

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.298740

STUDY OF CHONDROPROTECTIVE PROPERTIES OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR ANTAGONIST

p. 4–11

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

E-mail: acya@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3297-5999>

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

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

Sergii Shebeko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9350-7588>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7207-2036>

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7745-7653>

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

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

Osteoarthritis is one of the most widespread diseases, represents a medical and socio-economic problem and is one of the first places among the causes of long-term disability of the population in the world. Cytokine mechanisms of osteoarthritis development are attracting more and more attention.

The aim of the study was to determine the chondroprotective and anti-inflammatory properties of the original recombinant interleukin-1 (IL-1) receptor antagonist (ARIL-1) raleukin on the model of systemic steroid osteoarthritis (SSO) in rats.

Materials and methods. The SSO model was reproduced in a modified form by intramuscular three-time administration of dexamethasone at a dose of 7 mg/kg with an interval of one week. Raleukin was injected subcutaneously in a conditionally effective dose of 3 mg/kg for anti-inflammatory activity, and glucosamine (GA) orally in a dose of 50 mg/kg (ED_{50} for anti-inflammatory activity). Starting from the 28th day of the study and for 4 weeks, the study objects were introduced by the appropriate route once a day.

Result. The results of the experiment show that clinical signs of damage to the locomotor system appeared in all animals after three administrations of dexamethasone. Later and before the

end of the experiment, a typical clinical picture of the development of SSO was observed, which was confirmed by the results of the study of biochemical markers (mainly in blood serum) of the state of the connective tissue of the experimental animals.

Significant changes in the functional status of the animals were noted in rats with SSO who received raleukin starting from the second week of administration. In rats, motor activity increased, tolerance to physical exertion increased, joint condition visually normalised, and appetite increased. When the reference drug GA was administered, the functional state of the animals differed from the control pathology group to a somewhat lesser extent. Besides, raleukin did not reliably differ from GA in its effect on biochemical parameters characterising the state of connective tissue and the content of its main metabolites in the blood serum of rats with steroid osteoarthritis.

Conclusions. In the model of systemic steroid osteoarthritis, raleukin contributed to the improvement of functional indicators of the condition of animals and the normalisation of their body weight; namely, it moderately reduced the content of all markers of connective tissue metabolism in the blood serum of animals, especially chondroitin sulfates and sialic acids, which can be explained by the systemic nature of its effect. In terms of its effect on the level of the main metabolites of connective tissue in the blood serum of rats, raleukin prevailed over glucosamine hydrochloride. Thus, the analysis of biochemical data against the background of experimental osteoarthritis allows us to draw a conclusion about the high chondroprotective and anti-inflammatory potential of the recombinant IL-1 receptor antagonist

Keywords: interleukin-1 receptor antagonist, raleukin, osteoarthritis, chondroprotective effect, anti-inflammatory effect

References

1. Yin, F., Yang, Q., He, Y., Peng, L., Zhao, Z., He, C., Chen, J. (2021). Top 100 cited articles on osteoarthritis from 1990 to 2020. *Rheumatology and Immunology Research*, 2 (4), 241–248. doi: <https://doi.org/10.2478/rir-2021-0033>
2. Cui, A., Li, H., Wang, D., Zhong, J., Chen, Y., Lu, H. (2020). Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*, 29–30, 100587. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
3. Rodríguez-Veiga, D., González-Martín, C., Perteiga-Díaz, S., Seoane-Pillado, T., Barreiro-Quintás, M., Balboa-Barreiro, V. (2023). Prevalence of osteoarthritis of the knee in a random population sample of people aged 40 and older. *Gaceta Médica de México*, 155 (1), 39–45. doi: <https://doi.org/10.24875/gmm.m19000231>
4. Chen, D., Shen, J., Zhao, W., Wang, T., Han, L., Hamilton, J. L., Im, H.-J. (2017). Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Research*, 5 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/boneres.2016.44>
5. Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J.-P., Fahmi, H. (2010). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 7 (1), 33–42. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.196>
6. Bedaiwi, M. K., Almaghouth, I., Omair, M. A. (2021). Effectiveness and adverse effects of anakinra in treatment of

rheumatoid arthritis: a systematic review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 25, 7833–7839. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27630

7. Molnar, V., Matišić, V., Kodvanj, I., Bjelica, R., Jeleč, Ž., Hudetz, D. et al. (2021). Cytokines and Chemokines Involved in Osteoarthritis Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (17), 9208. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22179208>

8. Scanzello, C. R. (2017). Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. *Journal of Orthopaedic Research*, 35 (4), 735–739. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.23471>

9. Chow, Y. Y., Chin, K.-Y. (2020). The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*, 2020, 1–19. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8293921>

10. Boraschi, D., Italiani, P., Weil, S., Martin, M. U. (2017). The family of the interleukin-1 receptors. *Immunological Reviews*, 281 (1), 197–232. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12606>

11. Jenei-Lanzl, Z., Meurer, A., Zaucke, F. (2019). Interleukin-1 β signaling in osteoarthritis – chondrocytes in focus. *Cellular Signalling*, 53, 212–223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.10.005>

12. Nikfar, S., Saiyarsarai, P., Tigabu, B. M., Abdollahi, M. (2018). Efficacy and safety of interleukin-1 antagonists in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 38 (8), 1363–1383. doi: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4041-1>

13. Hommel, U., Hurth, K., Rondeau, J.-M., Vulpetti, A., Ostermeier, D., Boettcher, A. et al. (2023). Discovery of a selective and biologically active low-molecular weight antagonist of human interleukin-1 β . *Nature Communications*, 14 (1). doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41190-0>

14. Reginster, J. Y., Deroisy, R., Rovati, L. C., Lee, R. L., Lejeune, E., Bruyere, O. et al. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The Lancet*, 357 (9252), 251–256. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03610-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03610-2)

15. Zupanets, K. O., Shebeko, S. K., Otrishko, I. A. (2010). Doslidzhennia vplyvu kompozytsii na osnovi kvartsetynu ta pokhidnykh hliukozaminu na protsesy apoptozu khondrotsytiv v umovakh rozvytku eksperymentalnoho osteoartrytu. *Liky Ukrainy plius*, 3 (12), 47–50.

16. Zupanets, Y. A., Korzh, N. A., Dedukh, N. V. et al. (1999). Metodicheskye rekomendatsyy po eksperymentalnomu yssledovaniyu y klynicheskomy yzucheniyu protyvoartroznykh (khondromodulyruishchykh) lekarstvennykh sredstv. *Kyiv*, 56.

17. Levchenko, V. I., Novozhytskaia, Yu. M., Sakhniuk, V. V. ta in. (2004). Biokhimichni metody doslidzhennia krovi khvorykh: Metodichni rekomendatsii dlia likariv khimiko-toksykologichnykh viddiliv derzhavnykh laboratorii veterynarnoi medytsyny Ukrainy. *Kyiv*, 104.

18. Shtern, M. R., Tymoshenko, O. P., Leonteva, F. S., Kliueva, H. F. (1982). A. S. No. 960626 SSSR. MPK G0923/28. Sposob opredeleniya hlykozamynohlykansulfatov v sivorotke krovy. published: 23.09.82, *Bul. No. 35*, 6.

19. Leontieva, F. S., Filipenko, V. A., Tymoshenko, O. P., Kartashov, M. I., Kibkalo, D. V., Tuliakov, V. O., Riabkova, L. P. (2008). Pat. No. 29198 UA. MPK G01N33/48. Sposib vyznachennia fraktsii sulfatovanykh heksozaminohlikaniv. No. u200708505; declared: 24.07.2007; published: 10.01.2008, *Bul. No. 1*.

20. Zupanets, I. A., Shebeko, S. K. (2005). Unifikatsiia metodiv kilkisnoho vyznachennia endohennoho hliukozaminu u biolohichnomu materiali. *Farmakom*, 4, 56–61.

21. Xie, R., Yao, H., Mao, A. S., Zhu, Y., Qi, D., Jia, Y. et al. (2021). Biomimetic cartilage-lubricating polymers regenerate cartilage in rats with early osteoarthritis. *Nature Biomedical Engineering*, 5 (10), 1189–1201. doi: <https://doi.org/10.1038/s41551-021-00785-y>

22. Kourí, J. B., Rojas, L., Pérez, E., Abbud-Lozoya, K. A. (2002). Modifications of Golgi Complex in Chondrocytes from Osteoarthrotic (OA) Rat Cartilage. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 50 (10), 1333–1339. doi: <https://doi.org/10.1177/002215540205001006>

23. Korzh, N. A., Dedukh, N. V., Zupantc, I. A. (Eds.) (2007). *Osteoartroz: konservativnaia terapiia*. Kharkiv: Zoloty stranitsy, 424.

24. Palmer, G., Guerne, P.-A., Mezin, F., Maret, M., Guicheux, J., Goldring, M. B., Gabay, C. (2002). Production of interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes. *Arthritis Research & Therapy*, 4 (3), 226–231. doi: <https://doi.org/10.1186/ar411>

25. Kim, J. E., Song, D., Kim, S. H., Jung, Y., Kim, S. J. (2018). Development and characterization of various osteoarthritis models for tissue engineering. *PLOS ONE*, 13 (3), e0194288. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194288>

26. Li, L., Li, Z., Li, Y., Hu, X., Zhang, Y., Fan, P. (2020). Profiling of inflammatory mediators in the synovial fluid related to pain in knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21 (1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-3120-0>

27. Dinarello, C. A. (2017). Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*, 281 (1), 8–27. doi: <https://doi.org/10.1111/imr.12621>

28. Ruscitti, P., Masedu, F., Alvaro, S., Airò, P., Battafarano, N., Cantarini, L. et al. (2019). Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *PLOS Medicine*, 16 (9), e1002901. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002901>

29. Kovalenko, Ye. M. (2009). Farmakolohichne vyvchennia protyzapalnoi aktyvnosti antahonista retseptoriv interleikina-1 (ARIL-1). *Kharkiv*, 19.

30. Cadet, C., Maheu, E. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 13. doi: <https://doi.org/10.1177/1759720x211022149>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299165

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF MELDONIUM IN CAPSULES BY USING ALIZARINE

p. 12–19

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

E-mail: tverdun_mamy@tdmu.edu.ua

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

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

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

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

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

Nataliia Shulyak, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli ave., 1, Ternopil, Ukraine, 46001, Lecturer, Municipal Institution of Higher Education «Volyn Medical Institute» of the Volyn Oblast Council, Lesi Ukrainky str., 2, Lutsk, Ukraine, 43016

Marta Sulyma, Assistant, Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4613-080X>

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

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

The aim of the work was to develop a simple, rapid, economic spectrophotometric method for the determination of meldonium in capsules based on the reaction with alizarin.

Materials and methods. Analytical equipment: double-beam UV-visible spectrophotometer Shimadzu UV 1800 (Japan), a pair of 1 cm matched quartz cells, software UV-Probe 2.62, laboratory electronic balance RAD WAG AS 200/C, pH-meter I-160MI. Pharmacopoeial standard sample (CRS) of meldonium dihydrate (Sigma-Aldrich, ($\geq 98\%$, HPLC)), alizarin (Synbias), capsules Metamax (Darnytsia) 250 mg, Vasopro (Farmak) 500 mg, Mildronate (Grindex) 500 mg, dimethylformamide ("Honeywell Riedel-de Haen").

Results and discussion. A spectrophotometric method for determining meldonium in capsules by reaction with alizarine has been developed. The absorption maximum of the formed complex in dimethylformamide was at a wavelength of 517 nm. Stoichiometric ratios of reactive components «meldonium- alizarin» were 1:1. Validation of the developed analytical method for the determination of meldonium in medicines was carried out in accordance with the requirements of the SPhU. The optimal conditions for performing the quantitative determination of meldonium have been established: concentration of alizarin solution – 0.8 %, volume 0.8 % alizarin solution – 0.5 ml, heating time – 20 min, temperature – 95 ± 2 °C. Linearity has been in the concentration range of 0.0402- 0.1073 mg/mL, the limit of detection – 2.84 $\mu\text{g/mL}$, and the limit of quantification – 8.59 $\mu\text{g/mL}$. The eco-friendliness of the developed analytical method was carried out using the analytical eco-scale, AGREE, and GAPI methods.

Conclusions. The developed method can be used as an arbitration method for the routine analysis of meldonium capsules

Keywords: alizarin, meldonium, spectrophotometry, validation, quantitative determination, capsules

References

- Meldonium. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB13723>
- Dambrova, M. (2002). Mildronate Cardioprotective Action through Carnitine-Lowering Effect. Trends in Cardiovascular Medicine, 12 (6), 275–279. [https://doi.org/10.1016/s1050-1738\(02\)00175-5](https://doi.org/10.1016/s1050-1738(02)00175-5)
- Sjakste, N., Kalvinsh, I. (2006). Mildronate: an antiischemic drug with multiple indications. Pharmacologyonline, 1, 1–18.
- Volynskyi, D., Vakaliuk, I. (2019). Use of meldonium in the treatment of patients with coronary artery disease and concomitant arterial hypertension. EUREKA: Health Sciences, 6, 9–14. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2019.001018>
- European Pharmacopoeia. 11 ed. (2021). Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
- Donchenko, A., Nahorna, N., Vasyuk, S. (2018). Development and validation of spectrophotometric method for the determination of meldonium dihydrate in dosage forms. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (14), 23–27. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.141397>
- Pidpruzhnykov, Y. V., Sabko, V. E., Iurchenko, V. V., Zupanets, I. A. (2011). UPLC-MS/MS method for bioequivalence study of oral drugs of meldonium. Biomedical Chromatography, 26 (5), 599–605. <https://doi.org/10.1002/bmc.1703>
- Lu, Y.-F., Hu, X., Bi, K.-S. (2007). Determination of mildronate in human plasma and urine by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. Journal of Chromatography B, 852 (1-2), 35–39. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.12.031>
- Peng, Y., Yang, J., Wang, Z., Wang, J., Liu, Y., Luo, Z., Wen, A. (2010). Determination of mildronate by LC–MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers. Journal of Chromatography B, 878 (5-6), 551–556. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.12.030>
- Görgens, C., Guddat, S., Dib, J., Geyer, H., Schänzer, W., Thevis, M. (2015). Mildronate (Meldonium) in professional sports – monitoring doping control urine samples using hydrophilic interaction liquid chromatography – high resolution/high accuracy mass spectrometry. Drug Testing and Analysis, 7 (11-12), 973–979. Portico. <https://doi.org/10.1002/dta.1788>
- Horyn, M., Logoyda, L. (2020). Bioanalytical method development and validation for the determination of metoprolol and meldonium in human plasma. Pharmacia, 67 (2), 39–48. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e50397>
- Oliveira, D., de Araújo, A., Ribeiro, W., Silva, D., Duarte, A. C., de Sousa, V., Pereira, H. G. (2021). Screening method of mildronate and over 300 doping agents by reversed-phase liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 195, 113870. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113870>
- Kim, Y., Jeong, D., Min, H., Sung, C., Park, J. H., Son, J., Kim, K. H. (2017). Method for screening and confirming meldonium in human urine by high-resolution mass spectrometry and identification of endogenous interferences for anti-doping testing. Mass Spectrometry Letters, 8 (2), 39–43. <https://doi.org/10.5478/MSL.2017.8.2.39>

14. Parr, M. K., & Botrè, F. (2022). Supercritical fluid chromatography mass spectrometry as an emerging technique in doping control analysis. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 147, 116517. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116517>

15. Görgens, C., Guddat, S., Bosse, C., Geyer, H., Pop, V., Schänzer, W., Thevis, M. (2017). The atypical excretion profile of meldonium: Comparison of urinary detection windows after single- and multiple-dose application in healthy volunteers. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 138, 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.02.011>

16. Cai, L.-J., Zhang, J., Peng, W.-X., Zhu, R.-H., Yang, J., Cheng, G., Wang, X.-M. (2011). Determination of Mildronate in Human Plasma and Urine by UPLC–Positive Ion Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Chromatographia*, 73 (7-8), 659–665. <https://doi.org/10.1007/s10337-010-1839-8>

17. Tretzel, L., Görgens, C., Geyer, H., Thomas, A., Dib, J., Guddat, S. et al. (2016). Analyses of Meldonium (Mildronate) from Blood, Dried Blood Spots (DBS), and Urine Suggest Drug Incorporation into Erythrocytes. *International Journal of Sports Medicine*, 37 (6), 500–502. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1582317>

18. Rabin, O., Uiba, V., Miroshnikova, Y., Zabelin, M., Samoylov, A., Karkischenko, V. et al. (2018). Meldonium long-term excretion period and pharmacokinetics in blood and urine of healthy athlete volunteers. *Drug Testing and Analysis*, 11 (4), 554–566. <https://doi.org/10.1002/dta.2521>

19. Forsdahl, G., Jančić-Stojanović, B., Anđelković, M., Dikić, N., Geisendorfer, T., Jeitler, V., Gmeiner, G. (2018). Urinary excretion studies of meldonium after multidose parenteral application. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 289–295. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.08.053>

20. Rusu, L. D., Bratu, I., Măruțoiu, C., Moldovan, Z., Rada, M. (2020). Analytical methods for meldonium determination in urine samples. *Analytical Letters*, 54 (1-2), 233–241. <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1748043>

21. Temerdashev, A., Azaryan, A., Dmitrieva, E. (2020). Meldonium determination in milk and meat through UH-PLC-HRMS. *Heliyon*, 6 (8), e04771. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04771>

22. Alizarin. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alizarin> Last accessed: 10.05.2023

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

24. Gałuszka, A., Migaszewski, Z. M., Konieczka, P., Namieśnik, J. (2012). Analytical Eco-Scale for assessing the greenness of analytical procedures. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 37, 61–72. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.03.013>

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

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

27. Płotka-Wasyłka, J., Wojnowski, W. (2021). Complementary green analytical procedure index (ComplexGAPI) and software. *Green Chemistry*, 23 (21), 8657–8665. <https://doi.org/10.1039/d1gc02318g>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299177

CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL RESEARCH OF CANNABINOIDS AS OBJECTS OF FORENSIC EXAMINATION

p. 20–29

Igor Sych, PhD, Head of Laboratory, Laboratory of Physical, Chemical, Biological and Veterinary Research, National Scientific Center «Hon. Prof. M. S. Bokarius Forensic Science Institute» of Ministry of Justice of Ukraine, Zolochivska str., 8A, Kharkiv, Ukraine, 61177

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1689-8260>

Olena Bevez, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: bevez.helen@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-3612>

Irina Sych, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-7038>

Nayak Sanjay Kumar, B. Pharma & MBA (marketing), General director & Ceo, AmaroX Ukraine LTD, Sichovyh Striltsiv str., 77, Kyiv, Ukraine, 04053

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6202-8573>

Olga Kryvanych, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University, Narodna sq., 3, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5787-6482>

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

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

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

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

Maryna Rakhimova, PhD, Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2454-7396>

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

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

Synthetic cannabinoids are a group of psychoactive compounds that mimic the effects of Δ9-tetrahydrocannabinol, the main psychoactive component of marijuana. Today, the most important task in forensic science is to establish the chemi-

cal structure of new psychoactive compounds that appear in illicit trafficking promptly in order to respond quickly and stop their distribution. Less important is the development of methodological support for expert activity, including analysis methods and reference data on the analytical characteristics of compounds.

The aim. To develop stages of the forensic analysis of objects containing synthetic cannabinoids and propose methods for determining 5 new synthetic cannabinoids for forensic pharmaceutical purposes.

Materials and methods. The study was conducted as part of the identification of cannabinoids for forensic purposes at the National Scientific Centre "Bokarius Institute of Forensic Examination". As part of the study, 5 new synthetic cannabinoids were identified for forensic analysis using the following methods: infrared spectroscopy, thin-layer chromatography, and gas chromatography with a mass detector. The algorithm for the forensic analysis of cannabinoid derivatives was developed based on the requirements of Ukraine's current legislation.

Results. Spectral and chromatographic methods of determination of 5 new synthetic cannabinoids for forensic purposes were proposed, and during research and elaboration of the current legislation of Ukraine, an algorithm for forensic investigation of objects containing synthetic cannabinoids has been developed.

Conclusions. The stages of the forensic analysis of objects containing synthetic cannabinoids meet the requirements of the current legislation of Ukraine and the Ministry of Justice of Ukraine. The obtained data prove the high sensitivity and reproducibility of the methods and prove the possibility of their introduction into the practice of forensic examination

Keywords: synthetic cannabinoids, forensic analysis, spectral analysis, chromatography

References

1. Auwärter, V., de Morais, J., Gallegos, A., Evans-Brown, M., Christie, R., Jorge, R., Sedefov, R. (2021). Synthetic cannabinoids in Europe – a review. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Lisbon, 70.
2. Soria, M. L. (2018). New psychoactive substances: Popular and dangerous. Spanish Journal of Legal Medicine, 44 (2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.remle.2017.11.005>
3. Pertwee, R. G. (2004). Pharmacological and therapeutic targets for Δ^9 tetrahydrocannabinol and cannabidiol. Euphytica, 140 (1-2), 73–82. <https://doi.org/10.1007/s10681-004-4756-9>
4. Recommended methods for the identification and analysis of cannabis and cannabis products (2022). Vienna: United Nations, United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC), 72.
5. Synthetic cannabinoids in herbal products (2011). Vienna: United Nations, 26.
6. Atakan, Z. (2012). Cannabis, a complex plant: different compounds and different effects on individuals. Therapeutic Advances in Psychopharmacology, 2 (6), 241–254. <https://doi.org/10.1177/2045125312457586>
7. Simon, T. A., Simon, J. H., Heaning, E. G., Gomez-Camirero, A., Marcu, J. P. (2023). Delta-8, a Cannabis-Derived Tetrahydrocannabinol Isomer: Evaluating Case

Report Data in the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) Database. Drug, Healthcare and Patient Safety, 15, 25–38. <https://doi.org/10.2147/dhps.s391857>

8. The challenge of new psychoactive substances (2013). United Nations Office on Drugs and Crime, 122.

9. Ujváry, I. (2014). Psychoactive natural products: overview of recent developments. Annali dell'Istituto Superiore di Sanità, 50 (1), 12–27. https://doi.org/10.4415/ANN_14_01_04

10. EMCDDA 2009 Thematic paper Understanding the 'Spice' phenomenon (2009). Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 37.

11. Tai, S., Fantegrossi, W. E. (2016). Pharmacological and Toxicological Effects of Synthetic Cannabinoids and Their Metabolites. Current Topics in Behavioral Neurosciences, 249–262. https://doi.org/10.1007/7854_2016_60

12. Tai, S., Fantegrossi, W. E. (2014). Synthetic Cannabinoids: Pharmacology, Behavioral Effects, and Abuse Potential. Current Addiction Reports, 1 (2), 129–136. <https://doi.org/10.1007/s40429-014-0014-y>

13. Zakonodavstvo Ukrainy. Verkhovna rada Ukrainy. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/main/index>

14. Navarro-Tapia, E., Codina, J., Villanueva-Blasco, V. J., García-Algar, Ó., Andreu-Fernández, V. (2022). Detection of the Synthetic Cannabinoids AB-CHMINACA, ADB-CHMINACA, MDMB-CHMICA, and 5F-MDMB-PINACA in Biological Matrices: A Systematic Review. Biology, 11 (5), 796. <https://doi.org/10.3390/biology11050796>

15. Muscat, R., Mheen, D., Barendregt, C. (2010). Towards an integrated policy on psychoactive substances: a theoretical and empirical analysis. Council of Europe Publishing, 75.

16. Gehl R., Plecas D. (2016). Introduction to Criminal Investigation: Processes, Practices and Thinking. New Westminster: Justice Institute of British Columbia, 191.

17. Mogollón, N. G. S., Quiroz-Moreno, C. D., Prata, P. S., de Almeida, J. R., Cevallos, A. S., Torres-Guérrez, R., Augusto, F. (2018). New Advances in Toxicological Forensic Analysis Using Mass Spectrometry Techniques. Journal of Analytical Methods in Chemistry, 2018, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2018/4142527>

18. Harrison, S., Gas, L. (2011). GC-MS: an ideal tool for forensic analysis. Hydrocarbon Engineering, 33–36.

19. Luethi, D., Liechti, M. E. (2020). Designer drugs: mechanism of action and adverse effects. Archives of Toxicology, 94 (4), 1085–1133. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02693-7>

20. Sliwoski, G., Kothiwale, S., Meiler, J., Lowe, E. W. (2013). Computational Methods in Drug Discovery. Pharmaceutical Reviews, 66 (1), 334–395. <https://doi.org/10.1124/pr.112.007336>

21. Sleeman, R., Carter, J. F. (2005). Mass spectrometry: Overview. Encyclopedia of Analytical Science. Elsevier, 337–344. <https://doi.org/10.1016/b0-12-369397-7/00342-3>

22. Scientific Working Group for Forensic Toxicology (SWGTOX) Standard Practices for Method Validation in Forensic Toxicology (2013). Journal of Analytical Toxicology, 37 (7), 452–474. <https://doi.org/10.1093/jat/bkt054>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299184

DETERMINATION OF CHROMATOGRAPHIC CONDITIONS FOR QUANTITATIVE ASSESSMENT OF ACTIVE COMPONENTS IN COMPLEX NASAL SPRAY AFTER MANUFACTURING AND EXPIRY DATE

p. 30–39

Valeriia Cherniakova, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4325-1454>

Artem Myhal, PhD, Engineer, API Laboratory Synthesis, Department of Research and Development, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5935-3802>

Vitalii Rudiuk, Head of Laboratory, API Laboratory Synthesis, Department of Research and Development, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

Oleksandr Kryvanych, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Disciplines, Uzhhorod National University, Narodna sq., 3, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7311-1543>

Olha Rudakova, PhD, Lecturer, Cyclic Committee of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Professional College of National University of Pharmacy, A. Nevskogo str., 18, Kharkiv, Ukraine, 61140

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

Igor Tugaibei, PhD, Natural Person-Entrepreneur Direction: Production of Medicinal Products in the Conditions of a Pharmacy, Yu. Haharina ave., 45B, Kharkiv, Ukraine, 61001

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0306-921X>

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

The aim of the work is the development of chromatographic conditions, the study of the validation characteristics of the method of quantitative determination of phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone, lidocaine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride, panthenol, povidone in the joint presence in the nasal spray by a complex method of liquid chromatography with UV detection. Evaluation of the quantitative content of active components after manufacturing and during the shelf life.

Materials and methods. Agilent 1260 liquid chromatographs, equipped with a diode-matrix detector from the company "Agilent technologies", USA. Chromatographic columns 250×4.6 mm in size, filled with octadecylsilyl silica gel for chromatography (Zorbax StableBond SB-Aq, Agilent company), mobile phase A – phosphate buffer solution pH 7.0 – acetonitrile P (1650:350), mobile phase B – acetonitrile P; elution mode – gradient; mobile phase flow rate – 1.0 ml/min; detection wavelengths – 220 nm (for panthenol, phenylephrine, povidone, diphenhydramine) and 235 nm (for nitrofurazone and lidocaine).

Results. Chromatographic separation conditions were developed for the co-presence determination of six target substances: panthenol, phenylephrine hydrochloride, nitrofurazone, povidone, lidocaine hydrochloride and diphenhydramine hydrochloride. The suitability of the technique for this task was confirmed by determining the validation characteristics. The methodology at the appropriate level is characterized by specificity, linearity, correctness and convergence in the range of application for panthenol (range 20.33–38.26 mg/ml, $\Delta_z=0.93\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=0.63\leq\max a=5.12$, $r=0.9978\geq\min r=0.9924$), phenylephrine hydrochloride (range 1.70–3.21 mg/ml, $\Delta_z=0.51\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=0.15\leq\max a=5.12$, $r=0.9984\geq\min r=0.9924$), nitrofurazone (range 0.137–0.257 mg/ml, $\Delta_z=0.91\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=0.032\leq\max a=5.12$, $r=0.9987\geq\min r=0.9924$) povidone (range 20.44–38.50 mg/ml, $\Delta_z=0.23\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=2.33\leq\max a=5.12$, $r=0.9942\geq\min r=0.9924$), lidocaine hydrochloride (range 6.80–12.81 mg/ml, $\Delta_z=0.34\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=0.66\leq\max a=5.12$, $r=0.9988\geq\min r=0.9924$), diphenhydramine hydrochloride (range 1.36–2.56 mg/ml, $\Delta_z=0.20\leq\max\Delta_z=3.20$, $a=0.15\leq\max a=5.12$, $r=0.9980\geq\min r=0.9924$). There are no significant changes when stored at 25 °C for 6 months.

Conclusions. An analytical method of quantitative determination of the component composition in an extemporaneous nasal spray by a complex method of high-performance liquid chromatography has been developed. The determined validation parameters confirm the correctness of the methodology. The chemical stability of the dosage form is observed for 6 months

Keywords: spray, phenylephrine hydrochloride, lidocaine hydrochloride, polyvinylpyrrolidone, panthenol, nitrofurazone, diphenhydramine hydrochloride, quantitative determination, liquid chromatography, stability

References

1. Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo protokolu pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Hostryi rynosynusy» (2023). Nakaz MOZ Ukrainy No. 1793.13.10.2023. Available at: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13102023--1793-p-ro-zatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervynnoi-ta-specializovanoi-medychnoi-dopomogi-gostrij-rinosynusyit-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervynnoi-ta-specializovanoi-medychnoi>
2. Savchenko, L. P., Georgiyants, V. A. (2020). Current trends in compounding of medicines and its legislative regulation in foreign countries. *Farmatsevychnyi Zhurnal*, 4 (75), 6–17. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.20.01>
3. Samborskyi, O. S. (2018). Investigation of the opportunities of manufacturing pharmacy in Ukraine and abroad. *Phar-*

maceutical Review, (1), 102–114. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.1.8695>

4. Cherniakova, V., Bevz, N., Strilets, O., Harna, N., Bevz, O., Yevtifieieva, O. (2023). The study of the stability of silver proteinate solutions prepared in pharmacies. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (45), 24–31. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.289798>

5. Al-Salman, H. N. K., Al-Jadaan Shaker, A. N., Alnuaim, M., Hussein, H. H. (2017). Estimation of Lidocaine-HCl in Pharmaceutical drugs by HPLC-UV System. *American Journal of PharmTech Research*, 7 (1), 369–378.

6. Diphenhydramine hydrochloride oral solution, USP43. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 27.05.2023

7. Diphenhydramine hydrochloride. 01/2016:0023, Ph.Eur. 11.0 (2016). Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.05.2023

8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 3. Kharkiv: Derzhavne pidpriumstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 732.

9. Phenylephrine hydrochloride, USP43. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 21.05.2023

10. Nitrofurazone, 01/2022:1135, Ph.Eur., 11.0. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.05.2023

11. Mahboubi, A., Gholamreza Alviri, M., Afshar, M., Farhangi, M. (2019). Development and Validation of A Fast, Simple And Specific Stability Indicating RP-HPLC Method for Determination of Dexpanthenol in Eye Gel Formulation. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18 (2), 670–676. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100681>

12. Weiss, C. L., Fairchild, M. R., Stanton, B., Nshime, B. S., Parkanzky, P. D. (2019). Innovative Method for the Analysis of Dexpanthenol in Hair Care Products. *Journal of AOAC INTERNATIONAL*, 102 (2), 633–637. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.18-0053>

13. Povidone, USP43-NF38, 3631. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 05.06.2023

14. Povidone, 04/2024:0685, Ph.Eur., 11.4. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.08.2023

15. Kirkpatrick, D., Fain, M., Yang, J., Santos, L., Anthony, C. (2019). UHPLC assay and impurity methods for diphenhydramine and phenylephrine hydrochloride oral solution. *SEPARATION SCIENCE PLUS*, 3 (1-2), 4–11. <https://doi.org/10.1002/sscp.201900084>

16. Palur, K., Archakam, S. C., Koganti, B. (2020). Chemometric assisted UV spectrophotometric and RP-HPLC methods for simultaneous determination of paracetamol, diphenhydramine, caffeine and phenylephrine in tablet dosage form. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 243, 118801. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2020.118801>

17. Cherniakova, V., Myhal, A., Rudiuk, V., Studenyak, Y., Kryvanych, O., Bevz, N., Georgiyants, V. (2023). Design and validation of analytical methods for quantitative determination of active ingredients in extemporaneous combined medicine in spray form. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (46), 31–40. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.294919>

18. KNOWLEDGE Database. Available at: <https://www.edqm.eu/en/knowledge-database> Last accessed: 27.05.2023

19. Derzhavna farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4 (2.4) (2020). Kharkiv: Derzhavne pidpriumstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 600.

20. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriumstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1028.

21. ICH guideline Q2(R2) on validation of analytical procedures Step 2b (2022). European Medicines Agency, 39.

22. Yevtifieieva, O. A., Georgiyants, V. A. (2021). Medicines manufactured in pharmacies: features of validation of analytical methods and tests (Prior to the introduction of the monograph section of the SPU). *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 6, 80–93. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.6.21.08>

23. ICH Q1A (R2) Stability testing of new drug substances and drug products Step 5 (2003). European Medicines Agency, 20.

24. ST-N MOZU 42-3.3:2004 Likarski zasoby. Nastanova z yakosti. Vyprobuvannia stabilnosti (2012). Kyiv: Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-3-2004/>

25. Lidocaine, USP43-NF38, 2620. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 05.06.2023

26. Lidocaine hydrochloride monohydrate, 01/2019:0227, Ph.Eur., 11.4. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.07.2023

27. Lidocaine hydrochloride, USP43-NF38, 2623. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 05.06.2023

28. <115> Dexpanthenol assay, USP43-NF38, 6547. Available at: <https://www.uspnf.com/> Last accessed: 05.06.2023

29. Dexpanthenol, 04/2023:0761, Ph.Eur., 11.4. Available at: <https://pheur.edqm.eu/home> Last accessed: 27.07.2023

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299205

SEMI-SOLID EXTRUSION 3D PRINTING OF FUNCTIONALIZED POLYETHYLENE OXIDE GELS LOADED WITH 1,2,3-TRIAZOLO-1,4-BENZODIAZEPINE NANOFIBERS AND VALINE-MODIFIED MOTHERWORT (*LEONURUS CARDIACA* L.) DRY EXTRACT

p. 40–48

Iryna Botsula, Postgraduate Student, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5226-8699>

Igor Kireyev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5413-9273>

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

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

Jyrki Heinämäki, PhD, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5996-5144>

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

E-mail: ain.raal@ut.ee

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

Maryna Mazur, Technician of Department, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Research Department of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3191-8493>

Valentyn Chebanov, Doctor of Chemical Sciences, Professor, First Deputy General Director, Department of Applied Chemistry, Department Director, Research Department of Chemistry of Functional Materials, State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7564-778X>

*Anxiety disorders are the most prevalent psychiatric disorders and are associated with a high burden of illness. Combining synthetic and native-origin compounds in treating such disorders could provide true benefits in terms of therapeutic efficacy. In the present study, we combined triazolobenzodiazepine and motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) dry extract for such applications.*

The aim. *The aim of this study was to develop aqueous polyethylene oxide (PEO) composite gels loaded with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine nanofibers and a valine-modified motherwort herb dry extract for semi-solid extrusion (SSE) 3D printing. The printability of such gels and the physicochemical properties of the final 3D-printed drug preparations were investigated.*

Materials and methods. *A new drug substance, 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine (MA-253) was synthesized and used to formulate oleogels and electrospun nanofibers for 3D printing. The plant-origin dry extract was prepared from a motherwort tincture and valine. The aqueous PEO gels loaded with a synthetic drug (MA-253) containing nanofibers and a valine-modified motherwort extract were prepared and subsequently used in the SSE 3D printing experiments. The homogeneity, viscosity and 3D printability of composite PEO gels were verified. The phytochemical assay of flavonoids in the 3D-printed drug preparations was conducted with the European pharmacopoeia spectrophotometric method.*

Research results. *Three experimental gel formulations loaded with 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine nanofibers and a valine-modified motherwort dry extract were developed and tested for the SSE 3D printing applications. The present three gels showed good SSE 3D printability without any significant printing flaws. The SSE 3D-printed lattices prepared from the aqueous PEO gels containing 100 mg/ml of motherwort extract showed the most promising 3D printing performance. The 3D-printed drug preparations were entirely dissolved in purified water (22±2 °C) within 20 minutes, thus suggesting their applicability in oral administration.*

Conclusions. *Novel aqueous PEO gel formulations loaded with nanofibrous 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine nanofibers and valine-modified motherwort herb extract are feasible for phar-*

maceutical SSE 3D printing. The present composite PEO gels enable the preparation of printed oral immediate-release drug delivery systems for new triazolobenzodiazepine derivatives and a drug therapy supportive plant extract

Keywords: *benzodiazepine derivative, motherwort extract, nanofibers, oleogel, polyethylene oxide, 3D printing*

References

1. Bandelow, B., Michaelis, S., Wedekind, D. (2017). Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 19 (2), 93–107. <https://doi.org/10.31887/dcms.2017.19.2/bbandelow>
2. Penninx, B. W., Pine, D. S., Holmes, E. A., Reif, A. (2021). Anxiety disorders. *The Lancet*, 397 (10277), 914–927. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00359-7)
3. Anxiety disorders (2023). WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders> Last accessed: 17.01.2024
4. Hovenkamp-Hermelink, J. H. M., Jeronimus, B. F., Myroniuk, S., Riese, H., Schoevers, R. A. (2021). Predictors of persistence of anxiety disorders across the lifespan: a systematic review. *The Lancet Psychiatry*, 8 (5), 428–443. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30433-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30433-8)
5. Santomauro, D. F., Mantilla Herrera, A. M., Shadid, J., Zheng, P., Ashbaugh, C., Pigott, D. M. et al. (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*, 398 (10312), 1700–1712. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02143-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02143-7)
6. Vai, B., Mazza, M. G., Delli Colli, C., Foiselle, M., Allen, B., Benedetti, F. et al. (2021). Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 8 (9), 797–812. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00232-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00232-7)
7. Haustova, O. (2023). Tryvozhno-depresyvni rozlady v umovakh dystresu viiny v Ukraini. *Health-ua.com*. Available at: <https://health-ua.com/article/71710-trivozhnodepresivn-rozladivumovah-distresu-vjni-vukran> Last accessed: 17.01.2024
8. Khan, A., Akram, M., Thiruvengadam, M., Daniyal, M., Zakki, S. A., Munir, N. et al. (2022). Anti-anxiety Properties of Selected Medicinal Plants. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 23 (8), 1041–1060. <https://doi.org/10.2174/1389201022666210122125131>
9. Van Gool, D., Igodt, P., De Cuyper, H. (1992). Mode of action of the triazolobenzodiazepines in the treatment of panic attacks: a hypothesis. *European Neuropsychopharmacology*, 2 (4), 433–441. [https://doi.org/10.1016/0924-977x\(92\)90006-t](https://doi.org/10.1016/0924-977x(92)90006-t)
10. Tibrewal, P., Looi, J. C. L., Allison, S., Bastiampilai, T. (2021). Benzodiazepines for the long-term treatment of anxiety disorders? *The Lancet*, 398 (10295), 119–120. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00934-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00934-x)
11. Brett, J., Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Australian Prescriber*, 38 (5), 152–155. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2015.055>
12. Curado, D. F., de Barros, V. V., Noto, A. R., Opalaye, E. S. (2022). Dependence on hypnotics: a comparative study between chronic users of benzodiazepines and Z-drugs. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 44 (3), 248–256. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1651>

13. Koshovyi, O., Raal, A., Kireyev, I., Tryshchuk, N., Iliina, T., Romanenko, Y. et al. (2021). Phytochemical and Psychotropic Research of Motherwort (*Leonurus cardiaca* L.) Modified Dry Extracts. *Plants*, 10 (2), 230. <https://doi.org/10.3390/plants10020230>
14. Rauwald, H., Savtschenko, A., Merten, A., Rusch, C., Appel, K., Kuchta, K. (2015). GABAA Receptor Binding Assays of Standardized *Leonurus cardiaca* and *Leonurus japonicus* Extracts as Well as Their Isolated Constituents. *Planta Medica*, 81 (12/13), 1103–1110. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546234>
15. Qi, J., Hong, Z. Y., Xin, H., Zhu, Y. Z. (2010). Neuroprotective Effects of Leonurine on Ischemia/Reperfusion-Induced Mitochondrial Dysfunctions in Rat Cerebral Cortex. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33 (12), 1958–1964. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1958>
16. Li, Y., Lin, Y., Liu, X., Wang, L., Yu, M., Li, D., Zhu, Y., Du, M. (2019). Leonurine: From Gynecologic Medicine to Pleiotropic Agent. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 26 (2), 152–160. <https://doi.org/10.1007/s11655-019-3453-0>
17. Koshevoi, O. N. (2011). Amino-acid and monosaccharide compositions of *Salvia officinalis* leaves. *Chemistry of Natural Compounds*, 47 (3), 492–493. <https://doi.org/10.1007/s10600-011-9976-3>
18. Romanenko, Y., Koshovyi, O., Ilyina, T., Borodina, N., Melnyk, N. (2019). Standardization parameters of modified extracts from *leonurus cardiaca* herb. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (17), 17–23. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2019.157996>
19. Fernández, S. P., Wasowski, C., Paladini, A. C., Marder, M. (2005). Synergistic interaction between hesperidin, a natural flavonoid, and diazepam. *European Journal of Pharmacology*, 512 (2-3), 189–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.02.039>
20. Tanaka, R., Makino, K., Tabata, H., Oshitari, T., Natugari, H., Takahashi, H. (2022). Axial chirality and affinity at the GABAA receptor of triazolobenzodiazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 64, 116758. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116758>
21. Wojtyniak, K., Szymański, M., Matławska, I. (2012). *Leonurus cardiaca* L. (Motherwort): A Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Phytotherapy Research*, 27 (8), 1115–1120. <https://doi.org/10.1002/ptr.4850>
22. File, S. E., Pellow, S. (1985). The effects of triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the hole-board. *British Journal of Pharmacology*, 86 (3), 729–735. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1985.tb08952.x>
23. Mazur, M. O., Zhelavskiy, O. S., Zviagin, E. M., Shishkina, S. V., Musatov, V. I., Kolosov, M. A. et al. (2021). Effective microwave-assisted approach to 1,2,3-triazolobenzodiazepinones via tandem Ugi reaction/catalyst-free intramolecular azide–alkyne cycloaddition. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17, 678–687. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.57>
24. Botsula, I., Schavikin, J., Heinämäki, J., Laidmäe, I., Mazur, M., Raal, A. et al. (2024). Application of nanofiber-based drug delivery systems in improving anxiolytic effect of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 195, 106712. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2024.106712>
25. Jayakrishna, M., Vijay, M., Khan, B. (2023). An Overview of Extensive Analysis of 3D Printing Applications in the Manufacturing Sector. *Journal of Engineering*, 2023, 1–23. <https://doi.org/10.1155/2023/7465737>
26. Johannesson, J., Wu, M., Johansson, M., Bergström, C. A. S. (2023). Quality attributes for printable emulsions and 3D-printed tablets: Towards production of personalized dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, 646, 123413. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123413>
27. dos Santos, J., Balbinot, G. de S., Buchner, S., Colares, F. M., Windbergs, M., Deon, M., Beck, R. C. R. (2023). 3D printed matrix solid forms: Can the drug solubility and dose customisation affect their controlled release behaviour? *International Journal of Pharmaceutics: X*, 5, 100153. <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2022.100153>
28. Cameron, K. O., Beretta, E. E., Chen, Y., Chu-Moyer, M., Fernando, D., Gao, H. et al. (2012). Discovery of new piperidine amide triazolobenzodiazepinones as intestinal-selective CCK1 receptor agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (8), 2943–2947. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.02.049>
29. Botsula, I. V., Kireyev, I. V., Koshovyi, O. M., Chebanov, V. A. (2023). The influence of new 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepine derivatives on the muscle tone of rodents. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (3), 217–222. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287999>
30. Koshovyi, O., Heinämäki, J., Laidmäe, I., Topelius, N. S., Grytsyk, A., Raal, A. (2023). Semi-solid extrusion 3D-printing of eucalypt extract-loaded polyethylene oxide gels intended for pharmaceutical applications. *Annals of 3D Printed Medicine*, 12, 100123. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2023.100123>
31. Azad, M. A., Olawuni, D., Kimbell, G., Badruddoza, A. Z. M., Hossain, Md. S., Sultana, T. (2020). Polymers for Extrusion-Based 3D Printing of Pharmaceuticals: A Holistic Materials–Process Perspective. *Pharmaceutics*, 12 (2), 124. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12020124>
32. Anderspuk, H., Viidik, L., Olado, K., Kogermann, K., Juppo, A., Heinämäki, J., Laidmäe, I. (2021). Effects of cross-linking on the physical solid-state and dissolution properties of 3D-printed theophylline tablets. *Annals of 3D Printed Medicine*, 4, 100031. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.100031>
33. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1 (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1028.
34. European Pharmacopoeia (2022) Strasbourg: Council of Europe.
35. Iliina, T., Skowrońska, W., Kashpur, N., Granica, S., Bazylo, A., Kovalyova, A. et al. (2020). Immunomodulatory Activity and Phytochemical Profile of Infusions from Cleavers Herb. *Molecules*, 25 (16), 3721. <https://doi.org/10.3390/molecules25163721>
36. Robakowska, M., Gibson, I., Akkerman, R., Wurm, F. R., Gojzewski, H. (2023). Towards more homogeneous character in 3D printed photopolymers by the addition of nanofillers. *Polymer Testing*, 129, 108243. <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108243>
37. Viidik, L., Seera, D., Antikainen, O., Kogermann, K., Heinämäki, J., Laidmäe, I. (2019). 3D-printability of aqueous poly(ethylene oxide) gels. *European Polymer Journal*, 120, 109206. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.08.033>

38. Mohammed, A. A., Algahtani, M. S., Ahmad, M. Z., Ahmad, J. (2021). Optimization of semisolid extrusion (pressure-assisted microsyringe)-based 3D printing process for advanced drug delivery application. *Annals of 3D Printed Medicine*, 2, 100008. <https://doi.org/10.1016/j.stlm.2021.10000>

39. Wang, N., Shi, H., Yang, S. (2022). 3D printed oral solid dosage form: Modified release and improved solubility. *Journal of Controlled Release*, 351, 407–431. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.023>

40. Macedo, J., Marques, R., Vervaet, C., Pinto, J. F. (2023). Production of Bi-Compartmental Tablets by FDM 3D Printing for the Withdrawal of Diazepam. *Pharmaceutics*, 15 (2), 538. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020538>

41. Wang, M., Li, D., Zang, Z., Sun, X., Tan, H., Si, X. et al. (2021). 3D food printing: Applications of plant-based materials in extrusion-based food printing. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62 (26), 7184–7198. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1911929>

42. Raal, A., Jaama, M., Utt, M., Püssa, T., Žvikas, V., Jakštas, V. et al. (2022). The Phytochemical Profile and Anticancer Activity of *Anthemis tinctoria* and *Angelica sylvestris* Used in Estonian Ethnomedicine. *Plants*, 11 (7), 994. <https://doi.org/10.3390/plants11070994>

43. Shang, X., Pan, H., Wang, X., He, H., Li, M. (2014). *Leonurus japonicus* Houtt.: Ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 152 (1), 14–32. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.052>

44. Fierascu, R. C., Fierascu, I., Ortan, A., Fierascu, I. C., Anuta, V., Velescu, B. S. et al. (2019). *Leonurus cardiaca* L. as a Source of Bioactive Compounds: An Update of the European Medicines Agency Assessment Report (2010). *BioMed Research International*, 2019, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2019/4303215>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299217

APPLICATION OF THE VARIABILITY BUDGET APPROACH TO THE DISSOLUTION TEST

p. 49–59

Dmytro Leontiev, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Senior Researcher, Head of Department, Department of Validation and Reference Standards, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicines”, Astronomichna str., 33 Kharkiv, Ukraine, 61085, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Vitalii Asmolov, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Quality Control Scientist, Noven Pharmaceuticals, Inc., 11960 SW 144th str., Miami, USA, 33186

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

Natalia Volovyk*, PhD, Senior Researcher, Deputy Director for Quality, State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia

Center for the Quality of Medicines”, Astronomichna str., 33, Kharkiv, Ukraine, 61085

E-mail: nvolovyk_rs@ukr.net

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

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

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

The aim. This study aimed to evaluate the completeness of our knowledge about the sources of variation in the Dissolution test with 100 % release by compiling a variability budget.

Materials and methods. The study was performed on 500 mg metformin tablets, using pharmacopoeial quality reagents, State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU) Metformin HCl reference standard, Pharmatest DT70 Dissolution apparatus, Perkin Elmer Lambda 35 spectrophotometer, Mettler Toledo XP 204 analytical balance, and ISO class A volumetric glassware. The SPhU metrological approach was employed.

Results and discussion. The variability budget was compiled based on the comparison of uncertainty estimates obtained from the requirements for maximum permissible variation in normal analytical practice (U^{NAP} , bottom-up estimation) and experimental data (U^{exp}). This involved characterizing Metformin content in tablets using the Uniformity of Dosage Units (UDU) test as an independent method. The 100 % release of Metformin in the Dissolution test (infinity point) was proved by increasing the dissolution time. Having optimized Dissolution and UDU analytical procedures for variability budget compiling, we achieved insignificance of U^{exp} compared to the target uncertainty (U^{tg}) for the Dissolution test in compliance testing. The differences in UDU and Dissolution mean results did not exceed U^{NAP} for the release time of 45 and 60 min, i.e. uncertainty budget was proven. U^{exp} for the Dissolution test indicated the presence of an unknown statistically significant source of random variation, which, however, was less than U^{tg} ; therefore, the procedure is suitable for compliance testing.

Conclusion. Experimental results confirmed the completeness of our knowledge about sources of variation (absence of bias) for the Dissolution test with 100 % release. An essential condition for compiling the budget was the optimization of uncertainty of analytical procedures. For UDU, all significant sources of variation were within the expected range. Yet, there is a need for additional research to identify and manage an unknown source of practically significant random variation for the Dissolution test

Keywords: AQB, target uncertainty, variability source, insignificance, normal analytical practice, dissolution, infinity point, uniformity of dosage form, metformin tablets, variability budget

References

1. Decision rules applied to conformity assessment (2017). Eurolab Technical Report Available at: https://eurolab-d.de/files/eurolab_technical_report_no.1-decision_rules_applied_to_conformity_assessment-2017_final.pdf

2. Borman, P., Campa, C., Delpierre, G., Hook, E., Jackson, P., Kelley, W. et al. (2021). Selection of Analytical Tech-

nology and Development of Analytical Procedures Using the Analytical Target Profile. *Analytical Chemistry*, 94 (2), 559–570. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c03854>

3. Martin, G., Barnett, K. et al. (2013). Lifecycle Management of Analytical Procedures: Method Development, Procedure Performance Qualification, and Procedure Performance Verification. *Pharmacopeial Forum*, 39 (5). Available at: <http://www.usppf.com/pf/pub/index.html>.

4. Weitzel, J., Meija, J., LeBlond, D., Walfish, S. (2018). Measurement uncertainty for the pharmaceutical industry. *Pharmacopeial Forum*, 44 (1). Available at: https://www.researchgate.net/publication/322370632_Measurement_Uncertainty_for_the_Pharmaceutical_Industry

5. Martin, G., Barnett, K., Burgess, C., Curry, P. D., Ermer, J., Gratzl, G. S. et al. (2017). Proposed New USP General Chapter: The Analytical Procedure Lifecycle <1220>. *Pharmacopeial Forum*, 43 (1). Available at: https://www.researchgate.net/publication/312062483_Proposed_new_USP_general_chapter_The_analytical_procedure_lifecycle_1220

6. Burgess, C., Curry, P. LeBlond, D. J., Gratzl, G. S., Kovacs, E., Martin, G. P. et al. (2016). Fitness for use: Decision rules and target measurement uncertainty. *Pharmacopeial Forum*, 42 (2). Available at: https://www.researchgate.net/publication/298822306_Fitness_for_use_Decision_rules_and_target_measurement_uncertainty

7. Kovacs, E., Ermer, J., McGregor, P. L., Nethercote, P., Lobrutto, R., Martin, G. P. et al. (2016). Analytical control strategy. *Pharmacopeial forum*, 42 (5). Available at: https://www.researchgate.net/publication/308478035_Analytical_control_strategy

8. Technical Review of MHRA Analytical Quality by Design Project (2019). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/807416/AQbD_Technical_Document_-_Final_04_June_2019.pdf

9. Barnet, K., McGregor, P. et al. (2017). Analytical target profile: Structure and application throughout the analytical lifecycle. *Pharmacopeial forum*, 42 (5).

10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 2 (2018). 5.3.N.1. Statystychnyi analiz rezultativ khimichnoho eksperymentu. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 77–112.

11. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 4 (2020). 5.3.N.2. Validatsiia analitychnykh metodyk i vyprovuvan. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo “Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv”, 123–236.

12. Leontiev, D., Petrus, V., Gryzodub, O., Volovyk, N. (2018). Assay and uniformity of dosage units: non-uniformity effects and quality assurance. *Farmakom*, 2, 45–55. Available at: http://sphu.org/wp-content/uploads/2018/07/Farmakom_2_2018_correction.pdf

13. Volovyk, N., Leontiev, D., Petrus, V., Gryzodub, O., Pidpruzhnykov, Y. (2020). Development of an advanced strategy on the assay method transfer. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (28), 56–67. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.221721>

14. Leontiev, D., Petrus, V., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2020). Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty concept of

the State Pharmacopoeia of Ukraine. *EUREKA: Health Sciences*, 6, 74–87. <https://doi.org/10.21303/2504-5679.2020.001527>

15. Leontiev, D., Petrus, V., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2020). A study of the influence of the test sample inhomogeneity on variability in assay results of desloratadine in film-coated tablets. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (27), 43–51. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2020.215287>

16. European Pharmacopoeia 11th edition. Vol. 1 (2023). Dissolution test for solid dosage forms 2.9.3. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 1, 348–335.

17. European Pharmacopoeia 11th edition. Vol. 1 (2023). Recommendations on dissolution testing 5.17.1. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 837–839.

18. United States Pharmacopoeia (2023). The Dissolution Procedure: Development and Validation <1092>. Currently Official on 19.09.2023. Available at: https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/USP32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_c1092.html

19. Sano, A. Y., Lourenço, F. R. (2023). Measurement uncertainty arising from sampling and analytical steps of dissolution test of prednisone tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 234. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2023.115501>

20. Paakkunainen, M., Matero, S., Ketolainen, J., Lahtela-Kakkonen, M., Poso, A., Reinikainen, S.-P. (2009). Uncertainty in dissolution test of drug release. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 97 (1), 82–90. <https://doi.org/10.1016/j.chemolab.2008.12.004>

21. Gryzodub, O., Leontiev, D., Levin, M., Asmolova, N., Vyrova, H. (2004). Realization of «Content uniformity» and «Dissolution» tests by chromatographic methods under production quality control. General experimental scheme. *Journal of organic and pharmaceutical chemistry*, 2 (1 (5)), 24–34.

22. DeStefano, A. J., Hauck, W. W., Stippler, E. S., Brown, W. E., Li, C., Huang, G. G. et al. (2010). Establishing New Acceptance Limits for Dissolution Performance Verification of USPC Apparatus 1 and 2 Using USPC Prednisone Tablets Reference Standard. *Pharmaceutical Research*, 28 (3), 505–516. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0295-3>

23. Bai, G., Armenante, P. M. (2009). Hydrodynamic, mass transfer, and dissolution effects induced by tablet location during dissolution testing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98 (4), 1511–1531. <https://doi.org/10.1002/jps.21512>

24. Gryzodub, O., Arkhipova, N., Kozhushko, G., Zvolinskaya, N., Leontiev, D. (2003). Atestatsiia promyslovykh tabletok yak testovykh zrazkiv dlia profesiinoho testuvannia laboratorii z kontroliu yakosti likarskykh zasobiv: urakhuvannia faktoriv neodnorodnosti. *Farmakom*, 3, 5–19. Available at: <http://sphu.org/en/journal-pharmacom>

25. Technical Guide for the Elaboration of Monographs (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Council of Europe. Strasbourg.

26. European Pharmacopoeia 11th edition. Vol. 1 (2023). Absorption Spectrophotometry, ultraviolet and visible 2.2.25. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 48–52.

27. General European OMCL Network (GEON). Quality management document PA/PH/OMCL (19)100 R1 (2020). Qualification of UV-visible spectrophotometers. Available at: <https://www.edqm.eu/documents/52006/128968/omcl-annex-3-qualification-of-uv-visible-spectrophotometers.pdf/34fa3c33-7383-dedd-c1b6-c775130a1602?t=1628491783930>

28. The use of mechanical calibration of dissolution apparatus 1 and 2 – current good manufacturing practice (2010). FDA Guidance for industry. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/use-mechanical-calibration-dissolution-apparatus-1-and-2-current-good-manufacturing-practice-cgmp>

29. ASTM Standard practice for qualification of basket and paddle dissolution apparatus E20503-07. Edition 1 (2015). Available at: <https://webstore.ansi.org/standards/astm/astme250307>

30. Leontiev, D., Volovyk, N., Gryzodub, O. (2021). Metrological aspects of the certification of reference standards of the State Pharmacopoeia of Ukraine. Trends & Challenges in Ensuring Quality in Analytical Measurements. Prague, 54–55. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/workshops/2021_05_QA/pdf/abstracts/Book_of_Abstracts_final.pdf

31. European Pharmacopoeia 11th edition. Vol. 1 (2023). Uniformity of dosage units 2.9.40. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 421–423.

32. Ellison, S., Williams, A. (Eds.) (2012). Eurachem/CITAC Guide: Quantifying uncertainty in analytical measurement. Available at: https://www.eurachem.org/images/stories/Guides/pdf/QUAM2012_P1.pdf

33. European Pharmacopoeia 11th edition. Vol. 2 (2023). Monograph Metformin hydrochloride. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines, 3359–3360.

34. Chapter Application of Analytical Quality by Design to Pharmacopoeial Methods (2022). The British Pharmacopoeia Supplementary. Public consultation. Available at: https://www.pharmacopoeia.com/file/AQbD_in_the_BP-Supplementary_Chapter.pdf

35. Leontiev, D., Gryzodub, O., Arkhipova, N., Zvolynska, N., Dotsenko, T., Denysenko, N. (2003). Vidtvoriuvaniist farmakopeinykh metodyk VERKh pry kilkismomu vyznachenni likarskykh zasobiv u riznykh laboratoriiakh: rol nevyznachenosti probopidhotovky. Farmakom, 4, 4–12. Available at: <http://sphu.org/en/journal-pharmacom>

36. Gryzodub, O., Zvolinskaya, N., Arkhipova, N., Leontiev, D., Denysenko, N., Dotsenko, T. (2004). Vosproizvodimost farmakopeynykh spektrofotometricheskikh metodik kolichestvennogo opredeleniya lekarstvennykh sredstv v raznykh laboratoriyah. Farmakom, 2, 20–34.

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299229

DICHLOROACETIC ACID DERIVATIVES AS POTENTIAL ANTI-TUMOR AND ANTI-INFLAMMATORY AGENTS

p. 60–78

Liubomyr Havryshchuk, Assistant, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2261-5474>

Volodymyr Horishny, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Ha-

lytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5497-6485>

Nadiia Rushchak, Assistant, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1050-2613>

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

E-mail: dr_r_lesyk@org.lviv.net, roman.lesyk@gmail.com

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

The aim. This review aims to provide a comprehensive understanding of dichloroacetic acid derivatives. We aim to cover all aspects of these compounds, including their chemical properties, various synthesis methods, and their wide range of applications in medicinal chemistry. By exploring their diverse roles in drug development, we aim to highlight their importance and potential in shaping future pharmaceutical innovation.

Materials and methods. Bibliosemantic and analytical methods are used in the research.

Results. Our studies confirm the potential effectiveness of dichloroacetic acid and its derivatives in the treatment of cancer and other diseases. These compounds can induce the apoptosis process, which is the programmed cell death, and inhibit the cancer cells' growth. This is particularly effective when dichloroacetic acid and its derivatives are used in combination with other therapeutic methods, as indicated in the patents cited in our study. Dichloroacetic acid and its derivatives have also shown the ability to lower blood glucose and cholesterol levels. This indicates the possibility of their use for diabetes, hyperlipidemia, and lactic acidosis treatment. Diabetes, hyperlipidemia, and lactic acidosis are serious conditions that can lead to significant health problems. Therefore, the possibility of using dichloroacetic acid and its derivatives for the treatment of these conditions opens new perspectives in medical science.

Conclusions. Our findings point to the prospects of further research in the field of new therapy methods development and the use of dichloroacetic acid derivatives as potential drugs to improve the effectiveness of cancer and other diseases treatment. We believe that these compounds have great potential for further study and may play an important role in future medical innovation

Keywords: dichloroacetate, dichloroacetic acid, dichloroacetamide, hybrid molecules, antitumor activity, anti-inflammatory activity, cholesterol, tumors, apoptosis, chemotherapy

References

1. Singh, Y., Singh, R. (2008). Theoretical studies of different tautomers of anti-cancer drug: dichloroacetate. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 21 (4), 390–395.

2. Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat. Kurzfassung toxikologische bewertungen. Nr. 188 b Dichloressigsäure, Natriumdichloracetat 03/06, BG-Chemie.
3. Tao, L., Kerou, W., Jie, C., Bingliang, Z., Li, Z., Dan, C. et al. (2018). Pat. No. CN108658756A. Method for preparing dichloroacetic acid by selective dechlorination of trichloroacetic acid. Xian Catalyst New Mat CO LTD (China); published: 16.10.2018.
4. Wheeler, A. S., Smith, S. C. (1923). Direct conversion of derivatives of dichloro-acetic acid into derivatives of trichloro-acetic acid. *Journal of the American Chemical Society*, 45 (8), 1994–1998. <https://doi.org/10.1021/ja01661a021>
5. Katon, J. E., Stout, T. H., Hess, G. G. (1986). The Infrared Spectra of Dichloroacetic Acid Derivatives: Characteristic Absorption Frequencies of the -CHCl₂ Group. *Applied Spectroscopy*, 40 (1), 1–3. <https://doi.org/10.1366/0003702864815501>
6. Antonius, C., Joannes, M. (1985). Pat. No. CA1189867A. Preparation of derivatives of dichloroacetic acid esters. Stamicarbon (NL); published 02.07.1985.
7. Darensbourg, D. J., Ortiz, C. G., Kamplain, J. W. (2004). A New Water-Soluble Phosphine Derived from 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane (PTA), 3,7-Diacetyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo[3.3.1]nonane. Structural, Bonding, and Solubility Properties. *Organometallics*, 23 (8), 1747–1754. <https://doi.org/10.1021/om0343059>
8. Krogstad, D. A., Ellis, G. S., Gunderson, A. K., Hamrlich, A. J., Rudolf, J. W., Halfen, J. A. (2007). Two new water-soluble derivatives of 1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane (PTA): Synthesis, characterization, X-ray analysis and solubility studies of 3,7-diformyl-1,3,7-triaza-5-phosphabicyclo[3.3.1]nonane and 1-pyridylmethyl-3,5-diaza-1-azonia-7-phosphatri-cyclo[3.3.1.1]decane bromide. *Polyhedron*, 26 (15), 4093–4100. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2007.05.003>
9. Darensbourg, D. J., Robertson, J. B., Larkins, D. L., Reibenspies, J. H. (1999). Water-Soluble Organometallic Compounds. 7.1 Further Studies of 1,3,5-Triaza-7-Phosphaadamantane Derivatives of Group 10 Metals, Including Metal Carbonyls and Hydrides. *Inorganic Chemistry*, 38 (10), 2473–2481. <https://doi.org/10.1021/ic981243j>
10. Guerrero, E., Miranda, S., Lüttenberg, S., Fröhlich, N., Koenen, J.-M., Mohr, F. et al. (2013). trans-Thionate Derivatives of Pt(II) and Pd(II) with Water-Soluble Phosphane PTA and DAPTA Ligands: Antiproliferative Activity against Human Ovarian Cancer Cell Lines. *Inorganic Chemistry*, 52 (11), 6635–6647. <https://doi.org/10.1021/ic4006746>
11. Carreira, M., Calvo-Sanjuán, R., Sanaú, M., Marzo, I., Contel, M. (2012). Organometallic Palladium Complexes with a Water-Soluble Iminophosphorane Ligand As Potential Anti-cancer Agents. *Organometallics*, 31 (16), 5772–5781. <https://doi.org/10.1021/om3006239>
12. Marvelli, L., Ferretti, V., Bertolasi, V., Lampronti, I., Gambari, R., Trapella, C. et al. (2019). A new amido-phosphine of dichloroacetic acid as an active ligand for metals of pharmaceutical interest. Synthesis, characterization and tests of antiproliferative and pro-apoptotic activity. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 199, 110787. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110787>
13. Arjunan, V., Mohan, S., Subramanian, S., Thimme Gowda, B. (2004). Synthesis, Fourier transform infrared and Raman spectra, assignments and analysis of N-(phenyl)- and N-(chloro substituted phenyl)-2,2-dichloroacetamides. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 60 (5), 1141–1159. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2003.07.003>
14. Arjunan, V., Senthilkumari, S., Ravindran, P., Mohan, S. (2014). Synthesis, FTIR and FT-Raman spectral analysis and structure–activity relations of N-(4-bromophenyl)-2,2-dichloroacetamide by DFT studies. *Journal of Molecular Structure*, 1064, 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.01.091>
15. Arjunan, V., Ravindran, P., Subhalakshmi, K., Mohan, S. (2009). Synthesis, structural, vibrational and quantum chemical investigations of N-(2-methylphenyl)-2,2-dichloroacetamide and N-(4-methylphenyl)-2,2-dichloroacetamide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 74 (3), 607–616. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2009.07.008>
16. Arjunan, V., Rani, T., Mythili, C. V., Mohan, S. (2011). Synthesis, FT-IR, FT-Raman and quantum chemical investigations of N-(3-methylphenyl)-2,2-dichloroacetamide. *European Journal of Chemistry*, 2 (1), 70–76. <https://doi.org/10.5155/eurjchem.2.1.70-76.286>
17. Li, T., Yang, Y., Cheng, C., Tiwari, A. K., Sodani, K., Zhao, Y. et al. (2012). Design, synthesis and biological evaluation of N-arylphenyl-2,2-dichloroacetamide analogues as anti-cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (23), 7268–7271. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.07.057>
18. Li, T. W., Yang, Y. C., Cheng, C. M., Wang, D. C., Lu, A. J., Zhao, Y. F. (2012). Multi-substituted N-phenyl-2, 2-dichloroacetamide analogues as anti-cancer drugs: design, synthesis, and biological evaluation. *Yao xue xue bao = Acta pharmaceutica Sinica*, 47 (3), 354–363.
19. Yang, Y., Shang, P., Cheng, C., Wang, D., Yang, P., Zhang, F. et al. (2010). Novel N-phenyl dichloroacetamide derivatives as anticancer reagents: Design, synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (9), 4300–4306. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.06.032>
20. Porrès, L., Mongin, O., Katan, C., Charlot, M., Pons, T., Mertz, J., Blanchard-Desce, M. (2003). Enhanced Two-Photon Absorption with Novel Octupolar Propeller-Shaped Fluorophores Derived from Triphenylamine. *Organic Letters*, 6 (1), 47–50. <https://doi.org/10.1021/ol036041s>
21. Fereidoonzhad, M., Faghil, Z., Mojaddami, A., Tabaei, S. M. H., Rezaei, Z. (2016). Novel approach synthesis, molecular docking, and cytotoxic activity evaluation of N-phenyl-2,2-dichloroacetamide derivatives as anticancer agents. *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 27 (1), 39–49.
22. Havryshchuk, L. M., Horishny, V. Y., Lesyk, R. B. (2022). Synthesis of dichloroacetamides and study of their anti-tumor activity. *Farmatsevtichnyi Zhurnal*, 4, 42–49. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.4.22.05>
23. Zhang, S.-L., Zhang, W., Xiao, Q., Yang, Z., Hu, X., Wei, Z., Tam, K. Y. (2016). Development of dichloroacetamide pyrimidines as pyruvate dehydrogenase kinase inhibitors to reduce cancer cell growth: synthesis and biological evaluation. *RSC Advances*, 6 (82), 78762–78767. <https://doi.org/10.1039/c6ra14060b>
24. Norman, M. H., Chen, N., Chen, Z., Fotsch, C., Hale, C., Han, N. et al. (2000). Structure-Activity Relationships of a Series of Pyrrolo[3,2-d]pyrimidine Derivatives and Related Compounds as Neuropeptide Y5 Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (22), 4288–4312. <https://doi.org/10.1021/jm000269t>

25. Baidur, N., Chadha, N., Player, M. R. (2003). Solution-Phase Synthesis of a Library of 3,5,7-Trisubstituted 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-d]pyrimidines. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 5 (5), 653–659. <https://doi.org/10.1021/cc020110x>
26. Uden, P. C., Miller, J. W. (1983). Chlorinated acids and chloral in drinking water. *Journal AWWA*, 75 (10), 524–527. <https://doi.org/10.1002/j.1551-8833.1983.tb05213.x>
27. Mughal, F. H. (1992). Chlorination of drinking water and cancer: a review. *Journal of environmental pathology, toxicology, and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*, 11 (5-6), 287–292.
28. Y Yan, Z., Henderson, G. N., James, M. O., Stacpoole, P. W. (1997). Determination of dichloroacetate and its metabolites in human plasma by gas chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 703 (1-2), 75–84. [https://doi.org/10.1016/s0378-4347\(97\)00404-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4347(97)00404-0)
29. Stacpoole, P. W., Henderson, G. N., Yan, Z., James, M. O. (1998). Clinical pharmacology and toxicology of dichloroacetate. *Environmental Health Perspectives*, 106 (4), 989–994. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106s4989>
30. Dichloressigsäure und ihre Salze [MAK Value Documentation in German language, 2010] (2012). The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, 1-136. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7943verd0049>
31. Hartwig, A. (2021). Dichloroacetic acid and its salts: MAK Value Documentation, supplement – Translation of the German version from 2019. MAK Commission. Wiley-VCH Verlag.
32. Cornett, R., James, M. O., Henderson, G. N., Cheung, J., Shroads, A. L., Stacpoole, P. W. (1999). Inhibition of glutathione S-transferase zeta and tyrosine metabolism by dichloroacetate: a potential unifying mechanism for its altered biotransformation and toxicity. *Biochemical and biophysical research communications*, 262 (3), 752–756. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1999.1287>
33. Shroads, A. L., Guo, X., Dixit, V., Liu, H.-P., James, M. O., Stacpoole, P. W. (2007). Age-Dependent Kinetics and Metabolism of Dichloroacetate: Possible Relevance to Toxicity. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 324 (3), 1163–1171. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.134593>
34. Jordi, A. D., Alhelí, R. C., Alba, M. F., Luís, I. (2015). Pat. No. WO2015135926A1. Dichloroacetate compounds for use in treating a disease caused by a glycolytic parasite. *Univ Barcelona Autònoma [ES]*; published: 17.09.2015.
35. Madhok, B. M., Yeluri, S., Perry, S. L., Hughes, T. A., Jayne, D. G. (2010). Dichloroacetate induces apoptosis and cell-cycle arrest in colorectal cancer cells. *British Journal of Cancer*, 102(12), 1746–1752. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605701>
36. Stockwin, L. H., Yu, S. X., Borgel, S., Hancock, C., Wolfe, T. L., Phillips, L. R. et al. (2010). Sodium dichloroacetate selectively targets cells with defects in the mitochondrial ETC. *International Journal of Cancer*, 127 (11), 2510–2519. <https://doi.org/10.1002/ijc.25499>
37. Soo, K. K., Jun, P. Y., Hyun-Nam, S., Youn, K. D., Woo, K. J., Kyoung-Suk, C. et al. (2012). Pat. No. WO2012008711A2. Erlotinib dichloroacetate and anti-cancer agent comprising the same. *Celltrion Chemical Research Institute [Korea]*; published: 19.01.2012.
38. Abdelmalak, M., Lew, A., Ramezani, R., Shroads, A. L., Coats, B. S., Langace, T. et al. (2013). Long-term safety of dichloroacetate in congenital lactic acidosis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 109 (2), 139–143. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.03.019>
39. Stacpoole, P. W., Moore, G. W., Kornhauser, D. M. (1978). Metabolic Effects of Dichloroacetate in Patients with Diabetes Mellitus and Hyperlipoproteinemia. *New England Journal of Medicine*, 298 (10), 526–530. <https://doi.org/10.1056/nejm197803092981002>
40. Feldhoff, R. C., Taylor, J. M., Jefferson, L. S. (1977). Synthesis and secretion of rat albumin in vivo, in perfused liver, and in isolated hepatocytes. Effects of hypophysectomy and growth hormone treatment. *Journal of Biological Chemistry*, 252 (11), 3611–3616. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(17\)40296-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)40296-1)
41. Misbin, R. I. (1979). Effects of Dichloroacetate on Lipid Metabolism in Isolated Rat Liver Cells. *Diabetes*, 28 (4), 265–271. <https://doi.org/10.2337/diab.28.4.265>
42. Bonnet, S., Archer, S. L., Allalunis-Turner, J., Haromy, A., Beaulieu, C., Thompson, R. et al. (2007). A Mitochondria-K⁺ Channel Axis Is Suppressed in Cancer and Its Normalization Promotes Apoptosis and Inhibits Cancer Growth. *Cancer Cell*, 11 (1), 37–51. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.10.020>
43. Bowker-Kinley, M. M., Davis, I. W., Wu, P., Harris, A. R., Popov, M. K. (1998). Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochemical Journal*, 329 (1), 191–196. <https://doi.org/10.1042/bj3290191>
44. Knoechel, T. R., Tucker, A. D., Robinson, C. M., Phillips, C., Taylor, W., Bungay, P. J. et al. (2005). Regulatory Roles of the N-Terminal Domain Based on Crystal Structures of Human Pyruvate Dehydrogenase Kinase 2 Containing Physiological and Synthetic Ligands. *Biochemistry*, 45 (2), 402–415. <https://doi.org/10.1021/bi051402s>
45. Michelakis, E. D., Webster, L., Mackey, J. R. (2008). Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. *British Journal of Cancer*, 99 (7), 989–994. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604554>
46. Stacpoole, P. W., Harwood, H. J., Jr, Cameron, D. F., Curry, S. H., Samuelson, D. A., Cornwell, P. E., Sauberlich, H. E. (1990). Chronic toxicity of dichloroacetate: possible relation to thiamine deficiency in rats. *Fundamental and Applied Toxicology: official journal of the Society of Toxicology*, 14 (2), 327–337. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(90\)90212-3](https://doi.org/10.1016/0272-0590(90)90212-3)
47. Spruijt, L., Naviaux, R. K., McGowan, K. A., Nyhan, W. L., Shean, G., Haas, R. H., Barshop, B. A. (2001). Nerve conduction changes in patients with mitochondrial diseases treated with dichloroacetate. *Muscle & Nerve*, 24 (7), 916–924. <https://doi.org/10.1002/mus.1089>
48. Flavin, D. F. (2010). Non-Hodgkin's Lymphoma Reversal with Dichloroacetate. *Journal of Oncology*, 2010, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2010/414726>
49. Khan, A. (2013). Case Report of Long Term Complete Remission of Metastatic Renal Squamous Cell Carcinoma after Palliative Radiotherapy and Adjuvant Dichloroacetate. *Advances in Cancer: Research & Treatment*, 1–7. <https://doi.org/10.5171/2012.441895>
50. Corraliza, I. M., Campo, M. L., Soler, G., Modolell, M. (1994). Determination of arginase activity in macrophages: a micromethod. *Journal of Immunological Methods*, 174 (1-2), 231–235. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(94\)90027-2](https://doi.org/10.1016/0022-1759(94)90027-2)

51. Azuma, M., Ebihara, T., Oshiumi, H., Matsumoto, M., Seya, T. (2012). Cross-priming for antitumor CTL induced by soluble Ag + polyI:C depends on the TICAM-1 pathway in mouse CD11c+/CD8 α +dendritic cells. *OncoImmunology*, 1 (5), 581–592. <https://doi.org/10.4161/onci.19893>
52. Akazawa, T., Ebihara, T., Okuno, M., Okuda, Y., Shingai, M., Tsujimura, K. et al. (2007). Antitumor NK activation induced by the Toll-like receptor 3-TICAM-1 (TRIF) pathway in myeloid dendritic cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104 (1), 252–257. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605978104>
53. Ohashi, T., Akazawa, T., Aoki, M., Kuze, B., Mizuta, K., Ito, Y., Inoue, N. (2013). Dichloroacetate improves immune dysfunction caused by tumor-secreted lactic acid and increases antitumor immunoreactivity. *International Journal of Cancer*, 133 (5), 1107–1118. <https://doi.org/10.1002/ijc.28114>
54. Cheong, H., Lu, C., Lindsten, T., Thompson, C. B. (2012). Therapeutic targets in cancer cell metabolism and autophagy. *Nature Biotechnology*, 30 (7), 671–678. <https://doi.org/10.1038/nbt.2285>
55. Abemayor, E., Kovachich, G. B., Haugaard, N. (1984). Effects of Dichloroacetate on Brain Pyruvate Dehydrogenase. *Journal of Neurochemistry*, 42 (1), 38–42. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb09694.x>
56. Wong, J. Y. Y., Huggins, G. S., Debidda, M., Munshi, N. C., De Vivo, I. (2008). Dichloroacetate induces apoptosis in endometrial cancer cells. *Gynecologic Oncology*, 109 (3), 394–402. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.01.038>
57. Duan, Y., Zhao, X., Ren, W., Wang, X., Yu, K. F., Li, D. et al. (2013). Antitumor activity of dichloroacetate on C6 glioma cell: in vitro and in vivo evaluation. *OncoTargets and Therapy*, 6, 189–198. <https://doi.org/10.2147/ott.s40992>
58. Kolesnik, D. L., Pyaskovskaya, O. N., Yurchenko, O. V., Solyanik, G. I. (2023). Metformin enhances antitumor action of sodium dichloroacetate against glioma C6. *Experimental Oncology*, 41 (2), 123–129. <https://doi.org/10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-41-no-2.1306>
59. Kolesnik, D. L., Pyaskovskaya, O. N., Boichuk, I. V., Solyanik, G. I. (2014). Hypoxia enhances antitumor activity of dichloroacetate. *Experimental oncology*, 36 (4), 231–235.
60. Seliger, C., Renner, K. (2017). P08.52 Metformin as adjuvant therapy for glioma. *Neuro-Oncology*, 19 (3), iii65. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox036.241>
61. Quaile, M. P., Melich, D. H., Jordan, H. L., Nold, J. B., Chism, J. P., Polli, J. W. et al. (2010). Toxicity and toxicokinetics of metformin in rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243 (3), 340–347. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2009.11.026>
62. Prokhorova, I. V., Pyaskovskaya, O. N., Kolesnik, D. L., Solyanik, G. I. (2018). Influence of metformin, sodium dichloroacetate and their combination on the hematological and biochemical blood parameters of rats with gliomas C6. *Experimental oncology*, 40 (3), 205–210. [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40\(3\):205-210](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2018.40(3):205-210)
63. Pustynnikov, S., Costabile, F., Beghi, S., Facciabene, A. (2018). Targeting mitochondria in cancer: current concepts and immunotherapy approaches. *Translational Research*, 202, 35–51. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.07.013>
64. Grazioli, S., Pugin, J. (2018). Mitochondrial Damage-Associated Molecular Patterns: From Inflammatory Signaling to Human Diseases. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00832>
65. Torres-Cavazos, Z., Franco-Molina, M. A., Santana-Krimskaya, S. E., Rodríguez-Padilla, C., Kawas-Garza, J. R., Hernández-Vidal, G. et al. (2020). In Vivo Evaluation of the Antitumor and Immunogenic Properties of Silver and Sodium Dichloroacetate Combination against Melanoma. *Journal of Nanomaterials*, 2020, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2020/3741019>
66. Bonner, M. Y., Karlsson, I., Rodolfo, M., Arnold, R. S., Vergani, E., Arbiser, J. L. (2016). Honokiol bis-dichloroacetate (Honokiol DCA) demonstrates activity in vemurafenib-resistant melanoma in vivo. *Oncotarget*, 7 (11), 12857–12868. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7289>
67. Vergani, E., Vallacchi, V., Frigerio, S., Deho, P., Mondellini, P., Perego, P. et al. (2011). Identification of MET and SRC Activation in Melanoma Cell Lines Showing Primary Resistance to PLX4032. *Neoplasia*, 13 (12), 1132–IN17. <https://doi.org/10.1593/neo.111102>
68. Stacpoole, P. W. (1989). The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism*, 38 (11), 1124–1144. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90051-6](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90051-6)
69. Stacpoole, P. W., Gilbert, L. R., Neiberger, R. E., Carney, P. R., Valenstein, E., Theriaque, D. W., Shuster, J. J. (2008). Evaluation of Long-term Treatment of Children With Congenital Lactic Acidosis With Dichloroacetate. *Pediatrics*, 121 (5), e1223–e1228. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2062>
70. Ishiguro, T., Ishiguro, M., Ishiguro, R., Iwai, S. (2012). Cotreatment with dichloroacetate and omeprazole exhibits a synergistic antiproliferative effect on malignant tumors. *Oncology Letters*, 3 (3), 726–728. <https://doi.org/10.3892/ol.2012.552>
71. Michelakis, E. D., Sutendra, G., Dromparis, P., Webster, L., Haromy, A., Niven, E. et al. (2010). Metabolic Modulation of Glioblastoma with Dichloroacetate. *Science Translational Medicine*, 2 (31), 31–34. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000677>
72. Tong, J., Xie, G., He, J., Li, J., Pan, F., Liang, H. (2011). Synergistic Antitumor Effect of Dichloroacetate in Combination with 5-Fluorouracil in Colorectal Cancer. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2011/740564>
73. Longley, D. B., Harkin, D. P., Johnston, P. G. (2003). 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*, 3 (5), 330–338. <https://doi.org/10.1038/hrc1074>
74. Lu, X., Zhou, D., Hou, B., Liu, Q.-X., Chen, Q., Deng, X.-F., Yu, Z.-B., Dai, J.-G., Zheng, H. (2018). Dichloroacetate enhances the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents via inhibiting autophagy in non-small-cell lung cancer. *Cancer Management and Research*, 10, 1231–1241. <https://doi.org/10.2147/cmar.s156530>
75. Lin, G., Hill, D. K., Andrejeva, G., Boulton, J. K. R., Troy, H., Fong, A.-C. L. F. W. T. et al. (2014). Dichloroacetate induces autophagy in colorectal cancer cells and tumours. *British Journal of Cancer*, 111 (2), 375–385. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.281>
76. Gong, F., Peng, X., Sang, Y., Qiu, M., Luo, C., He, Z. et al. (2013). Dichloroacetate induces protective autophagy in LoVo cells: involvement of cathepsin D/thiore-

doxin-like protein 1 and Akt-mTOR-mediated signaling. *Cell Death & Disease*, 4 (11), e913–e913. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.438>

77. Usman, M., Arjmand, F., Khan, R. A., Alsalmeh, A., Ahmad, M., Tabassum, S. (2017). Biological evaluation of dinuclear copper complex/dichloroacetic acid cocrystal against human breast cancer: design, synthesis, characterization, DFT studies and cytotoxicity assays. *RSC Adv.*, 7 (76), 47920–47932. <https://doi.org/10.1039/c7ra08262b>

78. Suh, Y., Amelio, I., Guerrero Urbano, T., Tavassoli, M. (2014). Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death & Disease*, 5 (1), e1018–e1018. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.548>

79. Chu, Q. S.-C., Sangha, R., Spratlin, J., J. Vos, L., Mackey, J. R., McEwan, A. J. B. et al. (2015). A phase I open-labeled, single-arm, dose-escalation, study of dichloroacetate (DCA) in patients with advanced solid tumors. *Investigational New Drugs*, 33 (3), 603–610. <https://doi.org/10.1007/s10637-015-0221-y>

80. Golding, J. P., Wardhaugh, T., Patrick, L., Turner, M., Phillips, J. B., Bruce, J. I., Kimani, S. G. (2013). Targeting tumour energy metabolism potentiates the cytotoxicity of 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *British Journal of Cancer*, 109 (4), 976–982. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.391>

81. Alkarakooly, Z., Al-Anbaky, Q. A., Kannan, K., Ali, N. (2018). Metabolic reprogramming by Dichloroacetic acid potentiates photodynamic therapy of human breast adenocarcinoma MCF-7 cells. *PLOS ONE*, 13 (10), e0206182. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206182>

82. Jackson, S. (2008). Pat. No. US2008221211A1. Method of treatment of neurological injury or cancer by administration of dichloroacetate. Published: 11.09.2008.

83. Addala, E., Rafiei, H., Das, S., Bandy, B., Das, U., Karki, S. S., Dimmock, J. R. (2017). 3,5-Bis(3-dimethylaminomethyl-4-hydroxybenzylidene)-4-piperidone and related compounds induce glutathione oxidation and mitochondria-mediated cell death in HCT-116 colon cancer cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 27 (16), 3669–3673. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.018>

84. Warburg, O. (1956). On the Origin of Cancer Cells. *Science*, 123 (3191), 309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>

85. Fedorchuk, A. G., Pyaskovskaya, O. N., Gorbik, G. V., Prokhorova, I. V., Kolesnik, D. L., Solyanik, G. I. (2016). Effectiveness of sodium dichloroacetate against glioma C6 depends on administration schedule and dosage. *Experimental oncology*, 38 (2), 80–83. [https://doi.org/10.31768/2312-8852.2016.38\(2\):80-83](https://doi.org/10.31768/2312-8852.2016.38(2):80-83)

86. Tataranni, T., Piccoli, C. (2019). Dichloroacetate (DCA) and Cancer: An Overview towards Clinical Applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2019/8201079>

87. Hossain, M., Das, S., Das, U., Doroudi, A., Zhu, J., Dimmock, J. R. (2020). Novel hybrid molecules of 3,5-bis(benzylidene)-4-piperidones and dichloroacetic acid which demonstrate potent tumour-selective cytotoxicity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30 (3), 126878. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126878>

88. James, M. O., Yan, Z., Cornett, R., Jayanti, V. M., Henderson, G. N., Davydova, N. et al. (1998). Pharmacokinetics

and metabolism of [¹⁴C]dichloroacetate in male Sprague-Dawley rats. Identification of glycine conjugates, including hippurate, as urinary metabolites of dichloroacetate. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 26 (11), 1134–1143.

89. James, M. O., Jahn, S. C., Zhong, G., Smeltz, M. G., Hu, Z., Stacpoole, P. W. (2017). Therapeutic applications of dichloroacetate and the role of glutathione transferase zeta-1. *Pharmacology & Therapeutics*, 170, 166–180. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.018>

90. Dhar, S., Lippard, S. J. (2009). Mitaplatin, a potent fusion of cisplatin and the orphan drug dichloroacetate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (52), 22199–22204. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912276106>

91. Stacpoole, P. W., Harwood, H. J., Varnado, C. E. (1983). Regulation of rat liver hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase by a new class of noncompetitive inhibitors. Effects of dichloroacetate and related carboxylic acids on enzyme activity. *Journal of Clinical Investigation*, 72 (5), 1575–1585. <https://doi.org/10.1172/jci111116>

92. Stacpoole, P. W., Gonzalez, M. G., Vlasak, J., Oshiro, Y., Bodor, N. (1987). Dichloroacetate derivatives. metabolic effects and pharmacodynamics in normal rats. *Life Sciences*, 41 (18), 2167–2176. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(87\)90535-2](https://doi.org/10.1016/0024-3205(87)90535-2)

93. Kasenov, K. Zh. (2012). Transdermalnye terapevticheskie sistemy – chreskozhaia dostavka lekarstvennykh veshchestv (obzor). *Klinicheskaja medicina Kazakhstana*, 1 (24), 110–115.

94. Dhar, S., Pathak, R. (2018). Pat. No. US10004809B2. Precise delivery of therapeutic agents to cell mitochondria for anti-cancer therapy. University of Georgia Research Foundation Inc UGARF (USA); published: 26.06.2018.

95. Soo, K. K., Jun, P. Y., Hyun-Nam, S., Woo, K. J. (2012). Pat. No. US2012295917A1. Imatinib dichloroacetate and anti-cancer agent comprising the same. Celltrion Chemical Res INST [KR]; published: 22.11.2012.

96. Li, B. (2011). Pat. No. CN101984967A. Mangaporphyrin-dichloroacetic acid combined medicament for treating tumors. Shandong Hongli Lab Animal Experiment Co LTD (CN); published: 16.03.2011.

97. Evangelos, M., Stephen, A. (2006). Pat. No. WO2006108276A1. A method of treating cancer using dichloroacetate. Published: 19.10.2006.

98. Jianping, D., Quan, L. (2017). Pat. No. CN106986791A. Medicinal compound for treating tumors and preparation method and application thereof. Published: 28.07.2017.

99. Soo-Youl, K., Jong-Heon, K., Young-Ki, B., Ho, L., Hyon-Chol, J., Beom-Kyu, C. et al. (2016). Pat. No. CN106232109A. Pharmaceutical composition for cancer treatment containing gossypol and phenformin as active ingredients. Published 14.12.2016.

100. Boyd, M. R., Paull, K. D. (1995). Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, 34 (2), 91–109. <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>

101. Alley, M. C., Scudiero, D. A., Monks, A., Hursey, M. L., Czerwinski, M. J., Fine, D. L. et al. (1988). Feasibility of drug screening with panels of human tumor cell lines using a microculture tetrazolium assay. *Cancer Research*, 48 (3), 589–601.

102. Shoemaker, R. H. (2006). The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nature Reviews Cancer*, 6 (10), 813–823. <https://doi.org/10.1038/nrc1951>

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299230

DEVELOPMENT OF ANTIFUNGAL GEL, COMPOSITION AND TECHNOLOGY BASED ON POMIFERIN METABOLITE ISOLATED FROM FRUITS OF MACLURA AURANTIACA GROWING IN KAZAKHSTAN

p. 79–85

Serzhan Mombekov, PhD, Associate Professor, School of Pharmacy, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tolebi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

E-mail: mombekov.s@kaznmu.kz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8805-9880>

Yerkebulan Orazbekov, PhD, Faculty of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Al-Farabi sq., 1, Shymkent, Kazakhstan, 160019

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6486-8111>

Nurila Sadykova, Doctor Residency, School of General Medicine, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tolebi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4339-4889>

Assel Kozhamzharova, Associate Professor, School of Pharmacy, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tolebi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6688-6209>

Sarzhan Sharipova, Associate Professor, School of Pharmacy, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tolebi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8358-998X>

Zhaksylyk Makhatov, Faculty of Pharmacy, South Kazakhstan Medical Academy, Al-Farabi sq., 1, Shymkent, Kazakhstan, 160019

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-0077>

Nazym Pushkarskaya, Master, School of Pharmacy, S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Tolebi str., 94, Almaty, Kazakhstan, 050000

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2554-7195>

The aim. The purpose of this study is to develop the optimal composition and rational gel technology under the conventional name “Kaz-P7” based on the antifungal pomiferin.

Materials and methods. The object of the study is the substance pomiferin.

Based on the physicochemical properties of the gel (poorly soluble in water) and technological properties structurant - Carbopol Ultrez 20 (swelling) chosen optimal solvent system: DMSO-PG-water (1:4:1) corresponding to the maximum solubility of drug and polymer provides swelling.

Following the requirements of GF RK I, vol. 1, 2.2.8, 2.2.10 was determined by rotational viscometric method. Rheological

properties of the sample are determined using rotational viscometer «Rheolab QC» (firm «Anton Paar», Austria) with coaxial cylinders CC27/S-SN29766 determined. The rheological parameters were studied at a temperature of 20–35 °C using the MLM U15c thermostat included in the rheostat.

Results. Gel dosage forms provide better bioavailability of the drug substance. In addition, gels are a more modern dosage form, pleasant in terms of organoleptic characteristics.

The technology of gel manufacturing consists of two parallel processes: preparation of the drug substance solution and its introduction into the base. From the point of view of biopharmacy, which studies the biological effect of drugs depending on their physical properties, dosage form and preparation technology, the greatest release of the drug substance occurs when it is introduced into the dosage form in dissolved form.

Pomiferin administered in the dissolved state has the most therapeutic effect on the gel base. At the same time, active pharmaceutical ingredients (APIs) were dissolved in different solvents with gradual heating. The ratio of solvents DMSO-PG-water (1:4:1) at which the developed dosage form will be more structured, stable, and thixotropic gel is established.

Conclusions. Fungal skin diseases are among the most frequently discussed problems in the literature. The relevance of this topic is determined by the high prevalence of pathogens, which account for 37–42 % of all skin diseases. It was experimentally established that for the complete neutralization of one gm of carbopol Ultraz 20 in the DMSO-PG-water solvent system (1:4:1), one gm of triethanolamine (pH 7.0) is consumed. The optimal diluent consisting of DMSO-PG-water in the ratio (1:4:1) was selected by physico-chemical analysis methods, and one gm of triethanolamine (pH 7.0) was selected as the neutralizing agent. The following composition was chosen as the optimal gel model: API-3.0, DMSO-3.0, PG-50.0, Carbopol Ultrez 20-1.0, and Triethanolamine-1.0. The optimal composition and technology of the gel codenamed “Kaz-P7” based on the substance obtained by pomiferin was developed

Keywords: optimal formulation, efficient technology, antifungal activity, gel, pomiferin, Kaz-P7

References

1. Orazbekov, Y., Ibrahim, M. A., Mombekov, S., Srivedavyasari, R., Datkhayev, U., Makhatov, B., Chaurasiya, N. D., Tekwani, B. L., Ross, S. A. (2018). Isolation and Biological Evaluation of Prenylated Flavonoids from *Maclura pomifera*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/1370368>
2. Eatedal, H., El-All, A., Osman, N. A., El-Mahmoudy, A. M., Hassan, A. N. (2016). Synthesis of new pyrimidine derivatives and evaluation of their anticancer and antimicrobial activities. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 (2), 306–313.
3. Aljelawi, R. O., Kadhemi, M. F. (2016). Production, purification, and characterization of bioactive metabolites produced from rare actinobacteria *pseudonocardia alni*. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9 (9), 264–272. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9s3.14961>
4. Karges, J., Xiong, K., Blacque, O., Chao, H., Gasser, G. (2021). Highly cytotoxic copper(II) terpyridine complexes as anticancer drug candidates. *Inorganica Chimica Acta*, 516, 120137. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.120137>

5. Rodrigues, J. A. O., Oliveira Neto, J. G. de, da Silva de Barros, A. O., Ayala, A. P., Santos-Oliveira, R., de Menezes, A. S., de Sousa, F. F. (2020). Copper(II):phenanthroline complexes with L-asparagine and L-methionine: Synthesis, crystal structure and in-vitro cytotoxic effects on prostate, breast and melanoma cancer cells. *Polyhedron*, 191, 114807. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2020.114807>
6. Hošek, J., Šmejkal, K.; Parnham, M. J. (Ed.). *Flavonoids as Anti-inflammatory Agents*. *ICompendium of Inflammatory Diseases*. Basel: Springer, 482–497. https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8550-7_19
7. Bozkurt, İ., Dilek, E., Erol, H. S., Çakir, A., Hamzaoğlu, E., Koç, M., Keleş, O. N., Halici, M. B. (2017). Investigation on the effects of pomiferin from *Maclura pomifera* on indomethacin-induced gastric ulcer: An experimental study in rats. *Medicinal Chemistry Research*, 26 (9), 2048–2056. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1913-y>
8. Ribaudó, G., Coghi, P., Zanforlin, E., Law, B. Y. K., Wu, Y. Y. J., Han, Y., (2019). Semi-synthetic isoflavones as BACE-1 inhibitors against Alzheimer's disease. *Bioorganic Chemistry*, 87, 474–483. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.03.034>
9. Trávníček, Z., Vančo, J., Dvořák, Z. (2020). Heteroleptic complexes of copper with osajin or pomiferin and their utilization for the preparation of drugs for the treatment of tumour diseases. WO2021018324A1.
10. Leláková, V., Šmejkal, K., Jakubczyk, K., Veselý, O., Landa, P., Václavík, J. et al. (2019). Parallel in vitro and in silico investigations into anti-inflammatory effects of non-prenylated stilbenoids. *Food Chemistry*, 285, 431–440. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.128>
11. Jomová, K., Hudecova, L., Lauro, P., Simunkova, M., Alwasel, S. H., Alhazza, I. M., Valko, M. (2019). A Switch between Antioxidant and Prooxidant Properties of the Phenolic Compounds Myricetin, Morin, 3',4'-Dihydroxyflavone, Taxifolin and 4-Hydroxy-Coumarin in the Presence of Copper(II) Ions: A Spectroscopic, Absorption Titration and DNA Damage Study. *Molecules*, 24 (23), 4335. <https://doi.org/10.3390/molecules24234335>
12. Brežáni, V., Leláková, V., Hassan, S., Berchová-Bímová, K., Nový, P., Klouček, P. et al. (2018). Anti-Infectivity against Herpes Simplex Virus and Selected Microbes and Anti-Inflammatory Activities of Compounds Isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. *Viruses*, 10 (7), 360. <https://doi.org/10.3390/v10070360>
13. Bertucci, J. I., Liggieri, C. S., Colombo, M. L., Vairo Cavalli, S. E., Bruno, M. A. (2015). Application of peptidases from *Maclura pomifera* fruit for the production of active biopeptides from whey protein. *LWT - Food Science and Technology*, 64 (1), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.05.041>
14. Corrons, M. A., Liggieri, C. S., Trejo, S. A., Bruno, M. A. (2017). ACE-inhibitory peptides from bovine caseins released with peptidases from *Maclura pomifera* latex. *Food Research International*, 93, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.01.003>
15. Reyes Jara, A. M., Liggieri, C. S., Bruno, M. A. (2018). Preparation of soy protein hydrolysates with antioxidant activity by using peptidases from latex of *Maclura pomifera* fruits. *Food Chemistry*, 264, 326–333. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.013>
16. Petrovic, S., Todorovic, B., Stojiljković, M., Petrovic, S., Savic, S., & Stojiljkovic, S. (2018). Macro- and micro-element composition of Osage orange *Maclura pomifera* L. (Moraceae). *Journal of Elementology*, 23 (4), 1399–1411. <https://doi.org/10.5601/jelem.2018.23.1.1484>
17. Prakash, S., Somiya, G., Elavarasan, N., Subashini, K., Kanaga, S., Dhandapani, R., Sivanandam, M., Kumaradhas, P., Thirunavukkarasu, C., Sujatha, V. (2021). Synthesis and characterization of novel bioactive azo compounds fused with benzothiazole and their versatile biological applications. *Journal of Molecular Structure*, 1224, 129016. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129016>
18. Nepovimova, E., Svobodova, L., Dolezal, R., Hepnarova, V., Junova, L., Jun, D. et al. (2021). Tacrine – Benzothiazoles: Novel class of potential multitarget anti-Alzheimer's drugs dealing with cholinergic, amyloid and mitochondrial systems. *Bioorganic Chemistry*, 107, 104596. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104596>
19. Mamedyarov, Z. (2018). Pharmaceutical sector in Iran: current status and prospects. *World Economy and International Relations*, 62 (7), 57–62. <https://doi.org/10.20542/0131-2227-2018-62-7-57-62>
20. Tare, S., Bageria, S. (2019). SWOT analysis of Indian pharmaceutical industry: in reference to Indian SME Pharma industry approach towards competitive advantage. *International Journal of Innovation in Engineering Research & Management*, 6 (1).
21. Tashenov, A., Cherednichenko, N. (2023). Development Prospects for the Pharmaceutical Market of the Single Economic Space. Eurasian Development Bank. Sector Report No.18. Available at: <https://ssrn.com/abstract=4109101>
22. Kantureyeva, A., Ustenova, G., Zvonar Pobirk, A., Mombekov, S., Koilybayeva, M., Amirkhanova, A. et al. (2024). *Ceratocarpus arenarius*: Botanical Characteristics, Proximate, Mineral Composition, and Cytotoxic Activity. *Molecules*, 29 (2), 384. <https://doi.org/10.3390/molecules29020384>
23. Turgumbayeva, A., Zhanat, T., Zhakipbekov, K., Kalykova, A., Kartbayeva, E., Mombekov, S. et al. (2023) A Review On The Medicinal Plant *Echinops ritro* Species: Phytochemistry And Biological Activity. *Farmacia*, 71 (3), 455–462. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2023.3.2>
-

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.291468

SOLVENTS IN THE INDUSTRIAL SYNTHESIS OF NAPHAZOLINE NITRATE: IMPLEMENTATION OF THE PRINCIPLES OF “GREEN CHEMISTRY” AND ANALYSIS

p. 86–98

Tetiana Solominchuk, Leading Engineer, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080, Postgraduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: t.solominchuk@farmak.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8000-1991>

Vitalii Rudiuk, Head of Laboratory, API Synthesis Laboratory, JSC Farmak, Kyrylivska str., 63, Kyiv, Ukraine, 04080

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3440-1139>

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

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

Nataliia Kobzar, PhD, Associate Professor, Department of Medical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Maryna Rakhimova, PhD, Associate Professor, Department of Medical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2454-7396>

Olha Vislous, PhD, Assistant, Department of Medical Chemistry, National University of Pharmacy, Pushkinska str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

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

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

The aim: implementation of the principles of green chemistry by regenerating the synthesis solvent 1,2,4-trichlorobenzene and reusing it during the synthesis of the Naphazoline nitrate substance. Study of the influence of the regenerated solvent on the quality of the final product by controlling analytical quality parameters. Development of a method for the quantitative determination and validation of synthesis solvents in a substance.

Materials and methods: samples of the substance were synthesized according to the optimized proprietary technology of Farmak JSC. The obtained batches of fresh and regenerated 1,2,4-trichlorobenzene were analyzed according to the monograph of the European Pharmacopoeia on Naphazoline nitrate 0147.

Results: the possibility of using regenerated 1,2,4-trichlorobenzene for the synthesis of the substance Naphazoline nitrate has been proven. It is shown that the regenerated solvent does not have a negative effect on the profile of impurities and the polymorphic form of the substance. Analytical quality parameters met the requirements of the internal specification and the requirements of the European Pharmacopoeia monograph. The developed and validated method of quantitative determination of synthesis solvents makes it possible to determine them at the required level.

Conclusions: the introduction of regenerated 1,2,4-trichlorobenzene into the synthesis scheme made it possible to significantly reduce the amount of waste per 1 kg of product, which in turn significantly reduced the negative impact on the environment. Analytical quality parameters for regenerated 1,2,4-trichlorobenzene meet the requirements of the internal specification. Industrial series obtained on the regenerated solvent meet the requirements of the monograph of the European Pharmacopoeia. The polymorphic form of the substance

batches manufactured on regenerated 1,2,4-trichlorobenzene corresponds to the polymorphic form of the substance batches manufactured on the fresh solvent. The obtained results on the influence of the regenerated solvent on the profile of impurities in the finished substance show the similarity of the profile of the series manufactured on both solvents. According to the requirements of ICH Q3C Impurities: Guideline for residual solvents, a method for quantitative determination of the residual content of 1,2,4-trichlorobenzene in the final product by gas chromatography was developed and validated. The absence of synthesis solvents at the limit of detection is shown

Keywords: naphazoline nitrate, industrial synthesis, 1,2,4-trichlorobenzene, green chemistry, waste, impurity profile, gas chromatography, ethanalamine, 2-propanol, regeneration

References

1. Cue, B. W., Zhang, J. (2009). Green process chemistry in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 2 (4), 193–211. <https://doi.org/10.1080/17518250903258150>
2. Sheldon, R. A. (2017). Metrics of Green Chemistry and Sustainability: Past, Present, and Future. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 6 (1), 32–48. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03505>
3. Welton, T. (2015). Solvents and sustainable chemistry. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 471 (2183), 20150502. <https://doi.org/10.1098/rspa.2015.0502>
4. Constable, D. J. C., Jimenez-Gonzalez, C., HENDERSON, R. K. (2006). Perspective on Solvent Use in the Pharmaceutical Industry. *Organic Process Research & Development*, 11 (1), 133–137. <https://doi.org/10.1021/op060170h>
5. Dunn Peter, J., Wells Andrew, S., Williams Michael, T. (2010). Future Trends for Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry. *Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry*. Wiley Online Books. <https://doi.org/10.1002/9783527629688.ch16>
6. Cseri, L., Razali, M., Pogany, P., Szekely, G. (2018). Organic solvents in sustainable synthesis and engineering. *Green Chemistry*. Elsevier, 513–553. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809270-5.00020-0>
7. Aboagye, E. A., Chea, J. D., Yenkie, K. M. (2021). Systems level roadmap for solvent recovery and reuse in industries. *IScience*, 24 (10), 103114. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103114>
8. Muralikrishna, I. V., Manickam, V. (2017). Hazardous waste management. *Environmental Management*. Elsevier, 463–494. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-811989-1.00017-8>
9. Chea, J. D., Lehr, A. L., Stengel, J. P., Savelski, M. J., Slater, C. S., Yenkie, K. M. (2020). Evaluation of Solvent Recovery Options for Economic Feasibility through a Superstructure-Based Optimization Framework. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 59 (13), 5931–5944. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b06725>
10. Raymond, M. J., Slater, C. S., Savelski, M. J. (2010). LCA approach to the analysis of solvent waste issues in the pharmaceutical industry. *Green Chemistry*, 12 (10), 1826. <https://doi.org/10.1039/c003666h>
11. Shores, B. T., Sieg, P. E., Nicosia, A. T., Hu, C., Born, S. C., Shvedova, K. et al. (2020). Design of a Continuous

Solvent Recovery System for End-to-End Integrated Continuous Manufacturing of Pharmaceuticals. *Organic Process Research & Development*, 24 (10), 1996–2003. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00092>

12. Yadav, G., Fabiano, L. A., Soh, L., Zimmerman, J., Sen, R., Seider, W. D. (2020). CO₂ process intensification of algae oil extraction to biodiesel. *AIChE Journal*, 67 (1). <https://doi.org/10.1002/aic.16992>

13. Alder, C. M., Hayler, J. D., Henderson, R. K., Redman, A. M., Shukla, L., Shuster, L. E., Sneddon, H. F. (2016). Updating and further expanding GSK's solvent sustainability guide. *Green Chemistry*, 18 (13), 3879–3890. <https://doi.org/10.1039/c6gc00611f>

14. Byrne, F. P., Jin, S., Paggiola, G., Petchey, T. H. M., Clark, J. H., Farmer, T. J. et al. (2016). Tools and techniques for solvent selection: green solvent selection guides. *Sustainable Chemical Processes*, 4 (1). <https://doi.org/10.1186/s40508-016-0051-z>

15. Henderson, R. K., Jiménez-González, C., Constable, D. J. C., Alston, S. R., Inglis, G. G. A., Fisher, G. et al. (2011). Expanding GSK's solvent selection guide – embedding sustainability into solvent selection starting at medicinal chemistry. *Green Chemistry*, 13 (4), 854. <https://doi.org/10.1039/c0gc00918k>

16. Diorazio, L. J., Hose, D. R. J., Adlington, N. K. (2016). Toward a More Holistic Framework for Solvent Selection. *Organic Process Research & Development*, 20 (4), 760–773. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00015>

17. Chea, J. D., Lehr, A. L., Stengel, J. P., Savelski, M. J., Slater, C. S., Yenkie, K. M. (2020). Evaluation of Solvent Recovery Options for Economic Feasibility through a Superstructure-Based Optimization Framework. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 59 (13), 5931–5944. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b06725>

18. Ooi, J., Ng, D. K. S., Chemmangattuvalappil, N. G. (2019). A Systematic Molecular Design Framework with the Consideration of Competing Solvent Recovery Processes. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 58 (29), 13210–13226. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b01894>

19. Toxicological Profile for Trichlorobenzenes. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Atlanta: U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Available at: <https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=1168&tid=255>

20. HSDB. 2010. 1,2,3-Trichlorobenzene, 1,2,4-trichlorobenzene, and 1,3,5-trichlorobenzene. Hazardous Substances Data Bank. National Library of Medicine

21. Rossberg, M., Lendle, W., Pfeleiderer, G., Tögel, A., Dreher, E.-L., Langer, E. et al. (2006). Chlorinated Hydrocarbons. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. https://doi.org/10.1002/14356007.a06_233.pub2

22. European Union risk assessment report. 1,2,4-Trichlorobenzene (2003). European Communities.

23. TRI12 2013. TRI explorer: Providing access to EPA's toxics release inventory data. Washington: Office of Information Analysis and Access. Office of Environmental Information. U.S. Environmental Protection Agency. Toxics Release Inventory

24. Title 42-The public health and welfare. Chapter 85-Air pollution prevention and control. Sec. 7412. Hazardous air pollutants (2006). U.S. Environmental Protection Agency. United States Code 42 USC 7412. EPA.

25. European Pharmacopoeia, 11th ed. (2023). Strasbourg: Council of Europe.

26. ICH Q3C Guideline, Impurities: Residual solvents. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r8-residual-solvents-scientific-guideline>

27. Groom, C. R., Bruno, I. J., Lightfoot, M. P., Ward, S. C. (2016). The Cambridge Structural Database. *Acta Crystallographica Section B Structural Science, Crystal Engineering and Materials*, 72 (2), 171–179. <https://doi.org/10.1107/s2052520616003954>

28. Pat. JPH06345737A. Production of naphazoline or its salt (1994). Published: 20.12.1994. Available at: <https://patents.google.com/patent/JPH06345737A/en>

29. Pat. CN112209880 A. Preparation method of naphazoline hydrochloride (2021). Published: 12.01.2021.

30. Pat. CN115636790 A. Preparation of naphazoline hydrochloride (2023). Published: 24.01.2023.

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299266

ASSESSMENT OF THE ANTI-PSORIASIS EFFECT OF *SCROPHULARIA DESERTI* METHANOLIC EXTRACT IN MICE MODEL

p. 99–105

Raghad Abdulsalam Khaleel, PhD in pharmacology and Toxicology, Department of Pharmacology, College of Medicine, University of Al-Iraqia, Baghdad, Iraq, 10011

E-mail: khaleelraghad129@gmail.com,

raghad.a.khaleel@aliraqia.edu.iq

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5757-5356>

Saja Majeed Shareef, PhD in pharmacology and Toxicology, Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy, Al-Esraa University, Baghdad, Iraq, 10011

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9246-2741>

Tayf Mohammed Maryoosh, PhD in pharmacology and Toxicology, Department of Pharmacy, Kut University College, AL-Kut, Wasit, Iraq, 52001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5519-6886>

Psoriasis is an underestimated chronic and autoimmune skin disorder. Topical chemical agents are applied for psoriasis control and treatment, notwithstanding their subordinate efficiency or unsuccessful activities. As an alternative, herbal medicine can also be used in its treatment.

*The aim of the present study was performed to assess the anti-psoriasis effect of *Scrophularia deserti* in mice model.*

Materials and methods: *S. deserti* was purchased and used for methanolic extraction. Extract DPPH radical scavenging activity, polyphenol and flavonoid contents were examined. Sixty male mice were purchased, and psoriasis was induced using 10 days of topical administration of Imiquimod (62.5 mg). Mice were classified into 6 groups: non-psoriasis control (only received distilled water), psoriasis control (only received topical Imiquimod), two *S. deserti* treatments (topical 300 and 500 mg/kg), topical Betamethasone, and topical α -pinene 9 %. Cytokine distribution and histopathological properties were also determined.

Results: the value at which the *S. deserti* methanolic extract scavenges 50 % of free radicals (IC50) was $602.71 \pm 15.33 \mu\text{g/mL}$. The total *S. deserti* methanolic extract flavonoid and polyphenol contents were $16.85 \pm 1.12 \text{ mg QE/g}$ and $58.47 \pm 3.25 \text{ mg GAE/g}$, respectively. IL-22, TNF- α , and IL-17A concentrations increased after psoriasis induction compared to the control group ($P < 0.05$). Mice treated with Betamethasone harboured the lowest concentrations of IL-22, TNF- α , and IL-17A ($P < 0.05$).

Conclusions: Mice treated with *S. deserti* methanolic extract (500 mg/kg) also harboured significantly lower IL-22, TNF- α , and IL-17A ($P < 0.05$) compared to α -pinene and *S. deserti* methanolic extract (300 mg/kg). Mice of the psoriasis control group showed significant epidermis hyperkeratosis, acanthosis, and crust with plentiful inflammatory cells. At the same time, mice treated with *S. deserti* methanolic extract (500 mg/kg) showed significant recovered tissue with normal skin epidermis and dermis, sebaceous glands, and follicles of the hair; besides the lowest rate of inflammatory reactions. Findings showed that the *S. deserti* methanolic extract (500 mg/kg) can efficiently be used as a practical substitute for psoriasis treatment. However, some supplementary research should be performed

Keywords: anti-psoriasis, *Scrophularia deserti*, methanolic extract, antioxidant, phenols, flavonoids, cytokine, Imiquimod, mice model

References

- Schön, M. P., Wilsmann-Theis, D. (2023). Current developments and perspectives in psoriasis. JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 21 (4), 363–372. <https://doi.org/10.1111/ddg.15033>
- Potestio, L., Ruggiero, A., Fabbrocini, G., Martora, F., Megna, M. (2023). Effectiveness and Safety of Deucravacitinib for the Management of Psoriasis: A Review of the Current Literature. Psoriasis: Targets and Therapy, Volume 13, 19–26. <https://doi.org/10.2147/ptt.s407647>
- Man, A.-M., Orăsan, M. S., Hoteiuc, O.-A., Olănescu-Vaida-Voevod, M.-C., Mocan, T. (2023). Inflammation and Psoriasis: A Comprehensive Review. International Journal of Molecular Sciences, 24 (22), 16095. <https://doi.org/10.3390/ijms242216095>
- Nicolescu, A. C., Ionescu, M.-A., Constantin, M. M., Ancuta, I., Ionescu, S., Niculet, E. et al. (2022). Psoriasis Management Challenges Regarding Difficult-to-Treat Areas: Therapeutic Decision and Effectiveness. Life, 12 (12), 2050. <https://doi.org/10.3390/life12122050>
- Greb, J. E., Goldminz, A. M., Elder, J. T., Lebowohl, M. G., Gladman, D. D., Wu, J. J. et al. (2016). Psoriasis. Nature Reviews Disease Primers, 2 (1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.82>
- Lee, H.-J., Kim, M. (2023). Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. International Journal of Molecular Sciences, 24 (17), 13313. <https://doi.org/10.3390/ijms241713313>
- Khaleel, R. A., Shareef, S. M., Hameed, Z. E., Alsaraf, K. M., Nassar, M. F. (2021). The effect of fluoxetine and imipramine on the improvement of depressive-like behaviors and HPA axis (hypothalamic-pituitary-adrenal cortex) activity – an animal model. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 5 (33), 79–88. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.243526>
- Mardani, M., Rezapour, S., Eftekhari, Z., Asadi-Samani, M., Rashidipour, M., Afsordeh, O. et al. Chemical composition of *Elamit scrophularia deserti*. International Journal of PharmTech Research, 9 (6), 285–290.
- Zarshenas, M. M., Mousavi, S. S., Haghghi, T. M. (2022). A critical overview of *Scrophularia striata* Boiss.: Phytochemical and pharmacological investigations. Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine, 5, 100182. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100182>
- Mahmoud, B., Hadavi, M., Abbasi, N. (2020). Study of extraction and chemical compounds of *Scrophularia striata* Boiss. and *Scrophularia deserti* Delile using HS-SPME and GC-MS. Plant Biotechnology Persa, 2 (1), 8–13. <https://doi.org/10.29252/pbp.2.1.8>
- Singleton, V. L., Orthofer, R., Lamuela-Raventós, R. M. (1999). Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. Methods in Enzymology, 299, 152–178. [https://doi.org/10.1016/s0076-6879\(99\)99017-1](https://doi.org/10.1016/s0076-6879(99)99017-1)
- Shareef, S. M., Khaleel, R. A., Hameed, Z. E., Alsaraf, K. M. (2021). The protective effect of *Zingiber officinale* L. extract on kidney tissues and blood factors of kidney functions after the damage caused by Azathioprine. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4(32), 78–86. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.239434>
- Pang, X., Zhang, K., Huang, J., Wang, H., Gao, L., Wang, T. et al. (2018). Decryption of Active Constituents and Action Mechanism of the Traditional Uighur Prescription (BXX-TR) Alleviating IMQ-Induced Psoriasis-Like Skin Inflammation in BALB/c Mice. International Journal of Molecular Sciences, 19 (7), 1822. <https://doi.org/10.3390/ijms19071822>
- Pirowska, M., Podolec, K., Lipko-Godlewska, S., Sułowicz, J., Brzewski, P., Obtułowicz, A. et al. (2019). Level of inflammatory cytokines tumour necrosis factor, interleukins 12, 23 and 17 in patients with psoriasis in the context of metabolic syndrome. Advances in Dermatology and Allergology, 36 (1), 70–75. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.73136>
- Elkhwaga, O. Y., Ellety, M. M., Mofty, S. O., Ghanem, M. S., & Mohamed, A. O. (2023). Review of natural compounds for potential psoriasis treatment. Inflammopharmacology, 31 (3), 1183–1198. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01178-0>
- Bezuglaya, E., Stolper, Y., Lyapunov, N., Zinchenko, I., Liapunov, O. (2023). Study of factors affecting some properties of hydrophilic suppository base. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 5 (45), 4–15. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286315>
- Aghmiuni, A. I., Khiavi, A. A. (2017). Medicinal Plants to Calm and Treat Psoriasis Disease. Aromatic and Medicinal Plants – Back to Nature, 1–28. <https://doi.org/10.5772/67062>
- Nowak-Perlak, M., Szpadel, K., Jabłońska, I., Pizon, M., Woźniak, M. (2022). Promising Strategies in Plant-Derived Treatments of Psoriasis-Update of In Vitro, In Vivo, and Clinical Trials Studies. Molecules, 27 (3), 591. <https://doi.org/10.3390/molecules27030591>
- Pasdaran, A., Hamedi, A. (2017). The genus *Scrophularia*: a source of iridoids and terpenoids with a diverse biological activity. Pharmaceutical Biology, 55 (1), 2211–2233. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1397178>
- Borodina, N., Maloshtan, L., Artemova, K., Kukhtenko, O. (2023). Study of pharmacological activity of dry extract of sakhalin willow shoots against the background of experimental thrombophlebitis. ScienceRise: Pharmaceu-

tical Science, 4 (44), 97–103. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286723>

21. Tanideh, N, Haddadi, M. H., Rokni Hosseini, M. H., Hossienzadeh, M., Mehrabani, D., Sayehmiri, K., Koochi-Hossienabadi, O. (2015). The healing effect of *Scrophularia striata* on experimental burn wounds infected to *Pseudomonas aeruginosa* in rat. *World Journal of Plastic Surgery*, 4, 16–23.

22. Jafary, A., Latifi, A., Shohrati, M., Haji Hosseini, R., Salesi, M. (2013). The effect of *Scrophularia striata* extracts on wound healing of mice. *Armaghane Danesh*, 18, 194–209

23. Haddadi, R., Tamri, P., Javani Jooni, F. (2019). In vitro wound healing activity of *Scrophularia striata* hydroalcoholic extract. *South African Journal of Botany*, 121, 505–509. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.01.002>

24. Díaz, A. M., Abad, M. J., Fernández, L., Silván, A. M., De Santos, J., Bermejo, P. (2004). Phenylpropanoid glycosides from *Scrophularia scorodonia*: In vitro anti-inflammatory activity. *Life Sciences*, 74 (20), 2515–2526. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2003.10.008>

25. Ghashghaii, A., Hashemnia, M., Nikousefat, Z., Zangeneh, M. M., Zangeneh, A. (2017). Wound Healing Potential of Methanolic Extract of *Scrophularia striata* in Rats. *Pharmaceutical Sciences*, 23 (4), 256–263. <https://doi.org/10.15171/ps.2017.38>

26. Sabahi, M. R., Taghipour, M., Nouredini, M., Javadi, S. M. (2020). Evaluation of wound healing effects of *Scrophularia striata* seed extract in rat. *International Journal of Medical Investigation*, 9 (1), 20–28.

27. Zengin, G., Stefanucci, A., Rodrigues, M. J., Mollica, A., Custodio, L., Aumeeruddy, M. Z., Mahomoodally, M. F. (2019). *Scrophularia lucida* L. as a valuable source of bioactive compounds for pharmaceutical applications: In vitro antioxidant, anti-inflammatory, enzyme inhibitory properties, in silico studies, and HPLC profiles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 162, 225–233. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.09.035>

28. Xu, Y., Shi, Y., Huang, J., Gu, H., Li, C., Zhang, L., Liu, G., Zhou, W., Du, Z. (2022). The Essential Oil Derived from *Perilla frutescens* (L.) Britt. Attenuates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Skin Lesions in BALB/c Mice. *Molecules*, 27 (9), 2996. <https://doi.org/10.3390/molecules27092996>

29. Lee, J. H., Lee, M.-Y. (2023). In Vitro and In Vivo Anti-Psoriasis Activity of *Ficus carica* Fruit Extracts via JAK-STAT Modulation. *Life*, 13 (8), 1671. <https://doi.org/10.3390/life13081671>

30. Khaledi, M., Sharif Makhmal Zadeh, B., Rezaie, A., Nazemi, M., Safdarian, M., Nabavi, M. B. (2020). Chemical profiling and anti-psoriatic activity of marine sponge (*Dysidea avara*) in induced imiquimod-psoriasis-skin model. *PLOS ONE*, 15 (11), e0241582. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241582>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.298740

ВИВЧЕННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 (с. 4–11)

К. Г. Щокіна, С. Ю. Штриголь, С. К. Шебеко, Г. В. Бєлік, Т. О. Куценко, А. В. Таран

Остеоартроз – одне з найпоширеніших захворювань, являє собою медичну та соціально-економічну проблему і займає одне з перших місць серед причин тривалої непрацездатності населення у світі. Все більше уваги привертають цитокінові механізми розвитку остеоартрозу.

Метою роботи було визначення хондропротекторних та протизапальних властивостей оригінального рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1) ралейкіну на моделі системного стероїдного остеоартриту (ССО) у щурів.

Матеріали та методи. Модель ССО відтворено у модифікованому вигляді шляхом внутрішньом'язового триразового введення дексаметазону в дозі 7 мг/кг з інтервалом в один тиждень. Ралейкін вводили підшкірно в умовно ефективній дозі 3 мг/кг для протизапальної дії, глюкозамін (ГА) - перорально в дозі 50 мг/кг (ЕД₅₀ за протизапальною дією). Починаючи з 28 дня дослідження і протягом 4 тижнів об'єкти дослідження вводили відповідним шляхом 1 раз на добу.

Результати. Результати експерименту показали, що клінічні ознаки ураження опорно-рухового апарату з'явилися у всіх тварин після триразового введення дексаметазону. Надалі і до закінчення експерименту спостерігалася типова клінічна картина розвитку ССО, що підтверджувалося результатами дослідження біохімічних показників (переважно сироватки крові) стану сполучної тканини піддослідних тварин.

У щурів із ССО, які отримували ралейкін, починаючи з другого тижня введення відмічено достовірні зміни функціонального стану тварин. У щурів підвищувалася рухова активність, підвищувалася толерантність до фізичних навантажень, візуально нормалізувався стан суглобів, підвищувався апетит. При введенні препарату порівняння ГА функціональний стан тварин дещо меншою мірою відрізнявся від групи контрольної патології. Крім того, ралейкін достовірно не відрізнявся від ГА за впливом на біохімічні показники, що характеризують стан сполучної тканини та вміст її основних метаболітів у сироватці крові щурів із стероїдним остеоартритом.

Висновки. На моделі системного стероїдного остеоартриту ралейкін сприяв покращенню функціональних показників стану тварин та нормалізації маси їх тіла, а саме помірно знижував вміст усіх маркерів сполучнотканинного метаболізму в сироватці крові тварин, особливо хондроїтин-сульфатів і сіалових кислот, що можна пояснити системним характером його дії. За впливом на рівень основних метаболітів сполучної тканини в сироватці крові щурів ралейкін переважав ефект глюкозаміну гідрохлориду. Таким чином, аналіз біохімічних даних на фоні експериментального остеоартриту дозволяє зробити висновок про високий хондропротекторний та протизапальний потенціал рекомбінантного антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1)

Ключові слова: антагоніст рецепторів інтерлейкіну-1, ралейкін, остеоартроз, хондропротекторна дія, протизапальна дія

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299165

РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛЬДОНІО В КАПСУЛАХ З ВИКОРИСТАННЯМ АЛІЗАРИНУ (с. 12–19)

М. М. Горин, Marjan Piponski, О. Б. Поляк, Н. С. Шуляк, Л. С. Логойда

Метою роботи була розробка простої, швидкої та економічно доступної спектрофотометричної методики визначення мельдонію в капсулах на основі реакції з алізарином.

Матеріали та методи. Аналітичне обладнання: двопроміньовий УФ-видимий спектрофотометр Shimadzu UV 1800 (Японія), пара кварцевих кювет з товщиною 1 см, програмне забезпечення UV-Probe 2.62, ваги лабораторні електронні RAD WAG AS 200/С, рН-метр И-160МІ. Фармакопейний стандартний зразок (ФСЗ) мельдонію дигідрату (Sigma-Aldrich, (≥98 %, ВЕРХ)), алізарин (Синбіас), капсули «Метамакс» 250 мг (Дарниця, серія NS № 20222), «Вазопро» 500 мг (Фармак, серія № 20321, 50821, 10222, 20222, 30222), «Мілдронат» 500 мг (Grindex, серія № 4750321)

Результати та обговорення. Розроблено спектрофотометричну методику визначення мельдонію в капсулах за реакцією з алізарином. Максимум поглинання утвореного комплексу в диметилформаміді спостерігали за довжини хвилі 517 нм. Стехіометричні співвідношення реагуючих компонентів «мельдоній – алізарин» 1:1. Валідацію розробленої аналітичної методики визначення мельдонію в капсулах проводили відповідно до вимог ДФУ. Встановлено оптимальні умови проведення кількісного визначення мельдонію: концентрація розчину алізарину - 0.8 %, об'єм 0.8 % розчину алізарину – 0.5 мл, час нагрівання – 20 хв, температура нагрівання – (95±2) °С. Лінійність спостерігалася в діапазоні концентрацій 0.0402-0.1073 мг/мл, МВ – 2.84 мкг/мл, МКВ – 8.59 мкг/мл. Екологічність розробленої аналітичної методики розраховували методами аналітичної еко – шкали, AGREE та GAPI.

Висновки. Розроблена методика може бути використана як арбітражна для рутинного аналізу капсул мельдонію

Ключові слова: алізарин, мельдоній, спектрофотометрія, валідація, кількісне визначення, капсули

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299177

ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КАНАБІНОЇДІВ ЯК ОБ'ЄКТІВ СУДОВОЇ ЕКСПЕРТИЗИ (с. 20–29)

І. В. Сич, О. В. Бевз, І. А. Сич, С. К. Найк, О. В. Криванич, О. О. Віслоус, В. Д. Яременко, М. В. Рахімова, Л. О. Перехода

Синтетичні канабіноїди - це група психоактивних сполук, які імітують дію Δ^9 -тетрагідроканабінолу, основного психоактивного компонента марихуани. Сьогодні найважливішим завданням судової експертизи є своєчасне встановлення хімічної структури нових психоактивних сполук, що з'являються в незаконному обігу, з метою швидкого реагування та припинення їх розповсюдження. Не менш важливою є розробка методичного забезпечення експертної діяльності, включаючи методи аналізу та довідкові дані щодо аналітичних характеристик сполук.

Мета. Розробити етапи криміналістичного аналізу об'єктів, що містять синтетичні канабіноїди, та запропонувати методику визначення 5 нових синтетичних канабіноїдів для судово-фармацевтичних цілей.

Матеріали та методи. Дослідження проводили в рамках визначення канабіноїдів для завдань судової експертизи в Національному науковому центрі «Інститут судових експертиз ім. засл. проф. М.С. Бокаріуса». А рамках дослідження проведено ідентифікацію нових 5 синтетичних канабіноїдів для криміналістичного аналізу методами ГЧ-спектроскопії, тонкошарової хроматографії та газової хроматографії з мас-детектором. Розроблено алгоритм криміналістичного аналізу похідних канабіноїдів з урахуванням вимог чинного законодавства України.

Результати. Запропоновано спектральні та хроматографічні методи визначення 5 нових синтетичних канабіноїдів для криміналістичних цілей, а також в ході дослідження та опрацювання чинного законодавства України розроблено алгоритм криміналістичного дослідження об'єктів, що містять синтетичні канабіноїди.

Висновки. Етапи проведення судової експертизи об'єктів, що містять синтетичні канабіноїди, відповідають вимогам чинного законодавства України та Міністерства юстиції України. Отримані дані свідчать про високу чутливість та відтворюваність методик і доводять можливість їх впровадження в практику судової експертизи

Ключові слова: синтетичні канабіноїди, судова експертиза, спектральний аналіз, хроматографія

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299184

ВИЗНАЧЕННЯ ХРОМАТОГРАФІЧНИХ УМОВ ДЛЯ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ АКТИВНИХ КОМПОНЕНТІВ У СПРЕЮ НАЗАЛЬНОМУ СКЛАДНОМУ ПРИ ВИПУСКУ ТА ПРОТЯГОМ ТЕРМІНУ ПРИДАТНОСТІ (с. 30–39)

В. О. Чернякова, А. В. Мигаль, В. В. Рудюк, О. В. Криванич, О.В. Рудакова, І. А. Тугайбей, Н. Ю. Бевз, В. А. Георгіянц

Метою роботи є розробка хроматографічних умов, вивчення валідаційних характеристик методики кількісного визначення фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу, лідокаїну гідрохлориду та дифенгідраміну гідрохлориду, пантенолу, повідону у спільній присутності в спрею назальному складному методом рідинної хроматографії з УФ-детектуванням. Оцінка кількісного вмісту активних компонентів при випуску та протягом терміну придатності.

Матеріали і методи. Рідинні хроматографи Agilent 1260, обладнані діодно-матричним детектором фірми «Agilent technologies», США. Колонки хроматографічні розміром $250 \times 4,6$ мм, що заповнені силікагелем октадецилсилілієм для хроматографії (Zorbax StableBond SB-Aq, фірми «Agilent»), рухома фаза А – фосфатний буферний розчин рН 7,0 – ацетонітрил Р (1650:350), рухома фаза В – ацетонітрил Р; режим елюювання – градієнтний; швидкість потоку рухомої фази – 1,0 мл/хв; довжини хвиль детектування – 220 нм (для пантенолу, фенілефрину, повідону, дифенгідраміну) та 235 нм (для нітрофуралу та лідокаїну).

Результати. Умови хроматографічного розділення були розроблені для визначення за спільної присутності для шести цілових речовин: пантенолу, фенілефрину гідрохлориду, нітрофуралу, повідону, лідокаїну гідрохлориду та дифенгідраміну гідрохлориду. Придатність методики для виконання цієї задачі підтверджували визначенням валідаційних характеристик. Методика на належному рівні характеризується специфічністю, лінійністю, правильністю та збіжністю в діапазоні застосування для пантенолу (діапазон 20,33–38,26 мг/мл, $\Delta_z = 0.93 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 0.63 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9978 \geq \min r = 0.9924$), фенілефрину гідрохлориду (діапазон 1,70–3,21 мг/мл, $\Delta_z = 0.51 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 0.15 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9984 \geq \min r = 0.9924$), нітрофуралу (діапазон 0.137–0.257 мг/мл, $\Delta_z = 0.91 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 0.032 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9987 \geq \min r = 0.9924$) повідону (діапазон 20,44–38,50 мг/мл, $\Delta_z = 0.23 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 2,33 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9942 \geq \min r = 0.9924$), лідокаїну гідрохлориду (діапазон 6,80–12,81 мг/мл, $\Delta_z = 0.34 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 0.66 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9988 \geq \min r = 0.9924$), дифенгідраміну гідрохлориду (діапазон 1,36–2,56 мг/мл, $\Delta_z = 0.20 \leq \max \Delta_z = 3.20$, $a = 0.15 \leq \max a = 5.12$, $r = 0.9980 \geq \min r = 0.9924$). Значні зміни відсутні при зберіганні при 25 °C протягом 6 місяців.

Висновки. Розроблена аналітична методика кількісного визначення компонентного складу в екстемпоральному спрею назальному складному методом високоефективної рідинної хроматографії. Визначені валідаційні параметри підтверджують коректність методики. Хімічна стабільність лікарської форми спостерігається впродовж 6 місяців

Ключові слова: спрей, фенілефрину гідрохлорид, лідокаїну гідрохлорид, полівінілпіролідон, пантенол, нітрофурал, дифенгідраміну гідрохлорид, кількісне визначення, рідинна хроматографія, стабільність

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299205

НАПІВТВЕРДИЙ ЕКСТРУЗІЙНИЙ 3D-ДРУК ФУНКЦІОНАЛІЗОВАНИХ ПОЛІЕТИЛЕНОКСИДНИХ ГЕЛІВ З НАНОВОЛОКНАМИ 1,2,3-ТРИАЗОЛО-1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ ТА СУХИМ ЕКСТРАКТОМ КРОПИВИ СОБАЧОЇ, МОДИФІКОВАНОГО ВАЛІНОМ (*LEONURUS CARDIACA L.*) (с. 40–48)

Ірина Боцула, О. М. Кошовий, Ігор Кіреєв, Марина Мазур, Валентин Чебанов, Jyrki Heinämäki, Ain Raal

Тривожні розлади є найбільш поширеними психіатричними розладами і пов'язані з великою кількістю захворювань. Поєднання синтетичних і природних субстанцій у лікуванні таких розладів може забезпечити значні переваги у терапевтичній ефективності. У цьому дослідженні ми поєднали похідні триазолобензодіазепінів та сухий екстракт собачої кропиви трави (*Leonurus cardiaca L.*).

Мета. Метою цього дослідження була розробка композитних водних гелів на основі поліетиленоксиду (ПЕО) з 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепіновими нановолокнами та сухим екстрактом собачої кропиви трави, модифікованого валіном, придатних для напівтвердого екструзійного 3D друку. Було досліджено можливість 3D друку таких гелів, їх фізико-хімічні властивості та надруковані на 3D-принтері лікарські форми.

Матеріали та методи. Нове похідне 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепіну (MA-253) було синтезовано та використано для створення олеогелів з нановолокнами, які були завантажені ним. Сухий екстракт готували з настою собачої кропиви та валіну. Були виготовлені водні ПЕО-гелі, до складу яких входили нановолокна з синтетичним препаратом MA-253 та екстракт собачої кропиви трави, модифікований валіном, які згодом використовувалися для екструзійного 3D друку. Було перевірено однорідність, в'язкість і можливість 3D-друку цих композитних ПЕО-гелів. Фітохімічний аналіз флавоноїдів у надрукованих на 3D-принтері лікарських формах проводили спектрофотометричним методом згідно методики Європейської фармакопеї.

Результати досліджень. Три експериментальні гелеві композиції з нановолокнами 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів та сухим екстрактом собачої кропиви, модифікованим валіном, були розроблені та досліджені на придатність для екструзійного 3D друку. Ці три гелі продемонстрували гарну друкованість без будь-яких суттєвих недоліків. Аналіз решіток, надрукованих на 3D принтері, показав, що ПЕО-гель, який містив 100 мг/мл екстракту собачої кропиви, є найбільш перспективним для 3D-друку. Надруковані на 3D-принтері лікарські форми повністю розчинялися у воді (22 ± 2 °C) протягом 20 хвилин, що свідчить про їх придатність для перорального застосування.

Висновки. Нові водні ПЕО-гелі з 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепіновими нановолокнами та екстрактом собачої кропиви, модифікованим валіном, придатні для фармацевтичного напівтвердого екструзійного 3D друку. Сучасні композитні ПЕО-гелі дозволяють готувати друковані пероральні системи доставки ліків із негайним вивільненням для нових похідних триазолобензодіазепіну та рослинного екстракту з подальшим застосуванням в терапії

Ключові слова: похідне бензодіазепіну, екстракт собачої кропиви, нановолокна, олеогель, поліетиленоксид, 3D друк

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299217

ЗАСТОСУВАННЯ ПІДХОДУ ЗВЕДЕННЯ БЮДЖЕТУ ВАРІЮВАННЯ ДЛЯ ТЕСТА РОЗЧИНЕННЯ (с. 49–59)

Д. А. Леонтєв, В. Є. Асмолов, Н. В. Воловик, О. І. Гриздуб

Мета. Дослідження мало на меті оцінити повноту наших знань про джерела варіювання у тесті Розчинення зі 100 % вивільненням, шляхом складання бюджету варіювання.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на таблетках метформіну 500 мг з використанням реактивів фармакопейної якості, стандартного зразка Державної Фармакопеї України (ДФУ) Метформіну гідрохлорид, апарату для розчинення Pharmatest DT70, спектрофотометра Perkin Elmer Lambda 35, аналітичних ваг Mettler Toledo XP 204, мірного посуду ISO класу А. Використовувався метрологічний підхід ДФУ.

Результати і обговорення. Бюджет варіювання був складений на основі порівняння оцінок невизначеності, отриманих на основі вимог до максимально допустимого варіювання для нормальної аналітичної практики (U^{NAP} , оцінювання bottom-up) та експериментальних даних (U^{exp}). Це передбачало визначення вмісту метформіну в таблетках за допомогою тесту Однорідність Дозованих Одиниць (ОДО) як незалежного методу. 100 % вивільнення метформіну в тесті Розчинення (точка нескінченності) було підтверджено збільшенням часу розчинення. Оптимізувавши аналітичні процедури Розчинення та ОДО для складання бюджету варіювання, ми досягли незначущості U^{exp} порівняно з цільовою невизначеністю для тесту Розчинення під час тестування на відповідність специфікаціям (U^{95}). Відмінності середніх результатів ОДО та Розчинення не перевищували U^{NAP} для часу вивільнення 45 та 60 хвилин, тобто бюджет невизначеності був доведений. U^{exp} для тесту Розчинення вказує на наявність невідомого статистично значущого джерела випадкового варіювання, яке, однак, було менше за U^{95} ; отже, методика підходить для тестування на відповідність специфікаціям.

Висновок. Експериментальні результати підтвердили повноту наших знань про джерела варіювання (відсутність зміщення) для тесту Розчинення зі 100 % вивільненням. Неодмінною умовою складання бюджету була оптимізація невизначеності аналітичних методик. Для ОДО всі значущі джерела варіювання були в межах очікуваного діапазону. Проте існує потреба в додаткових дослідженнях для ідентифікації та управління невідомим джерелом практично значних випадкових варіацій для тесту Розчинення

Ключові слова: $AQbD$, цільова невизначеність, джерело варіювання, незначущість, нормальна аналітична практика, розчинення, точка нескінченності, однорідність дозованих одиниць, таблетки метформіну, бюджет варіювання

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299229

ПОХІДНІ ДИХЛОРООЦТОВОЇ КИСЛОТИ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ ПРОТИПУХЛИННІ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНІ АГЕНТИ (с. 60–78)

Л. М. Гавришук, В. Я. Горішній, Н. І. Рушак, Р. Б. Лесик

Мета. Метою даного огляду є надання всебічного розуміння похідних дихлорооцтової кислоти. Ми маємо на меті охопити всі аспекти цих сполук, включаючи їхні хімічні властивості, різні методи синтезу та їхнє широке застосування в медичній хімії. Через дослідження їхньої різноманітної ролі у розробці ліків, ми прагнемо підкреслити їх значення та потенціал у формуванні майбутніх фармацевтичних інновацій.

Матеріали та методи. У дослідженні застосовано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати. Наші дослідження підтверджують потенційну ефективність дихлорооцтової кислоти та її похідних в лікуванні раку та інших захворювань. Ці сполуки виявилися здатними індукувати процес апоптозу, що є програмованою смертю клітин, та пригнічувати ріст ракових клітин. Це особливо ефективно, коли дихлорооцтова кислота та її похідні використовуються в поєднанні з іншими терапевтичними методами, як вказано в патентах, що були наведені в нашому дослідженні. Дихлорооцтова кислота та її похідні також показали здатність знижувати рівень глюкози та холестерину у крові. Це вказує на можливість їх застосування для лікування цукрового діабету, гіперліпідемії, та лактоацидозу. Цукровий діабет, гіперліпідемія та лактоацидоз – це серйозні стани, які можуть призвести до значних проблем зі здоров'ям. Тому можливість використання дихлорооцтової кислоти та її похідних для лікування цих станів відкриває нові перспективи в медичній науці.

Висновки. Наші висновки вказують на перспективи подальших досліджень в галузі розробки нових методів терапії та використання похідних дихлорооцтової кислоти як потенційних лікарських засобів для покращення ефективності лікування раку та інших захворювань. Ми вважаємо, що ці сполуки мають великий потенціал для подальшого вивчення та можуть відіграти важливу роль у майбутніх медичних інноваціях

Ключові слова: дихлороацетат, дихлорооцтова кислота, дихлороацетамід, гібридні молекули, протипухлинна активність, протизапальна активність, холестерин, пухлини, апоптоз, хіміотерапія

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299230

РОЗРОБКА ПРОТИГРИБКОВОГО ГЕЛЮ, КОМПОЗИЦІЇ ТА ТЕХНОЛОГІЇ НА ОСНОВІ МЕТАБОЛІТУ ПОМІФЕРИНУ, ВИДІЛЕНОГО ІЗ ПЛОДІВ MACLURA AURANTIACA, ЩО ЗРОСТАЄ В КАЗАХСТАНІ (с. 79–85)

Serzhan Mombekov, Yerkebulan Orazbekov, Nurila Sadykova, Assel Kozhamzharova, Sarzhan Sharipova, Zhaksylyk Makhatov, Nazym Pushkarskaya

Мета. Метою даного дослідження є розробка оптимального складу та раціональної технології гелю під умовною назвою «Каз-П7» на основі протигрибкового препарату поміферину.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження є речовина поміферин.

Виходячи з фізико-хімічних властивостей гелю (погано розчиняється у воді) та технологічних властивостей структуроутворювача – Карбопол Ультрез 20 (набухання) обрано оптимальну систему розчинників: ДМСО-ПГ-вода (1:4:1), що відповідає максимальній розчинності препарат і полімер забезпечує набухання.

Відповідно до вимог ДФ РК І т. 1, 2.2.8, 2.2.10 визначали ротаційно-віскозиметричним методом. Реологічні властивості зразка визначають за допомогою ротаційного віскозиметра «Rheolab QC» (фірма «Anton Paar», Австрія) з визначенням коаксіальних циліндрів CC27/S-SN29766. Дослідження реологічних параметрів проводили за температури 20–35 °С за допомогою термостата MLM U15c, що входить до складу реостата.

Результати. Гелеві лікарські форми забезпечують краю біодоступність лікарської речовини. Крім того, гелі є більш сучасною лікарською формою, приємною за органолептичними показниками.

Технологія виготовлення гелю складається з двох паралельних процесів: приготування розчину лікарської речовини та введення його в основу. З точки зору біофармації, яка вивчає біологічну дію лікарських засобів залежно від їх фізичних властивостей, лікарської форми і технології приготування, найкраще вивільнення лікарської речовини відбувається при введенні її в лікарську форму в розчиненому вигляді. Найбільшу лікувальну дію на основу гелю надає поміферин, введений у розчиненому стані. При цьому активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ) розчиняли в різних розчинниках з поступовим нагріванням. Встановлено співвідношення розчинників ДМСО-ПГ-вода (1:4:1), за якого розроблена лікарська форма буде більш структурованою, стабільною та тиксотропною.

Висновки. Грибкові захворювання шкіри є однією з найбільш часто обговорюваних проблем у літературі. Актуальність даної теми визначається високою поширеністю збудників, які складають 37–42 % усіх захворювань шкіри. Експериментально встановлено, що для повної нейтралізації 1 г карбополу Ultraz 20 в системі розчинників ДМСО-ПГ-вода (1:4:1) витрачається 1 г триетаноламіну (рН 7,0). Методами фізико-хімічного аналізу було підібрано оптимальний розріджувач у співвідношенні ДМСО-ПГ-вода (1:4:1), а як нейтралізатор – 1 г триетаноламіну (рН 7,0). Оптимальною моделлю гелю було обрано наступний склад: АФІ-3.0, ДМСО-3.0, ПГ-50.0, карбопол Ultraz 20-1.0, триетаноламін-1.0. Розроблено оптимальний склад і технологію гелю під кодовою назвою «Каз-П7» на основі речовини, отриманої поміферином

Ключові слова: оптимальна рецептура; ефективна технологія; протигрибкова активність; гелі; поміферин, Каз-П7

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.291468

РОЗЧИННИКИ В ПРОМИСЛОВОМУ СИНТЕЗІ НАФАЗОЛІНУ НІТРАТУ: ІМПЛЕМЕНТАЦІЯ ПРИНЦИПІВ «ЗЕЛЕНОЇ ХІМІЇ» ТА АНАЛІЗ (с. 86–98)

Т. М. Соломінчук, В. В. Рудюк, Л. В. Сидоренко, Н. П. Кобзар, М. В. Рахімова, О. О. Віслоус, В. А. Георгіянц

Мета: реалізація принципів зеленої хімії шляхом проведення регенерації розчинника синтезу 1,2,4-трихлорбензолу та повторне його використання під час синтезу субстанції Нафазоліну нітрат. Дослідження впливу регенованого розчинника на якість кінцевого продукту шляхом контролю аналітичних показників якості. Розробка методики контролю кількісного визначення розчинників синтезу в субстанції та валідація.

Матеріали та методи: зразки субстанції були синтезовані за оптимізованою власною технологією АТ «Фармак». Отримані серії на свіжому та регенованому 1,2,4-трихлорбензолі були проаналізовані відповідно до монографії Європейської Фармакопеї на Нафазоліну нітрат 0147.

Результати: доведена можливість використання регенованого 1,2,4-трихлорбензолу для синтезу субстанції Нафазоліну нітрат. Показано відсутність негативного впливу регенованого розчинника на профіль домішок та поліморфну форму субстанції. Аналітичні показники якості відповідали вимогам внутрішньої специфікації та вимогам монографії Європейської фармакопеї. Розроблена та валідована методика кількісного визначення розчинників синтезу дає можливість визначати їх на необхідному рівні.

Висновки: введення в схему синтезу регенованого 1,2,4-трихлорбензолу дозволило суттєво зменшити кількість відходів на 1 кг продукту, що в свою чергу значно знизило негативний вплив на навколишнє середовище. Аналітичні показники якості для регенованого 1,2,4-трихлорбензолу відповідають вимогам внутрішньої специфікації. Промислові серії, одержані на регенованому розчиннику відповідають вимогам монографії Європейської фармакопеї. Поліморфна форма серій субстанції, напрацьованих на регенованому 1,2,4-трихлорбензолі відповідає поліморфній формі серій субстанцій напрацьованих на свіжому розчиннику. Одержані результати по впливу регенованого розчинника на профіль домішок в готовій субстанції показують схожість профілю серій, напрацьованих на обох розчинниках. Згідно з вимогами ICH Q3C Impurities: Guideline for residual solvents розроблена та валідована методика контролю залишкового вмісту 1,2,4-трихлорбензолу в фінальному продукті методом газової хроматографії. Показано відсутність розчинників синтезу на рівні детектування

Ключові слова: нафазоліну нітрат, промисловий синтез, 1,2,4-трихлорбензол, зелена хімія, відходи, профіль домішок, газова хроматографія, етаноламін, 2-пропанол, регенерація

DOI: 10.15587/2519-4852.2024.299266

ОЦІНКА ПРОТИПСОРИАЗНОГО ЕФЕКТУ МЕТАНОЛЬНОГО ЕКСТРАКТУ SCROPHULARIA DESERTI НА МИШАХ (с. 99–105)

Raghad Abdulsalam Khaleel, Saja Majeed Shareef, Tayf Mohammed Maryoosh

Псоріаз є недооціненим хронічним та аутоімунним захворюванням шкіри. Місцеві хімічні препарати застосовуються для контролю та лікування псоріазу, незважаючи на їх низьку ефективність або безуспішність. В якості альтернативи для його лікування також можна використовувати фітотерапію.

Метою даного дослідження було оцінити антипсоріазний ефект *Scrophularia deserti* на мишах.

Матеріали та методи: *S. deserti* був придбаний і використаний для метанольної екстракції. Вивчали активність екстракту DPPH, що поглинає радикали, вміст поліфенолів і флавоноїдів. Було придбано 60 мишей-самців, і псоріаз був індукований за допомогою 10 днів місцевого застосування іміквімоду (62,5 мг). Мишей поділили на 6 груп: контрольна група без псоріазу (отримували лише дистильовану воду), контрольна група псоріазу (тільки місцевий іміквімод), дві групи, що отримували лікування *S. deserti* (місцево 300 і 500 мг/кг), місцевий бетаметазон і місцевий α -пінен 9 %. Також визначали розподіл цитокінів і гістопатологічні властивості.

Результати: значення, при якому метанольний екстракт *S. deserti* поглинає 50 % вільних радикалів (IC50), становило $602,71 \pm 15,33$ мкг/мл. Загальний вміст флавоноїдів і поліфенолів метанольного екстракту *S. deserti* становив $16,85 \pm 1,12$ мг QE/g і $58,47 \pm 3,25$ мг GAE/g відповідно. Концентрації IL-22, TNF- α та IL-17A були збільшені після індукції псоріазу порівняно з контрольною групою ($P < 0,05$). Миші, які отримували бетаметазон, мали найнижчі концентрації IL-22, TNF- α та IL-17A ($P < 0,05$).

Висновки: Миші, які отримували метанольний екстракт *S. deserti* (500 мг/кг), також містили значно нижчий рівень IL-22, TNF- α та IL-17A ($P < 0,05$), порівняно з α -піненом і метанольним екстрактом *S. deserti* (300 мг/кг). Миші з контрольної групи псоріазу показали значний гіперкератоз епідермісу, акантоз і кірку з великою кількістю запальних клітин. У той час як миші, які отримували метанольний екстракт *S. deserti* (500 мг/кг), показали значне відновлення тканини з нормальним епідермісом шкіри та дерми, сальних залоз і волосяних фолікулів, окрім найнижчого рівня запальних реакцій. Результати показали, що метанольний екстракт *S. deserti* (500 мг/кг) можна ефективно використовувати як практичну заміну для лікування псоріазу. Однак слід провести деякі додаткові дослідження

Ключові слова: протипсоріазний, *Scrophularia deserti*, метанол, екстракт, антиоксидант, феноли, флавоноїди, цитокін, іміквімод, миша модель