

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255534

SPECTROPHOTOMETRIC METHODS FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF SOTALOL IN TABLETS

p. 4–9

Olena Maletska, Assistant, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhia State Medical University, Maiakovskoho str., 26, Zaporizhia, Ukraine, 69035

E-mail: elenamaletska@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6854-1952>

Svitlana Vasyuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhia State Medical University, Maiakovskoho str., 26, Zaporizhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1569-9374>

The aim of the work. To develop a method for spectrophotometric determination of sotalol with diazonium salts. Establish optimal conditions for the quantitative determination of sotalol in drugs. Validate the developed methodology.

Materials and methods. Reagents and solvents used in the study were: diazole red 2J (obtained from NVF “Sinbias”), tablets “Sotalol Sandoz” 40 mg (Salyutas Pharma GmbH, series JZ1188), “Sotalol Sandoz” 80 mg (Salyutas Pharma GmbH, series KA0464) and “Sotalol Sandoz” 160 mg (Salyutas Pharma GmbH, series JY3504), methanol (LAB-SCAN, Ireland, batch No. 5120/13), sodium carbonate (Sinbias) and purified water were also used.

Analytical equipment: spectrophotometer “SPECORD-200” (Analytic Jena AG, Germany), scales laboratory electronic RADWAG XA 210.4Y, bath ultrasonic Sonorex Digitec DT100H, laboratory glassware of class A.

All studies were conducted in the experimental pharmaceutical research department of the scientific medical laboratory center (SMLC) of the Zaporizhzhia State Medical University.

Results and discussion. The technique of spectrophotometric determination of the quantitative content of sotalol based on its reaction with red diazole in water-methanol medium has been developed. The stoichiometric ratios of the reactive components as 1:1 were obtained by the methods of continuous changes and the saturation method. Validation of the developed on such indicators as linearity, precision, correctness and robustness is carried out. Based on these data, the developed method is correct and could be used in the quality control departments of chemical and pharmaceutical companies.

Conclusions. A method of quantitative spectrophotometric determination of sotalol in the tablet dosage form “Sotalol Sandoz” 40 mg, “Sotalol Sandoz” 80 mg and “Sotalol Sandoz” 160 mg of industrial production was developed, validation characteristics were investigated: linearity, precision, correctness, range of application and robustness

Keywords: Sotalol, diazonium salts, spectrophotometry, validation, quantitative determination, β -blocker, pharmaceutical analysis, colour reagent, substance, dosage forms

References

1. Sotalol Sandoz. Available at: <https://compendium.com.ua/info/173560/sotalol-sandoz-sup-sup/>

2. British Pharmacopeia (2013). London: Her Majesty’s Stationery Office.

3. United States Pharmacopeia (2008). Rockville: USP Convention Inc., 3577.

4. Vislous, O. O., Bevz, N. Yu., Heorhiiants, V. A. (2015). The review of identification and assay methods of β -blockers. ScienceRise, 10 (4 (15)), 56–70. doi: <http://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52357>

5. Saleem, K., Ali, I., Kulsum, U., Aboul-Enein, H. Y. (2013). Recent Developments in HPLC Analysis of β -Blockers in Biological Samples. Journal of Chromatographic Science, 51 (8), 807–818. doi: <http://doi.org/10.1093/chromsci/bmt030>

6. Baranowska, I., Magiera, S., Baranowski, J. (2011). UH-PLC Method for the Simultaneous Determination of β -Blockers, Isoflavones, and Flavonoids in Human Urine. Journal of Chromatographic Science, 49 (10), 764–773. doi: <http://doi.org/10.1093/chrscl/49.10.764>

7. Azzi, M., Ravier, S., Elkak, A., Coulomb, B., Boudenne, J.-L. (2021). Fast UHPLC-MS/MS for the Simultaneous Determination of Azithromycin, Erythromycin, Fluoxetine and Sotalol in Surface Water Samples. Applied Sciences, 11 (18), 8316. doi: <http://doi.org/10.3390/app11188316>

8. Matysova, L., Zahalkova, O., Klovzova, S., Sklubalova, Z., Solich, P., Zahalka, L. (2015). Development of a Gradient HPLC Method for the Simultaneous Determination of Sotalol and Sorbate in Oral Liquid Preparations Using Solid Core Stationary Phase. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2015, 1–6. doi: <http://doi.org/10.1155/2015/806736>

9. Ali, I., Kulsum, U., Saleem, K., Nagae, N., Gaitonde, V. (2015). Novel SPE-HPLC Method for Analyses of β -Blockers in Human Plasma Using New Generation Phenyl-Ethyl Column. American Journal of Advanced Drug Delivery, 3, 32–51.

10. Abdelmonem, A. A., Ragab, G. H., Hashem, H. A., Bahgat, E. A. (2016). A fast stability-indicating HPLC method for determination of sotalol hydrochloride in bulk powder and in dosage form. Main Group Chemistry, 15 (3), 209–219. doi: <http://doi.org/10.3233/mgc-150200>

11. Heli, H., Zare, S. N., Sattarahmady, N., Karimian, K. (2013). Electrooxidation Behavior and Amperometric Determination of Sotalol on a Graphene Oxide Nanosheets-modified Glassy Carbon Electrode. Current Pharmaceutical Analysis, 9 (3), 291–298. doi: <http://doi.org/10.2174/1573412911309030007>

12. Ayad, M. M., Abdellatef, H. E., Hosny, M. M., Sharaf, Y. A. (2012). Conductometric titration method for determination of naftidrofuryl oxalate, propafenone HCl and sotalol HCl using silver nitrate. European Journal of Chemistry, 3 (3), 332–336. doi: <http://doi.org/10.5155/eurjchem.3.3.332-336.637>

13. Ibrahim, F. A., El-Brashy, A. M., El-Awady, M. I., Abdallah, N. A. (2019). Development of a validated spectrofluorimetric method for assay of sotalol hydrochloride in tablets and human plasma: application for stability-indicating studies. Open Chemistry, 17 (1), 64–74. doi: <http://doi.org/10.1515/chem-2019-0008>

14. Zhang, H.-M., Yang, J.-Y., Du, L.-M., Li, C.-F., Wu, H. (2011). Determination of sotalol by fluorescence quenching method. Analytical Methods, 3 (5), 1156–1162. doi: <http://doi.org/10.1039/c0ay00728e>

15. Vislous, O., Bevz, N., Palchik, S., Zhivora, N. (2015). UV-spectrophotometric assay sotalol hydrochloride in bulk

and tablet formulation. Aktualni pyttannia stvorennia novykh likarskykh zasobiv. Kharkiv: NFaU, 172.

16. Zhuk, Iu., Vasiuk, S. (2016). Spektrofotometrichne viznachennia sotalolu v tabletkakh. Farmatsevtichnii zhurnal, 1, 49–55.

17. Stolareczyk, M., Apola, A., Małanka, A., Kwiecie, A. (2017). Determination of sotalol, oxprenolol and labetalol in binary mixtures and in spiked human serum by derivative spectrophotometric method. Acta Poloniae Pharmaceutica Ñ Drug Research, 74 (1), 93–102.

18. Vislous, O., Bevz, N., Georgiyants, V., Kryvanych, O. (2016). Development of the extraction-photometric method for quantitative determination of beta-blockers. BeProgress2 in international conference of pharmacy students. Lublin, 2.

19. Derzhavna Farmakopeia Ukraïni (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnii farmakopeinii tcentr», 1128.

20. Hryzodub, A. (2016). Standartyzovani protsedury validatsii metodyky kontroliu yakosti likarskykh zasobiv. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 43–68.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255276

AN OVERVIEW ON 1,2,4-TRIAZOLE AND 1,3,4-THIADIAZOLE DERIVATIVES AS POTENTIAL ANESTHESIC AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

p. 10–17

Andriy Koval, Assistant, Department of Healthcare Management, Pharmacotherapy and Clinical Pharmacy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

E-mail: andrij_koval@ukr.net

Andrii Lozynskyi, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7151-2159>

Sergiy Shtrygol, PhD, Professor, Head of Department, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Roman Lesyk, University of Information Technology and Management in Rzeszow, Sucharskiego str., 2, Rzeszow, Poland, 35-225, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

The aim. The purpose of this review is to summarize data on the synthesis and structural modification of heterocyclic systems with triazole and thiaziazole fragments in molecules as promising objects in bioorganic and medicinal chemistry.

Materials and methods. The research based on bibliosemantic and analytical methods using bibliographic and abstract databases, as well as databases of chemical compounds.

Results. Modern medicinal chemistry faces many challenges, one of which is the determination of the activity and specificity of therapeutic agents. Recent scientific data showed that triazoles and/or thiaziazoles have broad spectrum of biological activities, in particular antimicrobial, antifungal, antiviral, anticancer and anticonvulsant. Synthetic research allows to propose a whole number of new molecular design directions of biological active triazole and/or thiaziazole derivatives, as well as to obtain directed library that include hundreds of new compounds. This review is an effort to summarize data of its analgesic and anti-inflammatory activity over the last decade. We summarized and analyzed the series of triazole and/or thiaziazole derivatives and provided data of their structure-activity relationship. For optimization and rational design of highly active molecules with optimal «drug-like» characteristics and discovering of possible mechanism of action SAR, QSAR analysis and molecular docking were summarized.

Conclusions. It has been shown that heterocyclic systems containing fragments of triazole and / or thiaziazole are a significant source of promising analgesic and/or anti-inflammatory agents. It has been established that the mentioned heterocyclic derivatives have a high selectivity of action, low toxicity and an effect commensurate with standard drugs

Keywords: heterocycles, triazoles, thiaziazoles, anti-inflammatory activity, analgetic activity, NSAIDs

References

1. Gomtsyan, A. (2012). Heterocycles in drugs and drug discovery. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 48 (1), 7–10. doi: <http://doi.org/10.1007/s10593-012-0960-z>

2. Heravi, M. M., Zadsirjan, V. (2020). Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. RSC Advances, 10 (72), 44247–44311. doi: <http://doi.org/10.1039/d0ra09198g>

3. Broughton, H. B., Watson, I. A. (2004). Selection of heterocycles for drug design. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 23 (1), 51–58. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jmgn.2004.03.016>

4. Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blake-more, D. C., Jones, L. H., Fadeyi, O. (2016). Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. Organic & Biomolecular Chemistry, 14 (28), 6611–6637. doi: <http://doi.org/10.1039/c6ob00936k>

5. Keserü, G. M., Makara, G. M. (2009). The influence of lead discovery strategies on the properties of drug candidates. Nature Reviews Drug Discovery, 8 (3), 203–212. doi: <http://doi.org/10.1038/nrd2796>

6. Maertens, J. A. (2004). History of the development of azole derivatives. Clinical Microbiology and Infection, 10, 1–10. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1470-9465.2004.00841.x>

7. Zhang, H.-Z., Gan, L.-L., Wang, H., Zhou, C.-H. (2016). New Progress in Azole Compounds as Antimicrobial Agents. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 17 (2), 122–166. doi: <http://doi.org/10.2174/1389557516666160630120725>

8. Melekh, B., Ilkiv, I., Lozynskyi, A., Sklyarov, A. (2017). Antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in rat liver exposed to celecoxib and lansoprazole under epinephrine-induced stress. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 7 (10), 94–99. doi: <http://doi.org/10.7324/japs.2017.71013>

9. Lesyk, R., Zimenkovsky, B. (2004). 4-Thiazolidones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. Current Organic Chemistry, 8 (16), 1547–1577. doi: <http://doi.org/10.2174/1385272043369773>

10. Neha, Dwivedi, A. R., Kumar, R., Kumar, V. (2018). Recent Synthetic Strategies for Monocyclic Azole Nucleus and Its Role in Drug Discovery and Development. *Current Organic Synthesis*, 15 (3), 321–340. doi: <http://doi.org/10.2174/1570179414666171013154337>
11. Shafran, E. A., Bakulev, V. A., Rozin, Y. A., Shafran, Y. M. (2008). Condensed 1,2,3-triazoles (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 44 (9), 1040–1069. doi: <http://doi.org/10.1007/s10593-008-0155-9>
12. Xu, P.-F., Zhang, Z.-H., Hui, X.-P., Zhang, Z.-Y., Zheng, R.-L. (2004). Synthesis of Triazoles, Oxadiazoles and Condensed Heterocyclic Compounds Containing Cinchopheny and Studies on Biological Activity of Representative Compounds. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 51 (2), 315–319. doi: <http://doi.org/10.1002/jccs.200400049>
13. El Bakri, Y., Marmouzi, I., El Jemli, M., Anouar, E. H., Karthikeyan, S., Harmaoui, A. et. al. (2019). Synthesis, biological activity and molecular modeling of a new series of condensed 1,2,4-triazoles. *Bioorganic Chemistry*, 92, 103193. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103193>
14. Wang, Z., Shi, H., Shi, H. (2001). Novel synthesis of condensed heterocyclic systems containing 1,2,4-triazole ring. *Synthetic Communications*, 31 (18), 2841–2848. doi: <http://doi.org/10.1081/scc-100105335>
15. Sai Sudhir, V., Phani Kumar, N. Y., Nasir Baig, R. B., Chandrasekaran, S. (2009). Facile Entry into Triazole Fused Heterocycles via Sulfamidate Derived Azido-alkynes. *The Journal of Organic Chemistry*, 74 (19), 7588–7591. doi: <http://doi.org/10.1021/jo9016748>
16. Dwivedi, J., Kaur, N., Kishore, D., Kumari, S., Sharma, S. (2016). Synthetic and Biological Aspects of Thiadiazoles and their Condensed Derivatives: An Overview. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 16 (26), 2884–2920. doi: <http://doi.org/10.2174/1568026616666160506144859>
17. Swamy, S. N., Basappa, Priya, B. S., Prabhswamy, B., Doreswamy, B. H., Prasad, J. S., Rangappa, K. S. (2006). Synthesis of pharmaceutically important condensed heterocyclic 4,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazole derivatives as antimicrobials. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (4), 531–538. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.12.009>
18. El-Sayed, R. (2012). Substituted Thiadiazole, Oxadiazole, Triazole and Triazinone as Antimicrobial and Surface Activity Compounds. *Journal of Surfactants and Detergents*, 16 (1), 39–47. doi: <http://doi.org/10.1007/s11743-012-1368-6>
19. Holland-Nell, K., Meldal, M. (2011). Maintaining Biological Activity by Using Triazoles as Disulfide Bond Mimetics. *Angewandte Chemie International Edition*, 50 (22), 5204–5206. doi: <http://doi.org/10.1002/anie.201005846>
20. Yushyn, I., Holota, S., Lesyk, R. (2022). 2,2-Dichloro-N-[5-[2-[3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-3,4-dihydro-2H-pyrazol-2-yl]-2-oxoethyl]sulfanyl]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamide. *Molbank*, 2022 (1), M1328. doi: <http://doi.org/10.3390/m1328>
21. Frija, L. M. T., Pombeiro, A. J. L., Kopylovich, M. N. (2016). Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles. *Coordination Chemistry Reviews*, 308, 32–55. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ccr.2015.10.003>
22. Sayed, A. R. (2010). Synthesis of novel thiadiazoles and bis-thiadiazoles from carbonothioic dihydrazide. *Tetrahedron Letters*, 51 (34), 4490–4493. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.06.060>
23. Gomha, S. M., Salah, T. A., Abdelhamid, A. O. (2014). Synthesis, characterization, and pharmacological evaluation of some novel thiadiazoles and thiazoles incorporating pyrazole moiety as anticancer agents. *Monatshefte Für Chemie – Chemical Monthly*, 146 (1), 149–158. doi: <http://doi.org/10.1007/s00706-014-1303-9>
24. Zhu, Y., Cai, Q., Gao, Q., Jia, F., Liu, M., Gao, M., Wu, A. (2013). Target-oriented synthesis: miscellaneous synthetic routes to access 1,4-enediones through the coupling of 1,3-dicarbonyl compounds with multiform substrates. *Tetrahedron*, 69 (31), 6392–6398. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tet.2013.05.106>
25. Rivkin, A., Yoshimura, F., Gabarda, A. E., Chou, T.-C., Dong, H., Tong, W. P., Danishefsky, S. J. (2003). Complex Target-Oriented Total Synthesis in the Drug Discovery Process: The Discovery of a Highly Promising Family of Second Generation Epothilones. *Journal of the American Chemical Society*, 125 (10), 2899–2901. doi: <http://doi.org/10.1021/ja029695p>
26. Magalhães, C. M., González-Berdullas, P., Duarte, D., Correia, A. S., Rodríguez-Borges, J. E., Vale, N. et. al. (2021). Target-Oriented Synthesis of Marine Coelenterazine Derivatives with Anticancer Activity by Applying the Heavy-Atom Effect. *Biomedicines*, 9 (9), 1199. doi: <http://doi.org/10.3390/biomedicines9091199>
27. Spandl, R. J., Díaz-Gavilán, M., O’Connell, K. M. G., Thomas, G. L., Spring, D. R. (2008). Diversity-oriented synthesis. *The Chemical Record*, 8 (3), 129–142. doi: <http://doi.org/10.1002/tcr.20144>
28. Galloway, W. R. J. D., Isidro-Llobet, A., Spring, D. R. (2010). Diversity-oriented synthesis as a tool for the discovery of novel biologically active small molecules. *Nature Communications*, 1 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/ncomms1081>
29. Biggs-Houck, J. E., Younai, A., Shaw, J. T. (2010). Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis. *Current Opinion in Chemical Biology*, 14 (3), 371–382. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cbpa.2010.03.003>
30. Spring, D. R. (2003). Diversity-oriented synthesis; a challenge for synthetic chemists. *Organic & biomolecular chemistry*, 1 (22), 3867–3870. doi: <http://doi.org/10.1039/b310752n>
31. Shiradkar, M., Pandit, U., Akula, K. C., Maheta, A., Kumar, G. V. S. (2007). Microwave assisted synthesis and antimicrobial screening of fused triazoles. *Arkivoc*, 2006 (14), 141–154. doi: <http://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.e16>
32. Lingappa, B., Girisha, K. S., Kalluraya, B., Rai, N. S., Kumari, N. S. (2008). Regioselective reaction: synthesis of novel Mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their antimicrobial properties. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 1858–1864.
33. Gautam, N., Chourasia, O. P. (2010). Synthesis, antimicrobial and insecticidal activity of some 4H-1,2,4 triazole derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 49B, 956–959.
34. Kumar, P. V., Rao, V. R. (2008). Synthesis and antitubercular, antiviral and anticancer activity of 3-(3-mercaptoalkyl-7H-[1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazin-6-yl)chromen-2-one and its derivatives. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 106–111.
35. Wu, J., Liu, X., Cheng, X., Cao, Y., Wang, D., Li, Z. et. al. (2007). Synthesis of Novel Derivatives of 4-Amino-3-(2-Furyl)-5-Mercapto-1,2,4-Triazole as Potential HIV-1 NNRTIs. *Molecules*, 12 (8), 2003–2016. doi: <http://doi.org/10.3390/12082003>
36. Fathalla, W., Rayes, S. M. E., Ali, I. A. I. (2007). Convenient synthesis of 1-substituted-4-methyl-5-oxo [1,2,4]

- triazolo[4,3-a]quinazolines. *Arkivoc*, 2007 (16), 173–186. doi: <http://doi.org/10.3998/ark.5550190.0008.g18>
37. Chen, J., Sun, X.-Y., Chai, K.-Y., Lee, J.-S., Song, M.-S., Quan, Z.-S. (2007). Synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-(4-alkoxyphenyl)-3-ethyl-4H-1,2,4-triazoles as open-chain analogues of 7-alkoxy-4,5-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinolines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15 (21), 6775–6781. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.004>
38. Kavraiskiy, D. P., Shtrygol', S. Yu., Georgiyants, V. A., Saidov, N. B. (2016). Screening investigation of novel 1,2,4-triazole-3-thione derivatives on anticonvulsant activity. *International Journal of Pharmacy and Chemistry*, 2 (2), 47–51.
39. Glushchenko, A. V., Rybalchenko, T. L., Shtrygol, S. Yu., Georgiyants, V. A., Perekhoda, L. A. (2010). Anticonvulsant activity of derivatives 1-substitute 5-methyl(amino)-1,2,3-triazole. *Ukrainian biopharmaceutical journal*, 3 (8), 28–34.
40. Rybalchenko, T. L., Shtrygol, S. Y., Georgiyants, V. A. (2014). Definition of spectrum of the anticonvulsant activity for the new anticonvulsants – 1,2,3-triazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy*, 11 (182), 26/1, 199–203.
41. Zhao, X.-L., Zhao, Y.-F., Guo, S.-C., Song, H.-S., Wang, D., Gong, P. (2007). Synthesis and Anti-tumor Activities of Novel [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidines. *Molecules*, 12 (5), 1136–1146. doi: <http://doi.org/10.3390/12051136>
42. Manikrao, A. M., Fursule, R. A., Rajesh, K. S., Kunjwani, H. K., Sabale, P. M. (2010). Synthesis and biological screening of novel derivatives of 3-(N-substituted carboxamidoethylthio)-(4H)-1,2,4-triazoles. *Indian Journal of Chemistry*, 49B, 1642–1647.
43. Ramakrishna, M., Himabindu, V., Reddy, T. M., Chakravarthy, A. K. (2011). s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, s-Triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and s-Triazolo[3',4':2,3]thiadiazino[5,6-b]quinoxaline Derivatives of Clubbed Triazole: Novel Pharmacophore as Dual Inhibitors. *Asian Journal of Chemistry*, 23 (1), 439.
44. Sukla, D. K., Srivastava, S. D. (2008). Synthesis of some new 5-[(1,2,3-benzotriazole)-1-yl-methyl]-1'-(4'-substituted aryl-3'-chloro-2'-oxo azetidino)}amino-1,3,4-thiadiazoles: antifungal and antibacterial agents. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 463–469.
45. Demirbas, N., Karaoglu, S. A., Demirbas, A., Çelik, E. (2005). Synthesis and antimicrobial activities of some new [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines. *Arkivoc*, 2005 (1), 75–91. doi: <http://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.108>
46. Farghaly, A.-R., Clercq, E. D., El-Kashef, H. (2006). Synthesis and antiviral activity of novel [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles, [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazepines. *Arkivoc*, 2006 (10), 137–151. doi: <http://doi.org/10.3998/ark.5550190.0007.a17>
47. Matysiak, J., Nasulewicz, A., Pełczyńska, M., Świtalska, M., Jaroszewicz, I., Opolski, A. (2006). Synthesis and antiproliferative activity of some 5-substituted 2-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (4), 475–482. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.12.007>
48. Pattanayak, P., Sharma R. 2-Amino-5-sulphonyl 1,3,4-thiadiazole derivatives as anticonvulsant agents: Synthesis and Evaluation (2010). *Indian Journal of Chemistry*, 49B, 1531–1534.
49. Teall, J., Tuchman, M., Cutler, N., Gross, M., Willoughby, E. et al. (1998). Rizatriptan (MAXALT) for the Acute Treatment of Migraine and Migraine Recurrence. A Placebo-Controlled, Out-patient Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 38 (4), 281–287. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1998.3804281.x>
50. Dooley, M., Faulds, D. (1999). Rizatriptan: a review of its efficacy in the management of migraine. *Drugs*, 58 (4), 699–723. doi: <http://doi.org/10.2165/00003495-199958040-00013>
51. Silberstein, S. D., Massiou, H., Le Jeunne, C., Johnson-Pratt, L., Mccarroll, K. A., Lines, C. R. (2000). Rizatriptan in the Treatment of Menstrual Migraine. *Obstetrics & Gynecology*, 96 (2), 237–242. doi: <http://doi.org/10.1097/00006250-200008000-00016>
52. Láinez, M. J. (2006). Rizatriptan in the treatment of migraine. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2 (3), 247–259. doi: <http://doi.org/10.2147/ndt.2006.2.3.247>
53. Winner, P., Lewis, D., Visser, W. H., Jiang, K., Ahrens, S., Evans, J. K. (2002). Rizatriptan 5 mg for the Acute Treatment of Migraine in Adolescents: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 42 (1), 49–55. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2002.02013.x>
54. Ahonen, K., Hamalainen, M. L., Eerola, M., Hoppu, K. (2006). A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology*, 67 (7), 1135–1140. doi: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000238179.79888.44>
55. Sahu, J. K., Ganguly, S., Kaushik, A. (2013). Triazoles: A valuable insight into recent developments and biological activities. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11 (5), 456–465. doi: [http://doi.org/10.1016/s1875-5364\(13\)60084-9](http://doi.org/10.1016/s1875-5364(13)60084-9)
56. Ravindra, K. C., Vagdevi, H. M., Vaidya, V. P. (2008). Synthesis, characterization and pharmacological studies on some triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles containing naphtho[2,b]furan. *Indian Journal of Chemistry*, 47B, 1271–1276.
57. Desai, S., Bennur, R., Bennur, S., Laddi, U., Patil, P. (2011). Synthesis and pharmacological activities of some new 3-Substituted-4-Amino-5-Mercapto-1,2,4-Triazoles. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73 (1), 115–120. doi: <http://doi.org/10.4103/0250-474x.89771>
58. Tozkoparan, B., Aktay, G., Yeşilada, E. (2002). Synthesis of some 1,2,4-triazolo[3,2-b]-1,3-thiazine-7-ones with potential analgesic and antiinflammatory activities. *Il Farmaco*, 57 (2), 145–152. doi: [http://doi.org/10.1016/s0014-827x\(01\)01195-8](http://doi.org/10.1016/s0014-827x(01)01195-8)
59. Goh, J. H., Fun, H.-K., Nithinchandra, Kalluraya, B. (2010). 4-[3-(Phenoxymethyl)-7H-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazin-6-yl]-3-(p-tolyl)sydnone. *Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online*, 66 (8), o2178–o2179. doi: <http://doi.org/10.1107/s1600536810029910>
60. El Shehry, M. F., Abu-Hashem, A. A., El-Telbani, E. M. (2010). Synthesis of 3-((2,4-dichlorophenoxy)methyl)-1,2,4-triazolo(thiadiazoles and thiadiazines) as anti-inflammatory and molluscicidal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (5), 1906–1911. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.030>
61. Mahajan, N. S., Manikrao, A. M., Shinde, P. N., Jawarkar, R. D., Khatale, P. N., Dhawale, S. C. (2012). A Review: Biological Importance of Mercapto Substituted 1,2,4-triazole Derivatives. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 5 (7), 863–876.
62. Moise, M., Sunel, V., Profire, L., Popa, M., Desbrieres, J., Peptu, C. (2009). Synthesis and Biological Activity of Some New 1,3,4-Thiadiazole and 1,2,4-Triazole Compounds Containing a Phenylalanine Moiety. *Molecules*, 14 (7), 2621–2631. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules14072621>

63. Mulla, J. A. S., Khazi, M. I. A., Panchamukhi, S. I., Gong, Y.-D., Khazi, I. A. M. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of novel thienopyrimidine and triazolothienopyrimidine derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 23 (6), 3235–3243. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-013-0900-1>
64. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P. (2006). Heterocyclic system containing bridgehead nitrogen atom: synthesis and pharmacological activities of some substituted 1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 41 (9), 1048–1058. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.03.018>
65. Mathew, V., Keshavayya, J., Vaidya, V. P., Giles, D. (2007). Studies on synthesis and pharmacological activities of 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles and their dihydro analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (6), 823–840. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.12.010>
66. Karegoudar, P., Prasad, D. J., Ashok, M., Mahalinga, M., Poojary, B., Holla, B. S. (2008). Synthesis, antimicrobial and anti-inflammatory activities of some 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles and 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines bearing trichlorophenyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (4), 808–815. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.06.026>
67. Aytaç, S. P., Tozkoparan, B., Kaynak, F. B., Aktay, G., Göktaş, Ö., Ünüvar, S. (2009). Synthesis of 3,6-disubstituted 7H-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazines as novel analgesic/anti-inflammatory compounds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44 (11), 4528–4538. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.06.026>
68. Husain, A., Naseer, M. A. (2009). Studies on fused heterocyclic 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-1,3,4-thiadiazoles: synthesis and biological evaluation. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (1), 47–54. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-009-9281-x>
69. Hussein, M. A., Shaker, R. M., Ameen, M. A., Mohammed, M. F. (2011). Synthesis, anti-inflammatory, analgesic, and antibacterial activities of some triazole, triazolothiadiazole, and triazolothiadiazine derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 34 (8), 1239–1250. doi: <http://doi.org/10.1007/s12272-011-0802-z>
70. Malladi, S., Isloor, A. M., Shetty, P., Fun, H. K., Telkar, S., Mahmood, R., Isloor, N. (2011). Synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new 3,6-disubstituted-1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazoles bearing pyrazole moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (10), 3272–3280. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-011-9865-0>
71. Turan-Zitouni, G., Kaplancikli, Z., Erol, K., Kiliç, F. (1999). Synthesis and analgesic activity of some triazoles and triazolothiadiazines. *Il Farmaco*, 54 (4), 218–223. doi: [http://doi.org/10.1016/s0014-827x\(99\)00016-6](http://doi.org/10.1016/s0014-827x(99)00016-6)
72. Karthikeyan, M. S., Holla, B. S., Kalluraya, B., Kumari, N. S. (2007). Biological Studies of Some 2,4-Dichloro-5-fluorophenyl Containing Triazolothiadiazoles. *Monatshfte Für Chemie – Chemical Monthly*, 138 (12), 1309–1316. doi: <http://doi.org/10.1007/s00706-007-0718-y>
73. Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N. (2013). Triazolothiadiazoles and triazolothiadiazines – Biologically attractive scaffolds. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 854–868. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.060>
74. Kamel, M. M., Megally Abdo, N. Y. (2014). Synthesis of novel 1,2,4-triazoles, triazolothiadiazines and triazolothiadiazoles as potential anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 86, 75–80. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.047>
75. Boraie, A. T. A., Ghabbour, H. A., Gomaa, M. S., El Ashry, E. S. H., Barakat, A. (2019). Synthesis and Anti-Proliferative Assessment of Triazolo-Thiadiazepine and Triazolo-Thiadiazine Scaffolds. *Molecules*, 24 (24), 4471. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules24244471>
76. Ma, W., Chen, P., Huo, X., Ma, Y., Li, Y., Diao, P. et al. (2020). Development of triazolothiadiazine derivatives as highly potent tubulin polymerization inhibitors: Structure-activity relationship, in vitro and in vivo study. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 208, 112847. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112847>
77. Ibrar, A., Zaib, S., Jabeen, F., Iqbal, J., Saeed, A. (2016). Unraveling the Alkaline Phosphatase Inhibition, Anti-cancer, and Antileishmanial Potential of Coumarin-Triazolothiadiazine Hybrids: Design, Synthesis, and Molecular Docking Analysis. *Archiv Der Pharmazie*, 349 (7), 553–565. doi: <http://doi.org/10.1002/ardp.201500392>
78. Kaplancikli, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Revial, G. (2008). New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (1), 155–159. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.03.019>
79. Suresh Kumar, G. V., Rajendra Prasad, Y., Mallikarjuna, B. P., Chandrashekar, S. M. (2010). Synthesis and pharmacological evaluation of clubbed isopropylthiazole derived triazolothiadiazoles, triazolothiadiazines and mannich bases as potential antimicrobial and antitubercular agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (11), 5120–5129. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.08.023>
80. Abdelhameed, R. M., El-Sayed, H. A., El-Shahat, M., El-Sayed, A. A., Darwesh, O. M. (2018). Novel Triazolothiadiazole and Triazolothiadiazine Derivatives Containing Pyridine Moiety: Design, Synthesis, Bactericidal and Fungicidal Activities. *Current Bioactive Compounds*, 14 (2), 169–179. doi: <http://doi.org/10.2174/1573407213666170127095158>
81. Husain, A., Asif, M., Bhutani, R., Dutta, M. (2013). Triazolothiadiazoles as antimicrobial agent: a short review. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1 (4), 138–150.
82. Appell, M., Compton, D. L., Evans, K. O. (2020). Predictive Quantitative Structure–Activity Relationship Modeling of the Antifungal and Antibiotic Properties of Triazolothiadiazine Compounds. *Methods and Protocols*, 4 (1), 2. doi: <http://doi.org/10.3390/mps4010002>
83. Sim, K.-M., Teo, K.-C. (2018). Synthesis, Characterization and Antibacterial Evaluation of some New 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazines as Potential Antibacterial Agents. *Letters in Drug Design & Discovery*, 15 (7), 733–743. doi: <http://doi.org/10.2174/1570180814666170922165933>
84. Zhang, H.-J., Wang, X.-Z., Cao, Q., Gong, G.-H., Quan, Z.-S. (2017). Design, synthesis, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of perimidine derivatives containing triazole. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (18), 4409–4414. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.08.014>
85. Kishore Kumar, A., Sunitha, V., Shankar, B., Ramesh, M., Murali Krishna, T., Jalapathi, P. (2016). Synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies of novel 1,2,3-triazole derivatives as potent anti-inflammatory agents. *Russian Journal of General Chemistry*, 86 (5), 1154–1162. doi: <http://doi.org/10.1134/s1070363216050297>
86. Mehta, D. K., Taya, P., Das, R., Dua, K. (2019). Design, Synthesis and Molecular Docking Studies of Novel Thia-

diazole Analogues with Potential Antimicrobial and Anti-inflammatory Activities. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 18 (2), 91–109. doi: <http://doi.org/10.2174/1871520619666190307162442>

87. Shkair, A. M., Shakya, A. K., Raghavendra, N. M., Naik, R. R. (2016). Molecular Modeling, Synthesis and Pharmacological Evaluation of 1,3,4-Thiadiazoles as Anti-inflammatory and Analgesic Agents. *Medicinal Chemistry*, 12 (1), 90–100. doi: <http://doi.org/10.2174/1573406411666150608102236>

88. Omar, Y. M., Abdu-Allah, H. H. M., Abdel-Moty, S. G. (2018). Synthesis, biological evaluation and docking study of 1,3,4-thiadiazole-thiazolidinone hybrids as anti-inflammatory agents with dual inhibition of COX-2 and 15-LOX. *Bioorganic Chemistry*, 80, 461–471. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.06.036>

89. Tariq, S., Alam, O., Amir, M. (2018). Synthesis, anti-inflammatory, p38 α MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorganic Chemistry*, 76, 343–358. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.003>

90. Tariq, S., Alam, O., Amir, M. (2018). Synthesis, p38 α MAP kinase inhibition, anti-inflammatory activity, and molecular docking studies of 1,2,4-triazole-based benzothiazole-2-amines. *Archiv Der Pharmazie*, 351 (3-4), 1700304. doi: <http://doi.org/10.1002/ardp.201700304>

91. Haider, S., Alam, M. S., Hamid, H., Dhulap, A., Kumar, D. (2019). Design, synthesis and biological evaluation of benzoxazolinone-containing 1,3,4-thiadiazoles as TNF- α inhibitors. *Heliyon*, 5 (4), e01503. doi: <http://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01503>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848

ADVANCED RESEARCH FOR PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES AND PARAMETERS OF TOXICITY PIPERAZINIUM 2-((5-(FURAN-2-YL)-4-PHENYL-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE

p. 18–25

Yuriy Karpenko, PhD, Assistant, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhya State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: karpenko.y.v@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4390-9949>

Yuliia Hunchak, Postgraduate Student, Department of Pharmacology and Toxicology, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska str., 50, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7735-3651>

Bohdan Gutyj, Doctor of Veterinary Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Toxicology, Stepan Gzhytskyi National University of Veterinary Medicine and Biotechnologies Lviv, Pekarska str., 50, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5971-8776>

Alla Hunchak, Doctor of Agricultural Sciences, Senior Research, Laboratory of Physiology, Biochemistry and Nutrition of Poultry,

Institute of Animal Biology of National Academy of Agrarian Sciences of Ukraine, V. Stusa str., 38, Lviv, Ukraine, 79034

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7589-7081>

Maryna Parchenko, Department of Management and Economics of Pharmacy, Zaporizhzhya State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7380-040X>

Volodymyr Parchenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Natural Sciences for Foreign Students and Toxicological Chemistry, Zaporizhzhya State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2283-1695>

The achievements of modern domestic pharmacy clearly prove the prospects of searching for biologically active molecules among 1,2,4-triazole derivatives.

The aim of our work was to predict the safest compound, select it and unambiguously prove the structure of a new promising molecule, to investigate some parameters of its toxicity.

Materials and methods. X-ray diffraction analysis was performed in the laboratory of the Institute of Single Crystals of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv). Computer methods were used to build “structure – toxicity” models and predict LD₅₀ using already created models GUSAR, TEST. The degree of toxicity (DL₅₀) and the approximate doses for the subacute experiment were determined by studying the acute toxicity of the test chemical and the injectable solution based on it. Determination of acute toxicity parameters by intragastric administration was performed on white rats, aged 3–4 months, body weight 200–220 g.

Results. Due to the study of the toxicity of 1,2,4-triazole derivatives by non-experimental methods using GUSAR and TEST models, it was found that the test compounds could be classified as low-toxic substances.

The compound is an organic salt that exists in the crystal as a solvate with one molecule of methanol and two molecules of water. When studying the structure of the crystal, it was found that the crystal is in the pinacoidal triclinic syngony.

According to the results of the studies, it was found that after a single intragastric administration of the compound in doses of 1000, 3000 and 5000 mg/kg, all animals remained alive for 14 days. The basis of the biological action of chemical compounds is the violation of several biochemical processes. We found that the studied blood constants, on the background of the use of newly synthesized substance, underwent some changes.

Conclusions. According to the assessment of the toxicity of the drug “VPK-434” when administered intragastrically to laboratory rats, it was found that in accordance with SOU 85.2-37-736: 2011 the test substance belongs to the IV class of toxicity (low toxicity). It was found that the average lethal dose of DL₅₀ of the test substance by intramuscular administration to rats is 1666.66 mg/kg body weight. It was studied that some abnormalities in the hematopoietic system (increase in the number of leukocytes, including eosinophils), liver and kidney function (increased activity of transaminases, decreased serum concentrations of total protein, urea and creatinine) and changes in mineral metabolism of experimental animals groups, on the background of receiving 10 multiple doses of the study drug, was short-term, and the restoration of the functional state of the body

of rats could be said as early as 4–5 days after discontinuation of the drug into their body

Keywords: 1,2,4-triazole derivatives, structure, acute and sub-acute toxicity, X-ray diffraction analysis

References

- Zazharskyia, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharsk, N. (2020). Physicochemical properties of new s-derivatives of 5- (5-bromofuran-2-yl) -4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50–58. doi: <http://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- Karpun, E. O., Parchenko, V. V. (2020). Synthesis, physicochemical properties and antigypoxic activity of some S-derivatives of 4-alkyl-5-(((3-(pyridin-4-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio)methyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 6, 56–64. doi: <http://doi.org/10.32352/0367-3057.6.20.06>
- Griffin, B. R., Faubel, S., Edelstein, C. L. (2019). Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Therapeutic Drug Monitoring*, 41 (2), 213–226. doi: <http://doi.org/10.1097/ftd.0000000000000589>
- Linciano, P., Gianquinto, E., Montanari, M., Maso, L., Bellio, P., Cebrián-Sastre, E. et. al. (2020). 4-Amino-1,2,4-triazole-3-thione as a Promising Scaffold for the Inhibition of Serine and Metallo-β-Lactamases. *Pharmaceuticals*, 13 (3), 52. doi: <http://doi.org/10.3390/ph13030052>
- Bigdan, O. A., Parchenko, V. V., Kyrychko, B. P. (2020). Test of antimicrobial activity of morpholine 2- (5- (3-fluorophenyl) -4-amino-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetate (BKP-115) by experimental model of pancreatitis in rats. *Ukrainian Journal of Ecology*, 10 (3), 201–207.
- Yu, X.-Y., Xiao, W.-J., Chen, J.-R. (2019). Synthesis of Trisubstituted 1,2,4-Triazoles from Azlactones and Aryldiazonium Salts by a Cycloaddition/Decarboxylation Cascade. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019 (41), 6994–6998. doi: <http://doi.org/10.1002/ejoc.201901467>
- Huang, T., Jiang, H., Zhao, Y., He, J., Cheng, H., Martyniuk, C. J. (2022). A comprehensive review of 1,2,4-triazole fungicide toxicity in zebrafish (*Danio rerio*): A mitochondrial and metabolic perspective. *Science of The Total Environment*, 809, 151177. doi: <http://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151177>
- Govorka, J., Maklakova, L. P., Mitukh, J. et. al. (1988). *Helminths of wild ungulates of Eastern Europe*. Moscow: Nauka, 208.
- Ten Doesschate, S. J., Pomroy, W. E., Tapia-Escárate, D., Scott, I., Wilson, P. R. (2017). Establishment rate of cattle gastrointestinal nematodes in farmed red deer (*Cervus elaphus*). *Veterinary Parasitology*, 243, 105–108. doi: <http://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.06.016>
- Hora, F. S., Genchi, C., Ferrari, N., Morariu, S., Mederle, N., Dărăbuș, G. (2017). Frequency of gastrointestinal and pulmonary helminth infections in wild deer from western Romania. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 8, 75–77. doi: <http://doi.org/10.1016/j.vprsr.2016.12.009>
- Kosenko, M. V., Malik, O. H., Kotsyumbas, I. Ya., Paterega, I. P., Chura, D. O. (1997). Toxicological control of new means of animal protection. Kyiv, 34.
- Sheldrick, G. M. (2007). A short history of SHELX. *Acta Crystallographica Section A Foundations of Crystallography*, 64 (1), 112–122. doi: <http://doi.org/10.1107/s0108767307043930>
- Kotsyumbas, I. et. al. (Eds.) (2006). *Preclinical studies of veterinary drugs*. Lviv: Triada Plus, 360.
- Burgi, H.-B., Dunitz, J. D. (1994). *Structure correlation*. Vol. 2. VCH. Weinheim, 741–784.
- Zefirov, N. S., Palyulin, V. A., Dashevskaya, E. E. (1990). Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings. *Journal of Physical Organic Chemistry*, 3 (3), 147–158. doi: <http://doi.org/10.1002/poc.610030304>
- Zefirov, Iu. V. (1997). Sokrashchennye mezhmolekuliarnye kontakty i spetsificheskie vzaimodeistviia v molekuliarnykh kristallakh. *Kristallografiia*, 42 (5), 936–958.
- Prozorovsky, V. B. (2007). Statistical processing of results of pharmacological researches. *Psychopharmacology and biological narcology*, 7 (3-4), 2090–2120.
- Stefanov, O. V. (2001). *Preclinical studies of medicinal drugs*. Kyiv: Avicenna, 528.
- Qiao, K., Fu, W., Jiang, Y., Chen, L., Li, S., Ye, Q., Gui, W. (2020). QSAR models for the acute toxicity of 1,2,4-triazole fungicides to zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *Environmental Pollution*, 265, 114837. doi: <http://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114837>
- Jabli, D., Milad, R., Abderrabba, M., Efrif, M. L. (2019). Synthesis, Antibacterial Activity and DFT Calculation of Naphtopyrano, Furo and Pyrazolo [3,2,e] [1,2,4]Triazolo-[1,5-c] Pyrimidine Derivatives. *Chemistry Africa*, 2 (4), 597–613. doi: <http://doi.org/10.1007/s42250-019-00081-y>
- Zazharskyi, V., Parchenko, M., Parchenko, V., Davydenko, P., Kulishenko, O., Zazharska, N. (2020). Physicochemical properties of new S-derivatives of 5-(5-bromofuran-2-yl)-4-methyl-1,2,4-triazol-3-thiols. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 6, 50–58. doi: <http://doi.org/10.32434/0321-4095-2020-133-6-50-58>
- Kaproń, B., Czarnomys, R., Wysokiński, M., Andrys, R., Musilek, K., Angeli, A. et. al. (2020). 1,2,4-Triazole-based anticonvulsant agents with additional ROS scavenging activity are effective in a model of pharmacoresistant epilepsy. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35 (1), 993–1002. doi: <http://doi.org/10.1080/14756366.2020.1748026>
- Wu, H., Sun, Q., Sun, Y., Zhou, Y., Wang, J., Hou, C. et. al. (2019). Co-metabolic enhancement of 1H-1,2,4-triazole biodegradation through nitrification. *Bioresource Technology*, 271, 236–243. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biortech.2018.09.112>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255840

COMPARATIVE ANALYSIS OF DRUG CONSUMPTION FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY IN UKRAINE, KAZAKHSTAN AND BELARUS

p. 26–36

Iuliia Korzh, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: korzh2001@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0828-9772>

Natalia Olieinikova, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

Marharyta Beketova, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-4192>

Inna Kubarieva, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6617-2575>

Evgenia Korobova, PhD, Assistant, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2338-4724>

Oleksandr Sevriukov, PhD, Assistant, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1830-8081>

Olga Afanasenko, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry of Drugs and Medicinal Toxicology, Bogomolets National Medical University, Shevchenko blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0056-0668>

The aim to conduct a comparative analysis of the population's consumption of antiepileptic drugs in the retail pharmaceutical markets of developing countries, including Ukraine, Kazakhstan and Belarus in the period 2016–2020.

Materials and methods. The objects of the research were the data of marketing agencies that monitor the domestic pharmaceutical market in the countries under study. In particular, the range of AED in Ukraine was determined using the market research system «Pharmstandard» of the company «Morion». Analytical-comparative, systematic, graphical, logical, mathematical-statistical research methods were used.

Results. The results of the study show that the market of antiepileptic drugs in Ukraine, Kazakhstan and Belarus mainly depends on foreign manufacturers, in particular by 60 %, 92 % and 46 % respectively in 2020, and does not meet the needs of the population in accordance with WHO recommendations. It is established that in the market of Ukraine, Kazakhstan during 2016–2019 there is a general trend of increasing retail sales of antiepileptic drugs, which are not included in the WHO Basic List of Essential Medicines, both in natural and in monetary terms. The results of the analysis of retail sales of drugs in the Belarusian market in quantitative and monetary terms indicate an increase in sales of drugs for the treatment of epilepsy, which are included in the WHO Basic List of Essential Medicines.

Conclusions. The presence in Ukraine of a difficult situation with the consumption of antiepileptic drugs in comparison with other countries of the reference group indicates the need to implement comprehensive programs to combat the spread of epilepsy and the introduction of models for the rational use of limited health resources

Keywords: pharmaceutical market, consumption volumes, epilepsy, antiepileptic drugs, growth / loss rates, WHO Basic List of Essential Medicines

References

- Panfilova, H., Olkhovska, A., Boboshko, L., Iurchenko, G., Bandura, M., Dominik, Z. (2021). Results of a comparative analysis of the dynamics of healthcare expenditure from the GDP of countries, cash payments from families and state expenditures on healthcare in Ukraine, Poland and in the WHO European countries. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (29), 17–24. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.225443>
- Kurylenko, Yu., Podgaina, M., Popova, I., Teterich, N. (2021). Investigating approaches to treating patients with atrial fibrillation based on the defined daily dose. *PharmacologyOnline*, 3, 60–66.
- Jamison, D. T., Summers, L. H., Alleyne, G., Arrow, K. J., Berkley, S., Binagwaho, A. et. al. (2013). Global health 2035: a world converging within a generation. *The Lancet*, 382 (9908), 1898–1955. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62105-4](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62105-4)
- Alla A, K., Alina V, C., Alina V, V., Inna V, K. (2018). Analysis of the current state and the dynamics of lipid-lowering drugs in the pharmaceutical market of Ukraine. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11 (6), 358–362. doi: <http://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i6.22702>
- Epilepsy: a public health imperative 2019 (2019). World Health Organization. Available at: https://www.ilae.org/files/dm-file/19053_Epilepsy_A-public-health-imperative-For-Web.pdf
- Shcho treba znaty pro epilepsiiu (2019). Tsentr hromadskoho zdorov'ia MOZ Ukrainy. Available at: <https://phc.org.ua/news/scho-triba-znati-pro-epilepsiyu>
- Beghi, E. (2019). The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*, 54 (2), 185–191. doi: <http://doi.org/10.1159/000503831>
- Beghi, E. (2016). Addressing the burden of epilepsy: Many unmet needs. *Pharmacological Research*, 107, 79–84. doi: <http://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.03.003>
- Interstate Statistical Committee of the CIS countries. Available at: <http://www.cisstat.com>
- Doslidzhennia farmatsevtichnoho rynku Ukrainy analitychnoi kompanii «Farmstandart» kompanii «Morion». Available at: <http://www.pharmstandart.com.ua>
- Klasyfikatsiia protyepileptychnykh zasobiv. Available at: https://pidru4niki.com/68255/meditsina/protisudomni_likarski_zasobi
- Wirtz, V. J., Hogerzeil, H. V., Gray, A. L., Bigdeli, M., de Joncheere, C. P., Ewen, M. A. et. al. (2017). Essential medicines for universal health coverage. *The Lancet*, 389 (10067), 403–476. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31599-9](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31599-9)
- Volkova, A. V., Korzh, Y. V., Olieinikova, N. V., Tereshchenko, L. V., Zaitseva, Y. L. (2019). The study of the epileptic population morbidity rate in Ukraine at the state and regional level. *Social Pharmacy in Health Care*, 5 (4), 14–22. doi: <http://doi.org/10.24959/sphhcj.19.173>
- Research of epilepsy in Ukraine. Available at: <https://moz.gov.ua/article/statistic/centr-medichnoi-statistiki-moz-ukraini>
- Unified clinical protocol of primary, emergency, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care (2013). Available at: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI_prot-epilep\(dorosli\)_med-ps-2020.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/pdf/OSKI_prot-epilep(dorosli)_med-ps-2020.pdf)
- NICE CG 137 – The Epilepsies: The diagnosis and management (Epilepsy: diagnosis and treatment of epilepsy

in adults and children in primary and secondary care) (2012). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>

17. Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Guerreiro, C. et. al. (2013). Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54 (3), 551–563. doi: <http://doi.org/10.1111/epi.12074>

18. Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G. et. al. (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51 (6), 1069–1077. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>

19. WHO Model List of Essential Medicines (2019). Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf>

20. Cappello, B., Moja, L., Figueras, A., Magrini, N. (2020). The “Square Box”: Therapeutic Equivalence as a Foundation of the WHO Model List of Essential Medicines. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi: <http://doi.org/10.3389/fphar.2020.578000>

21. Begley, C. E., Durgin, T. L. (2015). The direct cost of epilepsy in the United States: A systematic review of estimates. *Epilepsia*, 56 (9), 1376–1387. doi: <http://doi.org/10.1111/epi.13084>

22. Allers, K., Essue, B. M., Hackett, M. L., Muhunthan, J., Anderson, C. S., Pickles, K. et. al. (2015). The economic impact of epilepsy: a systematic review. *BMC Neurology*, 15 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12883-015-0494-y>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255536

STATUS AND ANALYSIS OF TRENDS IN THE METFORMIN -BASED DRUG DEVELOPMENT: FORMATION OF THE LOGISTIC SYSTEM OF SCIENTIFIC RESEARCH

p. 37–45

Elena Litvinova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: hilitvinova@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1578-7398>

Olga Posilkina, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4529-4332>

Svitlana Kovalenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9473-685X>

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

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

Yuliya Bratishko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Management, Economy and Quality Assurance

in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3831-8722>

Anastasiya Lisna, PhD, Associate Professor, Department of Management, Economy and Quality Assurance in Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3863-8889>

The aim of the work is analysis of the current state and trends in the metformin-based drug development with the subsequent formation of the logistics system of scientific research.

Materials and methods. Studies were conducted using databases on the Internet (2015-2022): PubMed; U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, scientific and metric databases - Scopus, Cochrane Database, US Patent Office. It has used retrospective, logical, graphic research methods, content analysis, modelling.

Results. The model of the logistic system of metformin scientific research has developed. It represents the set of elements that are interconnected through information communication, its composition and features, which are associated with the pharmacological action of metformin, are determined.

Logistic system of metformin scientific research allows: to demonstrate the uniqueness of the drug, to reveal its potential and new opportunities for medical use, prospects for the development of new types of dosage forms and new combined drugs; to identify the threat of patent infringement, to identify opportunities for establishing partnerships; to present scientific products in the form of a drug on the pharmaceutical market, optimizing the research time, reducing the development stages due to the available information and documentation, ensuring the synchronization of innovative information flows; to optimize the total costs of scientific research and receive at the expense of the specified profit.

Logistic system of metformin scientific research is recommended for implementation in scientific organizations and pharmaceutical companies that perform R&D to achieve concentration of information search in solving logistics problems in the field of creating medicines based on metformin.

Conclusions. Thus, the management of scientific research in pharmacy using the logistic approach ensures the time reduction of the medicine to entry into the market, reduces the cost of its creation, prevents duplication of research, and promotes optimization of solutions. The analysis revealed that the creation of medicines based on metformin should be aimed at the search and development of combined sugar-reducing drugs with mutually complementary mechanisms of action

Keywords: logistic system of scientific research, metformin, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors

References

1. International Diabetes Federation (IDF) (2019). IDF Diabetes Atlas 2019. Brussels, 178.

2. Pankiv, V. I. (2020). Type 2 diabetes mellitus: Current international guidelines, personalized approach and real outpatient practice. *International journal of endocrinology*, 16 (6), 463–470. doi: <http://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384>

3. Foretz, M., Guigas, B., Viollet, B. (2019). Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 15 (10), 569–589. doi: <http://doi.org/10.1038/s41574-019-0242-2>
4. Tkach, S. M. (2020). Metformin as a drug modifying-gut microbiota. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, 1, 72–76. doi: <http://doi.org/10.30978/cees-2020-1-72>
5. De la Cuesta-Zuluaga, J., Mueller, N. T., Corrales-Agudelo, V., Velásquez-Mejía, E. P., Carmona, J. A., Abad, J. M., Escobar, J. S. (2016). Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*, 40 (1), 54–62. doi: <http://doi.org/10.2337/dc16-1324>
6. Wu, H., Esteve, E., Tremaroli, V., Khan, M. T., Caesar, R., Mannerås-Holm, L. et. al. (2017). Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature Medicine*, 23 (7), 850–858. doi: <http://doi.org/10.1038/nm.4345>
7. Demidova, T. Yu., Drozdova, I. N. (2017) Metformin: review of current evidence and international recommendations. *Therapy*, 2 (12), 95–100.
8. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2020 (2020). *Diabetes Care*, 43 (1), 215.
9. Ruyatkina, L. A., Ruyatkin, D. S. (2017). Multidimensional effects of metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Mellitus*, 20 (3), 210–219. doi: <http://doi.org/10.14341/dm2003458-64>
10. Pryor, R., Cabreiro, F. (2015). Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochemical Journal*, 471 (3), 307–322. doi: <http://doi.org/10.1042/bj20150497>
11. Novitckaia, V. D., Shcherbakov, V. V. (2018). Modelnoe obosnovanie sistemnykh reshenii v logistike NIOKR. *Izvestiia SPbGEU*, 3 (111), 92–98.
12. Promoting access to medical technologies and innovation – a WHO, WIPO, WTO executive course on the intersections between public health, intellectual property and trade (2020). World Health Organization and World Intellectual Property Organization. Available at: https://www.wto.org/english/res_e/publications_e/who-wipo-wto_2020_e.htm
13. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). (1998). *The Lancet*, 352 (9131), 837–853. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)07019-6](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)07019-6)
14. Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., Herman, W. H., Holman, R. R., Jones, N. P. et. al. (2006). Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. *New England Journal of Medicine*, 355 (23), 2427–2443. doi: <http://doi.org/10.1056/nejmoa066224>
15. Sheng, Z., Cao, J.-Y., Pang, Y.-C., Xu, H.-C., Chen, J.-W., Yuan, J.-H. et. al. (2019). Effects of Lifestyle Modification and Anti-diabetic Medicine on Prediabetes Progress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 10. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2019.00455>
16. Svensson, E., Baggesen, L. M., Johnsen, S. P., Pedersen, L., Nørrelund, H., Buhl, E. S. et. al. (2017). Early Glycemic Control and Magnitude of HbA1c Reduction Predict Cardiovascular Events and Mortality: Population-Based Cohort Study of 24,752 Metformin Initiators. *Diabetes Care*, 40 (6), 800–807. doi: <http://doi.org/10.2337/dc16-2271>
17. Crowley, M. J., Diamantidis, C. J., McDuffie, J. R., Cameron, C. B., Stanifer, J. W., Mock, C. K. et. al. (2017). Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease. *Annals of Internal Medicine*, 166 (3), 191–200. doi: <http://doi.org/10.7326/m16-1901>
18. Monami, M., Candido, R., Pintaudi, B., Targher, G., Mannucci, E., Mannucci, E. et. al. (2021). Effect of metformin on all-cause mortality and major adverse cardiovascular events: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 31 (3), 699–704. doi: <http://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.11.031>
19. Hu, Y., Lei, M., Ke, G., Huang, X., Peng, X., Zhong, L., Fu, P. (2020). Metformin Use and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11. doi: <http://doi.org/10.3389/fendo.2020.559446>
20. Han, Y., Xie, H., Liu, Y., Gao, P., Yang, X., Shen, Z. (2019). Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology*, 18 (1). doi: <http://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
21. Bergmark, B. A., Bhatt, D. L., McGuire, D. K., Cahn, A., Mosenzon, O. et. al. (2019). Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction. *Circulation*, 140 (12), 1004–1014. doi: <http://doi.org/10.1161/circulationaha.119.040144>
22. Weng, S., Luo, Y., Zhang, Z., Su, X., Peng, D. (2020). Effects of metformin on blood lipid profiles in nondiabetic adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*, 67 (2), 305–317. doi: <http://doi.org/10.1007/s12020-020-02190-y>
23. Yunilaynen, O. A., Oleichik, I. V., Sizov, S. V., Baranov, P. A., Starostina, E. G. (2021). Efficacy of metformin for treatment and prevention of antipsychotic-induced overweight and obesity in women: an open-label, randomized, prospective placebo-controlled study. *Obesity and Metabolism*, 18 (2), 198–209. doi: <http://doi.org/10.14341/omet12684>
24. Ning, H.-H., Le, J., Wang, Q., Young, C. A., Deng, B., Gao, P.-X. et. al. (2018). The effects of metformin on simple obesity: a meta-analysis. *Endocrine*, 62 (3), 528–534. doi: <http://doi.org/10.1007/s12020-018-1717-y>
25. Solymár, M., Ivic, I., Pótló, L., Hegyi, P., Garami, A., Hartmann, P. et. al. (2018). Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly – A meta-analysis. *PLOS ONE*, 13 (11), e0207947. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0207947>
26. Shestakov, A. V., Saprina, T. V., Anufrak, I. A., Gonchikova, O. E., Chernysheva, A. L. (2018). Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy*, 17 (3), 12–19. doi: <http://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19>
27. Yang, W.-T., Yang, H.-J., Zhou, J.-G., Liu, J.-L. (2020). Relationship between metformin therapy and risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease*, 35 (11), 2117–2131. doi: <http://doi.org/10.1007/s00384-020-03704-w>
28. Hou, Y.-C., Hu, Q., Huang, J., Fang, J.-Y., Xiong, H. (2016). Metformin therapy and the risk of colorectal adenoma in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8 (5), 8843–8853. doi: <http://doi.org/10.18632/oncotarget.13633>

29. Coyle, C., Cafferty, F. H., Vale, C., Langley, R. E. (2016). Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*, 27 (12), 2184–2195. doi: <http://doi.org/10.1093/annonc/mdw410>

30. Kulkarni, A. S., Peck, B. D., Walton, R. G., Kern, P. A., Mar, J. C., Windham, S. T. et. al. (2020). Metformin alters skeletal muscle transcriptome adaptations to resistance training in older adults. *Aging*, 12 (20), 19852–19866. doi: <http://doi.org/10.18632/aging.104096>

31. Campbell, J. M., Stephenson, M. D., de Courten, B., Chapman, I., Bellman, S. M., Aromataris, E. (2018). Metformin Use Associated with Reduced Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65 (4), 1225–1236. doi: <http://doi.org/10.3233/jad-180263>

32. Lukito, A. A., Pranata, R., Henrina, J., Lim, M. A., Lawrensia, S., Suastika, K. (2020). The Effect of Metformin Consumption on Mortality in Hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14 (6), 2177–2183. doi: <http://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.11.006>

33. Kow, C. S., Hasan, S. S. (2020). Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93 (2), 695–697. doi: <http://doi.org/10.1002/jmv.26498>

34. Bramante, C. T., Ingraham, N. E., Murray, T. A., Marmor, S., Hovrsten, S., Gronski, J. et. al. (2020). Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. *Intensive Care and Critical Care Medicine*. doi: <http://doi.org/10.1101/2020.06.19.20135095>

35. Kamynskiy, A. V. (2020) Сахарный диабет 2-го типа: первый шаг лечения. *Liky Ukrainy*, 3, 42–47.

36. Aggarwal, N., Singla, A., Mathieu, C., Montanya, E., Pfeiffer, A. F. H., Johnsson, E. et. al. (2018). Metformin extended-release versus immediate-release: An international, randomized, double-blind, head-to-head trial in pharmacotherapy-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 20 (2), 463–467. doi: <http://doi.org/10.1111/dom.13104>

37. Derosa, G., D'Angelo, A., Romano, D., Maffioli, P. (2017). Effects of metformin extended release compared to immediate release formula on glycemic control and glycemic variability in patients with type 2 diabetes. *Drug Design, Development and Therapy*, 11, 1481–1488. doi: <http://doi.org/10.2147/dddt.s131670>

38. Henry, R. R., Frias, J. P., Walsh, B., Skare, S., Hemming, J., Burns, C. et. al. (2018). Improved glycemic control with minimal systemic metformin exposure: Effects of Metformin Delayed-Release (Metformin DR) targeting the lower bowel over 16 weeks in a randomized trial in subjects with type 2 diabetes. *PLOS ONE*, 13 (9), e0203946. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0203946>

39. Matthews, D. R., Paldanius, P. M., Proot, P., Chiang, Y., Stumvoll, M., Del Prato, S. (2019). Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet*, 394 (10208), 1519–1529. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32131-2](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32131-2)

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255797

THE INFLUENCE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS WITH DIFFERENT MECHANISMS OF ACTION ON THE COURSE OF STRESS REACTION, THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS, LIVER, AND HEART ON THE MODEL OF ACUTE GENERAL COOLING

p. 46–55

Sergiy Shtrygol, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: shtrygol@ukr.net

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

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6190-4041>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8080-2286>

Olga Tovchiga, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2038-4761>

Tetiana Yudkevych, Deputy Director for Research, Educational and Scientific Institute of Applied Pharmacy, National University of Pharmacy

Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Denys Oklei, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, School of Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9509-3630>

Inhibitors of the arachidonic acid cascade have significant potential as the agents for the prevention of severe cold injuries. The results of the previous studies have demonstrated the pronounced frigoprotective properties of certain non-steroidal anti-inflammatory drugs, primarily diclofenac sodium, etoricoxib, darbufelone mesylate, under the conditions of acute general cooling.

The aim of the study: to investigate the effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs with various mechanisms of action on the course of the stress reaction, the functional state of the kidneys, liver, and heart using the model of acute general cooling.

Materials and Methods: The experiment was carried out using 35 outbreed male rats weighing 256±5 g. The studied drugs were administered intragastrically 30 minutes before cold injury modelling: diclofenac sodium at a dose of 7 mg/kg, etoricoxib at a dose of 5 mg/kg, darbufelone mesylate at a dose of 20 mg/kg. Acute general cooling was induced by exposure at –18 °C for 2 hours. The efficacy of the studied drugs was evaluated by the values as follows: the body temperature (measured rectally), the

course of a stress reaction according to the criteria of “the stress triad”, the functional state of the kidney and liver according to the changes in the blood serum biochemical parameters, the functional state of the heart according to the electrocardiogram.

Results: It was found that etoricoxib and darbufelone mesylate, and especially diclofenac sodium, demonstrate frigoprotective properties, reducing the severity of hypothermia, have stress-protective activity and a beneficial effect on the functional state of the kidneys. All investigated non-steroidal anti-inflammatory drugs prevent a decrease in myocardial contractility (by the effect on the systolic index) and lengthening of the QT interval caused by acute cold injury. Diclofenac sodium, unlike etoricoxib and darbufelone mesylate, does not enhance the effect of acute general cooling on intraventricular conduction. Under acute exposure to cold, no significant changes in the functional state of the liver were observed, including the groups receiving the nonsteroidal anti-inflammatory medicines.

Conclusions: The prophylactic administration of the arachidonic acid cascade inhibitors, especially the non-selective COX-2 inhibitor diclofenac sodium, reduces the severity of the stress response, contributes to the maintenance of the renal and cardiac function. There are no significant changes in the functional state of the liver under conditions of the experiment

Keywords: acute general cooling, sodium diclofenac, etoricoxib, darbufelone mesylate, kidneys, liver, heart, cold stress

References

1. Biem, J., Koehncke, N., Classen, D., Dosman, J. (2003). Out of the cold: management of hypothermia and frostbite. *Canadian Medical Association Journal*, 168 (3), 305–311.
2. QuickStats: Death Rates Attributed to Excessive Cold or Hypothermia Among Persons Aged ≥ 15 Years, by Urban-Rural Status and Age Group – National Vital Statistics System, United States, 2019 (2021). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 70 (7), 258. doi: <http://doi.org/10.15585/mmwr.mm7007a6>
3. Solianik, R., Skurvydas, A., Urboniene, D., Eimantas, N., Daniuseviciute, L., Brazaitis, M. (2015). Similar cold stress induces sex-specific neuroendocrine and working memory responses. *Cryo Letters*, 36 (2), 120–177.
4. Kong, X., Liu, H., He, X., Sun, Y., Ge, W. (2020). Unraveling the Mystery of Cold Stress-Induced Myocardial Injury. *Frontiers in Physiology*, 11. doi: <http://doi.org/10.3389/fphys.2020.580811>
5. Datta, A., Tipton, M. (2006). Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep. *Journal of Applied Physiology*, 100 (6), 2057–2064. doi: <http://doi.org/10.1152/jappphysiol.01201.2005>
6. Eimonte, M., Paulauskas, H., Daniuseviciute, L., Eimantas, N., Vitkauskienė, A., Dauksaite, G. et al. (2021). Residual effects of short-term whole-body cold-water immersion on the cytokine profile, white blood cell count, and blood markers of stress. *International Journal of Hyperthermia*, 38 (1), 696–707. doi: <http://doi.org/10.1080/02656736.2021.1915504>
7. Hu, G.-Z., Yang, S.-J., Hu, W.-X., Wen, Z., He, D., Zeng, L.-F. et al. (2015). Effect of cold stress on immunity in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11 (1), 33–42. doi: <http://doi.org/10.3892/etm.2015.2854>
8. Wang, X., Che, H., Zhang, W., Wang, J., Ke, T., Cao, R. et al. (2015). Effects of Mild Chronic Intermittent Cold Exposure on Rat Organs. *International Journal of Biological Sciences*, 11 (10), 1171–1180. doi: <http://doi.org/10.7150/ijbs.12161>
9. Yao, R., Yang, Y., Lian, S., Shi, H., Liu, P., Liu, Y. et al. (2018). Effects of Acute Cold Stress on Liver O-GlcNAcylation and Glycometabolism in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (9), 2815. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms19092815>
10. Sabharwal, R., Johns, E. J., Egginton, S. (2004). The influence of acute hypothermia on renal function of anaesthetized euthermic and acclimatized rats. *Experimental Physiology*, 89 (4), 455–463. doi: <http://doi.org/10.1113/expphysiol.2004.027904>
11. Pääkkönen, T., Leppäluoto, J. (2002). Cold exposure and hormonal secretion: A review. *International Journal of Circumpolar Health*, 61 (3), 265–276. doi: <http://doi.org/10.3402/ijch.v61i3.17474>
12. Shida, A., Ikeda, T., Tani, N., Morioka, F., Aoki, Y., Ikeda, K. et al. (2020). Cortisol levels after cold exposure are independent of adrenocorticotropic hormone stimulation. *PLOS ONE*, 15 (2), e0218910. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0218910>
13. Broman, M., Källskog, O., Nygren, K., Wolgast, M. (1998). The role of antidiuretic hormone in cold-induced diuresis in the anaesthetized rat. *Acta Physiologica Scandinavica*, 162 (4), 475–480. doi: <http://doi.org/10.1046/j.1365-201x.1998.0314f.x>
14. Ostojčić, J. N., Mladenović, D., Ninković, M., Vučević, D., Bondžić, K., Ješić-Vukićević, R., Radosavljević, T. (2012). The effects of cold-induced stress on liver oxidative injury during binge drinking. *Human & Experimental Toxicology*, 31 (4), 387–396. doi: <http://doi.org/10.1177/0960327111433899>
15. Kapelka, I. G., Bondarev, E. V., Kudina, O. V., Koïro, O. O., Shchokina, K. G., Lutcak, I. V. (2021). Frigoprotektori – zasobi dlia profilaktiki ta likuvannia kholodovoi travmi: novi pidkhodi, dosiagnennia ta perspektivi Topical issues of new medicines development. *Kharkiv*, 340–342.
16. Kapelka, I. H., Shtryhol, S. Yu. (2021). Innovatsiïni perspektivy pidvyshchennia efektyvnosti farmakokorektsii hostroi kholodovoi travmy shliakhom zastosuvannia inhibitoriv kaskadu arakhidonovoi kysloty. *Informatsiinyi lyst pro novovedennia v sferi okhorony zdorov'ia*. Kyiv, 41-2021, 4.
17. Kapelka, I. H., Shtryhol, S. Yu. (2021). Pat. No. 124651 UA. Zastosuvannia dyklofenaku natriiu yak zasobu fryhoprotektoïnoï dii. MPK: A61K 31/196 (2006.01), A61R 17/02 (2006.01). No. a201911937; declared: 09.12.2019; declared: 20.10.2021, Bul. No. 42/2021.
18. Murphy, J. V., Banwell, P. E., Roberts, A. H. N., McGrouther, D. A. (2000). Frostbite: Pathogenesis and Treatment. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*, 48 (1), 171–178. doi: <http://doi.org/10.1097/00005373-200001000-00036>
19. Shtrygol, S. Y., Kapelka, I. G., Mishchenko, M. V., Mishchenko, O. Y. (2021). Non-obvious effects of montelukast – leukotriene receptor blocker: frigoprotective and anticonvulsant properties. *Medicni Perspektivi (Medical Perspectives)*, 26 (2), 19–25. doi: <http://doi.org/10.26641/2307-0404.2021.2.234486>
20. Kapelka, I. G., Shtrygol, S. Yu. (2019). The comparative research of frigoprotective properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the model of acute general cooling. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 13 (5), 338–343.
21. Kapelka, I., Shtrygol, S., Koïro, O., Merzlikin, S., Kudina, O., Yudkevych, T. (2021). Effect of arachidonic acid cascade inhibitors on body temperature and cognitive functions in rats in the Morris water maze after acute cold injury. *Pharmazie*, 76 (7), 313–316.

22. Kapelka, I. H., Shtryhol, S. Yu., Lesyk, R. B., Lozynskyi, A. V., Khom'iak, S. V., Novikov, V. P. (2020). The comparative research of arachidonic acid cascade inhibitors for frigo-protective activity. *Pharmacology and Drug Toxicology*, 14 (2), 122–128. doi: <http://doi.org/10.33250/14.02.122>

23. Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Current Medical Research and Opinion*, 26 (7), 1715–1731. doi: <http://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301>

24. Walker, C. (2018). Are All Oral COX-2 Selective Inhibitors the Same? A Consideration of Celecoxib, Etoricoxib, and Diclofenac. *International Journal of Rheumatology*, 2018, 1–12. doi: <http://doi.org/10.1155/2018/1302835>

25. Khavrona, O. P. (2014). Influence of the dual COX-2/5-LOG inhibitor on the activity of l-arhinin/no system in rat's blood with experimental ulcer of the stomach. *Bukovinian Medical Herald*, 2 (70), 249–251. doi: <http://doi.org/10.24061/2413-0737.xviii.2.70.2014.114>

26. Bondariiev, Ye. V., Shtryhol, S. Yu., Drohovoiv, S. M., Shchokina, K. H. (2018). Kholodova travma: doklinichne vyvchennia likarskykh preparativ z fryhoprotektoinymy vlastyivostiamy. *Kharkiv: Natsionalnyi farmatsevychnyi universytet*, 35.

27. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32010L0063>

28. Koiro, O. O., Shtryhol, S. Yu. (2013). Z Protective effect of Aegopodium podagraria L. and trifolin in hepatic ischemia-reperfusion at rats. *Farmakom*, 1 (13), 59–65.

29. Bondariiev Ye. V., Shtryhol S. Yu. (2017). Effect of glucosamine drugs and acetylsalicylic acid on arterial pressure and elek-trocardiogram markers in experimental cold trauma. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6 (56), 31–36.

30. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.

31. Kamyshnikov, V. S. (2009). *Spravochnik po kliniko-biokhimicheskim issledovaniiam i laboratornoi diagnostike*. Moscow: MEDpressinform, 896.

32. Dzhanaishiia, P. Kh., Shevchenko, N. M., Malenkov, V. K. (2003). *Rukovodstvo po interpretatsii EKG (testy po interpretatsii EKG)*. Moscow: Overlei, 273.

33. Amar, D., Shamoov, h., Lazar, E. J., Frishman, W. H. (1993). Acute hyperglycaemic effect of anaesthetic induction with thiopentone. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 37 (6), 571–574. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1993.tb03767.x>

34. Takeuchi, K. (2012). Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: Importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World Journal of Gastroenterology*, 18 (18), 2147–2160. doi: <http://doi.org/10.3748/wjg.v18.i18.2147>

35. Di Luigi, L., Rossi, C., Sgrò, P., Fierro, V., Romanelli, F., Baldari, C., Guidetti, L. (2007). Do Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs Influence the Steroid Hormone Milieu in Male Athletes? *International Journal of Sports Medicine*, 28 (10), 809–814. doi: <http://doi.org/10.1055/s-2007-964991>

36. Di Luigi, L., Guidetti, L., Romanelli, f., Baldari, C., Conte, D. (2001). Acetylsalicylic acid inhibits the pituitary response to exercise-related stress in humans. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 33 (12), 2029–2035. doi: <http://doi.org/10.1097/00005768-200112000-00009>

37. Lucas, G. N. C., Leitão, A. C. C., Alencar, R. L., Xavier, R. M. F., Daher, E. D. F., Silva Junior, G. B. da. (2019). Patho-

physiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41 (1), 124–130. doi: <http://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0107>

38. Kapelka, I. G., Shtrygol', S. Y. (2020). The characteristics of the anti-inflammatory action of sodium diclofenac in cold and normal environment. *News of Pharmacy*, 2 (100), 106–112. doi: <http://doi.org/10.24959/nphj.20.37>

39. Lutcenko, M. T., Lutcenko, M. M., Shmatok, M. I. (2013). Povrezhdaiushchee deistvie nizkikh temperatur na miofibrilly kardiomiocitov. *Biulleten fiziologii i patologii dykhania*, 48, 56–62.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255738

SUBSTITUTED ACYL THIOUREAS AND ACYL THIOSEMICARBAZIDES: SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY (MINIREVIEW)

p. 56–71

Olena Kholodniak, PhD, Assistant, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhya State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0518-4262>

Sergiy Kovalenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhya State Medical University, Mayakovskoho ave., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: kovalenkoserгий@gmail.com

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

Acyl isothiocyanates and their functional derivatives (acyl thioureas and acyl thiosemicarbazides) are an important group of organic compounds that are widely used in the synthesis of heterocycles and in chemistry as catalysts, ligands, colorimetric hemosensors, etc. In recent years, there has been an increased interest towards this class of compounds as promising biologically active compounds, especially since the latest advances in medicinal chemistry for them are not sufficiently studied.

The aim. To summarize and systematize information for the last 10 years on methods of synthesis and biological activity of substituted acyl thioureas and acyl thiosemicarbazides.

Materials and methods. Web-tools for finding scientific information (Reaxys, Scopus, Google Scholar, ScienceResearch, SciFinder, Web of Science, etc.).

Results and discussion. Literature sources related to the methods of synthesis of substituted acyl thioureas and acyl thiosemicarbazides were systematized and analyzed. The main approaches for the formation of these compounds are revealed: stepwise formation from carboxylic acids, through acyl chlorides and acyl isothiocyanates followed by nucleophilic addition of amines or hydrazides of carboxylic acids ("one-pot synthesis"), nucleophilic addition of amines or hydrazides of carboxylic acids directly to acyl isothiocyanates and parallel microwave synthesis using acyl isothiocyanates and amines as reagents. The possibility of their use as ligands for the formation of complex compounds with transition metal ions was discussed. In the review biological activity of these structures, namely antimicrobial, fungicidal, antitumor, antiviral, antifungal and other activities was detailed.

Conclusions. The basic approaches to the synthesis of substituted acylthioureas and acyl thiosemicarbazides which include the application of carboxylic acids, their derivatives (acyl halides and isothiocyanates) and N-nucleophiles as initial compounds were discussed. It was shown that aforementioned class of the compounds reveals the versatile biological activity and are promising for further structural modification aimed to the search of novel drugs

Keywords: synthesis, acyl isothiocyanates, substituted anilines and aroyl hydrazides, nucleophilic addition, acyl thioureas, acyl thiosemicarbazides, complexes, biological activity

References

1. Bedane, K. G., Singh, G. S. (2015). Reactivity and diverse synthetic applications of acyl isothiocyanates. *Arkivoc*, 2015 (6), 206–245. doi: <http://doi.org/10.3998/ark.5550190.p009.052>
2. Hemdan, M. M., Fahmy, A. F., Ali, N. F., Hegazi, E., Abd-Elhaleem, A. (2008). Synthesis of Some New Heterocycles Derived from Phenylacetyl Isothiocyanate. *Chinese Journal of Chemistry*, 26 (2), 388–391. doi: <http://doi.org/10.1002/cjoc.200890074>
3. Ismail, M. F., Elsayed, G. A. (2018). Dodecanoyl isothiocyanate and N'-(2-cyanoacetyl) dodecanehydrazide as precursors for the synthesis of different heterocyclic compounds with interesting antioxidant and antitumor activity. *Synthetic Communications*, 48 (8), 892–905. doi: <http://doi.org/10.1080/00397911.2018.1428345>
4. Abdel Hamid, A. M. (2019). Addition–cyclization reactions of furan-2-carbonyl isothiocyanate with nitrogen nucleophiles as a synthetic route to novel azines and azoles of potential biological activity. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 16 (9), 1853–1861. doi: <http://doi.org/10.1007/s13738-019-01659-6>
5. Zhong, B., Al-Awar, R. S., Shih, C., Grimes, J. H., Vieth, M., Hamdouchi, C. (2006). Novel route to the synthesis of 4-quinolyl isothiocyanates. *Tetrahedron Letters*, 47 (13), 2161–2164. doi: <http://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.01.119>
6. Beauchemin, A., Vincent-Rocan, J.-F. (2016). N-Isothiocyanates, N-Isothiocyanates and Their Masked/Blocked Derivatives: Synthesis and Reactivity. *Synthesis*, 48 (21), 3625–3645. doi: <http://doi.org/10.1055/s-0036-1588066>
7. Entezari, N., Akhlaghinia, B., Rouhi-Saadabad, H. (2014). Direct and Facile Synthesis of Acyl Isothiocyanates from Carboxylic Acids Using Trichloroisocyanuric Acid/Triphenylphosphine System. *Croatica Chemica Acta*, 87 (3), 201–206. doi: <http://doi.org/10.5562/cca2381>
8. Saeed, A., Mustafa, M. N., Zain-ul-Abideen, M., Shabir, G., Erben, M. F., Flörke, U. (2018). Current developments in chemistry, coordination, structure and biological aspects of 1-(acyl/aroyl)-3- (substituted)thioureas: advances Continue ... *Journal of Sulfur Chemistry*, 40 (3), 312–350. doi: <http://doi.org/10.1080/17415993.2018.1551488>
9. Lapasam, A., Kollipara, M. R. (2020). A survey of crystal structures and biological activities of platinum group metal complexes containing N-acylthiourea ligands. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195 (10), 779–804. doi: <http://doi.org/10.1080/10426507.2020.1764956>
10. Saeed, A., Shakil Shah, M., Ali Larik, F., Ullah Khan, S., Ali Channar, P., Flörke, U., Iqbal, J. (2017). Synthesis, computational studies and biological evaluation of new 1-acetyl-3-aryl thiourea derivatives as potent cholinesterase inhibitors. *Medicinal Chemistry Research*, 26 (8), 1635–1646. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-017-1829-6>
11. Tahir, S., Badshah, A., Hussain, R. A., Tahir, M. N., Tabassum, S., Patujo, J. A., Rauf, M. K. (2015). DNA-binding studies and biological activities of new nitrosubstituted acyl thioureas. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 215–225. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.06.024>
12. Larik, F. A., Saeed, A., Faisal, M., Channar, P. A., Azam, S. S., Ismail, H. Et. al. (2018). Synthesis, molecular docking and comparative efficacy of various alkyl/aryl thioureas as antibacterial, antifungal and α -amylase inhibitors. *Computational Biology and Chemistry*, 77, 193–198. doi: <http://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2018.10.007>
13. Al-Amily, D. H., Hassan Mohammed, M. (2019). Design, Synthesis, and Docking Study of Acyl Thiourea Derivatives as Possible Histone Deacetylase Inhibitors with a Novel Zinc Binding Group. *Scientia Pharmaceutica*, 87 (4), 28. doi: <http://doi.org/10.3390/scipharm87040028>
14. Dobrikov, G. M., Valcheva, V., Nikolova, Y., Ugrianova, I., Pasheva, E., Dimitrov, V. (2013). Efficient synthesis of new (R)-2-amino-1-butanol derived ureas, thioureas and acylthioureas and in vitro evaluation of their antimycobacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 468–473. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.034>
15. Antypenko, L., Meyer, F., Kholodniak, O., Sadykova, Z., Jirásková, T., Troianova, A. et. al. (2018). Novel acyl thiourea derivatives: Synthesis, antifungal activity, gene toxicity, drug-like and molecular docking screening. *Archiv Der Pharmazie*, 352 (2), 1800275. doi: <http://doi.org/10.1002/ardp.201800275>
16. Kholodniak, O. V., Kazunin, M. S., Meyer, F., Kovalenko, S. I., Steffens, K. G. (2020). Novel N-cycloalkylcarbonyl-N ϕ -arylthioureas: Synthesis, Design, Antifungal Activity and Gene Toxicity. *Chemistry and Biodiversity*, 17 (7), e2000212. doi: <http://doi.org/10.1002/cbdv.202000212>
17. Kholodniak, O. V., Stavitskiy, V. V., Kovalenko, S. I. (2021). Substituted (cycloalkylcarbonylthioureido)aryl-(benzyl-) carboxylic(sulfonic) acids: synthesis, antimicrobial and growth-regulating activity. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 14 (1), 4–11. doi: <http://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226726>
18. Kholodniak, O. V., Sokolova, K. V., Kovalenko, S. I., Podpletnya, O. A. (2020). Directed search for compounds that affect the excretory function of rat kidneys, among new cycloalkylcarbonyl thioureas and thiosemicarbazides derivatives. *Medical and Clinical Chemistry*, 22 (2), 5–16. doi: <http://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2020.vi2.11351>
19. Kholodniak, O. V., Stavitskiy, V. V., Kazunin, M. S., Bukhtiyarova, N. V., Berest, G. G., Belenichev, I. F., Kovalenko, S. I. (2021). Design, synthesis and anticonvulsant activity of new Diacylthiosemicarbazides. *Biopolymers and Cell*, 37 (2), 125–142. doi: <http://doi.org/10.7124/bc.000a46>
20. Haribabu, J., Subhashree, G. R., Saranya, S., Gomathi, K., Karvembu, R., Gayathri, D. (2015). Synthesis, crystal structure, and in vitro and in silico molecular docking of novel acyl thiourea derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1094, 281–291. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.03.035>
21. Banaci, A., Shiran, J. A., Saadat, A., Ardabili, F. F., McArdle, P. (2015). One-pot and two-step synthesis of novel carbonylthioureas and dicarbonyldithioureas derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1099, 427–431. doi: <http://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.06.074>
22. Mustafa, M. N., Saeed, A., Channar, P. A., Larik, F. A., Zain-ul abideen, M., Shabir, G. et. al. (2019). Synthesis, molec-

ular docking and kinetic studies of novel quinolinyl based acyl thioureas as mushroom tyrosinase inhibitors and free radical scavengers. *Bioorganic Chemistry*, 90, 103063. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103063>

23. Rao, X.-P., Wu, Y., Song, Z.-Q., Shang, S.-B., Wang, Z.-D. (2010). Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure. *Medicinal Chemistry Research*, 20 (3), 333–338. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-010-9303-8>

24. Rauf, M. K., Zaib, S., Talib, A., Ebihara, M., Badshah, A., Bolte, M., Iqbal, J. (2016). Solution-phase microwave assisted parallel synthesis, biological evaluation and in silico docking studies of N,N'-disubstituted thioureas derived from 3-chlorobenzoic acid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 24 (18), 4452–4463. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.07.042>

25. Pete, U. D., Zade, C. M., Bhosale, J. D., Tupe, S. G., Chaudhary, P. M., Dikundwar, A. G., Bendre, R. S. (2012). Hybrid molecules of carvacrol and benzoyl urea/thiourea with potential applications in agriculture and medicine. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (17), 5550–5554. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.017>

26. Burgeson, J. R., Moore, A. L., Boutilier, J. K., Ceruti, N. R., Gharaibeh, D. N., Lovejoy, C. E. et al. (2012). SAR analysis of a series of acylthiourea derivatives possessing broad-spectrum antiviral activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (13), 4263–4272. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.05.035>

27. Abd Halim, A. N., Ngaini, Z. (2017). Synthesis and characterization of halogenated bis(acylthiourea) derivatives and their antibacterial activities. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192 (9), 1012–1017. doi: <http://doi.org/10.1080/10426507.2017.1315421>

28. Khairul M. W., Ariffin A., Ismail N., Daud, A. (2016). Synthesis, Spectroscopic Studies, and Biological Activities of Acylthiourea Derivatives as Potential Anti-Bacteria Agents. *EDUCATUM Journal of Science, Mathematics and Technology*, 3(1), 13-19.

29. Li, S., Li, H., Cao, X., Chen, C. (2013). Synthesis and Bio-Evaluation of Novel Salicylic Acid-Oriented Thiourea Derivatives with Potential Applications in Agriculture. *Letters in Drug Design & Discovery*, 11 (1), 98–103. doi: <http://doi.org/10.2174/15701808113109990045>

30. El-Gaby, M. S. A., Hussein, M. F., Hassan, M. I., Ali, A. M., Elshaier, Y. A. M. M., Gebriil, A. S., Faraghally, F. A. (2018). New sulfonamide hybrids: synthesis, in vitro antimicrobial activity and docking study of some novel sulfonamide derivatives bearing carbamate/acyl-thiourea scaffolds. *Mediterranean Journal of Chemistry*, 7 (5), 370–385. doi: <http://doi.org/10.13171/mjc751912111445mh>

31. Sajid-ur-Rehman, Saeed, A., Saddique, G., Ali Channar, P., Ali Larik, F., Abbas, Q. et al. (2018). Synthesis of sulfadiazinyl acyl/aryl thiourea derivatives as calf intestinal alkaline phosphatase inhibitors, pharmacokinetic properties, lead optimization, Lineweaver-Burk plot evaluation and binding analysis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26 (12), 3707–3715. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.06.002>

32. Koca, İ., Özgür, A., Coşkun, K. A., Tutar, Y. (2013). Synthesis and anticancer activity of acyl thioureas bearing pyrazole moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21 (13), 3859–3865. doi: <http://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.04.021>

33. Nitulescu, G. M., Draghici, C., Chifiriuc, M. C., Marutescu, L., Bleotu, C., Missir, A. V. (2010). Synthesis and

antimicrobial screening of N-(1-methyl-1H-pyrazole-4-carbonyl)-thiourea derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21 (3), 308–314. doi: <http://doi.org/10.1007/s00044-010-9541-9>

34. Sun, N., Shen, Z., Zhai, Z., Han, L., Weng, J., Tan, C., Liu, X. (2017). Design, Synthesis, Fungicidal Activity and Docking Study of Acyl Thiourea Derivatives Containing Pyrazole Moiety. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 37 (10), 2710. doi: <http://doi.org/10.6023/cjoc201704032>

35. Min, L.-J., Zhai, Z.-W., Shi, Y.-X., Han, L., Tan, C.-X., Weng, J.-Q. et al. (2019). Synthesis and biological activity of acyl thiourea containing difluoromethyl pyrazole motif. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195 (1), 22–28. doi: <http://doi.org/10.1080/10426507.2019.1633530>

36. Zhang, J.-F., Xu, J.-Y., Wang, B.-L., Li, Y.-X., Xiong, L.-X., Li, Y.-Q. et al. (2012). Synthesis and Insecticidal Activities of Novel Anthranilic Diamides Containing Acylthiourea and Acylurea. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60 (31), 7565–7572. doi: <http://doi.org/10.1021/jf302446c>

37. Koca, İ., Özgür, A., Er, M., Gümüş, M., Açikalin Coşkun, K., Tutar, Y. (2016). Design and synthesis of pyrimidinyl acyl thioureas as novel Hsp90 inhibitors in invasive ductal breast cancer and its bone metastasis. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 122, 280–290. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.06.032>

38. Plutín, A. M., Ramos, R., Moco, R., Alvarez, A., Castellano, E. E., Cominetti, M. R. et al. (2020). Antitumor activity of Pd(II) complexes with N,S or O,S coordination modes of acylthiourea ligands. *Polyhedron*, 184, 114543. doi: <http://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114543>

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255858

RESULTS OF ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL INDICATORS OF VIRAL HEPATITIS C IN REGIONS OF THE WORLD AS PART OF ACTIVITIES TO IMPROVE PHARMACEUTICAL PROVISION FOR PATIENTS

p. 72–80

Almira Nozdrina, Postgraduate Student, Assistant, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: Almira.nozdrina@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2472-4540>

Alina Volkova, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2718-5407>

Alina Cherkashyna, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2103-5096>

Olga Ovakimian, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8762-9722>

Viral hepatitis affects hundreds of millions of people worldwide, the most dangerous of which are hepatitis B and C.

The aim of our study was to study the prevalence and incidence of HC in the world and in Ukraine, as well as approaches in pharmacotherapy of HC to further identify effective measures to eliminate HC and improve pharmaceutical supply to patients in HC in Ukraine. The materials of the study were WHO statistical reports, national country reports, national recommendations for pharmacotherapy, the analysis of which was carried out by methods of generalization of information, analytical, comparative method.

Results of the research. According to the WHO segmentation, the most frequent cases of HC are found in the populations of the Nordic-Mediterranean region (15 million cases) and the European region (12 million cases). Four countries in the world account for more than 40 % of all people infected with HC, two of which are in the Nordic-Mediterranean region (Pakistan – 7.2 and Egypt – 5.6 million people, respectively). The incidence of HC in Western Europe is up to 0.5 %, while in Northern Europe it is up to 3.3 %. Currently, the highest number of first-time HC infections in 2019 was registered among the populations of Ireland, the United Kingdom and Finland. The lowest incidence rates were found in Romania, Italy and Greece. It has been established that males aged 20–45 years prevail among those infected with HC.

It was found that the prevalence of HC in Ukraine in 2015 was 3 %, according to 2020 – 5 %, with the annual number of newly recorded cases of HC increases by at least 7 %. According to the gender distribution, the ratio is on average 1.3 patients among men to 1 patient among women.

An analysis of international guidelines for the pharmacotherapy of HC has shown that their latest revisions contain new direct-acting antiviral drugs, namely combinations of drugs such as glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir/velpatasvir. The standard of HC treatment in Ukraine, approved in January 2021, is more in line with the recommendations of the WHO (2018), AASLD (2019) and EASL (2020) than the 2016 treatment protocol.

Conclusions. The annual rate of HC infection in the world remains very high and is estimated at 1.5 million people. Regular revision and updating of standards of HC treatment with the latest direct-acting antiviral drugs, annual increase in the number of people in the world and in Ukraine who receive timely diagnosis of HCV and its full treatment are effective steps to achieve the goal of eliminating viral hepatitis

Keywords: viral hepatitis C, epidemiological indicators of HC, WHO European Region, pharmacotherapy

References

- Razavi, H., Robbins, S., Zeuzem, S., Negro, F., Buti, M., Duberg, A.-S. et al. (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2 (5), 325–336. doi: [http://doi.org/10.1016/s2468-1253\(17\)30045-6](http://doi.org/10.1016/s2468-1253(17)30045-6)
- World hepatitis day 2019 (2020). World Health Organization. Available at: https://www.worldhepatitisday.org/wp-content/uploads/2020/06/whd_report_2019.pdf
- Lashen, S. A., Shamseya, M. M., Madkour, M. A., Aboufarrag, G. A. (2019). Tolerability and effectiveness of generic direct-acting antiviral drugs in eradication of hepatitis C genotype 4 among Egyptian patients. *Liver International*, 39 (5), 835–843. doi: <http://doi.org/10.1111/liv.14022>
- Yasseen, A. S., Kwong, J. C., Feld, J. J., Janjua, N. Z., Greenaway, C., Lapointe-Shaw, L. et al. (2021). Viral hepatitis C cascade of care: A population-level comparison of immigrant and long-term residents. *Liver International*, 41 (8), 1775–1788. doi: <http://doi.org/10.1111/liv.14840>
- Rodríguez-Tajes, S., Domínguez, Á., Carrión, J. A., Buti, M., Quer, J. C., Morillas, R. M. et al. (2020). Significant decrease in the prevalence of hepatitis C infection after the introduction of direct acting antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 35 (9), 1570–1578. doi: <http://doi.org/10.1111/jgh.14984>
- Politi, J., Guerras, J., Donat, M., Belza, M. J., Ronda, E., Barrio, G., Regidor, E. (2021). Favorable impact in hepatitis C-related mortality following free access to direct-acting antivirals in Spain. *Hepatology*, 75 (5), 1247–1256. doi: <http://doi.org/10.1002/hep.32237>
- Bradley, H., Hall, E. W., Rosenthal, E. M., Sullivan, P. S., Ryerson, A. B., Rosenberg, E. S. (2020). Hepatitis C Virus Prevalence in 50 U.S. States and D.C. by Sex, Birth Cohort, and Race: 2013-2016. *Hepatology Communications*, 4 (3), 355–370. doi: <http://doi.org/10.1002/hep4.1457>
- Volkova, A. V., Nozdrina, A. A. (2020). Analiz poshyrenosti virusnoho hepatyta u krainakh Yevropeiskoho rehionu VOOZ. *Liky – liudyni. Suchasni problemy farmakoterapii i pryznachennia likarskykh zasobiv*. Kharkiv: NFaU, 2, 168–169.
- Bruno, S., Di Marco, V., Iavarone, M., Roffi, L., Crognani, A., Calvaruso, V. et al. (2016). Survival of patients with HCV cirrhosis and sustained virologic response is similar to the general population. *Journal of Hepatology*, 64(6), 1217–1223. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.01.034>
- Degenhardt, L., Peacock, A., Colledge, S., Leung, J., Grebely, J., Vickerman, P. et al. (2017). Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review. *The Lancet Global Health*, 5 (12), e1192–e1207. doi: [http://doi.org/10.1016/s2214-109x\(17\)30375-3](http://doi.org/10.1016/s2214-109x(17)30375-3)
- Chhatwal, J., Chen, Q., Aggarwal, R. (2018). Estimation of Hepatitis C Disease Burden and Budget Impact of Treatment Using Health Economic Modeling. *Infectious Disease Clinics of North America*, 32 (2), 461–480. doi: <http://doi.org/10.1016/j.idc.2018.02.008>
- Martin, T. C., Ingiliz, P., Rodger, A., Stellbrink, H. J., Mauss, S., Boesecke, C. et al. (2016). HCV Reinfection Incidence and Outcomes among HIV Infected MSM in Western Europe. *Journal of Hepatology*, 64 (2), S138–S139. doi: [http://doi.org/10.1016/s0168-8278\(16\)01643-3](http://doi.org/10.1016/s0168-8278(16)01643-3)
- Negro, F., Forton, D., Craxi, A., Sulkowski, M. S., Feld, J. J., Manns, M. P. (2015). Extrahepatic Morbidity and Mortality of Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology*, 149 (6), 1345–1360. doi: <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.08.035>
- Reekie, J. M., Levy, M. H., Richards, A. H., Wake, C. J., Siddall, D. A., Beasley, H. M. et al. (2014). Trends in HIV, hepatitis B and hepatitis C prevalence among Australian prisoners - 2004, 2007, 2010. *Medical Journal of Australia*, 200 (5), 277–280. doi: <http://doi.org/10.5694/mja13.11062>
- Rahal, H., Boutros, S., Farhat, M., Kullar, R., Rahal, K., Saab, S. (2020). Estimating paediatric hepatitis C prevalence in the United States. *Journal of Viral Hepatitis*, 27 (12), 1455–1461. doi: <http://doi.org/10.1111/jvh.13377>

16. Lamey, S., Kopinski, H., Beckwith, C. G., Zaller, N. D., Jarlais, D. D., Hagan, H. et al. (2013). Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: Results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*, 58 (4), 1215–1224. doi: <http://doi.org/10.1002/hep.26387>

17. Global Hepatitis Report (2017) Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789?sequence=1>

18. Surveillance atlas of infectious diseases (2017). European Centre for Disease Prevention and Control. Available at: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&Health-Topic=27>

19. Pro zatverdzhennia standartiv medychnoi dopomohy pry virusnomu hepatyti C u doroslykh (2021). Nakaz MOZ Ukrainy No. 51. 15.01.2021. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0051282-21#Text>

20. Pawlowsky, J.-M., Negro, F., Aghemo, A., Berenguer, M., Dalgard, O., Dusheiko, G. et al. (2020). EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *Journal of Hepatology*, 73 (5), 1170–1218. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.08.018>

21. Ghany, M. G., Morgan, T. R. (2020). Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases–Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology*, 71 (2), 686–721. doi: <http://doi.org/10.1002/hep.31060>

22. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C infection (2019). Geneva: World Health Organization.

23. VOZ. Hepatyt S. Osnovni fakty (2019). Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>

24. Fikri, M. (2017). Eliminating hepatitis from the eastern mediterranean region. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 23 (7). Available at: <http://www.emro.who.int/em-hj-volume-23-2017/volume-23-issue-7/eliminating-hepatitis-from-the-eastern-mediterranean-region.html>

25. Hepatitis C. European centre for disease prevention and control. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/hepatitis-c> Last accessed: 26.11.2021

26. Hepatitis C testing. Available at: <https://health.ri.gov/find/services/detail.php?id=65>

27. Blach, S., Zeuzem, S., Manns, M., Altraif, I., Durrberg, A.-S., Muljono, D. H. et al. (2017). Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2 (3), 161–176. doi: [http://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30181-9](http://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30181-9)

28. Informatsiini materialy pro virusni hepatyty TshZ. Available at: <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/informaciyni-materiali-pro-vg>

29. Kubarieva, I. V., Volkova, A. V., Nozdrina, A. A. (2019). Analysis of structure and dynamics of socio-medical indicators of chronic virus hepatitis C in Ukraine. *Pharmaceutical Review*, 2, 123–129. doi: <http://doi.org/10.11603/2312-0967.2019.2.10185>

30. Serheieva, T. A., Ivanchuk, I. O. (2018). Hepatyt S v Ukraini: epidemiolohichna kharakterystyka ta otsinka tiaharia (za rezultatamy analizu danykh z riznykh dzherel. Kyiv, 111.

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255851

DEVELOPMENT OF A UNIFIED APPROACH TO THE METHOD OF IDENTIFICATION, QUANTITATIVE DETERMINATION OF ACTIVE SUBSTANCES AND ACCOMPANYING IMPURITIES IN A COMBINED DRUG BY HPLC METHOD

p. 81–89

Olha Rudakova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Lecturer, Cyclic Committee of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosis, Professional College of National University of Pharmacy, A. Nevskogo str., 18, Kharkiv, Ukraine, 61140

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4216-0590>

Svitlana Gubar, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5434-9502>

Nataliia Smielova, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5878-5072>

Maksym Yaremenko, PhD, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-0336>

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

E-mail: nata.bevz.60@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>

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

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

The aim of the work is to develop a method of identification, quantification of acetylsalicylic and ascorbic acids in the combined presence and concomitant impurities in the combined drug in the form of effervescent powder for preparation of oral solution by liquid chromatography and study of validation characteristics.

Materials and methods. ProStar liquid chromatograph with “Varian” spectrophotometric detector. Chromatographic column with a size of 150×4.6 mm, filled with aminopropylsilyl silica gel for chromatography (Supelcosil LC-NH₂, “Supelco”) with a precolumn (particle size 3 μm), mobile phase – buffer solution pH 3.2 – acetonitrile P (80:20), elution mode – isocratic; mobile phase velocity – 1.2 ml/min; the detection wavelength is 240 nm. *Results.* To determine acetylsalicylic and ascorbic acids by high-performance liquid chromatography with UV detection, the optimal chromatographic conditions were selected considering the influence of other active and excipients in the drug. To prove the possibility of applying the proposed technique in the

subsequent analysis of the effervescent powder, its validation was performed. The obtained validation characteristics indicate that the method of quantitative determination of acetylsalicylic acid in the studied dosage form corresponds to the parameters: accuracy, precision, linearity ($\Delta_z=0.92\leq\max\Delta_z=1.60$, $\delta=0.19\leq\max\delta=0.51$, $a=0.17\leq\max a=2.60$, $r=0.9994\geq\min r=0.9981$). In the quantitative determination of ascorbic acid in the combined effervescent powder it is established that the correctness, precision, linearity are performed ($\Delta_z=0.86\leq\max\Delta_z=1.60$, $\delta=0.02\leq\max \delta=0.51$, $a=1.99\leq\max a=2.60$, $r=0.9997\geq\min r=0.9981$).

Conclusions. A new method for the identification, quantification of acetylsalicylic and ascorbic acids in the combined presence and concomitant impurities in the effervescent powder using high performance liquid chromatography has been developed. The validation of the proposed method is carried out and its acceptability for use in pharmaceutical analysis is proved

Keywords: liquid chromatography, acetylsalicylic acid, ascorbic acid, effervescent powder, validation, accompanying impurities

References

1. Anastas, P. (1999). Joe Breen-heart and soul of Green Chemistry. *Green Chemistry*, 1 (4), G87–G87. doi: <http://doi.org/10.1039/a906793k>
2. McDonough, W., Braungart, M., Anastas, P. T., Zimmerman, J. B. (2003). Peer Reviewed: Applying the Principles of Green Engineering to Cradle-to-Cradle Design. *Environmental Science & Technology*, 37 (23), 434A–441A. doi: <http://doi.org/10.1021/es0326322>
3. Nevesely, T., Wienhold, M., Molloy, J. J., Gilmour, R. (2021). Advances in the E → Z Isomerization of Alkenes Using Small Molecule Photocatalysts. *Chemical Reviews*, 122 (2), 2650–2694. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00324>
4. Giofrè, S., Keller, M., Lo Presti, L., Beccalli, E. M., Molteni, L. (2021). Switchable Oxidative Reactions of N-allyl-2-Aminophenols: Palladium-Catalyzed Alkoxyacyloxylation vs an Intramolecular Diels–Alder Reaction. *Organic Letters*, 23 (20), 7698–7702. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c02539>
5. Bringley, D. A., Roberts, B. J., Calimsiz, S., Brown, B. H., Davy, J. A., Kwong, B. et. al. (2021). Synthesis of Rovafovir Etilafenamida (Part II): Dynamic Control for Successful Scale-Up of an Oxygen-Releasing Elimination Reaction Mediated by Oxone. *Organic Process Research & Development*, 25 (5), 1237–1246. doi: <http://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00439>
6. Korany, M. A., Mahgoub, H., Haggag, R. S., Ragab, M. A. A., Elmallah, O. A. (2017). Green chemistry: Analytical and chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 40 (16), 839–852. doi: <http://doi.org/10.1080/10826076.2017.1373672>
7. Yabré, M., Ferey, L., Somé, I., Gaudin, K. (2018). Greening Reversed-Phase Liquid Chromatography Methods Using Alternative Solvents for Pharmaceutical Analysis. *Molecules*, 23 (5), 1065. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules23051065>
8. Pedroso, T. M., Medeiros, A. C. D., Salgado, H. R. N. (2016). RP-HPLC×HILIC chromatography for quantifying eripatenem sodium with a look at green chemistry. *Talanta*, 160, 745–753. doi: <http://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.08.016>
9. Hartman, R., Helmy, R., Al-Sayah, M., Welch, C. J. (2011). Analytical Method Volume Intensity (AMVI): A green chemistry metric for HPLC methodology in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry*, 13 (4), 934–939. doi: <http://doi.org/10.1039/c0gc00524j>
10. Rudakova, O., Gubar, S., Smielova, N., Lytkin, D., Briukhanova, T., Bezchasnyuk, E. et. al. (2021). Study of compatibility of components of a new combined drug for treatment of alcoholic intoxication and its hepatoprotective effect on a model of alcoholic liver injury. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 91–100. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249880>
11. Kowalska, M., Woźniak, M., Kijek, M., Mitrosz, P., Szakiel, J., Turek, P. (2022). Management of validation of HPLC method for determination of acetylsalicylic acid impurities in a new pharmaceutical product. *Scientific Reports*, 12 (1). doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-99269-x>
12. Kim, Y., Kim, M.-G. (2016). HPLC-UV method for the simultaneous determinations of ascorbic acid and dehydroascorbic acid in human plasma. *Translational and Clinical Pharmacology*, 24 (1), 37–42. doi: <http://doi.org/10.12793/tcp.2016.24.1.37>
13. Doctor, N., Yang, Y. (2018). Separation and Analysis of Aspirin and Metformin HCl Using Green Subcritical Water Chromatography. *Molecules*, 23 (9), 2258. doi: <http://doi.org/10.3390/molecules23092258>
14. Garmonov, S. Iu., Salakhov, I. A., Nurislamova, G. R. et. al. (2011). Opredelenie askorbinovoi kisloty, tiamina, riboflavina, nikotinamida i piridoksina v lekarstvennom preparate «Geksavit» metodom VEZhKh. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 45 (7), 48–51.
15. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1028.
16. ICH guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development Step 5 (2017). European Medicines Agency, 24.
17. ICH Topic Q 6 B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products. Step 5. Note for guidance on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (CPMP/ICH/365/96) (2006). EMEA, 17.

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255534

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНА МЕТОДИКА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ СОТАЛОЛУ У ТАБЛЕТКАХ (с. 4–9)

О. Р. Малєцька, С. О. Васюк

Мета. Розробити та валідувати методику кількісного спектрофотометричного визначення соталолу в лікарських препаратах.

Матеріали та методи. У роботі використовували наступні реагенти і розчинники: діазоль червоний 2Ж (НВФ «Синбіас»), таблетки «Соталол Сандоз» 40 мг (Салютас Фарма ГмбХ, серія JZ1188), таблетки «Соталол Сандоз» 80 мг (Салютас Фарма ГмбХ, серія KA0464) та таблетки «Соталол Сандоз» 160 мг (Салютас Фарма ГмбХ, серія JY3504), метанол (LAB-SCAN, Ірландія, партія № 5120/13), натрій карбонат (НВФ «Синбіас»), вода очищена.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр «SPECORD-200» (Analytic Jena AG, Німеччина), ваги лабораторні електронні RADWAG XA 210.4У, баня ультразвукова Sonorex Digitec DT100H, лабораторний посуд класу А.

Дослідження проводилось у відділі експериментальних фармацевтичних досліджень наукового медико-лабораторного центру (НМЛЦ) Запорізького державного медичного університету.

Результати. Розроблено методику спектрофотометричного визначення кількісного вмісту соталолу за реакцією з діазолем червоним 2Ж у середовищі вода-метанол. Методами насичення та неперервних змін встановлено стехіометричне співвідношення «соталол – діазоль червоний 2Ж» – 1:1. Проведена валідація розробленої методики за такими критеріями, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність. Виходячи з отриманих даних розроблена методика є коректною та може бути використана у відділах контролю якості хіміко-фармацевтичних підприємств.

Висновки. Розроблено чутливу, економічну, просту у виконанні спектрофотометричну методику кількісного визначення соталолу в складі таблетованих лікарських форм «Соталол Сандоз» 40 мг, «Соталол Сандоз» 80 мг та «Соталол Сандоз» 160 мг на основі реакції з діазолем червоним 2Ж, яку було валідовано згідно стандартизованої процедури валідації методом стандарту. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність розроблена методика валідна та відповідає вимогам ДФУ

Ключові слова: соталол, діазоль червоний 2Ж, спектрофотометрія, валідація, кількісне визначення, β -блокатор, фармацевтичний аналіз, кольорореагент, субстанція, лікарські форми

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255276

ОГЛЯД ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ ТА 1,3,4-ТІАДІАЗОЛУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ ЗНЕБОЛЮВАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ (с. 10–17)

А. Я. Коваль, А. В. Лозинський, С. Ю. Штриголь, Р. Б. Лесик

Мета. Метою даного огляду є узагальнення даних про синтез та структурну модифікацію гетероциклічних систем з тріазольним та тіадіазольним фрагментами в молекулах як перспективних об'єктів у біоорганічній та медичній хімії.

Матеріали та методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи використовуючи бібліографічні і реферативні бази даних, а також бази даних хімічних сполук.

Результати. Сучасна медична хімія стикається з багатьма проблемами, одна з яких – необхідність визначення активності та специфічності потенційного терапевтичного агента. Останні наукові дані вказують на те, що похідним тріазолу та/чи тіадіазолу притаманний широкий спектр біологічної дії, зокрема протимікробна, протигрибкова, противірусна, протиракова та антиконвульсанта. Синтетичні дослідження, дозволили запропонувати низку нових спрямувань молекулярного дизайну біологічно активних похідних тріазолу та/чи тіадіазолу, а також одержати сфокусовані бібліотеки, що нараховують сотні нових сполук. Ця оглядова стаття є спробою узагальнити дані щодо їх анальгезуючої та протизапальної активності за останнє десятиліття. У роботі проаналізовано ряди похідних тріазолу та/чи тіадіазолу, та наведено залежності «структура-активність». Для оптимізації і раціонального дизайну високоактивних молекул з оптимальними «лікоподібними» характеристиками та визначення можливого механізму біологічної дії проведено узагальнення даних щодо SAR- і QSAR-аналізу і молекулярного докінгу серед даного класу гетероциклічних сполук.

Висновки. Показано, що гетероциклічні системи, що містять фрагменти тріазолу та/чи тіадіазолу, є суттєвим джерелом перспективних анальгетичних та/чи протизапальних засобів. Встановлено, що згадані гетероциклічні похідні володіють високою селективністю дії, малою токсичністю та ефектом, що співмірний з існуючими лікарськими засобами

Ключові слова: гетероцикли, тріазоли, тіадіазоли, протизапальна активність, анальгетична активність, НПЗП

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255848

РОЗШИРЕНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА ПАРАМЕТРІВ ТОКСИЧНОСТІ ПІПЕРАЗИНІЙ 2-((5-(ФУРАН-2-ІЛ)-4-ФЕНІЛ-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТ (с. 18–25)

Ю. В. Карпенко, Ю. Р. Гунчак, Б. В. Гутий, А. В. Гунчак, М. В. Парченко, В. В. Парченко

Досягнення сучасної вітчизняної фармації наочно доводять перспективність пошуку біологічно активних молекул серед похідних 1,2,4-триазолу. Метою нашої роботи було спрогнозувати найбезпечнішу сполуку, вибрати її та однозначно довести структуру нової перспективної молекули, дослідити деякі параметри її токсичності.

Матеріали і методи. Рентгеноструктурний аналіз проведено в лабораторії Інституту монокристалів НАН України (м. Харків). Комп'ютерні методи були використані для побудови моделей «структура-токсичність» та прогнозування LD_{50} з використанням вже створених моделей GUSAR, TEST. Ступінь токсичності (DL_{50}) та орієнтовні дози для підгострого експерименту визначали шляхом вивчення гострої токсичності досліджуваної речовини та розчину для ін'єкцій на його основі. Визначення параметрів гострої токсичності шляхом внутрішньошлункового введення проводили на білих щурах віком 3–4 місяці, маса тіла 200–220 г.

Результати. Завдяки дослідженню токсичності похідних 1,2,4-триазолу неекспериментальними методами з використанням моделей GUSAR та TEST виявлено, що досліджувані сполуки можна віднести до малотоксичних речовин.

Сполука являє собою органічну сіль, яка існує в кристалі у вигляді сольвату з однією молекулою метанолу і двома молекулами води. При вивченні будови кристала було виявлено, що кристал знаходиться в пінакоїдній триклінній сингонії.

За результатами досліджень було встановлено, що після одноразового внутрішньошлункового введення сполуки в дозах 1000, 3000 і 5000 мг/кг всі тварини залишалися живими протягом 14 днів. В основі біологічної дії хімічних сполук лежить порушення ряду біохімічних процесів. Встановлено, що досліджувані константи крові на фоні вживання новосинтезованої речовини зазнали деяких змін.

Висновки. За оцінкою токсичності препарату «ВПК-434» при внутрішньошлунковому введенні лабораторним щурам встановлено, що відповідно до СОУ 85.2-37-736:2011 досліджувана речовина відноситься до IV класу токсичності (малотоксичність). Встановлено, що середня смертельна доза DL_{50} досліджуваної речовини при внутрішньом'язовому введенні щурам становить 1666,66 мг/кг маси тіла. Досліджено деякі порушення в системі кровотворення (збільшення кількості лейкоцитів, у тому числі еозинофілів), функції печінки та нирок (підвищення активності трансаміназ, зниження концентрації загального білка, сечовини та креатиніну в сироватці крові) та зміни мінерального обміну експериментальних групи тварин, на тлі прийому 10 багаторазових доз досліджуваного препарату, було короткочасним, і про відновлення функціонального стану організму щурів можна було говорити вже через 4-5 днів після відміни препарату в їх тіло

Ключові слова: похідні 1,2,4-триазолу, структура, гостра та підгостра токсичність, рентгеноструктурний аналіз

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255840

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЕПІЛЕПСІЇ В УКРАЇНІ, КАЗАХСТАНІ Й БІЛОРУСІЇ (с. 26–36)

Ю. В. Корж, Н. В. Олійнікова, М. С. Бекетова, І. В. Кубарєва, Є. С. Коробова, О. В. Севрюков, О. В. Афанасенко

Мета: провести порівняльний аналіз показників споживання населенням протиепілептичних препаратів на роздрібних фармацевтичних ринках країн, що розвиваються, зокрема України, Казахстану та Білорусії у період 2016–2020 рр.

Матеріали і методи. Об'єктами досліджень стали дані маркетингових агенцій, які займаються моніторингом внутрішнього фармацевтичного ринку в країнах, що досліджуються. Зокрема, асортимент протиепілептичних препаратів в Україні визначали, використовуючи систему дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «Моріон». Використовувалися аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, математико-статистичні методи досліджень.

Результати дослідження. Результати дослідження свідчать, що ринок протиепілептичних препаратів України, Казахстану та Білорусії переважно залежить від закордонних виробників, зокрема на 60 %, 92 %, та 46 % відповідно за даними 2020 р., і не забезпечує потреб населення у лікарських препаратах відповідно до рекомендацій ВООЗ. Встановлено, що на ринку України, Казахстану протягом 2016–2019 рр. спостерігається загальна тенденція збільшення обсягів роздрібних продажів протиепілептичних препаратів, які не входять до Базового переліку ВООЗ основних лікарських засобів, як в натуральному, так і в грошовому вимірах. Результати аналізу обсягів роздрібних продажів лікарських препаратів на ринку Білорусії у кількісному та грошовому вимірах вказують на збільшення обсягів реалізації лікарських препаратів для лікування епілепсії, які входять до Базового переліку ВООЗ основних лікарських засобів.

Висновки. Наявність в Україні складної ситуації зі споживанням протиепілептичних препаратів у порівнянні з іншими країнами референтної групи свідчить про необхідність впровадження комплексних програм протидії поширенню епілепсії та запровадження моделей раціонального використання обмежених ресурсів охорони здоров'я

Ключові слова: фармацевтичний ринок, обсяги споживання, епілепсія, протиепілептичні препарати, темпи приросту/збутку, Базовий перелік ВООЗ основних лікарських засобів

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255536

СТАН І АНАЛІЗ ТЕНДЕНЦІЙ СТВОРЕННЯ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ МЕТФОРМІНУ: ФОРМУВАННЯ ЛОГІСТИЧНОЇ СИСТЕМИ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (с. 37–45)

О. В. Літвінова, О. В. Посилкіна, С. М. Коваленко, Р.Ф. Єрмоєнко, Ю. С. Братішко, А. Г. Лісна

Метою роботи є аналіз стану і тенденцій створення препаратів на основі метформіну з подальшим формуванням логістичної системи його наукових досліджень

Матеріали та методи. Дослідження проводилися з використанням баз даних у мережі Інтернет (2015–2022 рр.): PubMed; Адміністрації з контролю за ліками та харчовими продуктами США, Європейського агентства лікарських засобів, Державного експертного центру Міністерства охорони здоров'я України, науково-метричних баз - Scopus, Cochrane Database, патентне відомство США. Використано ретроспективний, логічний, графічний методи дослідження, контент-аналіз, моделювання.

Результати. Розроблено логістична система наукових досліджень метформіну, що представляє сукупність елементів, які взаємопов'язані за допомогою інформаційної комунікації, визначені її склад і особливості, які обумовлені фармакологічною дією метформіну.

Логістична система наукових досліджень метформіну дозволяє: продемонструвати унікальність препарату, розкрити його потенціал і нові можливості для медичного застосування, перспективи розробки нових видів лікарських форм і нових комбінованих препаратів; визначити загрозу порушення патентних прав, виявити можливості встановлення партнерських відносин; представити наукову продукцію у вигляді препарату на фармацевтичний ринок, оптимізуючи терміни досліджень, скоротивши стадії розробки за рахунок наявної інформації та документації, забезпечивши синхронізацію інноваційних інформаційних потоків; оптимізувати загальні витрати на наукові дослідження і отримуючи за рахунок зазначеного прибуток.

Логістична система наукових досліджень метформіну рекомендується до впровадження в наукових організаціях і фармацевтичних компаніях, які виконують R&D для досягнення концентрації інформаційного пошуку при вирішенні завдань логістики в сфері створення препаратів на основі метформіну.

Висновки. Таким чином, управління науковими дослідженнями в фармації з використанням логістичного підходу забезпечує скорочення часу виходу лікарського засобу на ринок, зменшення витрат на його створення, запобігає дублюванню досліджень, а також сприяє оптимізації рішень. Проведений аналіз виявив, що створення лікарських засобів на основі метформіну повинно бути направлено на пошук і розробку комбінованих цукрознижуючих препаратів з взаємодоповнюючими механізмами дії

Ключові слова: логістична система наукових досліджень, метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4, інгібітори SGLT2

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255797

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ РІЗНОГО МЕХАНІЗМУ ДІЇ НА ПЕРЕБІГ СТРЕС-РЕАКЦІЇ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК, ПЕЧІНКИ ТА СЕРЦЯ НА МОДЕЛІ ГОСТРОГО ЗАГАЛЬНОГО ОХОЛОДЖЕННЯ (с. 46–55)

С. Ю. Штриголь, О. О. Койро, О. В. Кудіна, О. В. Товчига, Т. К. Юджевич, Д. В. Оклей

Інгібітори каскаду арахідонової кислоти мають значний потенціал як засоби для профілактики тяжких холодових травм. У попередніх дослідженнях доведено виразні фригопротекторні властивості деяких нестероїдних протизапальних препаратів, насамперед диклофенаку натрію, еторикоксибу, дарбуфелону мезилату, в умовах гострого загального охолодження.

Мета дослідження: дослідити вплив нестероїдних протизапальних засобів різного механізму дії на перебіг стрес-реакції, функціональний стан нирок, печінки та серця на моделі гострого загального охолодження.

Матеріали та методи: Експеримент виконано на 35 білих безпородних щурах-самцях масою 256±5 г. Досліджувані засоби вводили внутрішньошлунково за 30 хв. до моделювання холодової травми: диклофенак натрію в дозі 7 мг/кг, еторикоксиб у дозі 5 мг/кг, дарбуфелону мезилат у дозі 20 мг/кг. Гостре загальне охолодження викликали шляхом експозиції при температурі –18°C протягом 2 год. Оцінювали вплив досліджуваних засобів на ректальну температуру, перебіг стрес-реакції за критеріями триади Сельє, функціональний стан нирок і печінки за змінами біохімічних показників сироватки крові, а також на функціональний стан серця за даними електрокардіограми.

Результати: Встановлено, що еторикоксиб та дарбуфелону мезилат, а особливо диклофенак натрію демонструють фригопротекторні властивості, зменшуючи тяжкість гіпотермії, виявляють стреспротекторну активність та сприятливий вплив на функціональний стан нирок. Всі досліджувані нестероїдні протизапальні засоби запобігають зниженню скоротливої здатності міокарда (за впливом на систолічний показник) та подовженню інтервалу QT, спричиненим гострою холодовою травмою. Диклофенак натрію, на відміну від еторикоксибу та дарбуфелону мезилату, не посилює вплив гострого загального охолодження на внутрішньошлункову провідність. За гострого впливу холоду суттєвих змін функціонального стану печінки, у тому числі на тлі застосування нестероїдних протизапальних засобів, не спостерігається.

Висновки: Профілактичне застосування інгібіторів каскаду арахідонової кислоти, особливо неселективного інгібітора ЦОГ-2 диклофенаку натрію, зменшує виразність стрес-реакції, порушень функціонального стану нирок та серця за умов холодової травми. Значущих змін функціонального стану печінки за умов досліджу не встановлено

Ключові слова: гостре загальне охолодження, диклофенак натрію, еторикокиб, дарбуфелону мезилат, нирки, печінка, серце, холодний стрес

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255738

ЗАМІЩЕНІ АЦИЛТІОСЕЧОВИНИ ТА АЦИЛТІОСЕМІКАРБАЗИДИ: СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (МІНІОГЛЯД) (с. 56–71)

О. В. Холодняк, С. І. Коваленко

Ацилізотіоціанати та їх функціональні похідні (ацилтіосечовини та ацилтіосемікарбазиди) важлива група органічних сполук, які широко застосовуються у синтезі гетероциклів та у хімії як каталізатори, ліганди, колориметричні гемосенсиори тощо. Протягом останніх років розвинувся підвищений інтерес до зазначеного класу сполук, як перспективних біологічно активних сполук, тим більш, що останні досягнення у галузі медичної хімії для них розкриті не достатньо.

Мета. Узагальнити та систематизувати інформацію за останніх 10 років щодо методів синтезу та біологічної активності заміщених ацилтіосечовин та ацилтіосемікарбазидів.

Матеріали та методи. Веб-інструменти для пошуку наукової інформації (Reaxys, Scopus, Google Scholar, ScienceResearch, SciFinder, Web of Science тощо).

Результати та їх обговорення. Систематизовані та проаналізовані літературні джерела, які стосуються методів синтезу заміщених ацилтіосечовин та ацилтіосемікарбазидів. Розкрито основні підходи до формування зазначених сполук: поетапне формування з карбонових кислот, через ацилхлорангідриди та ацилізотіоціанати з послідовним нуклеофільним приєднання амінів або гідразидів карбонових кислот («one-pot synthesis»), нуклеофільне приєднання амінів або гідразидів карбонових кислот безпосередньо до ацилізотіоціанатів та паралельний мікрохвильовий синтез з використанням у якості реагентів ацилізотіоціанатів та амінів. Обговорена можливість їх застосування, як лігандів, для формування комплексних сполук з іонами перехідних металів. В огляді деталізована біологічна активність зазначених структур, а саме антимікробна, фунгіцидна, протипухлинна, противірусна, антимікотична та інші види активності.

Висновки. Обговорені основні підходи щодо методів синтезу заміщених ацилтіосечовин та ацилтіосемікарбазидів з використанням у якості вихідних сполук карбонових кислот та їх похідних (хлорангідриди та ізотіоціанати) та N-нуклеофілів. Показано, що даний клас сполук проявляє різносторонню біологічну активність та є перспективним для подальшої структурної модифікації в цілеспрямованому пошуку лікарських засобів

Ключові слова: синтез, ацилізотіоціанати, заміщені аніліни або ароїлгідразиди, нуклеофільне приєднання, ацилтіосечовини, ацилтіосемікарбазиди, комплекси, біологічна активність

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255858

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С У РЕГІОНАХ СВІТУ ЯК СКЛАДОВОЇ ЗАХОДІВ З УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ХВОРИХ (с. 72–80)

А. А. Ноздріна, А. В. Волкова, А. В. Черкашина, О. С. Овакімян

Вірусні гепатити вражають сотні мільйонів людей в усьому світі, і найбільш небезпечними серед них є гепатити В і С.

Метою нашого дослідження стало вивчення показників поширеності та захворюваності ГС у світі й в Україні, а також підходів у фармакотерапії ГС з метою подальшого визначення дієвих заходів з елімінації ГС та удосконалення фармацевтичного забезпечення хворих на ГС в Україні.

Матеріалами дослідження стали статистичні звіти ВООЗ, національні звіти країн, національні рекомендації з фармакотерапії, аналіз яких проводився методами узагальнення інформації, аналітичним, порівняльним методом.

Результати дослідження. Визначено, що найчастіше, за сегментацією ВООЗ, ГС фіксується у населення країн регіону Східного Середземномор'я (15 млн хворих) та Європейського регіону (12 млн осіб). А на 4 країни світу припадає майже 40 % усіх осіб, інфікованих ГС, і 2 з них відносяться до країн Східного Середземномор'я (Пакистан – 7,2 і Єгипет – 5,6 млн осіб відповідно). У країнах Західної Європи поширеність ГС складає до 0,5 %, у країнах Східної Європи – до 3,3 %. Водночас найвищу кількість вперше інфікованих ГС в 2019 р. зареєстровано серед населення Ісландії, Великобританії та Фінляндії. Найнижчі показники захворюваності зафіксовані у Румунії, Італії, Греції. Установлено, що серед інфікованих на ГС переважають чоловіки віком 20-45 років.

Виявлено, що поширеність ГС в Україні у 2015 р. складала 3 %, за даними 2020 р. – 5 %, при цьому щорічно кількість вперше зафіксованих випадків ГС збільшується мінімум на 7 %. За гендерним розподілом співвідношення складає в середньому 1,3 хворих серед чоловіків до 1 хворого серед жінок.

Аналіз міжнародних рекомендацій щодо фармакоterapiї ГС показав, що їх останні редакції містять нові противірусні препарати прямої дії, а саме такі комбінації ЛЗ, як глекапревір/нібрентасвір та софосбувір/велпатасвір. Стандарт лікування ГС в Україні, затверджений у січні 2021 р., більшою мірою відповідає рекомендаціям ВООЗ (2018 р.), AASLD (2019 р.) та EASL (2020 р.), ніж протокол лікування 2016 року.

Висновки. Показники щорічного інфікування ГС у світі залишаються дуже високими і становлять, за оціночними даними, 1,5 млн осіб. Регулярний перегляд та оновлення стандартів лікування ГС новітніми противірусними препаратами прямої дії, щорічне збільшення кількості осіб у світі й в Україні, що одержують своєчасну діагностику ГС і його повноцінне лікування, є дієвими кроками до досягнення мети з елімінації вірусних гепатитів

Ключові слова: вірусний гепатит С, епідеміологічні показники ГС, Європейський регіон ВООЗ, фармакотерія

DOI: 10.15587/2519-4852.2022.255851

РОЗРОБКА УНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО МЕТОДИКИ ІДЕНТИФІКАЦІЇ, КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН І СУПРОВІДНИХ ДОМІШОК У КОМБІНОВАНОМУ ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ МЕТОДОМ ВЕРХ (с. 81–89)

О. В. Рудакова, С. М. Губарь, Н. М. Смєлова, М. С. Яременко, Н. Ю. Бєвз, В. А. Георгіянц

Метою роботи є розробка методики ідентифікації, кількісного визначення ацетилсаліцилової та аскорбінової кислот при сумісній присутності та супровідних домішок у комбінованому лікарському засобі у формі шипучого порошку для приготування орального розчину методом рідинної хроматографії і вивчення валідаційних характеристик.

Матеріали і методи. Рідинний хроматограф ProStar зі спектрофотометричним детектором фірми «Varian». Колонка хроматографічна розміром 150×4,6 мм, що заповнена силікагелем амінопропілсилільний для хроматографії (Supelcosil LC-NH₂, фірми «Supelco») з передколункою (розмір часток 3 мкм), рухома фаза – буферний розчин рН 3,2 – ацетонітрил Р (80:20), режим елюювання – ізократичний; швидкість рухомої фази – 1,2 мл/хв; довжина хвилі детектування – 240 нм.

Результати. Для визначення ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот методом високоефективної рідинної хроматографії з УФ-детектуванням були підібрані оптимальні хроматографічні умови з урахуванням впливу інших активних і допоміжних речовин у складі лікарського засобу. Для доведення можливості застосування запропонованої методики у подальшому аналізі шипучого порошку було проведено її валідацію. Отримані валідаційні характеристики свідчать про те, що методика кількісного визначення ацетилсаліцилової кислоти в досліджуваній лікарській формі відповідає за параметрами: правильність, прецизійність, лінійність ($\Delta_z = 0.9 \leq \max \Delta_z = 1.60$, $\delta = 0.19 \leq \max \delta = 0.51$, $a = 0.17 \leq \max a = 2.60$, $r = 0.9994 \geq \min r = 0.9981$). При кількісному визначенні аскорбінової кислоти в комбінованому шипучому порошку встановлено, що правильність, прецизійність, лінійність виконуються ($\Delta_z = 0.86 \leq \max \Delta_z = 1.60$, $\delta = 0.02 \leq \max \delta = 0.51$, $a = 1.99 \leq \max a = 2.60$, $r = 0.9997 \geq \min r = 0.9981$).

Висновки. Розроблено нову методику ідентифікації, кількісного визначення ацетилсаліцилової і аскорбінової кислот при сумісній присутності та супутніх домішок в шипучому порошку з використанням високоефективної рідинної хроматографії. Проведено валідацію запропонованої методики і доведено її прийнятність для застосування у фармацевтичному аналізі

Ключові слова: рідинна хроматографія, ацетилсаліцилова кислота, аскорбінова кислота, порошок шипучий, валідація, супровідні домішки