

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CZU: 543.422.3-76:615.012

ELABORAREA ȘI VALIDAREA METODEI SPECTROFOTOMETRICE ÎN ULTRAVIOLET ȘI VIZIBIL DE DOZARE A DIOXOINDOLINONEI

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF ULTRAVIOLET AND VISIBLE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR DIOXOINDOLINONE DOSAGE

Tatiana Ștefanet^{*1,2}, Vladimir Valica^{1,2}, Eugenia Stîngaci³, Fliur Macaev³

¹Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, ²Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

³ Laboratorul sinteză organică, Institutul de Chimie al USM

Autor corespondent*: tatiana.stefanet@usmf.md

Abstract. Dioxoindolinone is an isatin derivative and has important pharmacological potential for use in the treatment of psychiatric disorders. The research was initiated with the aim of developing and validating a dioxoindolinone dosing method. 3 series of dioxoindolinone were used in the study; internal reference standard of 1'-(2-oxo-propyl)-spiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one - substance, purified by recrystallization (concentration 99.98%); spectro-photometer UV-1800 Shimadzu, Germany; 96% ethyl alcohol with the degree of purity: chemically pure (Sigma Aldrich). The ultraviolet and visible spectrophotometric method developed was validated according to parameters: linearity, accuracy, precision and robustness. Linearity is proven for concentrations of 10-50 µg/ml, the linear regression equations are $y=0.0174x-0.038$, $y=0.0173-0.011$, $y=0.0179+0.031$; $R^2=0.9994-0.9998$. The method was found to be accurate (average recovery values at concentration levels of 80%, 100% and 120% were close to 100%). The accuracy of the method was expressed by repeatability and intermediate precision. The variation of spectrophotometric conditions established that the method is robust for all validation parameters, RSD was less than 1.

Keywords: ultraviolet and visible spectrophotometry, dioxoindolinone, dosage, validation.

Rezumat. Dioxoindolinona este un derivat al izatinei și prezintă un potențial farmacologic important pentru a fi utilizat în tratamentul tulburărilor psihice. Cercetarea a fost inițiată cu scopul de a elabora și valida o metodă de dozare a dioxoindolinonei. În studiu s-au utilizat 3 serii de dioxoindolinonă; standard de referință intern de 1'-(2-oxo-propil)-spiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-onă - substanță, purificat prin recristalizare (concentrația 99,98%); spectrofotometrul UV-1800 Shimadzu, Germania; alcool etilic 96% cu gradul de puritate: chimic pur (Sigma Aldrich). Metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil elaborată a fost validată după parametrii: liniaritate, exactitate, precizie și robustețea. Linearitatea este dovedită pentru concentrații de 10-50 µg/ml, ecuațiile de regresie liniară sunt $y=0.0174x-0.038$, $y=0.0173-0.011$, $y=0.0179+0.031$; $R^2=0.9994-0.9998$. S-a stabilit că metoda este exactă (valorile medii de recuperare la niveluri de concentrație de 80%, 100% și 120% au fost aproape de 100%). Acuratețea metodei a fost exprimată prin repetabilitate și precizie intermediară. Variația condițiilor spectrofotometrice a stabilit că metoda este robustă pentru toți parametrii de validare, RSD a fost mai mic de 1.

Cuvinte cheie: spectrofotometrie în ultraviolet și vizibil, dioxoindolinonă, dozare, validare.

INTRODUCERE

Tulburările mintale sunt mai frecvente decât cancerul, diabetul sau bolile de inimă. Anuarul statistic al Republicii Moldova, ediția 2022, denotă că morbiditatea populației, pe tulburări mintale și de comportament a

înregistrat în anul 2019 – 143,6 mii persoane, 2020 – 142,1 mii persoane, 2021 – 142,1 persoane, din care înregistrați cu diagnosticul pentru prima dată sunt în 2019 – 8,9 mii persoane, 2020 – 6,8 mii persoane, 2021 – 8,6 mii persoane [1]. Deși există opțiuni

eficiente de prevenire și tratament, majoritatea persoanelor cu tulburări mintale nu au acces la un tratament eficient [2]. Astfel, căutarea și obținerea de noi compuși de interes terapeutic în sfera tulburărilor psihice este o tematică importantă și foarte actuală de cercetare.

Inhibitoarele monoamonooxidazei sunt utilizați în tratamentul tulburărilor psihice. În cadrul Laboratorului sinteză organică al Institutului de Chimie al USM a fost sintetizat un nou compus din grupul izatinei, dioxoindolinona (1'-(2-oxo-propil)-spiro [1,3] dioxolane-2,3'-indolin]-2'-one). Dioxoindolinona aparține derivaților 2-indolinonei și 2,3-indolindionei, cunoscuți ca având acțiune de inhibiție a MAO [3, 4, 5]. Substanța este cercetată în vederea elaborării metodelor de analiză și standardizare, a Documentelor Analitice de Normare a calității (DAN) pentru utilizarea în calitate de principiu activ la elaborarea formelor farmaceutice utilizate în tratamentul tulburărilor psihice.

Evoluția constantă a metodelor analitice permite descoperirea și utilizarea metodelor contemporane și accesibile. Aceste metode permit analizarea compușilor chimici din mostre complexe cu o sensibilitate și precizie ridicată, facilitând astfel identificarea și cuantificarea acestora într-un mod eficient și fiabil.

Spectrofotometria în ultraviolet și vizibil este una din ele, permite identificarea și dozarea atât substanțelor individuale, cât și din forme farmaceutice. Determinarea cantitativă a substanțelor medicamentoase este esențială în analiza farmaceutică, fiind și principalul parametru de calitate. Cerințele către metodele de dozare sunt reglementate de diverse ghiduri și standarde internaționale. Validarea metodelor analitice, în conformitate cu ghidurile Conferinței Internaționale de Armonizare (ICH), are drept obiectiv, confirmarea faptului că „procedura analitică folosită pentru un test specific este potrivită pentru utilizarea prevăzută” [6].

Fiind un compus nou sintetizat, pentru dioxoindolinonă nu există metode oficializate de analiză.

Astfel, în acest studiu se propune dezvoltarea în premieră a unei metode spectrofotometrice în ultraviolet și vizibil de dozare a dioxoindolinonei și validarea acesteia în conformitate cu prevederile ghidurilor ICH.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetările experimentale au fost efectuate în cadrul Catedrei de chimie farmaceutică și toxicologică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, precum și în cadrul Laboratorului de Elaborare, analiză și standardizare a medicamentelor din cadrul Centrului Științific al medicamentelor al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Elaborarea metodei de dozare a dioxoindolinonei s-a efectuat în baza prevederilor ghidurilor ICH „Q2R1: Pentru proceduri analitice și validare” [6].

În studiu s-a utilizat substanța medicamentoasă dioxoindolinonă, sintetizată în cadrul Laboratorului de sinteză organică și biofarmaceutice a Institutului de Chimie al USM, seriile experimentale de sinteză: EPS-1; EPS-2; EPS-3; standard de referință intern de 1'-(2-oxo-propil)-spiro[[1,3]dioxolane-2,3'-indolin]-2'-onă - substanță, purificat prin recristalizare (concentrația 99,98%).

Aparatajul utilizat: spectrofotometrul UV-1800 Shimadzu, Germania; cuve din cuarț cu grosimea stratului de 10 mm; balanța analitică OHAUS DV215 CD.

Reactivi: solventul – alcool etilic 96% cu gradul de puritate: chimic pur (Sigma Aldrich), cloroform, acetonă.

Dozarea dioxoindolinonei.

Prepararea soluției standard stoc de dioxoindolinonă: 0,025 g (masa exactă) se dizolvă în 10 ml etanol (96%) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotate. 0,75 ml soluție se diluează cu etanol (96%) la 25 ml, într-un balon cotate și se determină absorbanta la 257 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în cali-

tate de soluție de compensare etanol (96%).

Prepararea soluției probă: 0,025 g (masa exactă) se dizolvă în 10 ml etanol (96%) și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. 0,75 ml soluție se diluează cu etanol (96%) la 25 ml, într-un balon cotat și se determină absorbanta la 257 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare etanol (96%).

Conținutul dioxoindolinonei în substanță (%) s-a calculat utilizând formula de calcul:

$$X\% = \frac{A_{an} \cdot m_{st} \cdot V_{an,b1} \cdot V_{an,b2} \cdot V_{st,p} \cdot 100}{A_{st} \cdot m_{an} \cdot V_{an,p} \cdot V_{st,b1} \cdot V_{st,b2}}, (1)$$

în care,

- A_{an} – absorbanta soluției de analizat;
- A_{st} – absorbanta soluției standard;
- m_{an} – masa substanței de analizat, g;
- m_{st} – masa substanței standard, g;
- V_{st} și V_{an} – volumele diluțiilor pentru substanța standard și cea de analizat.

Validarea metodei. Metoda a fost validată conform ghidului ICH, fiind determinați parametrii: liniaritatea, exactitatea, precizia și robustetea [6].

Liniaritate. Liniaritatea în contextul unei metode analitice indică abilitatea acesteia de a furniza rezultate care sunt direct sau indirect proporționale cu concentrația analitului în probă, într-un anumit interval de concentrații. S-a cercetat liniaritatea metodei UV-VIS de dozare a dioxoindolinonei pe domeniile de concentrație 10-50 µg/ml la lungimea de undă 257 nm. S-a determinat absorbanta soluțiilor obținute la 257 nm în cuva cu grosimea stratului 10 mm, utilizând în calitate de soluție de compensare etanol (96%). Determinările au fost efectuate în triplicat, fiind construit graficul de etalonare (figura 2). A fost utilizată analiza de regresie liniară pentru a evalua liniaritatea curbei de etalonare folosind metoda celor mai mici pătrate.

Exactitatea. Exactitatea (acuratețea) unei metode analitice reprezintă apropierea

rezultatelor obținute prin metoda respectivă de valoarea reală și exprimă concordanța dintre rezultatele experimentale și valoarea adevărată. În general evaluarea exactității se face prin calcularea regăsirii, cantității de substanță luată în analiză. Pentru determinarea exactității se aplică metoda de analiză de N ori unei soluții de standard de proba și se calculează regăsirea cantității de substanță de referință cunoscută.

Pentru determinarea exactității metodei spectrofotometrice în ultraviolet și vizibil de dozare a dioxoindolinonei s-a utilizat metoda adaosului standard (îmbogățirea probelor), utilizând formula de calcul:

$$C_x = \frac{C_{st} \cdot V_{st} \cdot A_x}{(V_{st} + V_x) \cdot A_{mix} - V_x \cdot A_x}, (2)$$

în care,

- C_x – concentrația soluției de analizat;
- C_{st} – concentrația soluției standard;
- A_x – absorbanta soluției de analizat;
- A_{mix} – absorbanta amestecului soluției de analizat cu soluția standard;
- V_{st} și V_x – volumele soluțiilor pentru substanța standard și cea de analizat, luate în lucru.

Pregătirea soluției standard stoc de dioxoindolinonă: 0,025 g (masa exactă) dioxoindolinonă-standard se dizolvă în 10 ml alcool și se completează cu același solvent la 25 ml, într-un balon cotat. Din soluția standard stoc s-au obținut, prin diluție, utilizând ca solvent alcool 96%, 3 probe cu concentrațiile 20, 30 și 40 µg/ml.

Pregătirea soluției de lucru de Dioxoindolinonă: este descrisă la compartimentul „Dozare”.

Se prepară trei soluții-amestec (câte 5 ml soluție standard și 5 ml soluție probă) pentru fiecare nivel de concentrație. S-a determinat absorbanta soluțiilor probe de exactitate la 257 nm. S-a aflat concentrația probelor cu exactitate, folosind formula de calcul (2). Pentru fiecare nivel de concentrație, determinările au fost efectuate în tri-

plicat și s-a calculat regăsirea procentuală a cantității de substanță, fiind evaluată valoarea RSD pentru fiecare nivel de concentrație (tabelul 3).

Precizie. Determinarea preciziei metodei de dozare s-a efectuat prin evaluarea repetabilității și a preciziei intermediare [6]. **Repetabilitatea** a fost determinată pentru 6 probe, la nivelul de concentrație a substanței medicamentoase de 100%, în aceeași zi, respectându-se aceleași condiții (tabelul 3). **Precizia intermediară** s-a determinat cu utilizarea aceleiași proceduri, pe probe identice, în același laborator, de către diverși operatori. Precizia intermediară a fost cercetată în 2 zile diferite, în același condiții, efectuându-se câte 6 determinări (tabelul 3).

Robustețea este capacitatea unei metode de a rămâne neafectată de mici modificări, mici variații deliberate ale parametrilor metodei. Robustețea unei metode se evaluează prin variația parametrilor metodei, cum ar fi procentul de solvent organic, pH-ul, puterea ionică sau temperatura, și prin determinarea efectului (dacă există) asupra rezultatelor metodei [7]. S-a determinat prin variația lungimii de undă maxime de absorbție a dioxoindolinonei: 255 nm și 259 nm (tabelul 4).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Substanța prezintă o pulbere cristalină, cu particule mici de formă sferică, de culoare albă cu nuanță bej, fără miros caracteristic. Dioxoindolinonă este foarte puțin solubilă în apă, ușor solubilă în alcool etilic, metanol, cloroform, acetonă, greu solubilă în heptan, foarte greu solubilă în hexan [8].

Pornind de la solubilitatea substanței, au fost înregistrate spectrele în solvenți organici: alcool etilic 96%, cloroform, acetonă. Spectrul UV – VIS a dioxoindolinonei în acetona nu este reprezentativ, este instabil și nu poate oferi informații referitor la identificarea și dozarea substanței de cercetat. Spectrele de absorbție în cloroform și în alcool etilic 96% prezintă câte două maxime

de absorbție: la 259 nm și la 304 nm în cloroform, la 258 ± 2 nm și la 302 ± 2 nm în alcool etilic 96%. Din cauza toxicității sporite a cloroformului, pentru cercetările ulterioare a fost ales alcoolul etilic 96%. Spectrul de absorbție a dioxoindolinonei în alcool etilic 96% este prezentat în figura 1.

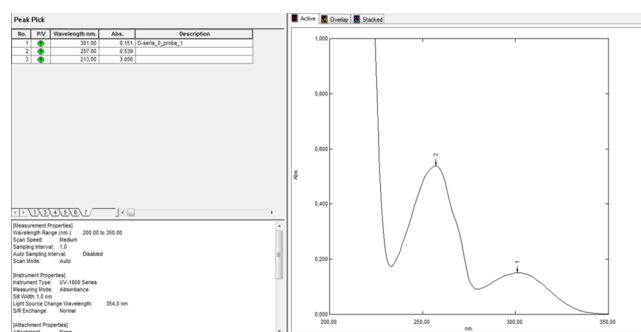


Figura 1. Spectrul de absorbție a dioxoindolinonei în alcool etilic 96%

Metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil elaborată a fost validată conform ghidului ICH, după parametri: liniaritate, precizie, exactitate și robustețe.

Liniaritate. S-a cercetat liniaritatea metodei UV-VIS de dozare a dioxoindolinonei pe domeniile de concentrație 10-50 $\mu\text{g/ml}$ la lungimea de undă 257 nm. Determinările au fost repetate de 3 ori. În baza absorbanțelor obținute la determinările UV-VIS, reprezentate în raport cu concentrațiile corespunzătoare, au fost trasate dreptele de etalonare. Rezultatele studiului de liniaritate (tabelul 1; figura 2) au arătat o relație liniară pe intervalul de concentrație de 10-50 $\mu\text{g/ml}$ pentru dioxoindolinonă.

Tabelul 1. Date de calibrare pentru soluția de dioxoindolinonă în alcool etilic 96%

Concentrația soluției, $\mu\text{g/ml}$	Absorbanța		
10	0.14	0.16	0.21
20	0.31	0.34	0.39
30	0.48	0.51	0.57
40	0.65	0.67	0.74
50	0.84	0.86	0.93

Din analiza de regresie, au fost obținute ecuații liniare: $y=0.0174x-0.038$, $y=0.0173-0.011$, $y=0.0179+0.031$, iar coeficientul de

corelație (r^2) a fost între 0,9994 și 0,9998, fapt ce indică o relație liniară între concentrația analitului și absorbanta soluției.

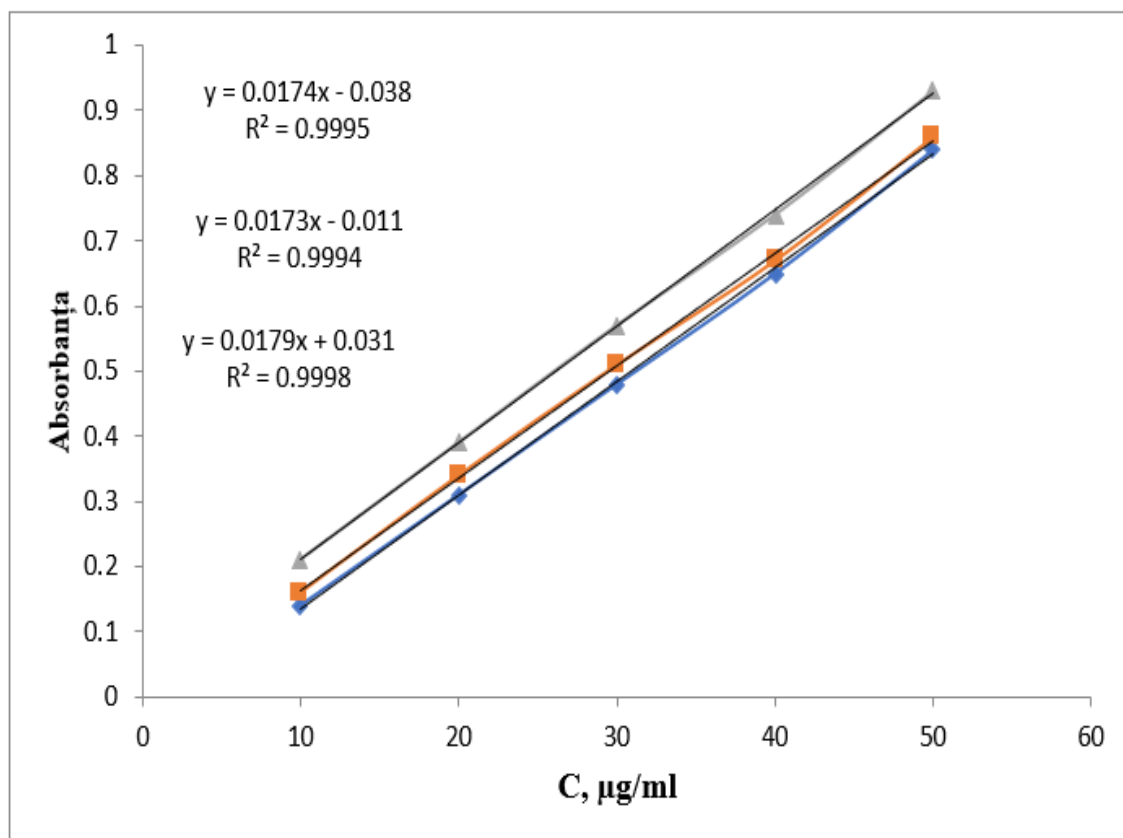


Figura 2. Dreptele de etalonare ale soluției standard de dioxindolonă

Exactitatea metodei a fost determinată prin metoda îmbogățirii probelor, utilizând formula de calcul (2), fiind calculat procen-

tul recuperării. Pentru fiecare nivel de concentrație, determinările au fost efectuate în triplicat (tabelul 2).

Tabelul 2. Rezultatele exactității metodei spectrofotometrice UV-VIS de dozare a dioxindolinonei

Nivel de concentrație, %	Numărul determinărilor	Conc. sol. standard, µg/ml	Conc. teoretică a probei, µg/ml	Absorbanta probei cu adaos	Conc. în probă cu adaos, µg/ml	Recuperare, %	Media; RSD, %
80	1	20	30	0,424	29,86	99,53	99,95 0,44
	2	20	30	0,425	29,97	99,91	
	3	20	30	0,425	30,12	100,40	
100	1	30	30	0,508	30,12	100,39	100,26 0,59
	2	30	30	0,508	30,23	100,77	
	3	30	30	0,508	29,88	99,62	
120	1	40	30	0,588	29,89	99,62	99,81 0,65
	2	40	30	0,589	30,16	100,53	
	3	40	30	0,589	29,78	99,28	

Prin determinarea exactității procedurii analitice de dozare s-a constatat selectivitatea rezultatelor obținute prin această metodă pentru a atinge valoarea adevărată. După cum se vede din tabelul 3, valorile RSD sunt cuprinse între 0,44 – 0,65 (mai mici decât 2%). La analiza în triplicat a soluțiilor cu concentrații de 80%, 100% și 120% (ce corespunde cu 20 $\mu\text{g/ml}$, 30 $\mu\text{g/ml}$ și 40 $\mu\text{g/ml}$) s-a determinat o recuperare procentuală a cantității de substanță activă de min 99,28% și maxim 100,77%, care se încadrează în limitele acceptate de la 98,0% la 102,0%, ceea ce indică aplicabilitatea metodei pentru analiza cantitativă.

Precizia. Determinarea preciziei metodei de dozare UV-spectrofotometrice a Dioxindolinonei s-a efectuat prin evaluarea repetabilității și a preciziei intermediare.

A. Repetabilitatea. S-au analizat 6 probe de substanță în aceeași zi și în aceleași condiții (tabelul 3).

B. Precizia intermediară. S-au analizat 6 probe de substanță în zile diferite, dar în aceleași condiții (tabelul 3).

Rezultatele determinărilor au arătat că metoda este precisă în limitele acceptabile. RSD a fost calculat pentru absorbanta și concentrație, toate valorile fiind mai mici decât 2% (tabelul 4).

Tabelul 3. Rezultatele repetabilității și preciziei intermediare metodei spectrofotometrice UV-VIS de dozare a dioxindolinonei

Nr.	Repetabilitatea		Precizie intermediară	
	Absorbanța	Concentrația, %	Absorbanța	Concentrația, %
1	0,45	100,41	0,544	100,05
2	0,451	100,63	0,545	100,20
3	0,452	99,39	0,546	100,40
4	0,458	100,35	0,548	100,80
5	0,444	100,03	0,56	100,63
6	0,451	100,43	0,559	100,35
Media	0,451	100,43	0,550	100,41
SD	0,0045	0,4426	0,0072	0,2749
RSD, %	0,992	0,442	1,314	0,274

Robustețea metodei a fost testată pentru a evalua lipsa influenței unor modificări minore în condițiile determinării spectrofotometrice asupra rezultatelor analizei, cum ar fi variația lungimii de undă maxime de absorbție a dioxindolinonei. Determinările

au fost repetate de 3 ori pentru fiecare lungime de undă testate pe o probă a dioxindolinonei cu concentrația 30 $\mu\text{g/ml}$. S-au obținut rezultatele convergente, iar valorile RSD sunt în limită și nu depășesc 1,0% (tabelul 4).

Tabelul 4. Rezultatele determinării robusteții metodei elaborate de dozare a dioxindolinonei

Valorile absorbantei			
Lungimea de undă	255	257	259
1	0,494	0,503	0,497
2	0,495	0,503	0,497
3	0,495	0,504	0,498
Media	0,495	0,503	0,497
SD	0,00058	0,00058	0,00058
RSD, %	0,117	0,115	0,116

CONCLUZII

Pentru elaborarea metodei de dozare spectrofotometrice, inițial s-a determinat lungimea de undă maximă de absorbție a dioxoindolinonei prin prepararea unei soluții standard a dioxoindolinonei în alcool etilic (96%) cu concentrația 30 µg/ml. S-a înregistrat spectrul de absorbție al soluției standard obținute în regiunea 200–400 nm. Absorbția maximă s-a observat la 257 nm.

Metoda elaborată a prezentat liniaritate în limitele concentrațiilor 10–50 mcg/ml, coeficientul de corelație fiind în medie 0,9996.

Rezultatele repetabilității și preciziei intermediare denotă că metoda elaborată este precisă, valorile deviației standard relative fiind mai mici decât 2%, în ambele cazuri. Metoda de dozare elaborată este exactă, deoarece valorile medii ale recuperării la nivelele de concentrații 80%, 100% și 120% au fost apropiate de 100% și deviațiile standard calculate sunt mai mici decât 2%.

Variația maximului de absorbție dioxoindolinonei cu ± 2 nu a avut influența asupra valorilor absorbanțelor, deviațiile standard relative fiind mai mici decât 1.

Astfel, a fost elaborată și validată metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil de dozare a dioxoindolinonei. Rezultatele validării demonstrează că metoda elaborată este simplă, rapidă, precisă, exactă și reproductibilă. Pe parcursul experimentelor s-au respectat rigorile ghidurilor ICH cu referire la validarea metodelor de analiză. Metoda spectrofotometrică în ultraviolet și vizibil elaborată și validată poate fi inclusă în Documentele Analitice de Normare a calității pentru dozarea dioxoindolinonei.

Declarația de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

BIBLIOGRAFIE

1. Anuarul statistic al Republicii Moldova, ediția 2022 disponibil la https://statistica.gov.md/files/files/publicatii_electronice/Anuar_Statistic/2022/8_AS.pdf
2. Mental disorders. World Health Organization disponibil la <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> [accesat la 09.03.2024].
3. Chiriță Cornel, Marineci Cristina Daniela, Zbârcea Cristina Elena, Mihaï Dragoș Paul, Ștefăneț Tatiana, Mocanu Diana, Vladimir Valica, Negreș Simona. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă. În: „Congresul național de Farmacie”, Oradea, Moldova, Ediția a XVIII-a, 15–17 septembrie 2021, P. 172. Disponibil la: (https://https://ibn.idsi.md/collection_view/1651.pdf) [accesat la: 09.03.2024].
4. Zhunghietu G., Isatin beta-ethyleneketals as psychotropics, în: Rumanian Journal of chemistry, nr.5, Vol.46, 2001, p.517–520. Disponibil la: (<https://revroum.lew.ro/wp-content/uploads/2001/05/Art%2008.pdf>) [accesat la: 09.03.2024].
5. Geronikaki A., Babaev E., et.al., Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics, bioorganic and Medicinal Chemistry 12 (2004), p. 6559–6560. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15556772/> [accesat la: 09.03.2024].
6. ICH Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedure: Methodology. In: International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. November 2005. Disponibil la: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-q2r1-validation-analytical-procedures-text-and-methodology-step-5-first-version_en.pdf [accesat la: 09.03.2024].
7. Roman L, Bojiță M, Oprean R, Săndulescu R. Analiza și controlul medicamentelor. Volumul 1. Cluj-Napoca, Ed. Intelcredo, 2003, 493 p.
8. Ștefăneț T., Stîngaci E., Valica V., Macaev F., Vîslouh O. Elaborarea metodelor fizice și chimice noi de analiză a Dioxoindolinonei – un potențial produs antidepresiv autohton. În: AKADEMOS Revistă de știință, inovare, cultură și artă. 2019, nr. 4 (55), pp. 52–56. DOI:10.5281/zenodo.3631305.

Cercetarea a fost efectuată în cadrul Proiectului instituțional, Subprograma de cercetare: Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală, Codul subprogramului 080301 și Proiectului instituțional, Subprograma de cercetare: Studiul chimic al metaboliților secundari din sursele naturale locale și valorificarea potențialului lor aplicativ în baza largirii diversității moleculare cu funcționalitate multiplă (cod: 010601).

ID-UL ORCID AL AUTORILOR:

Tatiana Ștefăneț
<https://orcid.org/0000-0003-4947-3928>
Vladimir Valica
<https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>
Eugenia Stîngaci
<https://orcid.org/0000-0003-0731-3424>
Fliur Macaev
<https://orcid.org/0000-0002-3094-1990>