical Review*, 2, 97–108. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12153>
- Kovregin, O., Lytkin, D., Mykhailenko, O., Ivanauskas, L., Yudkevych, T., Vladymyrova, I. et al. (2024). 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. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 44–52. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310744>
- Kovregin, O., Mykhailenko, O., Ivanauskas, L., Vladymyrova, I. (2024). Identification of phenolic compounds of chimaphila umbellata (L.) herb through high-performance, thin-layer chromatography. *Health Education*, 3, 58–63. <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.7>
- Pertsev, I. M., Dmytriievskyi, D. I., Rybachuk, V. D. (2010). Dopomizhni rehovyny v tekhnologii likiv: vplyv na tekhnologichni, spozhyvchi, ekonomichni kharakterystyky i terapevtychnu efektyvnist. Kharkiv: NFAU, 600.
- Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 2. Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 724.
- Junnila, A., Wikström, H., Megarry, A., Gholami, A., Papathanasiou, F., Blomberg, A. et al. (2022). Faster to First-time-in-Human: Prediction of the liquid solid ratio for continuous wet granulation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 172, 106151. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2022.106151>
- Shi, G., Lin, L., Liu, Y., Chen, G., Luo, Y., Wu, Y., Li, H. (2021). Pharmaceutical application of multivariate modeling techniques: a review on the manufacturing of tablets. *RSC Advances*, 11 (14), 8323–8345. <https://doi.org/10.1039/d0ra08030f>
- Symonenko, N. A., Shpychak, O. S., Kukhtenko, O. S., Bezrukavyy, Ye. A., Yurieva, H. B. (2023). Justification of the choice of excipients during the development of the composition of “Pastinocard” tablets. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (3), 236–243. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287001>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318160

[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-С]ХІНАЗОЛІНОВІ ГІБРИДИ З АЗОЛЬНИМИ ТА АЗИНОВИМИ ГЕТЕРОЦИКЛАМИ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ, АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТА АНТИРАДИКАЛЬНА АКТИВНІСТЬ (с. 4–14)

О. А. Грицак, К. П. Шабельник, А. О. Кініченко, О. З. Комаровська-Порохнявець, В. І. Лубенець, О. Ю. Воскобойнік, С. І. Коваленко

Мета: Представлена робота присвячена цілеспрямованому пошуку перспективних біологічно активних сполук серед гетероциклічних гібридів, що поєднують у своїй структурі систему [1,2,4]триазіно[2,3-с]хіназоліну та «фармакофорний» азольний або азиновий фрагмент, з'єднаний через алкілтіольну лінкерну групу.

Матеріали та методи: Для отримання цільових сполук використовували методи препаративної органічної хімії. Чистота та структура синтезованих речовин були підтверджені елементним аналізом, ВЕРХ-МС та ¹H ЯМР-спектроскопією. Антиоксидантну активність визначали на моделі зв'язування DPPH-радикалу, антимікробну активність вивчали методом серійних розведень.

Результати: Було розроблено та синтезовано комбінаторну бібліотеку з 30 нових гетероциклічних гібридів. Цільові сполуки отримані шляхом взаємодії 6-хлоралкіл-3-*R*-2*H*-[1,2,4]триазіно[2,3-с]хіназолін-2-онів з відповідними гетероциклічними тіонами у присутності основи. Синтезовані сполуки досліджено на антиоксидантну та антимікробну активність. Більшість отриманих речовин виявили низьку антимікробну активність проти досліджуваних штамів. Однак гетероциклічний гібрид, що поєднує триазинохіназоліновий, тіадіазольний і 4-фторфенільний залишки (сполука **2.14**), інгібував ріст *S. aureus*, *E. coli* та *M. luteus*. Серед отриманих сполук п'ять гетероциклічних гібридів продемонстрували значну здатність до зв'язування DPPH-радикалів (30.41–43.53 %). Було оцінено та обговорено кореляції між їх структурою та активністю. Встановлено, що модифікація алкілтіольної лінкерної групи призвела до найбільш виражених змін у антирадикальній активності синтезованих сполук.

Висновки: Гетероциклічні гібриди на основі триазинохіназоліну є перспективними об'єктами для подальшого скринінгу антимікробної активності та фармакологічних ефектів, що пов'язані з антирадикальними властивостями

Ключові слова: гетероциклічні гібриди, синтез, антирадикальна активність, антимікробна та протигрибкова активність, SAR-аналіз

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.313808

РОЗРОБКА НЕКОВАЛЕНТНИХ ІНГІБІТОРІВ ПОДВІЙНОЇ ДІЇ ДЛЯ ПРОТЕАЗ М^{PRO} ТА PL^{PRO} КОРОНАВІРУСУ SARS-COV-2 ШЛЯХОМ ГЕНЕРУВАННЯ ЕВОЛЮЦІЙНОЇ БІБЛІОТЕКИ, ВІДПОВІДНОСТІ ФАРМАКОФОРНОГО ПРОФІЛЮ ТА РОЗРАХУНКІВ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКІНГУ (с. 15–26)

Л. В. Евсеєва, П. В. Тросянко, О. В. Кириченко, В. В. Іванов, С. М. Коваленко, О. М. Калугін

Протеази SARS-CoV-2 відіграють важливу роль у життєвому циклі коронавірусу, що робить їх важливою мішенню для розробки противірусних препаратів проти COVID-19. Розробка нових противірусних препаратів, здатних впливати на кілька білків-мішеней вірусу одночасно, є нині пріоритетним завданням. Аналіз молекулярних механізмів ліганд-рецепторної взаємодії для ряду нековалентних інгібіторів основної протеази (M^{PRO}) та папаїн-подібної (PL^{PRO}) протеази SARS-CoV-2 використовувався для розробки алгоритму комп'ютерного пошуку молекул, що мають подвійний механізм інгібування M^{PRO} та PL^{PRO}.

Мета цього дослідження полягає в аналізі молекулярної взаємодії ліганд-мішень для існуючих нековалентних інгібіторів основної (M^{PRO}) та папаїн-подібної (PL^{PRO}) протеаз SARS-CoV-2 з метою ідентифікації загального скаффолду, що дозволяє *in silico* пошук нових інгібіторів подвійної дії.

Матеріали та методи. Програмне забезпечення LigandScout 4.5 для 3D-фармакофорного аналізу, віртуального скринінгу та молекулярного докінгу, інструменти AutoDock Vina 1.1.2 для молекулярного докінгу, веб-сервери PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) і Pharmit для вивчення механізмів молекулярного зв'язування. Генерація еволюційних бібліотек виконувалась з використанням DataWarrior 6.0. Аналіз та візуалізацію виконано у Discovery Studio 2024 Suite.

Результати. Аналіз різних моделей сайтів зв'язування протеаз SARS-CoV-2, доступних у Protein Data Bank [https://www.rcsb.org/], з відповідними нековалентними лігандами-інгібіторами дозволив виділити ключові фармакофорні особливості лігандів M^{PRO} і PL^{PRO}. Порівняння фармакофорних моделей лігандів M^{PRO} із структурними особливостями інгібіторів PL^{PRO} дозволило визначити ліганди, які потенційно можуть відповідати моделям сайтів зв'язування двох протеаз. З використанням програми DataWarrior, на підставі структур цих лігандів була створена еволюційна бібліотека, віртуальний скринінг (VS) якої одночасно за двома фармакофорами (M^{PRO} та PL^{PRO}) виявив низку нових молекул-хітів. Проведення докінгу в активні центри протеаз M^{PRO} і PL^{PRO} та розрахунок енергетичних показників зв'язування визначив ряд молекул та відповідних їм скаффолдів, які мають потенціал подвійного інгібування, для подальших досліджень *in vitro* з метою відкриття ліків від COVID-19.

Висновки. В результаті скринінгу *in silico* для фармакофорів обох протеаз та подальшого докінгу були знайдені молекули, що мають потенціал зв'язування як з протеазою M^{pro} , так і протеазою PL^{pro} . Розроблені методи синтезу дозволили отримати дані сполуки для подальших досліджень *in vitro*

Ключові слова: SARS-CoV-2, протеаза M^{pro} , протеаза PL^{pro} , дуальні інгібітори, віртуальний фармакофорний скринінг, докінг

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318008

МОДЕЛЬ АМПУТАЦІЇ НИЖНЬОЇ ТРЕТИНИ ГОМІЛКИ ЩУРА: ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ, ФІЗИЧНОЇ ВИТРИВАЛОСТІ ТА МАСИ ТІЛА В ДИНАМІЦІ (с. 27–36)

М. О. Гуторка, Д. К. Кирилов, О. Д. Мекленбурцев, С. Ю. Штриголь, А. В. Таран, О. А. Рубан

Втрата кінцівки – актуальна медична та соціальна проблема. В умовах повномасштабної війни ампутація стала поширеним явищем, що потребує адекватних реабілітаційних заходів під час підготовки до протезування. Для цього потрібно враховувати особливості перебігу посттравматичного періоду, зокрема функціональний стан центральної нервової системи (ЦНС) та фізичну витривалість. Важливе значення мають експериментальні дослідження на тваринних моделях, проте відомості про них відсутні.

Мета дослідження: визначити вплив втрати частини задньої кінцівки на стан ЦНС за поведінковими реакціями, фізичну витривалість та динамку маси тіла щурів у ранньому та пізньому постампутаційному періоді. Охарактеризувати зазначену модель ампутації для подальшого використання в експериментальних дослідженнях.

Матеріали та методи. Експеримент виконано на дорослих білих щурах самцях. Транстібіальну ампутацію задньої кінцівки на рівні нижньої третини гомілки виконували в асептичних умовах під тіопенталовим наркозом. Стан ЦНС та фізичну витривалість досліджували в ранньому (3–4 дні після ампутації) та у віддаленому (через 2 місяці) періоді. У тесті «Відкрите поле» визначали рухову та дослідницьку активність, емоційні реакції та їх вегетативний супровід, у тесті «Світло-темна камера» – тривожність. Координацію рухів тварин досліджували в ротарод-тесті, рівень депресивності – у плавальному тесті Порсолта. Фізичну витривалість з'ясовували в тесті примусового плавання з навантаженням (5 % від маси тіла на корені хвоста). Контролем служили здорові щури з аналогічною вихідною масою тіла. Для обробки результатів використано програму STATISTICA 12.0.

Результати. У ранньому постампутаційному періоді статистично значуще пригнічувалися орієнтовно-дослідницька поведінка та емоційні реакції щурів у тесті «Відкрите поле», тоді як у віддаленому періоді значущості сягала лише редукція емоційних реакцій. У тесті «Світло-темна камера» в обидва терміни спостереження достовірно зростав латентний час входу в затемнений відсік камери (особливо в ранньому періоді). У сукупності ці результати вказують на зміни реакції тварин з ампутацією задньої кінцівки на стресуючі умови експериментів, зокрема про зменшення тривожності, що потребує подальшого дослідження та з'ясування. У ротарод-тесті виявлено значне погіршення координації рухів у щурів з ампутацією в обидва періоди спостережень. Після ампутації прогресували прояви депресивної поведінки в плавальному тесті Порсолта та значно зменшувалася фізична витривалість у тесті примусового плавання з навантаженням. Маса тіла щурів після ампутації задньої кінцівки протягом 2 місяців значно зросла (в середньому на 22 % проти 4 % в контролі, $p < 0.01$). Отримані результати важливі для експериментального обґрунтування оптимальних програм реабілітації після ампутації нижньої кінцівки.

Висновки. Запропоновано зручну модель транстібіальної ампутації на рівні нижньої третини гомілки в щурів. Встановлено, що після ампутації пригнічуються орієнтовно-дослідницька поведінка та емоційні реакції, що вказує на зміни реакції тварин з ампутацією задньої кінцівки на стресуючі умови дослідів, зокрема про зменшення тривожності, що відрізняє використану тваринну модель від ампутації кінцівки в людини. Після ампутації в щурів прогресують прояви депресивної поведінки, стійко погіршується координація рухів та значно зменшується фізична витривалість. Маса тіла щурів з ампутованою задньою кінцівкою суттєво зростає.

Ключові слова: транстібіальна ампутація нижньої кінцівки, поведінкові реакції, фізична витривалість, маса тіла, щури, експеримент

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318497

ЛЕТКІ СПОЛУКИ ДИСТИЛЯТІВ ТА ГЕКСАНОВИХ ЕКСТРАКТІВ КВІТОК САДОВОГО ЖАСМІНУ ВІНЦЕВОГО ТА ЖАСМІНУ ЛІКАРСЬКОГО (с. 37–46)

Ain Raal, T. B. Ільїна, А. М. Ковальова, О. М. Кошовий

Jasminum L. родини *Oleaceae* – рід рослин, які культивуються заради ароматичних квіток, що є джерелом ефірної олії (ЕО). У країнах з помірним кліматом внаслідок подібного аромату квіток жасмином, або псевдожасмином, часто називають *Philadelphus coronarius L.* родини *Hydrangeaceae* або *Philadelphaceae*.

Мета. Метою дослідження було порівняння компонентного складу летких сполук гідродистильованих та гексанових екстрактів з квіток *Philadelphus coronarius L.* та *Jasminum officinale L.*

Матеріали і методи. Методом ГХ-МС було проаналізовано гідродистильовані, отримані з сухих квіток *J. officinale* та з сухих та свіжих квіток *P. coronarius*, а також гексанові екстракти з аналогічної сировини.

Результати і обговорення. Ідентифіковано 109 сполук. Встановлено, що в ЕО *J. officinale*, отриманої методом гідродистиляції, вміст терпеноїдів складає 90,31 %, у гексановому екстракті цієї ж сировини вміст терпеноїдів становить лише 36,24 %. У ЕО *P. coronarius*, отриманої методом гідродистиляції сухих квіток, вміст терпеноїдів складає 50,04 %, а із свіжих квіток – 45,13 %. У гексановому екстракті із сухих квіток *P. coronarius* вміст терпеноїдів складає лише 14,63 %, у той час як у екстракті із свіжих квіток – 52,55 %. У ЕО *J. officinale*, отриманої методом гідродистиляції, домінуючими компонентами є (*E*)-geranyl linalool (12,86 %), linalool (10,72 %), (*Z*)-3-hexen-1-ol benzoate (7,82 %), α -farnesene (7,72 %), *D*-limonene (6,43 %), methyl anthranilate (5,9 %), (*Z*)-9-tricosene (4,15 %). У ЕО, отриманої методом гідродистиляції із сухих квіток *P. coronarius*, домінуючими компонентами є: (*1R*)-(-)-myrtenal (12,73 %), myrtanal (11,09 %), pentadecanal (9,42 %), tricosane (8,33 %), (*Z*)-jasnone (7,09 %). У ЕО, отриманої методом гідродистиляції із свіжих квіток *P. coronarius*, домінуючими компонентами є: nerolidol (19,42 %), ethyl palmitate (19,13 %), methyl 2-methylpalmitate (16,44 %), myrtanal (9,91 %), pentadecanal (5,28 %), (*Z*)-jasnone (2,72 %).

Висновки. Проведені дослідження виявили основні відмінності летких сполук у дистилятах і гексанових екстрактах *P. coronarius* і *J. officinale*. Всього в об'єктах ідентифіковано 109 сполук та встановлено домінуючі компоненти. У процесі сушіння квіток *P. coronarius* склад ЕО істотно змінюється. Лише гексанові екстракти з висушених квіток *J. officinale* і *P. coronarius* містили тритерпеноїд сквален у значних кількостях (13,96 % і 6,72 %). Спільними для гексанових екстрактів досліджуваних об'єктів є ароматичні сполуки: спирт бензиловий, 2,4-ди-трет-бутилфенол; аліфатичні сполуки: 2,4-диметил-гептан, октанал, деканаль

Ключові слова: *Philadelphus coronarius*, *Jasminum officinale*, ефірна олія, компонентний склад

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318509

ВПЛИВ НОВОЇ ФІТОКОМПОЗИЦІЇ НА ОСНОВІ ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ ЖУРАВЛИНИ ВЕЛИКОПЛІДНОЇ ТА АМІНОКИСЛОТ НА СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ (с. 47–59)

М. С. Анісімова, Н. М. Кононенко, В. В. Чікіткіна

Метою роботи було вивчення впливу фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот (Ларгінін, таурин, гліцин) на стан підшлункової залози та печінки за умови експериментального метаболічного синдрому у щурів.

Матеріали і методи. Метаболічний синдром відтворювали за допомогою високоцукрозної дієти, яка забезпечувалася заміщенням питної води 30 % розчином сахарози у поїлках у режимі вільного доступу протягом 8 тижнів. Фітокомпозицію на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот в дозі 100 мг/кг і препарати порівняння фітозбір «Арфазетин» і таблетки «Метформін» вводили щодня під час відтворення патології протягом 8 тижнів. Здатність фітокомпозиції покращувати толерантність до глюкози оцінювали в оральному тесті толерантності до глюкози. Гістологічно оцінювали стан підшлункової залози із фарбуванням зрізів гематоксином та еозином, альдегід-фуксином по Гоморі, проводили морфометричні виміри панкреатичних ostrivciv. На зрізах печінки становили ШІК-реакцію за Мак-Ману-сом для виявлення глікогену, для верифікації нейтральних жирів зрізи печінки фарбували суданом IV.

Результати. Профілактичне введення фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот в дозі 100 мг/кг протягом 8 тижнів достовірно покращувало толерантність до глюкози, позитивно впливало на морфологічний стан інсулярного апарату щурів: у переважній більшості ostrivciv спостерігали β -клітини з нормальною щільністю, які були рівномірно розподілені по всій площині ostrivciv. Також не виявлено ознак гіпертрофії, дистрофії β -клітин. Під впливом досліджуваної фітокомпозиції гепатоцити печінки мали нормальну насиченість глікогеном та мінімальний вміст нейтральних жирів у цитоплазмі. За виразністю протекторного впливу на інсулярний апарат підшлункової залози щурів фітокомпозиція перевищувала збір «Арфазетин» та не поступалася таблеткам «Метформін», а за ступенем відновлення порушених метаболічних змін у печінці перевищувала обидва препарати порівняння.

Висновки. Двомісячне утримання щурів на високоцукрозній дієті характеризувалося порушенням толерантності до глюкози, патоморфологічними змінами інсулярного апарату підшлункової залози, змінами глікогенутворюючої функції печінки та розвитком стеатогепатозу. Фітокомпозиція на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот при лікувально-профілактичному введенні на тлі високоцукрозної дієти достовірно покращувала толерантність до глюкози, запобігала дистрофічним та некробіотичним змінам β -клітин, виснаженню запасів глікогену та накопиченню жирів у печінці щурів. За здатністю обмежувати морфологічні зміни тканини підшлункової залози фітокомпозиція на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот перевищувала референс-препарат збір «Арфазетин» та практично не поступалася таблеткам «Метформін», а за ступенем відновлення порушених метаболічних змін у печінці перевищувала обидва препарати порівняння. Отримані результати свідчать про перспективність подальших експериментальних досліджень фармакологічних властивостей фітокомпозиції на основі поліфенольного екстракту з листя журавлини великоплідної та амінокислот з метою створення ефективного фітозасобу для корекції проявів метаболічного синдрому та цукрового діабету 2 типу

Ключові слова: метаболічний синдром, високоцукрозна дієта, журавлина великоплідна, амінокислоти, підшлункова залоза, печінка

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.303427

МЕНЕДЖМЕНТ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ: ПОГЛЯД КЛІНІЧНОГО ФАРМАЦЕВТА (с. 60–67)

Т. Б. Ривак, О. Ю. Городнича

Мета. Оцінити фармакотерапію госпіталізованих пацієнтів з ішемічною хворобою серця, визначити типи ліко-пов'язаних проблем та рекомендувати заходи для покращення менеджменту серцево-судинної патології.

Матеріали та методи. Об'єкти дослідження: 25 медичних карт стаціонарних хворих на ішемічну хворобу серця, ускладнену серцевою недостатністю та атеросклеротичним кардіосклерозом. Застосовано методи: систематизації, узагальнення, порівняння, клініко-фармацевтичного підходу. Статистичний аналіз проводився за допомогою SPSS Trial.

Результати. Проведено комплексне ретроспективне дослідження з оцінки фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Загалом 25 пацієнтам призначили 62 лікарські засоби. Встановлено, що 53.5 % ліків – це «засоби, що впливають на серцево-судинну систему», з них 26.9 % – «інші кардіологічні засоби» (C01E), які використовуються для посилення серцевого метаболізму. В медичній документації ідентифіковано 597 ліко-пов'язаних проблем (drug-related problems, DRPs) (23.9±12.6 DRPs на одного пацієнта), найпоширенішими серед яких були лікові взаємодії (62.6 %). До інших типових DRPs належали:

1) відсутність показань до застосування лікарського засобу (8.5 %);

2) непризначення медикаменту, попри наявні показання (8.2 %).

99 DRPs (16.6 %; 95 % ДІ: 13.7-19.8 %) були пов'язані з «іншими кардіологічними засобами». Вони включали 4 типи DRPs:

1) відсутність показань до призначення препарату (33.3 %);

2) недостатня тривалість фармакотерапії (31.3 %);

3) лікові взаємодії (22.3 %);

4) недостатнє дозування або кратність застосування (13.1 %).

Висновки. Згідно з нашими даними, лікування кардіологічних пацієнтів пов'язане з численними DRPs. Таким чином, ми сформуливали перелік рекомендацій щодо покращення менеджменту серцево-судинних захворювань у госпіталізованих пацієнтів

Ключові слова: менеджмент, серцево-судинні захворювання, госпіталізовані пацієнти, лікарські засоби, що посилюють серцевий метаболізм, ліко-пов'язані проблеми

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318519

КВАЛІФІКАЦІЯ АНАЛІТИКА НА ВІДПОВІДНІСТЬ НОРМАЛЬНІЙ АНАЛІТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ РОБОТІ З ПІПЕТКОЮ (с. 68–79)

Д. А. Леонтьєв, С. О. Чикалова, В. Є. Асмолов, Н. В. Воловик, В. В. Петрус, О. І. Гризодуб

Мета. Оцінити кваліфікацію аналітиків, які виконують рутинний контроль якості лікарських засобів, на відповідність вимогам нормальної аналітичної практики (НАП) для стандартної аналітичної процедури зі взяття аліквоти піпеткою.

Матеріали та методи. Сертифіковані провайдером програми професійного тестування піпетки Мора 2 мл; гравіметрична методика визначення об'єму що доставляється та відповідне обладнання, яке відповідає вимогам ISO 4787:2021; методи математичної статистики.

Результати і обговорення. Учасники провели 5 вимірювань об'єму за гравіметричною методикою. Розроблені критерії прийнятності результатів ґрунтувалися на необхідності надійної верифікації мірного посуду, де випадкова похибка аналітика мала бути незначущою порівняно з вимогами до похибки мірного посуду, а також відповідності НАП у рутинному аналізі, зокрема щодо індивідуальних відхилень. У тестуванні взяли участь 64 аналітики з 22 лабораторій. З них 61 аналітик одержав задовільні результати за всіма критеріями. Для 44% учасників відхилення від номінального вмісту було значущим відповідно до вимог ISO до піпеток класу А. Індивідуальне та середнє відхилення від номінального вмісту були розраховані та проаналізовані, що дозволило оцінити прецизійність результатів учасників та коректність прийнятих рішень щодо вимог ISO до мірного посуду. Оцінено правильність розрахунків, проведених учасниками тестування, використані прилади та умови тестування. Виявлено ряд невідповідностей щодо розрахунків та округлення результатів, а також метрологічної повірки ваг, калібрування термометрів, умов лабораторного середовища та оцінювання стану піпеток.

Висновки. Учасники спроможні відповідати вимогам НАП і проводити верифікацію піпеток з високою надійністю, що відповідає ключовим вимогам щодо кваліфікації аналітика. Отримані результати підтверджують, що для кваліфікації персоналу необхідно використовувати піпетки із сертифікованим значенням об'єму та прийнятною невизначеністю. Розроблена процедура тестування може застосовуватися для внутрішньо-лабораторної кваліфікації персоналу

Ключові слова: піпетка Мора, професійне тестування, невизначеність вимірювань, прецизійність, Державна Фармакопея України

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318920

ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗКОДОВИХ ДОДАТКІВ НА ОСНОВІ ШТУЧНОГО ІНТЕЛЕКТУ ДЛЯ ВІДКРИТТЯ ТА РОЗРОБКИ ЛІКІВ (с. 80–89)

І. В. Ніженковська, Т. Д. Рева, О. В. Кузнецова, О. І. Ніженковський, О. М. Чхало

Мета. Мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити функціональність і ефективність вибраних безкодових додатків на основі штучного інтелекту для виявлення ліків. Це дослідження було зосереджено на оцінці простоти використання, дизайну інтерфейсу, взаємодії з користувачем, швидкості, використання ресурсів, точності та масштабованості, щоб визначити їх придатність для різних завдань розробки ліків.

Матеріали та методи. У дослідженні використовувалася методологія оцінки, заснована на тестуванні шести безкодових додатків на основі ШІ: Pharma.AI від Insilico Medicine, Atomwise, LiveDesign від Schrödinger, Exscientia, BenevolentAI і Cyclica. Кількісні дані були зібрані з показників ефективності, а якісні дані були отримані шляхом опитування експертів. Аналіз даних проводився з використанням описової статистики, дисперсійного аналізу повторних вимірювань і тестів чесної значущої різниці (HSD) Тьюкі.

Результати. Аналіз показав, що Pharma.AI і Atomwise від Insilico Medicine незмінно перевершують інші додатки з точки зору зручності використання та точності прогнозування, що робить їх дуже придатними для різноманітних завдань з пошуку ліків. LiveDesign Шредінгера продемонстрував високу точність, але потребував значних обчислювальних ресурсів. BenevolentAI і Exscientia виявили обмеження в зручності використання та точності, зокрема в прогнозуванні токсичності, що свідчить про необхідність подальшого розвитку. Cyclica була відзначена своєю простотою використання, але була менш ефективною щодо масштабованості та використання ресурсів.

Висновки. Отримані дані надають цінну інформацію для дослідників і фармацевтичних компаній, керуючи інтеграцією та застосуванням рішень на основі штучного інтелекту для прискорення процесу відкриття ліків і підвищення рівня успішності розробки нових терапевтичних препаратів. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на розширенні оцінки, щоб включити більше різноманітних сценаріїв і реальних програм для подальшої перевірки та вдосконалення цих інструментів

Ключові слова: додатки, керовані ШІ, відкриття ліків, безкодові платформи, машинне навчання, фармацевтичні дослідження

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.308684

МАРКЕТИНГОВЕ ДОСЛІДЖЕННЯ СЕЛЕКТИВНИХ ІНГІБІТОРІВ ЗВОРОТНЬОГО ЗАХОПЛЕННЯ СЕРОТОНІНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ І ВЕТЕРАНІВ ВІЙНИ ІЗ ПОСТТРАВМАТИЧНИМ СТРЕСОВИМ РОЗЛАДОМ (с. 90–102)

І. О. Федяк, Т. В. Волошенюк

Мета роботи: представлення результатів маркетингового дослідження лікарських засобів (ЛЗ) АТС-класифікаційної групи N06AB «Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну» (СІЗЗС) на предмет реєстраційного і правового статусу, стану оптового і роздрібного ринку, присутності у соціально-економічних регулюючих переліках ЛЗ, а також оцінка результатів анонімного анкетування лікарів щодо призначень СІЗЗС військовослужбовцям і ветеранам війни із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР).

Матеріали і методи. Були використані такі методи як аналіз, синтез, порівняння, конкретизація, систематизація, узагальнення, оцінка достовірності; проведено анонімне анкетування 35 лікарів-психіатрів і 25 лікарів-неврологів щодо призначень ЛЗ хворим на ПТСР.

Результати й обговорення. Установлено, що СІЗЗС доцільно розглядати як засоби першої лінії фармакотерапії для військовослужбовців із ПТСР. Водночас, есциталопрам, який, за даними літератури, демонструє найкращі показники безпеки і ефективності, якому віддали перевагу 97 % опитаних лікарів, ринок якого показав найбільше зростання за асортиментом і який найчисельніше увійшов до Переліку ЛЗ, які підлягають реімбурсації, залишається відсутнім в оновленому Уніфікованому клінічному протоколі лікування ПТСР.

Висновки. 100 % лікарів підтвердили вибір препаратів СІЗЗС, серед яких з імовірністю помилки I роду $\alpha=0.05$, достовірною ймовірністю $p \geq 0.95$ щодо одностайності відповідей психіатри найчастіше призначали есциталопрам і сертралін, неврологи – циталопрам і есциталопрам, загалом – есциталопрам.

Станом на 01.10.2024 р. в Україні було зареєстровано 45 торгових найменувань СІЗЗС (4 – флуоксетину, 1 – циталопраму, 7 – пароксетину, 9 – сертраліну, 2 – флувоксаміну, 22 – есциталопраму), 80 % препаратів були закордонного походження, 20 % з яких – вироблені на замовлення вітчизняних фірм-виробників. Імпортні ліки надходили із 15-ти країн, найбільше – з Індії (28 %); серед 9-ти вітчизняних компаній найбільше засобів постачає ТОВ «Фарма Старт» (33 %).

Виявлено, що на даний час найнижчі в Україні ціни на ЛЗ пропонує сервіс бронювання ліків Таблетки.УА. Державною відшкодовується вартість лікування ПТСР найдоступнішими ЛЗ пароксетину і сертраліну (по 1 торговому найменуванню), флуоксетину (3), есциталопраму (5). Тому, з огляду на результати дослідження, рекомендовано включити есциталопрам до

Уніфікованого клінічного протоколу первинної і спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. ПТСР. Порушення адаптації»

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, маркетинговий аналіз, фармацевтичний ринок, програма реабілітації, есциталопрам

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319401

ВПЛИВ НОВОГО КОМБІНОВАНОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МОРКВИ ПОСІВНОЇ КОРЕНЕПЛОДІВ ЕКСТРАКТУ ГУСТОГО ТА КВЕРЦЕТИНУ НА МОРФОЛОГІЧНІ ТА ПРОЛІФЕРАТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ФІБРОБЛАСТІВ ЛІНІЇ L929 У КУЛЬТУРІ КЛІТИН (с. 103–110)

Т. Р. Кононенко, В. Д. Устиченко, Г. А. Божок, В. В. Чікіткіна, Р. Ф. Єрмоєнко, І. В. Ковалевська, В. М. Верховод

На першому етапі вивчення фармакологічних властивостей речовин визначається загальна цитотоксична дія на основі оцінки життєздатності, морфологічної цілісності та функціональної активності клітин. Однією зі стандартних клітинних ліній, яка часто використовується в тестах на цитотоксичність, є лінія L929. Вивчення здатності комбінованого гіполіпідемічного засобу на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину впливати на морфофункціональні властивості фібробластів лінії L929 в культурі клітин стало **метою** дослідження.

Матеріали і методи. Визначення цитотоксичності досліджуваного засобу проводили в культурі клітин лінії L929 в концентрації 40, 100, 200 мг/мл. Збереженість клітин в отриманій суспензії оцінювали за допомогою фарбування 0,4 %-м розчином трипанового синього. Морфологію клітин та ядерно-цитоплазматичне відношення оцінювали у фіксованих препаратах культури, забарвлених гематоксилином-еозином. Для оцінки міграційної і проліферативної активності моношарової культури використовували тест «подряпини».

Результати. За умови інкубації клітин лінії L929 у живильному середовищі з додаванням засобу, зберігалася їх життєздатність та морфологічні властивості, зображення моношару культури цих клітин при фазово-контрастній мікроскопії співпадали з даними кількісного аналізу. Відсутність змін ядерно-цитоплазматичного відношення стали ще одним свідченням відсутності токсичної дії досліджуваного засобу по відношенню до культури фібробластів. За результатами експерименту міграційна і проліферативна активність клітин лінії L929 під дією засобу суттєво не відрізнялася від інтактних клітин.

Висновки. Результати проведеного токсикологічного дослідження показали, що комбінований засіб на основі моркви посівної коренеплодів екстракту густого та кверцетину не чинить цитотоксичного впливу на культуру клітин лінії L929 та може бути рекомендований для подальшого доклінічного дослідження

Ключові слова: клітинна лінія L929, цитотоксична дія, моркви коренеплодів екстракт густий, кверцетин

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319456

ПІДХІД ДО ВАЛІДАЦІЇ ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВИГОТОВЛЕННЯ МЕДИЧНИХ ВИРОБІВ НА ПРИКЛАДІ ІМПЛАНТАТІВ ІН'ЕКЦІЙНИХ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ (с. 111–123)

І. Р. Бондарець, Л. В. Сидоренко, О. В. Антоненко, С. О. Лебедь, В. А. Георгіяни

Мета. Валідація технологічного процесу виготовлення медичних виробів є необхідною умовою підтвердження здатності виробника безперервно виготовляти якісні медичні вироби, зменшити або усунути кількість дефектів, підвищити рівень якості продукції, а також є однією з основних вимог до сертифікації продукції на ринку Європейського Союзу. Враховуючи велику різноманітність типів медичних виробів (від пластирів до наповнених шприців), на відміну від лікарських засобів, процедура валідації медичних виробів не містить чітких рекомендацій та інструкцій.

Матеріали та методи. Предметом даної статті є визначення підходу до валідації технологічного процесу виготовлення виробів медичного призначення на прикладі ін'єкційних імплантатів на основі стабілізованої гіалуронової кислоти з використанням досвіду серійного виробництва зазначеного виду продукції на промислових умовах та нормативних вимог України та Європейського Союзу.

Результати. У статті представлені відомості про природу гіалуронової кислоти, її структуру, джерела і способи отримання, сферу застосування.

Визначення критичних точок технологічного процесу проводилось методом оцінки ризику з використанням підходу формування діаграми Ісікави, тобто «аналізу причинно-наслідкових зв'язків».

Основні етапи аналізу причинно-наслідкових зв'язків наступні:

– визначення процесу, що підлягає аналізу (отримання високоякісної готової продукції) та підпроцесів, що впливають на кінцевий результат;

– визначення основних категорій впливу на процес, відображених блоками на діаграмі Ісікави.

Результат такого аналізу відображається у вигляді заданої вище діаграми Ісікава («риб'яча кістка»).

Висновки. Визначено підпроцеси, які мають основний вплив на технологічний процес виготовлення медичного виробу. Ці елементи є критичними точками, які підлягають валідації. У статті описано вплив кожного з цих елементів, їх основні

параметри та допустимі діапазони роботи, а також представлено процес валідації та підтвердження валідності відповідної технології

Ключові слова: технологічний процес, валідація, діаграма Ісікава, медичні виробни, імпланти ін'єкційні, гіалуронова кислота

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.319206

РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ ОТРИМАННЯ ТАБЛЕТОК МЕТОДОМ ПОДВІЙНОЇ ГРАНУЛЯЦІЇ З ЕКСТРАКТОМ ЗИМОЛЮБКИ ЗОНТИЧНОЇ (с. 124–133)

О. В. Коврегін, Д. П. Солдатов, О. С. Кухтенко, І. М. Владимірова

Застосування терапевтичного потенціалу лікарських рослин на сьогодні вважають досить фізіологічним методом профілактики та лікування, який впливає на нормалізацію обмінних процесів та відновлення функціональних можливостей організму. Лікарські засоби, створені на основі рослин, можна застосовувати більш тривалий час, у тому числі в терапії хвороб, що мають хронічний перебіг.

Метою роботи є підбір технології виробництва таблеток із вмістом зимолюбки зонтичної трави екстракта рідкого, з урахуванням фармако-технологічних властивостей отриманої лікарської форми.

Матеріали та методи. В якості об'єктів дослідження використовували зимолюбки зонтичної трави екстракт рідкий та експериментальні модельні зразки сумішей даної рослинної субстанції із допоміжними речовинами, дозволеними для медичного використання. Проведення досліджень щодо аналізу рідкого екстракта та фармако-технологічних показників тест-зразків таблеткової маси та таблеток здійснювалось згідно методик Державної Фармакопеї України (ДФУ).

Визначення оптимальної технології отримання та кількісного складу допоміжних речовин таблеток із зимолюбки зонтичної трави екстрактом рідким здійснювали за допомогою математичного планування експерименту (МПЕ) методом чотирифакторного експерименту на основі греко-латинського квадрата.

Результати. Проведений аналіз рідкого екстракту зимолюбки зонтичної показав наявність $47,0 \pm 1,0$ % вмісту екстрактивних (сухого залишку) речовин. Визначено, що використання технології Liquid-Solid при технології отримання таблеток з рослинним екстрактом на основі аморфної форми алюмометасиліката магнію (Neusilin US2) потребує використання комбінованого підходу, який забезпечить якість готового продукту. Під час проведення експериментальних досліджень запропоновано використання трьох взаємопов'язаних стратегій виробництва. В процесі застосування запропонованої стратегії визначено, що мікрокристалічна целюлоза ефективно виконує функцію адсорбента і наповнювача, консистенція сумішей значно залежить від співвідношення МСС 101:екстракт. Досліджено, що використання подвійного гранулювання дозволить збільшити кількість активного інгредієнта у складі грануляту без зміни об'єму МСС 101, що дасть змогу досягти більшого вмісту екстракту в готових таблетках. Використання технології подвійного гранулювання також може забезпечити рівномірний розподіл активного інгредієнта та зберегти необхідну сипучість суміші для подальшого таблетування. Використання математичного планування експерименту при розробці технології подвійного гранулювання (сушка) та складу допоміжних речовин на основі досліджень плинності маси для таблетування; стираності, розпадання, стійкості таблеток до роздавлювання та органолептичних показників стало основою для розробки складу лікарського засобу у формі таблеток із вмістом зимолюбки зонтичної трави екстракта рідкого.

Висновки. Визначено адсорбційну властивість та її вплив на процес таблетування синтетичної аморфної форми алюмометасиліката магнію (Neusilin US2) та мікрокристалічної целюлози 101 (МСС 101) при використанні даних речовин в якості носія для зимолюбки зонтичної трави екстракта рідкого. Доведена можливість проведення процесу подвійного гранулювання при використанні мікрокристалічної целюлози 101 (МСС 101) згідно заданої кількості рідкого екстракта. За допомогою математичного планування експерименту підібрані умови сушіння грануляту та кількісний склад ексципієнтів

Ключові слова зимолюбки зонтичної трави екстракт рідкий, таблетки, склад, технологія, допоміжні речовини, грануляція, математичне моделювання, фармако-технологічні властивості