

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.339597

STUDY OF SOME PROPERTIES OF HYDROPHILIC OINTMENT BASES DEPENDING ON THEIR COMPOSITION

p. 4–19

Nikolay Lyapunov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5036-8255>

Olena Bezugla, PhD, Senior Researcher, Head of Laboratory, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072
E-mail: bezugla.op@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Anna Liapunova, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, Institute for 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/0000-0001-7997-3929>

Igor Zinchenko, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0562-689X>

Oleksii Liapunov, PhD, Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6103-7489>

Oleksii Lysokobylka, Junior Researcher, Laboratory of Technology and Analysis of Medicinal Products, Institute for Functional Materials Chemistry, State Scientific Institution «Institute for Single Crystals» of National Academy of Sciences of Ukraine, Nauky ave., 60, Kharkiv, Ukraine, 61072

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-9955>

Svitlana Dzhoraieva, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of Department, Laboratory and Experimental Department, State Establishment Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Chernyshevskaya str., 7/9, Kharkiv, Ukraine, 61057

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-5474>

The aim. To study the properties of multicomponent hydrophilic ointment bases.

Materials and methods. The study focused on hydrophilic bases with varying formulations and ointments containing ofloxacin. The rheological properties of the bases were studied using rotational viscometry, and water absorption and ofloxacin release were investigated using diffusion through a semipermeable membrane. The water content was determined by the semi-micro method, and the ofloxacin content was determined by liquid chromatography. Four spin probes were utilized in the experiment, and the EPR spectra of these spin probes in a mixed solvent PG – M400 and bases were obtained. The type and parameters of the EPR spectra were evaluated. Surface tension was measured using the maximum bubble pressure method, and antibacterial activity was assessed by the agar diffusion method.

Results. The rheological parameters of hydrophilic bases are contingent on the ratio between macrogol 1550 (M1500) and poloxamer P338 (P338), as well as between macrogol 400 M400 and propylene glycol (PG), water content, temperature, and shear stress. It was demonstrated that P338 increases the surface-active properties of bases. The water absorption capacity of the base containing solely a mixture of macrogols is approximately 1.2 times higher than that of the base, which also contains P338 and PG. The release rate of ofloxacin is shown to increase with an increase in PG content, but it is unaffected by the replacement of Proxanol 268 with P338. The incorporation of macrogol 20 cetostearyl ether (M20CSE) and cetostearyl alcohol (CSA) markedly retards water absorption and the release of ofloxacin, and also increases the rheological parameters of the bases. It was demonstrated by the spin probe method that, within a non-aqueous medium, no aggregates are formed from molecules of P338, as well as surfactant and CSA molecules. The PG content affects the growth inhibition zones of *P. aeruginosa*. The antibacterial efficacy of ointments containing fluoroquinolones against resistant clinical bacterial strains was found to be enhanced by hydrophilic bases.

Conclusions. The rheological parameters of hydrophilic bases can be controlled by modifying the ratio between consistency factors and dispersion medium components, by varying water content, temperature, and shear stress, as well as by adding surfactants and CSA to their formulations. Hydrophilic bases are able to absorb water and they promote the release of ofloxacin. Surfactant and CSA have a significant impact on these processes, reducing their rates. The formation of aggregates from P338 molecules, as well as molecules of surface-active substance and CSA, was not observed in the hydrophilic bases. PG, when incorporated into hydrophilic ointments containing ofloxacin, enhances their antibacterial efficacy

Keywords: hydrophilic base; ointment; rheological parameter; absorption; release; EPR spectrum parameter; growth inhibition zone

References

1. Buckingham, R. (Ed.) (2020). Martindale: The Complete Drug Reference, 40th Ed. London: Pharmaceutical Press, 4852.
2. Kale, V. R., Pawar, D. C., Ige, P. P. (2019). Topical preparation past, present and future perspective – a review. Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences, 6 (5), 10094–10110. <https://doi.org/10.5281/zenodo.2978025>
3. The European Pharmacopoeia (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the

Council of Europe. Strasbourg: Council of Europe, 6106. Available at: <http://pheur.edqm.eu/subhome/11-8>

4. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 2 (2024). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.

5. Bouwman-Boer, Y., Fenton-May, V.I., Le Brun, P. (Eds.) (2009). Practical Pharmaceutics. An International Guide-line for the Preparation, Care and Use of Medicinal Products. Springer International Publishing AG, 873. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-15814-3>

6. Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J. (Eds.) (2020). Handbook of Pharmaceutical Excipients. London: Pharm. Press, 1296.

7. British Pharmacopoeia (2025). London: The Stationery Office. Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/>

8. Datsenko, B. M. (Ed.) (1995). Teoriia i praktika mestnogo lecheniia gnoinykh ran. Kyiv: Zdorove, 384.

9. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy. Available at: <http://www.drlz.kiev.ua/>

10. Rus, L. M., Donici, E., Valica, V., Prisacari, V., To-muța, I., Șepeli, D. et al. (2019). Development, physical-chemical characterization and in vitro antibacterial activity evaluation of a fixed-dose combination isohydrafural-methyluracil hydrophilic ointment. *Farmacia*, 67 (5), 857–865. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.5.15>

11. Dua, K., Malipeddi, V. R., Madan, J., Gupta, G., Chakravarthi, S., Awasthi, R. et al. (2016). Norfloxacin and metronidazole topical formulations for effective treatment of bacterial infections and burn wounds. *Interventional Medicine and Applied Science*, 8 (2), 68–76. <https://doi.org/10.1556/1646.8.2016.2.4>

12. Noda, Y., Watanabe, K., Sanagawa, A., Sobajima, Y., Fujii, S. (2011). Physicochemical properties of macrogol ointment and emulsion ointment blend developed for regulation of water absorption. *International Journal of Pharmaceutics*, 419 (1-2), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.034>

13. Lyapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunova, A., Zinchenko, I., Liapunov, O., Lysokobylka, O., Stolper, Y. (2022). Effect of the composition of emulsifiers and the dispersion medium on the properties of bases for semi-solid preparations. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 29–45. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.266001>

14. Murasawa, Y., Furuta, K., Noda, Y., Nakamura, H., Fujii, S., Isogai, Z. (2018). Ointment vehicles regulate the wound-healing process by modifying the hyaluronan-rich matrix. *Wound Repair and Regeneration*, 26 (6), 437–445. <https://doi.org/10.1111/wrr.12673>

15. Otake, H., Mano, Y., Deguchi, S., Ogata, F., Kawasaki, N., Nagai, N. (2023). Effect of Ointment Base on the Skin Wound-Healing Deficits in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 46 (5), 707–712. <https://doi.org/10.1248/bpb.b22-00871>

16. Yamada, Y., Ueda, Y., Ashizuka, Y., Hashimoto, K., Tabara, K., Kitano, T., Fujikawa, M., Kumagai, Y., Matsumoto, T. (2018). Influence of Bases for External Medicines with Different Coatability and Water Retentivity on Wound Healing. *Yakugaku Zasshi*, 138 (11), 1417–1424. <https://doi.org/10.1248/yakushi.18-00098>

17. Okusa, N., Oh, H., Masuno, K., Makita, Y., Imamura, Y. (2023). Comparative Study of Ozonated Glycerol and Macrogol Ointment on Bone Matrix Production by Human Os-

teosarcoma Cell Line Saos-2. *Materials*, 16 (10), 3857. <https://doi.org/10.3390/ma16103857>

18. Gameda, N., Tadele, A., Lemma, H., Girma, B., Addis, G., Tesfaye, B. et al. (2018). Development, Characterization, and Evaluation of Novel Broad-Spectrum Antimicrobial Topical Formulations from *Cymbopogon martini* (Roxb.) W. Watson Essential Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018 (1). Portico. <https://doi.org/10.1155/2018/9812093>

19. Goo, Y. T., Kang, T. H., Lee, K. W., Kim, D. H., Park, Y. H., Kim, B. D. et al. (2020). Polyethylene Glycol-based Ointment Formulations of *Alnus Sibirica* Extract and Their Accelerated Stability Assessments. *Polymer Korea*, 44 (2), 208–218. <https://doi.org/10.7317/pk.2020.44.2.208>

20. Nguyen, T. T. B., Nguyen, T. H., Nguyen, X. T. (2022). Preparation and Antibacterial Evaluation of Polyethylene Glycol Ointment Containing In Situ Silver Chloride Nanoparticles. *BioNanoScience*, 12 (1), 203–209. <https://doi.org/10.1007/s12668-021-00935-1>

21. Swathy, B., Menaka, M., Reddy, P. (2022). Formulation and Pharmacological Screening of in vivo Wound Healing Activity of Puerarin Ointment Isolated from *Tridax procumbens*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 41 (12), 2494–2501.

22. Lu, Y., Xiao, Y., Yin, M.-Z., Zhou, X.-C., Wu, L.-S., Chen, W.-Q. et al. (2021). Polyethylene Glycol Ointment Alleviates Psoriasis-Like Inflammation Through Down-Regulating the Function of Th17 Cells and MDSCs. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.560579>

23. Shmatenko, O., Kazmirschuk, A., Solomennyy, A., Syrota, P., Plieshkova, O., Davtian, L. (2021). Rationale for Choosing the Basis for Early Coverage. *Archives Of Pharmacy Practice*, 12 (1), 103–108. <https://doi.org/10.51847/g1cluwbev3>

24. Bhagurkar, A. M., Angamuthu, M., Patil, H., Tiwari, R. V., Maurya, A., Hashemnejad, S. M. et al. (2015). Development of an Ointment Formulation Using Hot-Melt Extrusion Technology. *AAPS PharmSciTech*, 17 (1), 158–166. <https://doi.org/10.1208/s12249-015-0453-3>

25. Bodratti, A., Alexandridis, P. (2018). Formulation of Poloxamers for Drug Delivery. *Journal of Functional Biomaterials*, 9 (1), 11. <https://doi.org/10.3390/jfb9010011>

26. Bodratti, A. M., Sarkar, B., Alexandridis, P. (2017). Adsorption of poly(ethylene oxide)-containing amphiphilic polymers on solid-liquid interfaces: Fundamentals and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 244, 132–163. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2016.09.003>

27. Liapunov, N. A., Bezuglaya, E. P., Fadeikyna, A. H., Lisokobilka, A. A., Stolper, Yu. M. (1999). Sozdanye miahkykh lekarstvennikh sredstv na razlychnikh osnovakh. Soobshchenye 1. Yssledovanye reolohycheskykh svoystv mazei na vodorastvorymikh osnovakh. *Farmakom*, 6, 10–16.

28. Bezuglaya, E., Krasnoporyova, A., Liapunova, A., Zinchenko, I., Lyapunov, N., Sytnik, O. (2023). Influence of physicochemical properties and structure of mixed solvents propylene glycol – macrogol 400 on their in vitro release. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (41), 4–13. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274468>

29. Bezugla, O. P., Lyapunov, M. O., Zinchenko, I. O., Lisokobilka, O. A., Liapunova, A. M. (2022). Modeling of processes of solvent diffusion from ointment bases using in vitro experiments. *Functional materials*, 29 (4), 553–558. <https://doi.org/10.15407/fm29.04.553>

30. Ilić, T., Pantelić, I., Savić, S. (2021). The Implications of Regulatory Framework for Topical Semisolid Drug Products: From Critical Quality and Performance Attributes towards Establishing Bioequivalence. *Pharmaceutics*, 13 (5), 710. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13050710>

31. Tiffner, K. I., Kanfer, I., Augustin, T., Raml, R., Raney, S. G., Sinner, F. (2018). A comprehensive approach to qualify and validate the essential parameters of an in vitro release test (IVRT) method for acyclovir cream, 5%. *International Journal of Pharmaceutics*, 535 (1-2), 217–227. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.09.049>

32. The United States Pharmacopoeia 47 ed. The National Formulary 42 [USP 47 – NF 42] (2023). The United States Pharmacopoeial Convention. Rockville: United Book Press, Inc.

33. Berliner, L. J., Reuben, J. (Ed.) (1989). *Spin Labeling: Theory and Applications*. New York: Plenum Press, 670. <https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0743-3>

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

35. Lipson, V., Bezugla, O., Dzhoraieva, S., Kutasevych, Y., Liapunova, A., Zinchenko, I. et al. (2025). Effect of 3,3'-Diindolylmethane on the Antibacterial Activity of Fluoroquinolones as Constituents of Potential Drug Products for Topical Application. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 17 (34), 47906–47918. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c08154>

36. Lapach, S. M., Chubenko, A. V., Babich, P. N. (2002). *Statystyka v nautsi ta biznesi*. Kyiv: MORION, 640.

37. Lyapunov, N., Bezuglaya, E., Liapunov, O., Lysokobylka, O. (2023). Study of aqueous solutions of poloxamers by rotational viscometry and spin probe method. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (44), 4–18. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.285933>

38. Liapunova, A. M., Krasnopyorova, A. P., Bezugla, O. P., Liapunov, O. M., Yukhno, G. D., Pukhova, T. M. (2024). Polythermal studies of the water – propylene glycol systems by densitometry, viscometry and spin probes method. *Functional Materials*, 31 (4), 609–618. <https://doi.org/10.15407/fm31.04.609>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341811

COMPOSITION, CHEMOTYPES AND SUB-CHEMOTYPES OF ESSENTIAL OILS FROM *CORIANDRUM VULGARE* AND *CARUM CARVI* FRUITS CULTIVATED IN DIFFERENT COUNTRIES

p. 20–28

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

E-mail: ain.raal@ut.ee

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

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

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

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

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

Anne Orav, PhD, Senior Researcher, Institute of Chemistry, Tallinn University of Technology, Ehitajate tee, 5, Tallinn, Estonia, 19086

Yuliia Avidzba, PhD, Associate Professor, Department of Medical Diagnostic Technologies, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8088-5903>

Oleksandr Panasenکو, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenکو blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>

Oleh Koshovyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenکو blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

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

Coriandrum sativum L. and *Carum carvi* L. of the Apiaceae family are among the most cultivated plants, as they have been used for a long time as spices and essential oil (EO) bearing plants.

The aim. The aim from of this work is to examine the composition of EOs from commercial samples of *C. sativum* originating from 6 countries and *C. carvi* EOs from 2 countries, to establish the variability of the content of their components and to identify possible chemotypes of this species.

Materials and methods. The EOs were hydrodistilled from the dried fruits of *C. carvi* and *C. sativum*, and their chemical composition was determined using GC/MS. Samples were obtained from retail pharmacies in 6 different countries.

Research results. In the samples of coriander EOs, 50 compounds were detected. The dominant group of compounds is acyclic monoterpenoids, ranging from 67.3% (Turkey) to 84.2% (Czech Republic). The dominant component is linalool (61.6–77.9%). According to the content of the dominant major and minor components, it has been established for the first time that the studied samples of linalool-chemotypes can be divided into several sub-chemotypes. It has been noted for the first time that phenolic monoterpenoids were found in samples from subtropical and tropical countries. There is a strong negative correlation between the content of linalool and α -pinene (–0.891); linalool and γ -terpinene (–0.895). In the samples of *C. carvi* EOs, 28 compounds were detected. Both studied samples of caraway fruits contain the maximum amount of carvone (54.6–66.8%), followed by the content of limonene (19.9–30.1%). The EO of the caraway studied samples consists almost entirely of monocyclic monoterpenoids.

Conclusions. The results of our study of coriander fruits essential oil from six countries allowed us to establish its linalool

chemotype, which is divided into five subtypes depending on the secondary compounds, that is novelty for research on possible chemotypes of coriander fruit essential oil. The studied samples of coriander fruits EO do not fully comply with the requirements of the ISO 3516:1997 standard; the content of linalool (Turkey) is slightly below the lower limit in accordance with the requirements. The studied samples of caraway EO slightly exceed the limits of the content of the dominant component carvone (Georgia) and contain significantly less limonene (India) in accordance with the requirements of the ISO 8896-2016 standard

Keywords: *Coriandrum sativum, Carum carvi, essential oil, component composition, chemotypes, sub-chemotypes*

References

- Prachayasittikul, V., Prachayasittikul, S., Ruchirawat, S., Prachayasittikul, V. (2018). Coriander (*Coriandrum sativum*): A promising functional food toward the well-being. *Food Research International*, 105, 305–323. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.11.019>
- Global Coriander Production: Top Producing Countries. iSpice You. Available at: https://www.ispiceyou.com/blogs/news/global-coriander-production-top-producing-countries?srsltid=AfmBOOpNQZ2rN3O4LPQf4Xo3eTfcCXUtkb_rQEtbTF5zYGjz5r0gG_9P
- Chaurasia, P. K., Bharati, S. L. (2025). Coriander: A holistic outlook on its chemistry and pharmacology. *Food Chemistry*, 469, 142444. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.142444>
- Caraway Seeds Market – By Source (Carum carvi, Carum Bulbocastanum), By Form (Whole Seed, Powder Seed), By Application (Food, Beverages, Cosmetic & Personal Care, Pharmaceuticals), By Distribution Channel (Offline, Online) & Forecast, 2024 – 2032. Caraway Seeds Market Size, Share & Growth Analysis – 2032. Available at: <https://www.gminsights.com/industry-analysis/caraway-seeds-market>
- Al-Khayri, J. M., Banadka, A., Nandhini, M., Nagella, P., Al-Mssallem, M. Q., Alessa, F. M. (2023). Essential Oil from *Coriandrum sativum*: A review on Its Phytochemistry and Biological Activity. *Molecules*, 28 (2), 696. <https://doi.org/10.3390/molecules28020696>
- Wei, J.-N., Liu, Z.-H., Zhao, Y.-P., Zhao, L.-L., Xue, T.-K., Lan, Q.-K. (2019). Phytochemical and bioactive profile of *Coriandrum sativum* L. *Food Chemistry*, 286, 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.171>
- Shams, M., Esfahan, S. Z., Esfahan, E. Z., Dashtaki, H. N., Dursun, A., Yildirim, E. (2016). Effects of Climatic Factors on the Quantity of Essential Oil and Dry Matter Yield of Coriander (*Coriandrum sativum* L.). *Indian Journal of Science and Technology*, 9 (6). <https://doi.org/10.17485/ijst/2016/v9i6/61301>
- Machado, K. da C., Islam, M. T., Ali, E. S., Rouf, R., Uddin, S. J., Dev, S. et al. (2018). A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene. *Phytotherapy Research*, 32 (12), 2376–2388. <https://doi.org/10.1002/ptr.6199>
- European Pharmacopoeia. 11th ed. (2022). Strasbourg: Council of Europe.
- ISO 3516:1997. Oil of coriander fruits (*Coriandrum sativum* L.) ISO. Available at: <https://www.iso.org/standard/8885.html>
- Global Coriander Oleoresin Market Size By End-Use Industry (Food & Beverages, Pharmaceuticals), By Type (Conventional, Organic), By Form (Liquid, Powder), By Application (Flavoring Agent, Fragrance Agent), By Distribution Channel (Direct Sales, Retail Sales), By Geographic Scope And Forecast. Coriander Oleoresin Market Size, Assessment, Growth & Forecast 2033. Available at: <https://www.verifiedmarketreports.com/product/coriander-oleoresin-market/>
- Kassahun, B. M. (2020). Unleashing the Exploitation of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) for Biological, Industrial and Pharmaceutical Applications. *Academic Research Journal of Agricultural Science and Research*, 8 (6), 552–564.
- Mahleyuddin, N. N., Moshawih, S., Ming, L. C., Zulkifly, H. H., Kifli, N., Loy, M. J. et al. (2021). *Coriandrum sativum* L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits. *Molecules*, 27 (1), 209. <https://doi.org/10.3390/molecules27010209>
- Diederichsen, A., Banniza, S., Armstrong-Cho, C., Sander, T.; Novak, J., Blüthner, W.-D. (Eds.) (2020). *Coriandrum sativum* L. – Coriander. Medicinal, Aromatic and Stimulant Plants. Cham: Springer Nature, 265–281. https://doi.org/10.1007/978-3-030-38792-1_4
- Arcanjo, F. P. N., Arcanjo, C. C., Arcanjo, C. P. C., Santos, P. R., El-Ghorab, A. H., El-Gharabli, M. M. et al. (2020). Current Research in Agricultural and Food Science Vol. 3 (Dr. A. M. M. Al-Naggar, Ed.). Book Publisher International (a part of SCIENCEDOMAIN International). <https://doi.org/10.9734/bpi/crafts/v3>
- Talebi, S. M., Naser, A., Ghorbanpour, M. (2024). Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils in different populations of *Coriandrum sativum* L. (coriander) from Iran and Iraq. *Food Science & Nutrition*, 12(6), 3872–3882. Portico. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4047>
- Goyal, M., Gupta, V. K., Singh, N., Mrinal (2018). Carum Carvi- An Updated Review. *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research*, 6 (4), 14–24. <https://doi.org/10.30750/ijpbr.6.4.4>
- El-Rady, M. F. A., Rasmy, N. M. H., Yasin, N. M., Fahmy, H. A., Amer, A. (2023). Phytochemicals and biological activities of caraway (*Carumcarvi* L.) essential oil. *Egyptian Pharmaceutical Journal*, 22 (2), 285–293. https://doi.org/10.4103/epj.epj_154_22
- Aly, A., Maraci, R., Rezk, A., Diab, A. (2022). Phytochemical constituents and biological activities of essential oil extracted from irradiated caraway seeds (*Carum carvi*L.). *International Journal of Radiation Biology*, 99 (2), 318–328. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2078004>
- Liu, C., Cheng, F., Aisa, H. A., Maiwulanjiang, M. (2023). Comprehensive Study of Components and Antimicrobial Properties of Essential Oil Extracted from *Carum carvi* L. Seeds. *Antibiotics*, 12 (3), 591. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030591>
- Mahboubi, M. (2019). Caraway as Important Medicinal Plants in Management of Diseases. *Natural Products and Bioprospecting*, 9 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s13659-018-0190-x>
- Al-Snafi, A. (2015). The Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Carum carvi* – A Review. *Indian Journal of Pharmaceutical Science & Research*, 5 (2), 72–82.
- Rasooli, I., Allameh, A.; Preedy, V. R. (Ed.) (2016). Caraway (*Carum carvi* L.) Essential Oils. *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. Academic Press, 287–293. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-416641-7.00032-8>

24. Pooja, A., Singh, D. K. (2014). A review on the pharmacological aspects of *Carum carvi*. *Journal of Biology and earth Sciences*, 4 (1), M1–M13.

25. ISO 8896:2016(E). Essential oil of caraway (*Carum carvi* L.). ISO. Available at: <https://www.iso.org/standard/66253.html>

26. Sepp, J., Koshovyi, O., Jakštas, V., Žvikas, V., Botsula, I., Kireyev, I. et al. (2024). Phytochemical, Pharmacological, and Molecular Docking Study of Dry Extracts of *Matricaria discoidea* DC. with Analgesic and Soporific Activities. *Biomolecules*, 14 (3), 361. <https://doi.org/10.3390/biom14030361>

27. Raal, A., Arak, E., Orav, A. (2012). The content and composition of the essential oil Found in *Carum carvi* L. commercial fruits obtained from different countries. *Journal of Essential Oil Research*, 24 (1), 53–59. <https://doi.org/10.1080/10412905.2012.646016>

28. Davies, N. W. (1990). Gas chromatographic retention indices of monoterpenes and sesquiterpenes on methyl silicon and Carbowax 20M phases. *Journal of Chromatography A*, 503, 1–24. [https://doi.org/10.1016/s0021-9673\(01\)81487-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9673(01)81487-4)

29. Raal, A., Komarov, R., Orav, A., Kapp, K., Grytsyk, A., Koshovyi, O. (2022). Chemical composition of essential oil of common juniper (*Juniperus communis* L.) branches from Estonia. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (40), 66–73. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.271048>

30. Raal, A., Arak, E., Orav, A. (2004). Chemical composition of coriander seeds essential oil and their conformity with EP standards. *Agraarteacus*, 15, 234–239.

31. Sepp, J., Koshovyi, O., Jakštas, V., Žvikas, V., Botsula, I., Kireyev, I. et al. (2024). Phytochemical, Technological, and Pharmacological Study on the Galenic Dry Extracts Prepared from German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Flowers. *Plants*, 13 (3), 350. <https://doi.org/10.3390/plants13030350>

32. Beyzi, E., Karaman, K., Gunes, A., Buyukkilic Beyzi, S. (2017). Change in some biochemical and bioactive properties and essential oil composition of coriander seed (*Coriandrum sativum* L.) varieties from Turkey. *Industrial Crops and Products*, 109, 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.08.008>

33. Saxena, S. N., Rathore, S. S., Saxena, R., Barnwal, P., Sharma, L. K., Singh, B. (2014). Effect of Cryogenic Grinding on Essential Oil Constituents of Coriander (*Coriandrum sativum* L.) Genotypes. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 17 (3), 385–392. <https://doi.org/10.1080/0972060x.2014.895197>

34. Aćimović, M. G., Oljača, S. I., Tešević, V. V., Todosijević, M. M., Djisalov, J. N. (2014). Evaluation of caraway essential oil from different production areas of Serbia. *Horticultural Science*, 41 (3), 122–130. <https://doi.org/10.17221/248/2013-hortsci>

35. Ghannay, S., Aouadi, K., Kadri, A., Snoussi, M. (2022). GC-MS Profiling, Vibriocidal, Antioxidant, Antibiofilm, and Anti-Quorum Sensing Properties of *Carum carvi* L. Essential Oil: In Vitro and In Silico Approaches. *Plants*, 11 (8), 1072. <https://doi.org/10.3390/plants11081072>

36. Hemake, P. J., Pawar, P. R. (2023). A Comprehensive Review on *Carum Carvi* Linn: Botany, Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology Aspects. *International Journal For Multidisciplinary Research*, 5 (2). <https://doi.org/10.36948/ijfmr.2023.v05i02.1920>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341476

THE USAGE OF SALTS OF CHAOTROPIC ANIONS FOR THE DEVELOPMENT OF HPLC METHOD FOR THE SIMULTANEOUS DETERMINATION OF CISPLATIN AND CARBOPLATIN IN MODEL MIXTURE

p. 29–36

Mariana Druchok, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1431-0280>

Marjan Piponski, PhD, Quality Control Division, New Garden Pharma – Production Facility, 110 str., No. 104, Skopje, North Macedonia, 1043

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

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

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

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

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

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

E-mail: logojda@tdmu.edu.ua

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

The aim of the work was to develop an RP-HPLC method for the simultaneous determination of extremely polar and non-UV-absorbing chromophore molecules of cisplatin and carboplatin in a model mixture using salts of chaotropic anions, which can be used for single-analyte determination too.

Material and methods: HPLC analysis was performed using Agilent 1260 and Shimadzu LC-2050C with diode array detector (DAD). Used chromatographic column Luna C18(2) (100 × 4.6 mm, 3 μm) purchased from Phenomenex. Cisplatin and carboplatin (purity ≥ 99% (HPLC)) were supplied from Sigma-Aldrich Chemicals Co. (St. Louis, MO, USA). Used dosage forms: cisplatin «Ebeve» (0.5 mg/ml, Austria) and carboplatin «Ebeve» (10 mg/ml, Austria). All used reagents were HPLC gradient chromatography quality and purchased from Merck Darmstadt, Germany.

Results and discussion: Chaotropic agents enhance retention of basic molecules in acidic mobile phases on reversed-phase chromatographic columns and improve peak shape and symmetry. The chaotropic anions that increase interaction between the basic N-containing analyte and the alkyl chains of reversed-phase ligands, such as C-8 and C-18, are frequently employed to enhance and improve the performance of HPLC methods. The chromatographic analysis of cisplatin and carboplatin presented a unique challenge due to their inorganic structure. The experimentally established optimal chromatographic conditions are: mobile phase – 40 mM KPF₆ buffer

solution (pH 2.4) and ACN (95:5), chromatographic column – Luna C18 (100 × 4.6 mm, 3 μm), column temperature – 30°C, flow rate – 0.4 ml/min, detection wavelength – 210 nm. Linearity was assessed using five levels of each of the investigated drugs, where concentration varied in the range of 20–100 μg/mL. The proposed HPLC method is green, as confirmed by the most modern metrics for studying greenness (AGREE, MoGAPI, complex MoGAPI, AGSA, CaFRI and CACI).

Conclusions. In this work, thorough scientific research was carried out with the presentation of HPLC method development for the simultaneous determination of extremely highly polar molecules cisplatin and carboplatin in a model mixture using salts of chaotropic anions. In addition, two studied drugs were quantified using rapid, simple, cost-effective HPLC method approaches

Keywords: platinum-based drugs, high-performance liquid chromatography, assay, validation, greenness

References

1. Zhang, C., Xu, C., Gao, X., Yao, Q. (2022). Platinum-based drugs for cancer therapy and anti-tumor strategies. *Theranostics*, 12(5), 2115–2132. <https://doi.org/10.7150/thno.69424>
2. PubChem – National Library of Medicine. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> Last accessed: 31.05.2025
3. European Pharmacopoeia. 11 ed. (2022). European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition> Last accessed: 22.03.2025
4. The National Formulary (2021). Rockville: United States Pharmacopeial Convention, Inc. Available at: <https://www.uspnf.com> Last accessed: 22.03.2025
5. British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia (2025). London: TSO.
6. Zhao, Z., Tepperman, K., Dorsey, J. G., Elder, R. C. (1993). Determination of cisplatin and some possible metabolites by ion-pairing chromatography with inductively coupled plasma mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 615 (1), 83–89. [https://doi.org/10.1016/0378-4347\(93\)80293-d](https://doi.org/10.1016/0378-4347(93)80293-d)
7. Kaushik, K. H., Sripuram, V. K., Bedada, S., Reddy, N. Y., Priyadarshini, G. I., Devarakonda, K. R. (2010). A simple and sensitive validated HPLC method for quantitative determination of cisplatin in human plasma. *Clinical Research and Regulatory Affairs*, 27 (1), 1–6. <https://doi.org/10.3109/10601330903490462>
8. Ramos, Y., Hernández, C., Fernandez, L. A., Bataller, M., Veliz, E., Small, R. (2011). Optimization of a HPLC procedure for simultaneous determination of cisplatin and the complex cis-, cis,trans-diamminedichlorodihydroxoplatinum(IV) in aqueous solutions. *Química Nova*, 34 (8), 1450–1454. <https://doi.org/10.1590/s0100-40422011000800026>
9. Toro-Córdova, A., Ledezma-Gallegos, F., Mondragon-Fuentes, L., Jurado, R., Medina, L. A., Pérez-Rojas, J. M., García-Lopez, P. (2016). Determination of Liposomal Cisplatin by High-Performance Liquid Chromatography and Its Application in Pharmacokinetic Studies. *Journal of Chromatographic Science*, 54 (6), 1016–1021. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmw039>
10. Mittal, A., Chitkara, D., Kumar, N. (2007). HPLC method for the determination of carboplatin and paclitaxel with cremophorEL in an amphiphilic polymer matrix. *Journal of Chromatography B*, 855 (2), 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.05.005>
11. Kazakevich, Y. V., Lobrutto, R. (2006). HPLC for pharmaceutical scientists. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/0470087951>
12. Horyn, M., Piponski, M., Zaremba, T., Kucher, T., Krstevska Balkanov, S., Bakovska Stoimenova, T. et al. (2023). Application of salts of chaotropic anions in the development of hplc methods for the determination of meldonium in dosage forms. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (41), 14–22. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274469>
13. Munawar Hayat, M., Sohail, M., Ashraf, M. (2019). Spectrophotometric determination of cisplatin, carboplatin and oxaliplatin in pure and injectable dosage forms. *Biomedical Research*, 30 (4), 557–562. <https://doi.org/10.35841/biomedicalresearch.30-19-244>
14. Validation of Analytical Procedures, Q2 (R2) (2023). ICH. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q2%28R2%29_Guideline_2023_1130.pdf Last accessed: 24.06.2025
15. 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>
16. Mansour, F. R., Płotka-Wasyłka, J., Locatelli, M. (2024). Modified GAPI (MoGAPI) Tool and Software for the Assessment of Method Greenness: Case Studies and Applications. *Analytica*, 5 (3), 451–457. <https://doi.org/10.3390/analytica5030030>
17. Mansour, F. R., Omer, K. M., Płotka-Wasyłka, J. (2024). A total scoring system and software for complex modified GAPI (ComplexMoGAPI) application in the assessment of method greenness. *Green Analytical Chemistry*, 10, 100126. <https://doi.org/10.1016/j.greeac.2024.100126>
18. Mansour, F. R., Bedair, A., Belal, F., Magdy, G., Locatelli, M. (2025). Analytical Green Star Area (AGSA) as a new tool to assess greenness of analytical methods. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 46, 102051. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2025.102051>
19. Mansour, F. R., Nowak, P. M. (2025). Introducing the carbon footprint reduction index (CaFRI) as a software-supported tool for greener laboratories in chemical analysis. *BMC Chemistry*, 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s13065-025-01486-2>
20. Mansour, F. R., Bedair, A., Locatelli, M. (2025). Click Analytical Chemistry Index as a novel concept and framework, supported with open source software to assess analytical methods. *Advances in Sample Preparation*, 14, 100164. <https://doi.org/10.1016/j.sampre.2025.100164>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341796

SYNTHESIS, STRUCTURAL CHARACTERIZATION AND ANTITUMOR ACTIVITY OF NEW CHROMENO[4',3':4,5]THIOPYRANO[2,3-d]THIAZOLE DERIVATIVES

p. 37–49

Mykhailo Hoidyk, PhD Student, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halysky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010
E-mail: mgojdik@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-0019-1501>

Andriy Karkhut, PhD, Associate Professor, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Stepana Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2386-1973>

Sviatoslav Polovkovych, Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Technology of Biologically Active Substances, Pharmacy and Biotechnology, Lviv Polytechnic National University, Stepana Bandery str., 12, Lviv, Ukraine, 79013

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7143-6931>

Roman Lesyk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

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

The development of heterocyclic compounds with significant biological activity remains a priority in modern medicinal chemistry. The use of cascade domino reactions, such as Knoevenagel condensation combined with hetero-Diels-Alder cyclization, enables the efficient construction of complex structures with potential anticancer properties.

The aim of the study. To synthesize a series of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives via a cascade Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction followed by N3-alkylation and evaluate their in vitro antitumor activity in the NCI-60 human cancer cell line panel.

Materials and methods. Structural identification of the compounds was carried out using NMR spectroscopy in DMSO-*d*₆ with tetramethylsilane (TMS) as the internal standard, and LC-MS analysis with an APCI mass-selective detector. Biological activity was assessed using the NCI-60 screening program, which includes a panel of 60 human cancer cell lines of various origins. Key parameters such as growth inhibition (*GI*₅₀), lethal concentration (*LC*₅₀), and cytotoxicity at micromolar concentrations were determined.

Results. A series of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives were synthesized through a two-step domino Knoevenagel condensation and intramolecular hetero-Diels–Alder cyclization between 4-thioxo-2-oxothiazolidinone and *O*-alkylated salicylaldehyde derivatives bearing allylic or propargyl substituents. Subsequent N3-alkylation yielded compounds **3.1** (60.0%), **3.2** (67.0%), and **4** (58.0%). Introduction of a piperidine moiety enabled the synthesis of water-soluble methanesulfonate salt **5** (70.0%). Reaction with 2,5-(2-propynyloxy)benzaldehyde led to in situ aromatization and the formation of a stable compound **8**. Four compounds were tested for anticancer activity. Compound **8** showed the highest efficacy, causing complete cell death in OV-CAR-4 (Ovarian Cancer, *LC*₅₀ = 29.5 μM) and strong growth inhibition in SR (Leukemia, *GI*₅₀ = 0.676 μM), 786-0 (Renal Cancer, *GI*₅₀ = 0.696 μM), A498 (Renal Cancer, *GI*₅₀ = 0.528 μM), and BT-549 (Breast Cancer, *GI*₅₀ = 0.666 μM) cells.

Conclusions. The proposed synthetic methodology enables efficient preparation of structurally diverse thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives in high yields. N3-alkylation and incorporation of a piperidine fragment allowed for the synthesis of a water-soluble methanesulfonate salt **5**. Among the tested compounds, compound **8** exhibited the most promising cytotoxicity

and selectivity towards several cancer cell lines, suggesting its potential as a lead compound for further preclinical development of novel anticancer agents

Keywords: anticancer activity, thiopyrano[2,3-d]thiazoles, Knoevenagel condensation, hetero-Diels–Alder reaction, domino reaction

References

1. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Laversanne, M., Colombet, M., Mery, L. et al. (2024). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available at: <https://gco.iarc.who.int/today> Last accessed: 05.08.2025
2. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71 (3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. International Journal of Cancer, 149 (4), 778–789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
4. Malvezzi, M., Santucci, C., Boffetta, P., Collatuzzo, G., Levi, F., La Vecchia, C., Negri, E. (2023). European cancer mortality predictions for the year 2023 with focus on lung cancer. Annals of Oncology, 34 (4), 410–419. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.010>
5. Exploring the different types of cancer and treatment options (2023). Cancer Research Institute. Available at: <https://www.cancerresearch.org/blog/exploring-the-different-types-of-cancer-and-treatment-options> Last accessed: 05.08.2025
6. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Dyba, T., Randi, G., Bettio, M. et al. (2018). Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. European Journal of Cancer, 103, 356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
7. Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M. et al. (2018). Cancer today (powered by GLOBOCAN 2018): IARC CancerBase No. 15. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
8. Fidler, M. M., Gupta, S., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Steliarova-Foucher, E., Bray, F. (2017). Cancer incidence and mortality among young adults aged 20–39 years worldwide in 2012: a population-based study. The Lancet Oncology, 18 (12), 1579–1589. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30677-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30677-0)
9. Erdmann, F., Lortet-Tieulent, J., Schüz, J., Zeeb, H., Greinert, R., Breitbart, E. W., Bray, F. (2012). International trends in the incidence of malignant melanoma 1953–2008 – are recent generations at higher or lower risk? International Journal of Cancer, 132 (2), 385–400. <https://doi.org/10.1002/ijc.27616>
10. Whiteman, D. C., Green, A. C., Olsen, C. M. (2016). The Growing Burden of Invasive Melanoma: Projections of Incidence Rates and Numbers of New Cases in Six Susceptible Populations through 2031. Journal of Investigative Dermatology, 136 (6), 1161–1171. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.01.035>
11. Arnold, M., Singh, D., Laversanne, M., Vignat, J., Vaccarella, S., Meheus, F. et al. (2022). Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. JAMA Dermatology, 158 (5), 495–503. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0160>

12. Prasad, S. M., Shishkov, D., Mihaylov, N. V., Khushivadze, A., Genov, P., Terzi, V. et al. (2025). Primary Chemoblast of Recurrent Low-Grade Intermediate-Risk Non-muscle-Invasive Bladder Cancer With UGN-102: A Single-Arm, Open-Label, Phase 3 Trial (ENVISION). *Journal of Urology*, 213 (2), 205–216. <https://doi.org/10.1097/ju.0000000000004296>
13. Williams, P. A., Zaidi, S. K., Sengupta, R. (2023). AACR Cancer Progress Report 2023: Advancing the Frontiers of Cancer Science and Medicine. *Clinical Cancer Research*, 29 (19), 3850–3851. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-23-2591>
14. Petrou, A., Fesatidou, M., Geronikaki, A. (2021). Thiazole Ring – A Biologically Active Scaffold. *Molecules*, 26 (11), 3166. <https://doi.org/10.3390/molecules26113166>
15. Lesyk, R., Zimenkovsky, B. (2004). 4-Thiazolidinones: Centenarian History, Current Status and Perspectives for Modern Organic and Medicinal Chemistry. *Current Organic Chemistry*, 8 (16), 1547–1577. <https://doi.org/10.2174/1385272043369773>
16. Verma, A., Saraf, S. K. (2008). 4-Thiazolidinone – A biologically active scaffold. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (5), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.07.017>
17. Lesyk, R. B., Zimenkovsky, B. S., Kaminsky, D. V., Kryshchshyn, A. P., Havryluk, D. Ya., Atamanyuk, D. V. et al. (2011). Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group. *Biopolymers and Cell*, 27 (2), 107–117. <https://doi.org/10.7124/bc.000089>
18. Tripathi, A. C., Gupta, S. J., Fatima, G. N., Sonar, P. K., Verma, A., Saraf, S. K. (2014). 4-Thiazolidinones: The advances continue.... *European Journal of Medicinal Chemistry*, 72, 52–77. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>
19. Reginato, M. J., Bailey, S. T., Krakow, S. L., Minami, C., Ishii, S., Tanaka, H., Lazar, M. A. (1998). A Potent Antidiabetic Thiazolidinedione with Unique Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ -activating Properties. *Journal of Biological Chemistry*, 273 (49), 32679–32684. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.49.32679>
20. Kador, P. F., Kinoshita, J. H., Sharpless, N. E. (1985). Aldose reductase inhibitors: a potential new class of agents for the pharmacological control of certain diabetic complications. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (7), 841–849. <https://doi.org/10.1021/jm00145a001>
21. Charlier, C., Michaux, C. (2003). Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (7-8), 645–659. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(03\)00115-6](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(03)00115-6)
22. Palla, R., Distratis, C., Cominotto, R., Panichi, V., Pozzetti, G., Bionda, A. et al. (1987). Renal Effects of Etozol in Man. Diuretics: Basic, Pharmacological, and Clinical Aspects. Boston: Springer, 553–555. https://doi.org/10.1007/978-1-4613-2067-8_142
23. Löscher, W., von Hodenberg, A., Nolting, B., Fassbender, C. -P., Taylor, C. (1991). Ralitolin: A Reevaluation of Anticonvulsant Profile and Determination of “Active” Plasma Concentrations in Comparison with Prototype Antiepileptic Drugs in Mice. *Epilepsia*, 32 (4), 560–568. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb04693.x>
24. Aldrich, C., Bertozzi, C., Georg, G. I., Kiessling, L., Lindsley, C., Liotta, D. et al. (2017). The Ecstasy and Agony of Assay Interference Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60 (6), 2165–2168. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00229>
25. Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., Lesyk, R. (2017). Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 12 (12), 1233–1252. <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1388370>
26. Kaminsky, D., Kryshchshyn, A., Lesyk, R. (2017). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 140, 542–594. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.09.031>
27. Baell, J. B., Holloway, G. A. (2010). New Substructure Filters for Removal of Pan Assay Interference Compounds (PAINS) from Screening Libraries and for Their Exclusion in Bioassays. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53 (7), 2719–2740. <https://doi.org/10.1021/jm901137j>
28. Baell, J. B. (2016). Feeling Nature’s PAINS: Natural Products, Natural Product Drugs, and Pan Assay Interference Compounds (PAINS). *Journal of Natural Products*, 79 (3), 616–628. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00947>
29. Lesyk, R., Zimenkovsky, B., Atamanyuk, D., Jensen, F., Kieć-Kononowicz, K., Gzella, A. (2006). Anticancer thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazol-2-ones with norbornane moiety. Synthesis, cytotoxicity, physico-chemical properties, and computational studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (15), 5230–5240. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.03.053>
30. Atamanyuk, D., Zimenkovsky, B., Lesyk, R. (2008). Synthesis and anticancer activity of novel thiopyrano[2,3-d] thiazole-based compounds containing norbornane moiety. *Journal of Sulfur Chemistry*, 29 (2), 151–162. <https://doi.org/10.1080/17415990801911723>
31. Atamanyuk, D., Zimenkovsky, B., Atamanyuk, V., Nektegayev, I., Lesyk, R. (2013). Synthesis and Biological Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Containing a Naphthoquinone Moiety. *Scientia Pharmaceutica*, 81 (2), 423–436. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1301-13>
32. Kryshchshyn, A., Roman, O., Lozynskyi, A., Lesyk, R. (2018). Thiopyrano[2,3-d]Thiazoles as New Efficient Scaffolds in Medicinal Chemistry. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (2), 26. <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>
33. Bar, M., Skóra, B., Tabęcka-Łonczyńska, A., Holota, S., Khylyuk, D., Roman, O. et al. (2022). New 4-thiazolidinone-based molecules Les-2769 and Les-3266 as possible PPAR γ modulators. *Bioorganic Chemistry*, 128, 106075. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106075>
34. Kozak, Y., Finiuk, N., Czarnomys, R., Gornowicz, A., Pinyazhko, R., Lozynskyi, A. et al. (2025). Juglone-Bearing Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Induce Apoptosis in Colorectal Adenocarcinoma Cells. *Cells*, 14 (6), 465. <https://doi.org/10.3390/cells14060465>
35. Ivasechko, I., Lozynskyi, A., Senkiv, J., Roszczenko, P., Kozak, Y., Finiuk, N. et al. (2023). Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on 5-hydroxy-1,4-naphthoquinone (juglone). *European Journal of Medicinal Chemistry*, 252, 115304. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304>
36. Lozynskyi, A., Senkiv, J., Ivasechko, I., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N. et al. (2022). 1,4-Naphthoquinone Motif in the Synthesis of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as Potential Biologically Active Compounds. *Molecules*, 27 (21), 7575. <https://doi.org/10.3390/molecules27217575>

37. Kryshchyshyn-Dylevych, A., Garazd, M., Karkhut, A., Polovkovych, S., Lesyk, R. (2020). Synthesis and anticancer activity evaluation of 3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-yl)-1H-indole-carboxylic acids derivatives. *Synthetic Communications*, 50 (18), 2830–2838. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1786124>
38. Polovkovych, S. V., Karkhut, A. I., Marintsova, N. G., Lesyk, R. B., Zimenkovsky, B. S., Novikov, V. P. (2013). Synthesis of New Schiff Bases and Polycyclic Fused Thiopyranothiazoles Containing 4,6-Dichloro-1,3,5-Triazine Moiety. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50 (6), 1419–1424. <https://doi.org/10.1002/jhet.890>
39. Kryshchyshyn, A., Atamanyuk, D., Lesyk, R. (2012). Fused Thiopyrano[2,3-d]thiazole Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Scientia Pharmaceutica*, 80 (3), 509–529. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1204-02>
40. Finiuk, N., Zelisko, N., Klyuchivska, O., Yushyn, I., Lozynskyi, A., Cherniienko, A. et al. (2022). Thiopyrano[2,3-d]thiazole structures as promising scaffold with anticancer potential. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110246. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110246>
41. Lozynskyi, A., Zimenkovsky, B., Nektegayev, I., Lesyk, R. (2015). Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles as potential biologically active compounds. *Heterocyclic Communications*, 21 (1), 55–59. <https://doi.org/10.1515/hc-2014-0204>
42. Davydov, E., Hoidyk, M., Shtrygol', S., Karkhut, A., Polovkovych, S., Klyuchivska, O. et al. (2024). Evaluation of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivatives as potential anticonvulsant agents. *Archiv Der Pharmazie*, 357 (10). <https://doi.org/10.1002/ardp.202400357>
43. Mishchenko, M., Shtrygol', S., Lozynskyi, A., Khomyak, S., Novikov, V., Karpenko, O. et al. (2021). Evaluation of Anticonvulsant Activity of Dual COX-2/5-LOX Inhibitor Darbufelon and Its Novel Analogues. *Scientia Pharmaceutica*, 89 (2), 22. <https://doi.org/10.3390/scipharm89020022>
44. Mishchenko, M., Shtrygol, S., Kaminsky, D., Lesyk, R. (2020). Thiazole-Bearing 4-Thiazolidinones as New Anticonvulsant Agents. *Scientia Pharmaceutica*, 88 (1), 16. <https://doi.org/10.3390/scipharm88010016>
45. Holota, S., Kryshchyshyn, A., Derkach, H., Trufin, Y., Demchuk, I., Gzella, A. et al. (2019). Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity. *Bioorganic Chemistry*, 86, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>
46. Kryshchyshyn, A., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., Lesyk, R. (2019). Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 292–308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
47. Kryshchyshyn, A., Kaminsky, D., Nektegayev, I., Grellier, P., Lesyk, R. (2018). Isothiochromenothiazoles—A Class of Fused Thiazolidinone Derivatives with Established Anticancer Activity That Inhibits Growth of *Trypanosoma brucei*. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (4), 47. <https://doi.org/10.3390/scipharm86040047>
48. Kryshchyshyn, A., Devinyak, O., Kaminsky, D., Grellier, P., Lesyk, R. (2017). Development of Predictive QSAR Models of 4-Thiazolidinones Antitrypanosomal Activity Using Modern Machine Learning Algorithms. *Molecular Informatics*, 37 (5). <https://doi.org/10.1002/minf.201700078>
49. Kryshchyshyn, A. P., Atamanyuk, D. V., Kamin-sky, D. V., Grellier, Ph., Lesyk, R. B. (2017). Investigation of anticancer and anti-parasitic activity of thiopyrano[2,3-d]thiazoles bearing norbornane moiety. *Biopolymers and Cell*, 33 (3), 183–205. <https://doi.org/10.7124/bc.00094f>
50. Zelisko, N., Atamanyuk, D., Vasylenko, O., Grellier, P., Lesyk, R. (2012). Synthesis and antitrypanosomal activity of new 6,6,7-trisubstituted thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22 (23), 7071–7074. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.09.091>
51. Lozynskyi, A., Zsidko, V., Atamanyuk, D., Kamin-sky, D., Derkach, H., Karpenko, O. et al. (2017). Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on aroylacrylic acids. *Molecular Diversity*, 21 (2), 427–436. <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9737-8>
52. Khamitova, A., Berillo, D., Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Mural, D., Georgiyants, V., Lesyk, R. (2024). Thiadiazole and Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 24 (5), 531–545. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230713115947>
53. Monks, A., Scudiero, D., Skehan, P., Shoemaker, R., Paull, K., Vistica, D. et al. (1991). Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 83 (11), 757–766. <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>
54. 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>
55. Boyd, M. R. (1997). The NCI in vitro anticancer drug discovery screen. *Anticancer Drug Development Guide*. Totowa, NJ Humana Press Teicher BA, 23 (42), 10-1007.
56. 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>
57. Rostom, S. A. F. (2006). Synthesis and in vitro anti-tumor evaluation of some indeno[1,2-c]pyrazol(in)es substituted with sulfonamide, sulfonylurea-(thiourea) pharmacophores, and some derived thiazole ring systems. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (19), 6475–6485. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.020>
58. Grygorenko, O. O., Radchenko, D. S., Dziuba, I., Chuprina, A., Gubina, K. E., Moroz, Y. S. (2020). Generating Multibillion Chemical Space of Readily Accessible Screening Compounds. *IScience*, 23 (11), 101681. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101681>
59. Perebyinis, M., Rognan, D. (2022). Overlap of On-demand Ultra-large Combinatorial Spaces with On-the-shelf Drug-like Libraries. *Molecular Informatics*, 42 (1). <https://doi.org/10.1002/minf.202200163>
60. Wang, M., Li, S., Wang, J., Zhang, O., Du, H., Jiang, D. et al. (2024). ClickGen: Directed exploration of synthesizable chemical space via modular reactions and reinforcement learning. *Nature Communications*, 15 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54456-y>
61. Hayashi, Y. (2020). Time Economy in Total Synthesis. *The Journal of Organic Chemistry*, 86 (1), 1–23. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01581>
62. Savych, O., Kuchkovska, Y. O., Bogolyubsky, A. V., Konovets, A. I., Gubina, K. E., Pipko, S. E. et al. (2019). One-

Pot Parallel Synthesis of 5-(Dialkylamino)tetrazoles. ACS Combinatorial Science, 21 (9), 635–642. <https://doi.org/10.1021/acscombsci.9b00120>

63. Graebn, C. S., Ribeiro, F. V., Rogério, K. R., Kümmerle, A. E. (2019). Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. Current Organic Synthesis, 16 (6), 855–899. <https://doi.org/10.2174/1570179416666190718153703>

64. Lozynskyi, A., Karkhut, A., Polovkovych, S., Karpenko, O., Holota, S., Gzella, A. K., Lesyk, R. (2022). 3-Phenylpropanal and citral in the multicomponent synthesis of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles. Results in Chemistry, 4, 100464. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2022.100464>

65. Ismaili, L., do Carmo Carreiras, M. (2018). Multicomponent Reactions for Multitargeted Compounds for Alzheimer's Disease. Current Topics in Medicinal Chemistry, 17 (31), 3319–3327. <https://doi.org/10.2174/1568026618666180112155424>

66. Radchenko, D. S., Naumchyk, V. S., Dziuba, I., Kyrlychuk, A. A., Gubina, K. E., Moroz, Y. S., Grygorenko, O. O. (2021). One-pot parallel synthesis of 1,3,5-trisubstituted 1,2,4-triazoles. Molecular Diversity, 26 (2), 993–1004. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10218-2>

67. Hajizadeh, F., Mojtahedi, M. M., Abace, M. S. (2023). One-pot four-component synthesis of novel isothiourea-ethylene-tethered-piperazine derivatives. RSC Advances, 13 (46), 32772–32777. <https://doi.org/10.1039/d3ra06678a>

68. Lozynskyi, A., Zimenkovsky, B., Karkhut, A., Polovkovych, S., Gzella, A. K., Lesyk, R. (2016). Application of the 2(5 H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels–Alder reaction and related tandem processes. Tetrahedron Letters, 57 (30), 3318–3321. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.06.060>

69. Rapelli, C., Sridhar, B., Subba Reddy, B. V. (2020). Tandem Prins cyclization for the synthesis of indole fused spiro-1,4-diazocane scaffolds. Organic & Biomolecular Chemistry, 18 (34), 6710–6715. <https://doi.org/10.1039/d0ob01384f>

70. Kumar, Y., Ila, H. (2022). Domino Synthesis of Thiazolo-Fused Six- and Seven-Membered Nitrogen Heterocycles via Intramolecular Heteroannulation of In-Situ-Generated 2-(Het)aryl-4-amino-5-functionalized Thiazoles. The Journal of Organic Chemistry, 87 (18), 12397–12413. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01673>

71. Fan, L., Zhu, X., Liu, X., He, F., Yang, G., Xu, C., Yang, X. (2023). Recent Advances in the Synthesis of 3,n-Fused Tricyclic Indole Skeletons via Palladium-Catalyzed Domino Reactions. Molecules, 28 (4), 1647. <https://doi.org/10.3390/molecules28041647>

DOI: 10.15587/1729-4061.2025.341781

SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF QUANTITATIVE ESTIMATION OF METFORMIN HYDROCHLORIDE IN TABLETS

p. 50–55

Svitlana Vasyuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Physicocolloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

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

Vladlena Hidranovich, Department of Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0444-746X>

Alla Korzhova, PhD, Associate Professor, Department of Physicocolloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2034-9010>

Kateryna Miedviedieva, PhD, Associate Professor, Department of Physicocolloid and Analytical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

E-mail: kate018535@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7260-5728>

Liudmyla Kucherenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2229-0232>

Olena Portna, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4752-1888>

In Ukraine, more than one million people suffer from diabetes, and this number increases every year. Metformin is one of the most widely used and most effective hypoglycemic agents for oral administration, available in tablet form with various dosages from multiple manufacturers. In this regard, an important task of modern pharmaceutical analysis is the development of highly accurate, reproducible, accessible, and rapid methods for the quantitative determination of this medicinal product.

The aim of the work is to develop a spectrophotometric technique for the quantitative determination of metformin hydrochloride based on the reaction with bromothymol blue in compliance with the SPbU.

Material and methods. As reagent and solvent, bromothymol blue «Honeywell Fluka», acetone of AR grade and purified water were used. Analytical equipment: Specord 200 spectrophotometer, ABT-120-5DM and Radwag XA 210.4Y electronic scales, Elmasonic E 60H ultrasonic bath, measuring glassware of A class.

Results. A novel, sensitive and simple spectrophotometric method for the quantitative determination of metformin hydrochloride (MFH) in tablets was developed and validated. The proposed method is based on the reaction of the analyte with a sulfophthalein dye, in particular with bromothymol blue, using a mixture of distilled water with acetone (1 : 50) as a solvent. The final yellow product has a maximum optical density at 404 nm. Regression analysis of the method demonstrated a strong correlation (not less than 0.998) within the concentration range of 5.20–7.80 µg/mL. Intra-laboratory precision confirmed the absence of interference from excipients and proved the reproducibility of the method with-

in the selected concentration range. The purposed method is accurate, precise and sensitive, so that it is valuable for routine quality control of MFH in solid dosage forms

Keywords: metformin hydrochloride (MFH), quantitative determination, bromothymol blue (BTB), spectrophotometry

References

1. Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Diabetologia*, 60 (9), 1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>
2. Lv, Z., Guo, Y. (2020). Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>
3. Vankalapati, K. R., Alegete, P., Boodida, S. (2022). Stability-indicating HPLC method development and validation for simultaneous estimation of metformin, dapagliflozin, and saxagliptin in bulk drug and pharmaceutical dosage form. *Biomedical Chromatography*, 36 (7). <https://doi.org/10.1002/bmc.5384>
4. Liu, J., Jiang, F., Lu, Z., Zhang, C., Liu, P., Huang, M., Zhong, G. (2023). Signal Suppression in LC-ESI-MS/MS from Concomitant Medications and Its Impact on Quantitative Studies: An Example Using Metformin and Glyburide. *Molecules*, 28 (2), 746. <https://doi.org/10.3390/molecules28020746>
5. Leleka, L. H., Vasyuk, S. O. (2023). Spectrophotometric determination of metformin hydrochloride in tablets by reaction with bromocresol green. *Pharmaceutical Review*, 2, 19–30. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.2.14046>
6. Rashtbari, S., Dehghan, G., Khataee, S., Amini, M., Khataee, A. (2022). Dual enzymes-mimic activity of nanolayered manganese-calcium oxide for fluorometric determination of metformin. *Chemosphere*, 291, 133063. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133063>
7. Doomkaew, A., Prapatpong, P., Buranphalin, S., Vander Heyden, Y., Suntornsuk, L. (2014). Fast and Simultaneous Analysis of Combined Anti-Diabetic Drugs by Capillary Zone Electrophoresis. *Journal of Chromatographic Science*, 53 (6), 993–999. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu138>
8. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2 vyd. (2015). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Available at: <https://sphu.org/napryamky-diyalnosti/viddil-dfu/dfu-2-0>
9. British Pharmacopoeia. Vol. II. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2022). British Pharmacopoeia.
10. European Pharmacopoeia. 8th ed. (2013). Strasbourg: Council of Europe.
11. Attimarad, M., Nair, A. B., Sreeharsha, N., Al-Dhubiab, B. E., Venugopala, K. N., Shinu, P. (2021). Development and Validation of Green UV Derivative Spectrophotometric Methods for Simultaneous Determination Metformin and Remogliflozin from Formulation: Evaluation of Greenness. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18 (2), 448. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020448>
12. Buhaiova, V. V., Vasiuk, S. O. (2017). Rozrobka ta validatsiia spektrofotometrychnoi metodyky vyznachennia metforminu hidrokhlorydu v tabletkakh. Suchasni aspekty medytyny i farmatsii. *Zaporizhzhia*, 143. Available at: <https://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/6351/1/TE3II-17-Bep6a.pdf>
13. Grizodub, A. I., Evtifeeva, O. A., Proskurina, K. I., Bezumova, E. V. (2014). Standardized procedure for validation of spectrophotometric assay methods for drug products by the absorption coefficient method. *Farmacom*, 2, 45–54. Available at: https://www.researchgate.net/publication/296196405_Standardized_procedure_for_validation_of_spectrophotometric_assay_methods_for_drugs_products_by_the_absorption_coefficient_method_Gryzodub_OI_Evtifeeva_OA_Proskurina_KI_Bezumova_EV
14. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. 2-he vyd., Dopovnennia 1. (2016). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv». Available at: <https://sphu.org/napryamky-diyalnosti/viddil-dfu/zmist-proektu-dopovnennya-2-1>
15. Moussa, B. A., Mahrouse, M. A., Fawzy, M. G. (2021). Smart spectrophotometric methods for the simultaneous determination of newly co-formulated hypoglycemic drugs in binary mixtures. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 257, 119763. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119763>
16. Ayoub, B. M. (2016). Development and validation of simple spectrophotometric and chemometric methods for simultaneous determination of empagliflozin and metformin: Applied to recently approved pharmaceutical formulation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 168, 118–122. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2016.06.010>
17. Mubeen, G., Noor, K., Vimala, M. N. (2010). Spectrophotometric method for estimation of metformin hydrochloride. *International Journal of ChemTech Research*, 2 (2), 1186–1187. Available at: [https://sphinxsai.com/s_v2_n2/CT_V2No.2/ChemTech_Vol_2No.2_pdf/CT=69%20\(\(1186-1187\).pdf](https://sphinxsai.com/s_v2_n2/CT_V2No.2/ChemTech_Vol_2No.2_pdf/CT=69%20((1186-1187).pdf)
18. Marie, A. A., Hammad, S. F., Salim, M. M., Elkhodary, M. M., Kamal, A. H. (2023). Deduction of the operable design space of RP-HPLC technique for the simultaneous estimation of metformin, pioglitazone, and glimepiride. *Scientific Reports*, 13 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-30051-x>
19. Ayoub, B. M., Mowaka, S. (2017). LC-MS/MS Determination of Empagliflozin and Metformin. *Journal of Chromatographic Science*, 55 (7), 742–747. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx030>
20. Ma, J., Pawar, R. S., Grundel, E. (2017). Validation of an LC-MS/MS method for analysis of anti-diabetic drugs in botanical dietary supplements labeled for blood sugar management. *Drug Testing and Analysis*, 10 (3), 609–617. <https://doi.org/10.1002/dta.2254>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.337951

TARGETED STRUCTURAL DESIGN OF MOLECULAR SCAFFOLDS FOR DUAL-ACTION PEPTIDOMIMETIC INHIBITORS AGAINST SARS-COV-2 M^{PRO} AND PL^{PRO}

p. 56–67

Larysa Yevsieieva, Senior Lecturer, Education and Research Institute of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

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

Alexander Kyrychenko, Doctor of Chemical Sciences, Head of Department, Education and Research Institute of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

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

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

Pavlo Trostianko, PhD Student, Education and Research Institute of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

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

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

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

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

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

Oleg Kalugin, PhD, Professor, Education and Research Institute of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

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

The two proteases of SARS-CoV-2 coronavirus – the main protease (M^{pro} or 3CL pro) and the papain-like protease (PL^{pro}) – are essential enzymes required for the successful replication of the virus within cells. Both proteases have become major targets in the development of antiviral drugs against SARS-CoV-2. The potential to achieve a dual inhibitory effect has sparked significant interest in creating dual inhibitors as complex therapeutic agents for this virus. In this article, we discuss the development and in silico evaluation of a series of new peptidomimetic molecules designed as dual-action inhibitors of both SARS-CoV-2 M^{pro} and PL^{pro} , along with their synthesis. We implemented a combined approach that began with developing a basic molecular model, considering the substrate specificity of the active centers of each protease. Through rational in silico design, we created a series of peptidomimetics. Further analysis of how these compounds bound to the active sites of both proteases enabled us to identify several new structural hits, including hydantoin derivatives, as potential dual inhibitors of M^{pro} and PL^{pro} .

The aim of the study. This study aims to establish a common molecular framework for designing dual-action inhibitors targeting the SARS-CoV-2 M^{pro} and PL^{pro} proteases. The research includes receptor-oriented molecular docking, in silico optimization, and the selection and synthesis of the most active candidate structures for further in vitro experimental studies.

Materials and methods. LigandScout 4.5 software is used for 3D pharmacophore analysis, visualization, and molecular docking. AutoDock Vina 1.1 provides tools for molecular docking. The PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) web servers are utilized to study molecular binding mechanisms. DataWarrior 6.0 software helps create a library of molecular structures, calculate physicochemical properties, and analyze molecular frameworks. SwissADME web server is used to predict ADME parameters and assess the pharmacokinetic properties of small molecules as potential drugs.

Results. We analyzed the substrate specificity of the binding sites of the M^{pro} and PL^{pro} proteases, which enabled us to identify a common amino acid sequence containing shared recognition elements for both proteases. By rationally modifying the functional groups in this initial base structure, utilizing the principle of isosteric replacement and incorporating non-clas-

sical bioisosteres, we developed a series of peptidomimetic frameworks. Molecular docking conducted at the active sites of both M^{pro} and PL^{pro} , along with the assessment of their binding energy values (in kcal/mol), identified several structures with potential for dual inhibition. Notably, hydantoin derivatives demonstrated the strongest binding affinity to the active sites of both proteases.

Conclusions. We have identified promising peptidomimetic molecular structures that demonstrate dual inhibitory activity against the SARS-CoV-2 proteases through in silico analysis. Specifically, we discovered a novel class of hydantoin derivatives that act as inhibitors for both SARS-CoV-2 M^{pro} and PL^{pro} . The synthesis methods we developed allow for the preparation of these compounds for further in vitro studies

Keywords: SARS-CoV-2, M^{pro} protease, PL^{pro} protease, peptidomimetics, dual inhibitors, molecular docking

References

1. Yevsieieva, L. V., Lohachova, K. O., Kyrychenko, A., Kovalenko, S. M., Ivanov, V. V., Kalugin, O. N. (2023). Main and papain-like proteases as prospective targets for pharmacological treatment of coronavirus SARS-CoV-2. RSC Advances, 13 (50), 35500–35524. <https://doi.org/10.1039/d3ra06479d>
2. Capasso, C., Nocentini, A., Supuran, C. T. (2020). Protease inhibitors targeting the main protease and papain-like protease of coronaviruses. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 31 (4), 309–324. <https://doi.org/10.1080/13543776.2021.1857726>
3. Wang, Y., Xu, B., Ma, S., Wang, H., Shang, L., Zhu, C., Ye, S. (2022). Discovery of SARS-CoV-2 3CL pro Peptidomimetic Inhibitors through the Catalytic Dyad Histidine-Specific Protein-Ligand Interactions. International Journal of Molecular Sciences, 23 (4), 2392. <https://doi.org/10.3390/ijms23042392>
4. Kerti, L., Frece, V. (2024). Design of inhibitors of SARS-CoV-2 papain-like protease deriving from GRL0617: Structure–activity relationships. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 113, 117909. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2024.117909>
5. Lohachova, K. O., Kyrychenko, A., Kalugin, O. N. (2025). Benchmarking biomolecular force fields for molecular dynamics simulations of native fold and enzymatic activity of SARS-CoV-2 papain-like protease. Heliyon, 11 (12), e43578. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e43578>
6. Garnsey, M. R., Robinson, M. C., Nguyen, L. T., Cardin, R., Tillotson, J., Mashalidis, E. et al. (2024). Discovery of SARS-CoV-2 papain-like protease (PL pro) inhibitors with efficacy in a murine infection model. bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2024.01.26.577395>
7. Yevsieieva, L., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Ivanov, V., Kovalenko, S., Kalugin, O. (2024). Design of non-covalent dual-acting inhibitors for proteases M^{pro} and PL^{pro} of coronavirus SARS-CoV-2 through evolutionary library generation, pharmacophore profile matching, and molecular docking calculations. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 6 (52), 15–26. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313808>
8. Ma, C., Sacco, M. D., Xia, Z., Lambrinidis, G., Townsend, J. A., Hu, Y. et al. (2021). Discovery of SARS-CoV-2 Papain-like Protease Inhibitors through a Combination of High-Throughput Screening and a FlipGFP-Based Reporter Assay. ACS Central Science, 7 (7), 1245–1260. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00519>
9. Lucas, S. C. C., Blackwell, J. H., Hewitt, S. H., Semple, H., Whitehurst, B. C., Xu, H. (2024). Covalent hits and where

to find them. *SLAS Discovery*, 29 (3), 100142. <https://doi.org/10.1016/j.slasd.2024.01.003>

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

11. Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L. et al. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science*, 368 (6489), 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

12. Xia, Z., Sacco, M., Hu, Y., Ma, C., Meng, X., Zhang, F. et al. (2021). Rational Design of Hybrid SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors Guided by the Superimposed Cocrystal Structures with the Peptidomimetic Inhibitors GC-376, Telaprevir, and Boceprevir. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4 (4), 1408–1421. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00099>

13. Citarella, A., Scala, A., Piperno, A., Micale, N. (2021). SARS-CoV-2 Mpro: A Potential Target for Peptidomimetics and Small-Molecule Inhibitors. *Biomolecules*, 11 (4), 607. <https://doi.org/10.3390/biom11040607>

14. Bege, M., Borbás, A. (2024). The Design, Synthesis and Mechanism of Action of Paxlovid, a Protease Inhibitor Drug Combination for the Treatment of COVID-19. *Pharmaceutics*, 16 (2), 217. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16020217>

15. Lohachova, K. O., Sviatenko, A. S., Kyrychenko, A., Ivanov, V. V., Langer, T., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. N. (2024). Computer-aided drug design of novel nirmatrelvir analogs inhibiting main protease of Coronavirus SARS-CoV-2. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 14 (5), 232–239. <https://doi.org/10.7324/japs.2024.158114>

16. Arafet, K., Serrano-Aparicio, N., Lodola, A., Mulholland, A. J., González, F. V., Świderek, K., Moliner, V. (2021). Mechanism of inhibition of SARS-CoV-2 Mpro by N3 peptidyl Michael acceptor explained by QM/MM simulations and design of new derivatives with tunable chemical reactivity. *Chemical Science*, 12 (4), 1433–1444. <https://doi.org/10.1039/d0sc06195f>

17. Bauer, R. A. (2015). Covalent inhibitors in drug discovery: from accidental discoveries to avoided liabilities and designed therapies. *Drug Discovery Today*, 20 (9), 1061–1073. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2015.05.005>

18. Singh, J., Petter, R. C., Baillie, T. A., Whitty, A. (2011). The resurgence of covalent drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10 (4), 307–317. <https://doi.org/10.1038/nrd3410>

19. Schaefer, D., Cheng, X. (2023). Recent Advances in Covalent Drug Discovery. *Pharmaceutics*, 16 (5), 663. <https://doi.org/10.3390/ph16050663>

20. Hu, Y., Ma, C., Szeto, T., Hurst, B., Tarbet, B., Wang, J. (2021). Boceprevir, Calpain Inhibitors II and XII, and GC-376 Have Broad-Spectrum Antiviral Activity against Coronaviruses. *ACS Infectious Diseases*, 7 (3), 586–597. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00761>

21. Kneller, D. W., Li, H., Phillips, G., Weiss, K. L., Zhang, Q., Arnould, M. A. et al. (2022). Covalent nirmatrelvir and boceprevir-derived hybrid inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Nature Communications*, 13 (1), 2268. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29915-z>

22. Joyce, R. P., Hu, V. W., Wang, J. (2022). The history, mechanism, and perspectives of nirmatrelvir (PF-07321332): an

orally bioavailable main protease inhibitor used in combination with ritonavir to reduce COVID-19-related hospitalizations. *Medicinal Chemistry Research*, 31 (10), 1637–1646. <https://doi.org/10.1007/s00044-022-02951-6>

23. Tan, H., Hu, Y., Jadhav, P., Tan, B., Wang, J. (2022). Progress and Challenges in Targeting the SARS-CoV-2 Papain-like Protease. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65 (11), 7561–7580. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00303>

24. Osipiuk, J., Azizi, S.-A., Dvorkin, S., Endres, M., Jedrzejczak, R., Jones, K. A. et al. (2021). Structure of papain-like protease from SARS-CoV-2 and its complexes with non-covalent inhibitors. *Nature Communications*, 12 (1), 743. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21060-3>

25. Ton, A.-T., Pandey, M., Smith, J. R., Ban, F., Fernandez, M., Cherkasov, A. (2022). Targeting SARS-CoV-2 papain-like protease in the postvaccine era. *Trends in Pharmaceutical Sciences*, 43 (11), 906–919. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.08.008>

26. Rut, W., Lv, Z., Zmudzinski, M., Patchett, S., Nayak, D., Snipas, S. J. et al. (2020). Activity profiling and crystal structures of inhibitor-bound SARS-CoV-2 papain-like protease: A framework for anti-COVID-19 drug design. *Science Advances*, 6 (42), eabd4596. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4596>

27. Gao, X., Qin, B., Chen, P., Zhu, K., Hou, P., Wojdyła, J. A., Wang, M., Cui, S. (2021). Crystal structure of SARS-CoV-2 papain-like protease. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11 (1), 237–245. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.08.014>

28. Ullrich, S., Nitsche, C. (2022). SARS-CoV-2 Papain-Like Protease: Structure, Function and Inhibition. *ChemBioChem*, 23 (19). <https://doi.org/10.1002/cbic.202200327>

29. Yuan, S., Gao, X., Tang, K., Cai, J.-P., Hu, M., Luo, P. et al. (2022). Targeting papain-like protease for broad-spectrum coronavirus inhibition. *Protein & Cell*, 13 (12), 940–953. <https://doi.org/10.1007/s13238-022-00909-3>

30. Wang, Q., Chen, G., He, J., Li, J., Xiong, M., Su, H. et al. (2023). Structure-Based Design of Potent Peptidomimetic Inhibitors Covalently Targeting SARS-CoV-2 Papain-like Protease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (10), 8633. <https://doi.org/10.3390/ijms24108633>

31. Yu, W., Zhao, Y., Ye, H., Wu, N., Liao, Y., Chen, N. et al. (2022). Structure-Based Design of a Dual-Targeted Covalent Inhibitor Against Papain-like and Main Proteases of SARS-CoV-2. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65 (24), 16252–16267. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00954>

32. Santos, L. H., Kronenberger, T., Almeida, R. G., Silva, E. B., Rocha, R. E. O., Oliveira, J. C. et al. (2022). Structure-Based Identification of Naphthoquinones and Derivatives as Novel Inhibitors of Main Protease Mpro and Papain-like Protease PLpro of SARS-CoV-2. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 62 (24), 6553–6573. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.2c00693>

33. Reddy, A. S., Zhang, S. (2013). Polypharmacology: drug discovery for the future. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 6 (1), 41–47. <https://doi.org/10.1586/ecp.12.74>

34. Sander, T., Freyss, J., von Korff, M., Rufener, C. (2015). DataWarrior: An Open-Source Program For Chemistry Aware Data Visualization And Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 55 (2), 460–473. <https://doi.org/10.1021/ci500588j>

35. Wolber, G., Langer, T. (2005). LigandScout: 3-D Pharmacophores Derived from Protein-Bound Ligands and Their Use

as Virtual Screening Filters. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 45 (1), 160–169. <https://doi.org/10.1021/ci049885e>

36. Goodsell, D. S., Morris, G. M., Olson, A. J. (1996). Automated docking of flexible ligands: Applications of AutoDock. *Journal of Molecular Recognition*, 9(1), 1–5. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-1352\(199601\)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1352(199601)9:1<1::aid-jmr241>3.0.co;2-6)

37. Goodsell, D. S., Sanner, M. F., Olson, A. J., Forli, S. (2020). The AutoDock suite at 30. *Protein Science*, 30 (1), 31–43. <https://doi.org/10.1002/pro.3934>

38. Kumar, T. D. A. (2022). *Drug Design. A Conceptual Overview*. Abingdon: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781003298755>

39. La Monica, G., Bono, A., Lauria, A., Martorana, A. (2022). Targeting SARS-CoV-2 Main Protease for Treatment of COVID-19: Covalent Inhibitors Structure-Activity Relationship Insights and Evolution Perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65 (19), 12500–12534. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01005>

40. Bucherer, H. Th., Lieb, V. A. (1934). Über die Bildung substituierter Hydantoine aus Aldehyden und Ketonen. *Synthese von Hydantoinen*. *Journal Für Praktische Chemie*, 141 (1-2), 5–43. <https://doi.org/10.1002/prac.19341410102>

41. Konnert, L., Lamaty, F., Martinez, J., Colacino, E. (2017). Recent Advances in the Synthesis of Hydantoins: The State of the Art of a Valuable Scaffold. *Chemical Reviews*, 117 (23), 13757–13809. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00067>

42. Kalník, M., Gabko, P., Bella, M., Koš, M. (2021). The Bucherer-Bergs Multicomponent Synthesis of Hydantoins – Excellence in Simplicity. *Molecules*, 26 (13), 4024. <https://doi.org/10.3390/molecules26134024>

43. Park, E. J., Lee, S., Chang, S. (2010). Acetone Cyanohydrin as a Source of HCN in the Cu-Catalyzed Hydrocyanation of α -Aryl Diazoacetates. *The Journal of Organic Chemistry*, 75 (8), 2760–2762. <https://doi.org/10.1021/jo100356d>

44. Cho, S., Kim, S.-H., Shin, D. (2019). Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 164, 517–545. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.12.066>

45. Ölmez, N. A., Waseer, F. (2020). New Potential Biologically Active Compounds: Synthesis and Characterization of Urea and Thiourea Derivatives Bearing 1,2,4-oxadiazole Ring. *Current Organic Synthesis*, 17 (7), 525–534. <https://doi.org/10.2174/1570179417666200417112106>

46. Zhu, L., Zeng, H., Liu, D., Fu, Y., Wu, Q., Song, B., Gan, X. (2020). Design, synthesis, and biological activity of novel 1,2,4-oxadiazole derivatives. *BMC Chemistry*, 14 (1), 68. <https://doi.org/10.1186/s13065-020-00722-1>

47. Perekhoda, L., Suleiman, M., Podolsky, I., Semenets, A., Kobzar, N., Yaremenko, V. et al. (2024). Synthesis and nootropic activity prediction of some 4-(aminomethyl)-1-benzylpyrrolidin-2-one derivatives structurally related with nebracetam. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 23–34. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310731>

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

49. Shintani, Y., Kato, K., Kawami, M., Takano, M., Kumatamoto, T. (2021). Direct N1-Selective Alkylation of Hydantoins Using Potassium Bases. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 69 (4), 407–410. <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00857>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342374

ANTIBACTERIAL AND ANTIBIOFILM ACTIVITY OF ALBIZIA LEBBECK LEAVES EXTRACTS IN PSEUDOMONAS AERUGINOSA ISOLATED FROM URINARY TRACT INFECTION

p. 68–78

Inas Humam Abdulaal, Assistant Lecturer, Headquarters of the Ministry of Higher Education and Scientific Research/Research and Development Directorate, Al-Rusafa Educational Complex, Baghdad, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-5350-7854>

Ahmed H. AL-Azawi, Assistant Professor, Genetic Engineering and Biotechnology Institute for Post Graduate Studies, University of Baghdad, Al-Jadriya Campus, Baghdad, Iraq

E-mail: ahmed@ige.uobaghdad.edu.iq

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6364-0596>

Diana Ghanem Yahya, Assistant Lecturer, College of Physical Education and Sports Science for Women, University of Baghdad, Waziriyah, Baghdad, Iraq

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4571-0546>

Microbial infections have become one of the most pressing public health issues worldwide as a result of the emergence of resistance to current antibiotics. This has prompted scientists to examine the antibacterial characteristics of medicinal plants.

The aim of the study: Extract secondary metabolites from *Albizia lebeck* and analyze how they affect *Pseudomonas aeruginosa*.

Materials and methods: From the labs of the University of Baghdad's Genetic Eng. and Biotech. Institute, 10 isolates of *P. aeruginosa* were obtained. The identification was confirmed by cultivating the isolates on cefrimide agar and using the VITEK2 technology.

Results: The chemical analysis of the methanolic and aqueous extracts revealed the presence of secondary metabolite molecules such as alkaloids, flavonoids, glycosides, phenols, saponins, and tannins. The total phenols content of the methanolic and aqueous extracts was 71.11 mg/g and 45.15 mg/g, respectively. Furthermore, the results indicated that at a concentration of 50 mg/ml, the methanolic extract outperformed the aqueous extract in free radical scavenging by 78.65% to 91.20%. Using the disk diffusion method, the methanolic extract also demonstrated higher antibacterial activity than the aqueous extract of *Albizia lebeck* leaves, and its potency increased with increasing concentration. The methanolic extract's lowest inhibitory concentration against *P. aeruginosa* isolates was determined to be 16 mg/ml, whereas the aqueous extract's was 32 mg/ml. According to the biofilm formation experiment, the methanol extract inhibits the formation of biofilms at a concentration of 200 mg/ml, whereas the aqueous extract does so at a concentration of 400 mg/ml.

Conclusion: This work demonstrated that the secondary metabolites extracted from *Albizia lebbek* leaves have a considerable antibacterial and antibiofilm action on *P. aeruginosa*, even though the bacterial isolates create a strong biofilm. This research has shown that *Albizia lebbek* leaves can be used in traditional therapy for bacterial infections and diseases caused by oxidative stress since they contain therapeutic phytochemicals with strong antibacterial and antioxidant effects

Keywords: *Albizia lebbek*, Antibiofilm activity, Antibacterial activity, Antioxidant activity, Total phenolic content, *Pseudomonas aeruginosa*

References

- Jardak, M., Elloumi-Mseddi, J., Aifa, S., Mnif, S. (2017). Chemical composition, anti-biofilm activity and potential cytotoxic effect on cancer cells of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil from Tunisia. *Lipids in Health and Disease*, 16 (1). <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0580-9>
- Jafari-Sales, A., Shahniani, A., Fathi, R., Malekzadeh, P., Mobaiyen, H., Rasi Bonab, F. (2017). Evaluation of Antibacterial Activity of Essential Oil of *Ziziphora clinopodioides* and *Achillea wilhelmsii* on Antibiotic-resistant Strains of *Staphylococcus aureus*. *Internal Medicine and Medical Investigation Journal*, 2 (2), 49–56. <https://doi.org/10.24200/immunv.v2i2.58>
- Mobaiyen, H., Jafari Sales, A., Sayyahi, J. (2016). Evaluating antimicrobial effects of centaurea plant's essential oil on pathogenic bacteria: *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, and *escherichia coli* isolated from clinical specimens. *Journal of Fasa University of Medical Sciences*, 5 (4), 479–487. Available at: <https://dor.isc.ac/dor/20.1001.1.22285105.2016.5.4.1.6>
- AL-Azawi, A. H. (2017). Phytochemical, Antibacterial and antioxidant activities of *dodonea viscosa* Jacq. extracts cultivated in Iraq. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 16 (4), 37–46. Available at: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/154>
- Yasin, S. A., AL-Azawi, A. H. (2019). Antibacterial activity of *Conocarpus Erectus* leaves extracts on some microorganisms isolated from patients with burn infection. *Plant Archives*, 19 (2), 583–589. Available at: <https://repository.uobaghdad.edu.iq/file/publication/draft/ee9929ca-ca94-4b2e-b3ca-5d83635d687b.pdf>
- Mishra, S. S., Gothecha, V. K., Sharma, A. (2010). *Albizia lebbek*: a short review. *Journal of herbal medicine and toxicology*, 4 (2), 9–15. Available at: https://www.doc-development-durable.org/file/Culture/Arbres-Bois-de-Rapport-Reforestation/FICHES_ARBRES/albizia%20lebbek/Albizia%20lebbek%20a%20short%20review.pdf
- Basic laboratory procedures in clinical bacteriology (2003). World Health Organization.
- Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; CLSI Supplement, CLSI M100-28th ed. (2019). Clinical and Laboratory Standards Institute Wayne, 39 (1).
- Patel, F., Goswami, P., Khara, R. (2016). Detection of Biofilm formation in device associated clinical bacterial isolates in cancer patients. *Sri Lankan Journal of Infectious Diseases*, 6 (1), 43–50. <https://doi.org/10.4038/sljid.v6i1.8086>
- Kirmusaoglu, S. (2019). The Methods for Detection of Biofilm and Screening Antibiofilm Activity of Agents. *Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84411>
- N'Guessan, J., Bidié, A., Lenta, B., Weniger, B., André, P., Guédé-Guina, F. (2010). In vitro assays for bioactivity-guided isolation of anti-salmonella and antioxidant compounds in *Thon nina sanguine* flowers. *African Journal of Biotechnology*, 6, 1685–1689. Available at: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/57753/0>
- Method 08-01. The Association St. Paul, M. N (1984). American Association of Cereal Chemists (AACC).
- Suleiman, M. H. A., Ateeg, A. A. (2020). Antimicrobial and Antioxidant Activities of Different Extracts from Different Parts of *Zilla spinosa* (L.) Prantl. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020 (1). <https://doi.org/10.1155/2020/6690433>
- Jayaprakasha, G. K., Singh, R. P., Sakariah, K. K. (2001). Antioxidant activity of grape seed (*Vitis vinifera*) extracts on peroxidation models in vitro. *Food Chemistry*, 73 (3), 285–290. [https://doi.org/10.1016/s0308-8146\(00\)00298-3](https://doi.org/10.1016/s0308-8146(00)00298-3)
- Al-Azawi, A. H., Kais, K. G., Salih, H. H. (2018). Phytochemical, antibacterial and antioxidant activities of *Caparis spinosa* L. Cultivated in Iraq. *Bioscience Research*, 15 (3), 2611–2618. Available at: <https://repository.uobaghdad.edu.iq/articles/yxelv5EBVTCNdQwCXpkn?page=3>
- Ogunmoyole, T., Inaboya, S., Makun, J. O., Kade, I. J. (2013). Differential antioxidant properties of ethanol and water soluble phytochemicals of false nutmeg (*Monodora myristica*) seeds. *International Journal of Biotechnology and Biochemistry*, 2, 253–262. Available at: <https://www.internationalscholarsjournals.com/articles/differential-antioxidant-properties-of-ethanol-and-water-soluble-phytochemicals-of-false-nutmeg-monodora-myristica-seeds.pdf>
- Razmavar, S., Abdulla, M. A., Ismail, S. B., Hassan-darvish, P. (2014). Antibacterial Activity of Leaf Extracts of *Baeckea frutescens* against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *BioMed Research International*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/521287>
- Ohikhen, F. U., Wintola, O. A., Afolayan, A. J. (2017). Evaluation of the Antibacterial and Antifungal Properties of *Phragmanthera capitata* (Sprengel) Balle (Loranthaceae), a Mistletoe Growing on Rubber Tree, Using the Dilution Techniques. *The Scientific World Journal*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/9658598>
- Saderi, H., Owlia, P. (2015). Detection of multi-drug resistant (MDR) and extremely drug resistant (XDR) *P. aeruginosa* isolated from patients in Tehran, Iran. *Iranian journal of pathology*, 10 (4), 265–271. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4539747/>
- Mousa, K. A., AL-Azawi, A. H. (2025). Evaluation Antibacterial Activity of Quercetin Against XDR – *Pseudomonas aeruginosa*. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 24 (1), 103–112. Available at: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/800>
- de Almeida Silva, K. de C. F., Calomino, M. A., Deutsch, G., de Castilho, S. R., de Paula, G. R., Esper, L. M. R., Teixeira, L. A. (2017). Molecular characterization of multi-drug-resistant (MDR) *Pseudomonas aeruginosa* isolated in a burn center. *Burns*, 43 (1), 137–143. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2016.07.002>
- Yekani, M., Memar, M. Y., Alizadeh, N., Safaei, N., Ghotaslou, R. (2017). Antibiotic resistance patterns of biofilm-forming *Pseudomonas aeruginosa* isolates from mechan-

ically ventilated patients. *International Journal of Scientific Study*, 5 (5), 84–88.

23. Rasamiravaka, T., Labtani, Q., Duez, P., El Jaziri, M. (2015). The Formation of Biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: A Review of the Natural and Synthetic Compounds Interfering with Control Mechanisms. *BioMed Research International*, 2015, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2015/759348>

24. Asadzadegan, R., Haratian, N., Sadeghi, M., Maroufizadeh, S., Mobayen, M., Sedigh Ebrahim Saraei, H., Hasannejad-Bibalan, M. (2023). RETRACTED: Antibiofilm and antimicrobial activity of *Lactobacillus* cell free supernatant against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wounds. *International Wound Journal*, 20 (10), 4112–4121. <https://doi.org/10.1111/iwj.14305>

25. Abd Aziz, N. A., Hasham, R., Sarmidi, M. R., Suhaimi, S. H., Idris, M. K. H. (2021). A review on extraction techniques and therapeutic value of polar bioactives from Asian medicinal herbs: Case study on *Orthosiphon aristatus*, *Eurycoma longifolia* and *Andrographis paniculata*. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29 (2), 143–165. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.016>

26. Nawaz, H., Shad, M. A., Rehman, N., Andaleeb, H., Ullah, N. (2020). Effect of solvent polarity on extraction yield and antioxidant properties of phytochemicals from bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 56. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000417129>

27. Obakiro, S. B., Kiprop, A., Kigundu, E., K'owino, I., Odero, M. P., Manyim, S. et al. (2021). Traditional Medicinal Uses, Phytoconstituents, Bioactivities, and Toxicities of *Erythrina abyssinica* Lam. ex DC. (Fabaceae): A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, 1–43. <https://doi.org/10.1155/2021/5513484>

28. Kallscheuer, N., Vogt, M., Marienhagen, J. (2017). A Novel Synthetic Pathway Enables Microbial Production of Polyphenols Independent from the Endogenous Aromatic Amino Acid Metabolism. *ACS Synthetic Biology*, 6 (3), 410–415. <https://doi.org/10.1021/acssynbio.6b00291>

29. Fitriana, W. D., Ersam, T., Shimizu, K., Fatmawati, S. (2018). Antioxidant Activity of *Moringa oleifera* Extracts. *Indonesian Journal of Chemistry*, 16 (3), 297–301. <https://doi.org/10.22146/ijc.21145>

30. Raza, A. M., Anwar, F., Shahwar, D., Mumtaz, W. M., Danish, M., Nazar, F. M. (2016). Antioxidant and antiacetylcholine esterase potential of aerial parts of *Conocarpus erectus*, *Ficus variegata* and *Ficus maclellandii*. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (2), 489–495.

31. Shanida, M., Golembiowska, O., Hudz, N., Wiczorek, P. P. (2018). Phenolic compounds of herbal infusions obtained from some species of the Lamiaceae family. *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 31 (4), 194–199. <https://doi.org/10.1515/cipms-2018-0036>

32. Al-Halbosiy, M. M. F., Hasan, Z. Y. M., Mohammad, F. I., Abdulhameed, B. A. (2020). Biological Activities of Iraqi Fig (*Ficus carica*) Crude Ethanol and Total Flavonoids Extracts. *Iraqi Journal of Science*, 1612–1621. <https://doi.org/10.24996/ij.s.2020.61.7.9>

33. Flieger, J., Flieger, M. (2020). The [DPPH•/DPPH-H]-HPLC-DAD Method on Tracking the Antioxidant Activity of Pure Antioxidants and Goutweed (*Aegopodium*

podagraria L.) Hydroalcoholic Extracts. *Molecules*, 25 (24), 6005. <https://doi.org/10.3390/molecules25246005>

34. Falana, M. B., Nurudeen, Q. O. (2022). Phytochemical Screening and in Vitro Antimicrobial Activities of *Euphorbia Lateriflora* on Selected Pathogens. *Iraqi Journal of Science*, 1402–1412. <https://doi.org/10.24996/ij.s.2022.63.4.1>

35. Adeeyo, A. O., Edokpayi, J. N., Alabi, M. A., Msagati, T. A. M., Odiyo, J. O. (2021). Plant active products and emerging interventions in water potabilisation: disinfection and multi-drug resistant pathogen treatment. *Clinical Phytoscience*, 7 (1). <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00258-4>

36. Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, 23 (2), 174–181. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.08.007>

37. Yi, Z.-B., Yan Yu, Liang, Y.-Z., Bao Zeng. (2007). Evaluation of the antimicrobial mode of berberine by LC/ESI-MS combined with principal component analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 44 (1), 301–304. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.02.018>

38. Panda, P., Tripathy, G. (2009). Wound healing activity of aqueous and methanolic bark extract of *Vernonia arborea* in Wistar rats. *Natural Products Radiance*, 8, 6–11. Available at: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:55470519>

39. Engels, C., Schieber, A., Gänzle, M. G. (2011). Inhibitory Spectra and Modes of Antimicrobial Action of Galotannins from Mango Kernels (*Mangifera indica* L.). *Applied and Environmental Microbiology*, 77 (7), 2215–2223. <https://doi.org/10.1128/aem.02521-10>

40. Ncube, N. S., Afolayan, A. J., Okoh, A. I. (2008). Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. *African Journal of Biotechnology*, 7 (12), 1797–1806. <https://doi.org/10.5897/ajb07.613>

41. Mohamed, I. E., AL-Azawi, A. H. (2022). Evaluation of Antibacterial Activity of *Laurus nobilis* Leaves Extract against *Escherichia coli* Isolates. *Iraqi Journal of Biotechnology*, 21 (2), 623–631. Available at: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/538>

42. Górniak, I., Bartoszewski, R., Króliczewski, J. (2018). Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 18 (1), 241–272. <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9591-z>

43. Mahdi, L. F., AL-Azawi, A. H. (2022). Antibiofilm Activity of *Conocarpus erectus* Leaves Extract and Assessment Its Effect on *pelA* and *algD* Genes on Multi-drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 89 (2), 6961–6969. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2022.271919>

44. Al-Deen, F. M. (2017). Evolution of antibacterial activity of various Solvents Extracts of *Annona squamosa* fruit. *Iraqi Journal of Science*, 58 (4C), 2301–2308. Available at: <https://ij.s.uobaghdad.edu.iq/index.php/eijs/article/view/62>

45. Alam, K., Farraj, D. A. A., Mah-e-Fatima, S., Yameen, M. A., Elshikh, M. S., Alkufaidy, R. M. et al. (2020). Anti-biofilm activity of plant derived extracts against infectious pathogen-*Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Journal of Infection and Public Health*, 13 (11), 1734–1741. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.007>

46. Al-Aboudi, Z. F., AL-Azawi, A. H. (2025). Antibacterial and Antibiofilm Activity of Phenolic Compounds Extracted from *Camellia sinensis* and Evaluate its Effect on the Gene

Expression of *pelA* Gene in *Pseudomonas aeruginosa*. Iraqi Journal of Biotechnology, 24 (2), 55–70. Available at: <https://jige.uobaghdad.edu.iq/index.php/IJB/article/view/842>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342290

INVESTIGATING THE POTENTIAL EFFECT OF L-CITRULLINE ON PI3K SIGNALING PATHWAY: IN SILICO AND IN VITRO EVALUATION

p. 79–87

Jessa Marielle U. Paulines, Department of Chemistry, Mindanao State University – Main Campus, Marawi City, Lanao del Norte, Philippines, 9600

E-mail: jessa.paulines@msumain.edu.ph

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4694-5716>

Patrick Nwabueze Okechukwu, PhD in Biomedical Science and Biochemistry, Department of Biotechnology, UCSI University, Cheras, Kuala Lumpur, Malaysia, 56000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3855-2666>

Charlie A. Lavilla Jr, PhD in Biomedical Science, Department of Chemistry, MSU-Iligan Institute of Technology, Tibanga, Iligan City, Lanao del Norte, Philippines, 9200

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9832-1229>

Insulin resistance is a key feature of type 2 diabetes mellitus (T2DM), resulting from dysfunction in the insulin signaling pathway, which involves critical proteins such as IRS-PI3K-IRS-1-PKC-AKT2 and GLUT4. Metformin, a first-line T2DM treatment, exerts its effects via various mechanisms, but alternative therapies are needed. L-Citrulline, an amino acid with antiglycation and antioxidant properties, has shown potential as a therapeutic agent.

The aim. This study aims to evaluate the efficacy of L-Citrulline, alongside the well-established antidiabetic drug metformin, in a T2DM model using both in vitro and in silico approaches.

Materials and methods. Differentiated L6 skeletal muscle cells, induced with high glucose and insulin concentrations to model insulin resistance, were treated with either L-Citrulline or metformin. The expression of PI3K, a key protein in insulin signaling, was assessed using an ELISA Kit. In silico molecular docking studies were also conducted to examine the binding interactions of L-Citrulline and metformin with PI3K.

Results. L-Citrulline treatment significantly increased PI3K concentration levels in insulin-resistant skeletal muscle cells, indicating a potential restoration of insulin signaling. The enhancement in PI3K concentration was comparable to that observed with metformin, validating the effectiveness of L-Citrulline in modulating the PI3K pathway. Molecular docking studies revealed that L-Citrulline formed stable and favorable interactions with PI3K, suggesting strong binding affinity and potential enhancement of its catalytic activity.

Conclusion. L-Citrulline demonstrates potential in modulating the PI3K signaling pathway based on both in vitro and in silico findings, indicating a possible role in improving insulin responsiveness in type 2 diabetes mellitus (T2DM). Nevertheless, these results are preliminary, and further in vivo and

clinical investigations are needed to confirm its therapeutic relevance

Keywords: Insulin resistance, Type 2 diabetes mellitus, L-Citrulline, Metformin, PI3K signaling pathway, ADME, In vitro, In silico, Molecular docking, Skeletal muscle cells

References

1. Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B. et al. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences, 21 (17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
2. Olokoba, A. B., Obateru, O. A., Olokoba, L. B. (2012). Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Current Trends. Oman Medical Journal, 27 (4), 269–273. <https://doi.org/10.5001/omj.2012.68>
3. Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., Malanda, B., Karuranga, S., Unwin, N. et al. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice, 157, 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
4. Saltiel, A. R., Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature, 414 (6865), 799–806. <https://doi.org/10.1038/414799a>
5. Nwabueze, O. P., Sharma, M., Balachandran, A., Gaurav, A., Abdul Rani, A. N., Małgorzata, J. et al. (2022). Comparative Studies of Palmitate with Metformin and Glimepiride on the Modulation of Insulin Dependent Signaling Pathway In Vitro, In Vivo & Ex Vivo. Pharmaceuticals, 15 (11), 1317. <https://doi.org/10.3390/ph15111317>
6. Huang, X., Liu, G., Guo, J., Su, Z. (2018). The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. International Journal of Biological Sciences, 14 (11), 1483–1496. <https://doi.org/10.7150/ijbs.27173>
7. L-citrulline supplementation for improving glycemic control and markers of inflammation in type 2 diabetes. Examine. Available at: <https://examine.com/research-feed/study/dVgWPI/> Last accessed: 10.04.2024
8. Romero, M. J., Platt, D. H., Caldwell, R. B., Caldwell, R. W. (2006). Therapeutic Use of Citrulline in Cardiovascular Disease. Cardiovascular Drug Reviews, 24 (3-4), 275–290. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3466.2006.00275.x>
9. Flores-Ramírez, A. G., Tovar-Villegas, V. I., Maharaj, A., Garay-Sevilla, M. E., Figueroa, A. (2021). Effects of L-Citrulline Supplementation and Aerobic Training on Vascular Function in Individuals with Obesity across the Lifespan. Nutrients, 13 (9), 2991. <https://doi.org/10.3390/nu13092991>
10. Paulines, J. M. U., Lavilla Jr, C. A., Billacura, M. P., Basalo, H. L., Okechukwu, P. N. (2023). In vitro evaluation of the antiglycation and antioxidant potential of the dietary supplement L-citrulline. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 4 (44), 46–53. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286542>
11. Hooper, C. (2019). An overview of insulin signaling pathways. Abcam. Available at: <https://www.abcam.com/pathways/overview-of-insulin-signaling-pathways>
12. Zhang, Z.-Y., Miao, L.-F., Qian, L.-L., Wang, N., Qi, M.-M., Zhang, Y.-M. et al. (2019). Molecular Mechanisms of Glucose Fluctuations on Diabetic Complications. Frontiers in Endocrinology, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00640>

13. Lavilla, C., Turner, M. (2020). Carnosine in skeletal muscle: biological action and therapeutic implications. Available at: <https://irep.ntu.ac.uk/id/eprint/42070/1/CHARLIE.LAVILLA%20JR%202020%20excl3rdpartycopyright.pdf>

14. AL-Ishaq, R. K., Abotaleb, M., Kubatka, P., Kajo, K., Büsselberg, D. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9 (9), 430. <https://doi.org/10.3390/biom9090430>

15. Allerton, T., Proctor, D., Stephens, J., Dugas, T., Spielmann, G., Irving, B. (2018). L-Citrulline Supplementation: Impact on Cardiometabolic Health. *Nutrients*, 10 (7), 921. <https://doi.org/10.3390/nu10070921>

16. Kurhaluk, N., Tkaczenko, H. (2025). L-Arginine and Nitric Oxide in Vascular Regulation – Experimental Findings in the Context of Blood Donation. *Nutrients*, 17 (4), 665. <https://doi.org/10.3390/nu17040665>

17. Quade-Lyssy, P., Kanarek, A. M., Baiersdörfer, M., Postina, R., Kojro, E. (2013). Statins stimulate the production of a soluble form of the receptor for advanced glycation end products. *Journal of Lipid Research*, 54 (11), 3052–3061. <https://doi.org/10.1194/jlr.m038968>

18. Čater, M., Höltér, S. M. (2022). A Pathophysiological Intersection of Diabetes and Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (19), 11562. <https://doi.org/10.3390/ijms231911562>

19. Fotheringham, A. K., Gallo, L. A., Borg, D. J., Forbes, J. M. (2022). Advanced Glycation End Products (AGEs) and Chronic Kidney Disease: Does the Modern Diet AGE the Kidney? *Nutrients*, 14 (13), 2675. <https://doi.org/10.3390/nu14132675>

20. Nowotny, K., Jung, T., Höhn, A., Weber, D., Grune, T. (2015). Advanced Glycation End Products and Oxidative Stress in Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomolecules*, 5 (1), 194–222. <https://doi.org/10.3390/biom5010194>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342467

THIAZOLIDINONE-BASED COMPOUNDS AS DUAL-PURPOSE THERAPEUTICS: ANTIMICROBIAL EFFICACY, CYTOTOXICITY AND PHARMACOKINETIC POTENTIAL

p. 88–101

Dmytro Mural, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovrody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: dmural003@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5825-8704>

Dmytro Khylyuk, Assistant, Department of Organic Chemistry, Medical University of Lublin, Aleje Racławickie, 1, Lublin, Poland, 20-059

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9306-7463>

Andrii Lozynskyyi, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

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

Victoriya Georgiyants, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, Department of Pharmaceutical

Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovrody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Olexandra Roman, PhD, Associate Professor, Department of General, Bioinorganic, Physicocolloid Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0019-0364>

Anna Kryshchysyn-Dylevych, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8713-7020>

Sona Gurska, PhD, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5046-1839>

Pavel Polishchuk, PhD, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5088-8149>

Petr Dzubak, PhD, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3098-5969>

Marian Hajduch, PhD, Associate Professor, Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4834-908X>

Katerina Bogdanova, PhD, Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3014-2213>

Kristyna Resova, PhD, Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

Milan Kolar, PhD, Department of Microbiology, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacký University, CZ-779 00 Olomouc, Křížkovského 511/8, Czech Republic

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4621-8868>

Roman Lesyk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska str., 69, Lviv, Ukraine, 79010

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

Infectious diseases and cancer remain leading global health challenges, with rising resistance to existing antibiotics and limited selectivity of many cytotoxic agents. Heterocyclic scaffolds, particularly thiazolidinones, offer a promising platform

for the development of novel antimicrobial and anticancer compounds.

The aim of the study. To evaluate the antimicrobial and cytotoxic properties of thiazolidinone-based compounds against a panel of pathogenic microorganisms and human cancer cell lines, and to identify the most promising derivatives with favorable safety, pharmacokinetic, and mechanistic profiles through molecular docking and dynamics studies.

Materials and methods. A library of 5-enamine(hydrazone)-4-thiazolidinone derivatives was screened for antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria and *Candida albicans*, and for cytotoxic activity against six human cancer cell lines. Minimum inhibitory concentrations (MIC) were determined, and IC_{50} values were measured for selected compounds. Pharmacokinetic properties, including gastrointestinal absorption and lipophilicity, were assessed *in silico*. To investigate potential mechanisms of antibacterial action, molecular docking was performed against MurB (UDP-N-acetylenolpyruvylglucosamine reductase) and DNA gyrase subunit B (ATPase domain), followed by molecular dynamics (MD) simulations to evaluate the stability of the most promising complexes.

Results. Thirty-two compounds exhibited antimicrobial activity ($MIC \leq 200 \mu M$), and ten (6, 7, 10, 12, 13, 16, 19, 21, 22, and 29) were identified as the most active. Compound 29, an isatin-oxadiazole hybrid, demonstrated potent activity against *Enterococcus faecalis* and vancomycin-resistant *E. faecium* ($MIC = 3.13 \mu M$), outperforming vancomycin. Compound 21 was highly active against *Staphylococcus epidermidis* ($MIC = 1.56 \mu M$), while compound 6 showed efficacy against methicillin-susceptible and -resistant *S. aureus* ($MIC = 6.25 \mu M$). Moderate antifungal activity was observed for compound 27 ($MIC = 100 \mu M$), whereas Gram-negative bacteria were largely resistant. Cytotoxicity screening revealed selective anticancer activity of compounds 12 and 27, with high therapeutic indices against CCRF-CEM cells and minimal effects on normal fibroblasts. Compound 2 exhibited strong cytotoxicity ($IC_{50} = 1.1 \mu M$), while compound 29 combined non-cytotoxicity with favorable pharmacokinetic characteristics.

Molecular docking supported MurB as the primary antibacterial target, with the most active compounds (21 and 29) showing the most favorable binding energies. Compound 29 also exhibited strong affinity for GyrB, indicating a potential dual-target mechanism. Molecular dynamics confirmed that MurB–compound 29 complexes were particularly stable, correlating well with experimental antibacterial activity.

Conclusions. Thiazolidinone-based hybrids demonstrated promising antimicrobial and anticancer properties. Compound 29 emerged as a particularly attractive dual-purpose candidate due to its potent activity, safety profile, favorable pharmacokinetics, and validated interaction with essential bacterial enzymes. Together, biological and computational results support the potential of thiazolidinone scaffolds as a basis for the development of selective or multitarget therapeutic agents

Keywords: antimicrobial activity, cytotoxicity, pharmacokinetics, molecular docking, molecular dynamics, thiazolidinone, ProTox II

References

1. Singh, K. S., Anand, S., Dholpuria, S., Sharma, J. K., Blankenfeldt, W., Shouche, Y. (2021). Antimicrobial resistance dynamics and the one-health strategy: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19 (4), 2995–3007. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01238-3>
2. Roy, S., Sarkhel, S., Bisht, D., Hanumantharao, S. N., Rao, S., Jaiswal, A. (2022). Antimicrobial mechanisms of biomaterials: from macro to nano. *Biomaterials Science*, 10 (16), 4392–4423. <https://doi.org/10.1039/d2bm00472k>
3. Church, N. A., McKillip, J. L. (2021). Antibiotic resistance crisis: challenges and imperatives. *Biologia*, 76 (5), 1535–1550. <https://doi.org/10.1007/s11756-021-00697-x>
4. Grant, E. B., Guiadeen, D., Baum, E. Z., Foleno, B. D., Jin, H., Montenegro, D. A. et al. (2000). The synthesis and SAR of rhodanines as novel class C β -lactamase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10 (19), 2179–2182. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(00\)00444-3](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(00)00444-3)
5. Suree, N., Yi, S. W., Thieu, W., Marohn, M., Damoiseaux, R., Chan, A. et al. (2009). Discovery and structure–activity relationship analysis of *Staphylococcus aureus* sortase A inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17 (20), 7174–7185. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.08.067>
6. Howard, M. H., Cenizal, T., Gutteridge, S., Hanna, W. S., Tao, Y., Totrov, M. et al. (2004). A Novel Class of Inhibitors of Peptide Deformylase Discovered through High-Throughput Screening and Virtual Ligand Screening. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (27), 6669–6672. <https://doi.org/10.1021/jm049222o>
7. Carlson, E. E., May, J. F., Kiessling, L. L. (2006). Chemical Probes of UDP-Galactopyranose Mutase. *Chemistry & Biology*, 13 (8), 825–837. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2006.06.007>
8. Sim, M. M., Ng, S. B., Buss, A. D., Crasta, S. C., Goh, K. L., Lee, S. K. (2002). Benzylidene Rhodanines as Novel Inhibitors of UDP-N-Acetylmuramate/l-Alanine Ligase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12 (4), 697–699. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(01\)00832-0](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(01)00832-0)
9. Smith, T. K., Young, B. L., Denton, H., Hughes, D. L., Wagner, G. K. (2009). First small molecular inhibitors of *T. brucei* dolicholphosphate mannose synthase (DPMS), a validated drug target in African sleeping sickness. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19 (6), 1749–1752. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.01.083>
10. Vicini, P., Geronikaki, A., Anastasia, K., Incerti, M., Zani, F. (2006). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-thiazolylimino-5-arylidene-4-thiazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14 (11), 3859–3864. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.043>
11. Horishny, V., Kartsev, V., Geronikaki, A., Matiy-chuk, V., Petrou, A., Glamoclija, J. et al. (2020). 5-(1H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)alkancarboxylic Acids as Antimicrobial Agents: Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies. *Molecules*, 25 (8), 1964. <https://doi.org/10.3390/molecules25081964>
12. Soltero-Higgin, M., Carlson, E. E., Phillips, J. H., Kiessling, L. L. (2004). Identification of Inhibitors for UDP-Galactopyranose Mutase. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (34), 10532–10533. <https://doi.org/10.1021/ja048017v>
13. Lozynskyi, A., Zasidko, V., Atamanyuk, D., Kamin-sky, D., Derkach, H., Karpenko, O. et al. (2017). Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles based on aroylacrylic acids. *Molecular Diversity*, 21 (2), 427–436. <https://doi.org/10.1007/s11030-017-9737-8>

14. Habib, N. S., Rida, S. M., Badawey, E. A. M., Fahmy, H. T. Y. (1996). Condensed thiazoles, I: Synthesis of 5,7-disubstituted thiazolo[4,5-d]pyrimidines as possible anti-HIV, anticancer, and antimicrobial agents. *Monatshefte für Chemie Chemical Monthly*, 127 (11), 1203–1207. <https://doi.org/10.1007/bf00844696>
15. Mahfouz, Aziz, A. A., Elhabashy, F. M. (1990). New synthesis of 2-substituted imidazo[2,1-b]thiazoles and their antimicrobial activities. *Archives of Pharmacal Research*, 13 (1), 9–13. <https://doi.org/10.1007/bf02857826>
16. Lozynskiy, A., Konechniy, Y., Senkiv, J., Yushyn, I., Khyluk, D., Karpenko, O. et al. (2021). Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel 5-Methyl-7-phenyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones. *Scientia Pharmaceutica*, 89 (4), 52. <https://doi.org/10.3390/scipharm89040052>
17. Khamitova, A., Berillo, D., Lozynskiy, A., Konechniy, Y., Mural, D., Georgiyants, V., Lesyk, R. (2024). Thiaziazole and Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 24 (5), 531–545. <https://doi.org/10.2174/1389557523666230713115947>
18. Currie, G. M. (2018). Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46 (2), 81–86. <https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>
19. Shepeta, Y., Lozynskiy, A., Sulyma, M., Nektegayev, I., Grellier, P., Lesyk, R. (2020). Synthesis and biological activity evaluation of new thiazolidinone-diclofenac hybrid molecules. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 195 (10), 836–841. <https://doi.org/10.1080/10426507.2020.1759060>
20. Kryshchyshyn, A., Kaminsky, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., Lesyk, R. (2019). Thiazolidinone/thiazole based hybrids – New class of antitrypanosomal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 174, 292–308. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.052>
21. Sklyarova, Y., Fomenko, I., Lozynska, I., Lozynskiy, A., Lesyk, R., Sklyarov, A. (2017). Hydrogen Sulfide Releasing 2-Mercaptoacrylic Acid-Based Derivative Possesses Cytoprotective Activity in a Small Intestine of Rats with Medication-Induced Enteropathy. *Scientia Pharmaceutica*, 85 (4), 35. <https://doi.org/10.3390/scipharm85040035>
22. Holota, S., Kryshchyshyn, A., Derkach, H., Trufin, Y., Demchuk, I., Gzella, A. et al. (2019). Synthesis of 5-enamine-4-thiazolidinone derivatives with trypanocidal and anticancer activity. *Bioorganic Chemistry*, 86, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.045>
23. Zelisko, N., Atamanyuk, D., Ostapiuk, Y., Bryhas, A., Matychuk, V., Gzella, A., Lesyk, R. (2015). Synthesis of fused thiopyrano[2,3-d][1,3]thiazoles via hetero-Diels–Alder reaction related tandem and domino processes. *Tetrahedron*, 71 (50), 9501–9508. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2015.10.019>
24. Kryshchyshyn, A., Kaminsky, D., Nektegayev, I., Grellier, P., Lesyk, R. (2018). Isothiochromenothiazoles – A Class of Fused Thiazolidinone Derivatives with Established Anticancer Activity That Inhibits Growth of *Trypanosoma brucei*. *Scientia Pharmaceutica*, 86 (4), 47. <https://doi.org/10.3390/scipharm86040047>
25. Lozynskiy, A., Zimenkovsky, B., Lesyk, R. (2014). Synthesis and Anticancer Activity of New Thiopyrano[2,3-d]thiazoles Based on Cinnamic Acid Amides. *Scientia Pharmaceutica*, 82 (4), 723–733. <https://doi.org/10.3797/scipharm.1408-05>
26. Konechniy, Y. T., Lozynskiy, A. V., Horishny, V. Ya., Konechna, R. T., Vynnytska, R. B., Korniychuk, O. P., Lesyk, R. B. (2020). Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities. *Biopolymers and Cell*, 36 (5), 381–391. <https://doi.org/10.7124/bc.000a3a>
27. SwissADME online server of the Swiss Institute of Bioinformatics. Available at: <http://www.swissadme.ch/index.php>
28. Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Research*, 46 (W1), W257–W263. <https://doi.org/10.1093/nar/gky318>
29. Kamiloglu, S., Sari, G., Ozdal, T., Capanoglu, E. (2020). Guidelines for cell viability assays. *Food Frontiers*, 1 (3), 332–349. <https://doi.org/10.1002/fft2.44>
30. Markossian, S., Coussens, N. P., Dahlin, J. L., Sitta Sittampalam, G. (2021). Assay Guidance Manual for Drug Discovery: Technologies That Matter. *SLAS Technology*, 26 (6), 553–554. <https://doi.org/10.1177/24726303211056338>
31. Borková, L., Frydrych, I., Jakubcová, N., Adámek, R., Lišková, B., Gurská, S. et al. (2020). Synthesis and biological evaluation of triterpenoid thiazoles derived from betulonic acid, dihydrobetulonic acid, and ursonic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 185, 111806. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111806>
32. Jurášek, M., Řehulka, J., Hrubá, L., Ivanová, A., Gurská, S., Mokshyna, O. et al. (2023). Triazole-based estradiol dimers prepared via CuAAC from 17 α -ethinyl estradiol with five-atom linkers causing G2/M arrest and tubulin inhibition. *Bioorganic Chemistry*, 131, 106334. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2022.106334>
33. EUCAST: Clinical breakpoints and dosing of antibiotics (2024). European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, & European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing.
34. Andres, C. J., Bronson, J. J., D'Andrea, S. V., Deshpande, M. S., Falk, P. J., Grant-Young, K. A. et al. (2000). 4-Thiazolidinones: novel inhibitors of the bacterial enzyme murB. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 10 (8), 715–717. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(00\)00073-1](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(00)00073-1)
35. Ahmed, S., Zayed, M., El-Messery, S., Al-Agamy, M., Abdel-Rahman, H. (2016). Design, Synthesis, Antimicrobial Evaluation and Molecular Modeling Study of 1,2,4-Triazole-Based 4-Thiazolidinones. *Molecules*, 21 (5), 568. <https://doi.org/10.3390/molecules21050568>
36. Pitta, E., Tsolaki, E., Geronikaki, A., Petrović, J., Glamočlija, J., Soković, M. et al. (2015). 4-Thiazolidinone derivatives as potent antimicrobial agents: microwave-assisted synthesis, biological evaluation and docking studies. *MedChemComm*, 6 (2), 319–326. <https://doi.org/10.1039/c4md00399c>
37. Jakopin, Ž., Ilaš, J., Barančoková, M., Brvar, M., Tammela, P., Sollner Dolenc, M. et al. (2017). Discovery of substituted oxadiazoles as a novel scaffold for DNA gyrase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 130, 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.02.046>
38. Song, F., Li, Z., Bian, Y., Huo, X., Fang, J., Shao, L., Zhou, M. (2020). Indole/isatin-containing hybrids as potential antibacterial agents. *Archiv Der Pharmazie*, 353 (10). <https://doi.org/10.1002/ardp.202000143>
39. Yang, Y.-S., Su, M.-M., Xu, J.-F., Liu, Q.-X., Bai, L.-F., Hu, X.-W., Zhu, H.-L. (2019). Discovery of novel oxindolin

derivatives as atypical dual inhibitors for DNA Gyrase and FabH. *Bioorganic Chemistry*, 93, 103309. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103309>

40. Benson, T. E., Harris, M. S., Choi, G. H., Cialdella, J. I., Herberg, J. T., Martin, J. P., Baldwin, E. T. (2001). A Structural Variation for MurB: X-ray Crystal Structure of *Staphylococcus aureus* UDP-N-Acetylenolpyruvylglucosamine Reductase (MurB). *Biochemistry*, 40 (8), 2340–2350. <https://doi.org/10.1021/bi002162d>

41. Ronkin, S. M., Badia, M., Bellon, S., Grillot, A.-L., Gross, C. H., Grossman, T. H. et al. (2010). Discovery of pyrazolthiazoles as novel and potent inhibitors of bacterial gyrase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (9), 2828–2831. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.052>

42. Bronson, J. J., DenBleyker, K. L., Falk, P. J., Mate, R. A., Ho, H.-T., Pucci, M. J., Snyder, L. B. (2003). Discovery of the first antibacterial small molecule inhibitors of MurB. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13 (5), 873–875. [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(02\)01076-4](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(02)01076-4)

43. Hanwell, M. D., Curtis, D. E., Lonie, D. C., Vandermeersch, T., Zurek, E., Hutchison, G. R. (2012). Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, 4 (1). <https://doi.org/10.1186/1758-2946-4-17>

44. Halgren, T. A. (1999). MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries. *Journal of Computational Chemistry*, 20 (7), 730–748. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-987x\(199905\)20:7<730::aid-jcc8>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(199905)20:7<730::aid-jcc8>3.0.co;2-t)

45. Morris, G. M., Huey, R., Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 24 (1). <https://doi.org/10.1002/0471250953.bi0814s24>

46. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 61 (8), 3891–3898. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203>

47. Agarwal, R., Smith, J. C. (2023). Speed vs Accuracy: Effect on Ligand Pose Accuracy of Varying Box Size and Exhaustiveness in AutoDock Vina. *Molecular Informatics*, 42 (2). <https://doi.org/10.1002/minf.202200188>

48. Van Der Spoel, D., Lindahl, E., Hess, B., Groenhof, G., Mark, A. E., Berendsen, H. J. C. (2005). GROMACS: Fast, flexible, and free. *Journal of Computational Chemistry*, 26 (16), 1701–1718. <https://doi.org/10.1002/jcc.20291>

49. Wang, J., Wolf, R. M., Caldwell, J. W., Kollman, P. A., Case, D. A. (2004). Development and testing of a general amber force field. *Journal of Computational Chemistry*, 25 (9), 1157–1174. <https://doi.org/10.1002/jcc.20035>

50. Guex, N., Peitsch, M. C. (1997). SWISS-MODEL and the Swiss-Pdb Viewer: An environment for comparative protein modeling. *Electrophoresis*, 18 (15), 2714–2723. <https://doi.org/10.1002/elps.1150181505>

51. Rekha, S. R., Kulandhaivel, M., Hridhya, K. V. (2018). Antibacterial Efficacy and Minimum Inhibitory Concentrations of Medicinal Plants Against Wound Pathogens. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 11 (1), 237–246. <https://doi.org/10.13005/bpj/1368>

52. Tangadanchu, V. K. R., Sui, Y.-F., Zhou, C.-H. (2021). Isatin-derived azoles as new potential antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 41, 128030. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128030>

53. Cheerala, V. S. K., Akhir, A., Saxena, D., Maitra, R., Chopra, S., Neelakantan, S. C. (2023). Discovery of benzoxazole-thiazolidinone hybrids as promising antibacterial agents against *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* species. *RSC Medicinal Chemistry*, 14 (9), 1712–1721. <https://doi.org/10.1039/d3md00290j>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342475

PHARMACEUTICAL CREAM WITH *CARTHAMUS TINCTORIUS* L. EXTRACT: FORMULATION AND EVALUATION

p. 102–111

Nilufar Rizaeva, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Dosage Form Technology, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0529-2896>

Gulrano Akhmadova, PhD, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015, Doctoral candidate (DSc), Uzbek Chemical-Pharmaceutical Research Institute, Durmon Yuli str., 40, Tashkent, Uzbekistan, 100170

E-mail: bmg919218@gmail.com

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

Munozhat Akhmedova, Master's Student, Department of Pharmaceutical Chemistry-Pharmacognosy, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-2982-8855>

Dilnoza Bakhridinova, Master's Student, Department of Dosage Form Technology, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2224-1966>

Nozima Aripova, Senior Lecturer, Department of Dosage Form Technology, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2443-1665>

Irodakhon Sharipova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Institute of Pharmaceutical Education and Research, 46/48, 19th Quarter, Yunus-Abad District, Tashkent, Uzbekistan, 100114

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6036-5082>

Nigora Azlarova, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-2104-9448>

Umida Anarmetova, Assistant, Department of Pharmaceutical Chemistry, Tashkent Pharmaceutical Institute, Oybek str., 45, Tashkent, Uzbekistan, 100015

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9662-2812>

The aim. The aim of this study was to develop and evaluate a pharmaceutical cream formulation containing a liquid extract of *Carthamus tinctorius* L. flowers. The research focused on characterizing the extract using instrumental analytical methods (IR spectroscopy, spectrophotometry with rutin standard, HPLC, and UV spectroscopy for β -carotene) and on designing cream bases with different hydrophilic, hydrophobic, and emulsion components. The study further sought to assess the quality parameters of the developed formulations, including appearance, homogeneity, thermostability, colloidal stability, and pH, in order to identify the most stable and pharmaceutically promising compositions.

Methods. A liquid extract of *Carthamus tinctorius* L. flowers was used as the active pharmaceutical ingredient. Its composition and properties were analyzed using IR spectroscopy, spectrophotometry ($\lambda_{\max} = 410$ nm, rutin standard), HPLC (comparison with rutin), and UV spectroscopy for β -carotene ($\lambda_{\max} \approx 450$ nm). Based on the extract, eight cream samples were formulated with different hydrophilic, hydrophobic, and emulsion bases. The quality of the samples was evaluated according to the following parameters: appearance, homogeneity, thermostability, colloidal stability, and pH.

Results. IR spectroscopy confirmed the presence of polyphenols, flavonoids, and organic acids. The total flavonoid content was 2.2% (calculated as rutin). HPLC analysis revealed multiple peaks, including rutin ($R_t = 18.17$ min), coinciding with the standard ($R_t = 18.20$ min). The UV spectrum showed a high level of β -carotene ($A = 4.35$ compared to $A = 0.60$ in the standard). Out of the 8 cream samples, only formulations No. 3, No. 5, and No. 7 demonstrated stability.

Discussion. Instrumental analysis confirmed the presence of a complex of biologically active substances in the extract, ensuring its anti-inflammatory and antioxidant properties. The high content of flavonoids and β -carotene substantiates the therapeutic potential of the product. Selection of the cream base showed that a rational combination of hydrophilic and hydrophobic components ensures stability and preservation of active ingredients.

Conclusions. A therapeutic-cosmetic cream with a liquid extract of *Carthamus tinctorius* L. has been developed. Out of 8 tested formulations, samples No. 3, No. 5, and No. 7 demonstrated the best quality parameters and are recommended for further investigation. The obtained data confirm the prospects of using safflower extract in the creation of modern phytopharmaceuticals with pronounced anti-inflammatory and antioxidant activity

Keywords: *Carthamus tinctorius* L., safflower extract, flavonoids, β -carotene, IR spectroscopy, spectrophotometry, HPLC, pharmaceutical cream, soft dosage form, formulation development, rheology, microscopy

References

1. Sahu, T., Patel, T., Sahu, S., Gidwani, B. (2016). Skin cream as topical drug delivery system: a review. *Journal of Pharmaceutical and Biological Sciences*, 4 (5), 149. Available at: https://www.researchgate.net/publication/321825248_Skin_Cream_as_Topical_Drug_Delivery_System_A_Review
2. Asgarpanah, J., Kazemivash, N. (2013). Phytochemistry, pharmacology and medicinal properties of *Carthamus tinctorius* L. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 19 (2), 153–159. <https://doi.org/10.1007/s11655-013-1354-5>
3. Delshad, E., Yousefi, M., Sasannezhad, P., Rakhshandeh, H., Ayati, Z. (2018). Medical uses of *Carthamus tinctorius* L. (Safflower): a comprehensive review from Traditional Medicine to Modern Medicine. *Electronic Physician*, 10 (4), 6672–6681. <https://doi.org/10.19082/6672>
4. Lee, J. Y., Chang, E. J., Kim, H. J., Park, J. H., Choi, S. W. (2002). Antioxidative flavonoids from leaves of *Carthamus tinctorius*. *Archives of Pharmacal Research*, 25 (3), 313–319. <https://doi.org/10.1007/bf02976632>
5. Ekin, Z. (2005). Resurgence of Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Utilization: A Global View. *Journal of Agronomy*, 4 (2), 83–87. <https://doi.org/10.3923/ja.2005.83.87>
6. Emongor, V. (2010). Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) the Underutilized and Neglected Crop: A Review. *Asian Journal of Plant Sciences*, 9 (6), 299–306. <https://doi.org/10.3923/ajps.2010.299.306>
7. Bakhtiyor kizi, S. I., Shakhaidovich, S. S., Ravshan kizi, K. A., Gulrano, A., Khalimovna, R. N., Bakhtiyarovna, T. D. (2025). Morphological and size characterization of zinc oxide nanoparticles and evaluation of their cytotoxicity on the MCF-7 cell line. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (56), 88–96. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.338297>
8. Akhmadova, G., Mirrakhimova, T., Ismoilova, G. (2024). High-quality analysis of dry extract of prickly artichoke raw material (*Cynara Scolymus* L.) cultivated in Uzbekistan. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (50), 60–66. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.310826>
9. Olimov, K., Mirrakhimova, T., Akhmadova, G. (2025). Polysaccharide profile, acute toxicity and bile secretion effects of the choleretic herbal preparation “Safroart herbal tea.” *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (54), 59–68. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.327605>
10. Trommer, H., Neubert, R. H. H. (2006). Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Skin Pharmacology and Physiology*, 19 (2), 106–121. Portico. <https://doi.org/10.1159/000091978>
11. Pinsky, M. A. (2017). Efficacy and safety of an anti-aging technology for the treatment of facial wrinkles and skin moisturization. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, 10 (12), 27–35. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5774901/>
12. Uktamov, B., Rizayeva, N. M., Mirzakamalova, D. S., Sharipova, I. Sh. (2021). Development of the Composition, Technology and Study of the Effectiveness of Drops for Oral Administration “Ascorbicdrop”. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33 (56), 310–316. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i56B33957>
13. Chang, Y., Shi, X., He, F., Wu, T., Jiang, L., Normakhamatov, N. et al. (2022). Valorization of Food Processing Waste to Produce Valuable Polyphenolics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 70 (29), 8855–8870. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02655>
14. El Sohafy, S. M., Nassra, R. A., D’Urso, G., Piacente, S., Sallam, S. M. (2020). Chemical profiling and biological

screening with potential anti-inflammatory activity of *Callisia fragrans* grown in Egypt. *Natural Product Research*, 35 (23), 5521–5524. <https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1791113>

15. Boligon, A. A., Athayde, M. L. (2014). Importance of HPLC in analysis of plant extracts. *Austin Chromatography*, 1 (3), 2. Available at: <https://austinpublishinggroup.com/chromatography/fulltext/chromatography-v1-id1011.php>

16. Proestos, C., Chorianopoulos, N., Nychas, G.-J. E., Komaitis, M. (2005). RP-HPLC Analysis of the Phenolic Compounds of Plant Extracts. Investigation of Their Antioxidant Capacity and Antimicrobial Activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53 (4), 1190–1195. <https://doi.org/10.1021/jf040083t>

17. Engida, A. M., Kasim, N. S., Tsigie, Y. A., Ismadji, S., Huynh, L. H., Ju, Y.-H. (2013). Extraction, identification and quantitative HPLC analysis of flavonoids from sarang semut (*Myrmecodia pendan*). *Industrial Crops and Products*, 41, 392–396. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.04.043>

18. Mantzouris, D., Karapanagiotis, I., Panayiotou, C. (2014). Comparison of extraction methods for the analysis of *Indigofera tinctoria* and *Carthamus tinctorius* in textiles by high performance liquid chromatography. *Microchemical Journal*, 115, 78–86. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2014.02.010>

19. Johansen, K. T., Wubshet, S. G., Nyberg, N. T., Jaroszewski, J. W. (2011). From Retrospective Assessment to Prospective Decisions in Natural Product Isolation: HPLC-SPE-NMR Analysis of *Carthamus oxyacantha*. *Journal of Natural Products*, 74 (11), 2454–2461. <https://doi.org/10.1021/np200780m>

20. Wang, Y., Chen, P., Tang, C., Wang, Y., Li, Y., Zhang, H. (2014). Antinociceptive and anti-inflammatory activities of extract and two isolated flavonoids of *Carthamus tinctorius* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 151 (2), 944–950. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.003>

21. Meinhardt-Wollweber, M., Suhr, C., Kniggen-dorf, A.-K., Roth, B. (2018). Absorption and resonance Raman characteristics of β -carotene in water-ethanol mixtures, emulsion and hydrogel. *AIP Advances*, 8 (5). <https://doi.org/10.1063/1.5025788>

22. Hagos, M., Redi-Abshiro, M., Chandravanshi, B. S., Yaya, E. E. (2022). Development of Analytical Methods for Determination of β -Carotene in Pumpkin (*Cucurbita maxima*) Flesh, Peel, and Seed Powder Samples. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2022/9363692>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.339597

ДОСЛІДЖЕННЯ ДЕЯКИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ГІДРОФІЛЬНИХ МАЗЕВИХ ОСНОВ ЗАЛЕЖНО ВІД ЇХ СКЛАДУ (с. 4–19)

М. О. Ляпунов, О. П. Безугла, А. М. Ляпунова, І. О. Зінченко, О. М. Ляпунов, О. А. Лисокобилка, С. К. Джорасва

Мета. Дослідити властивості багатокомпонентних гідрофільних мазевих основ.

Матеріали та методи. Досліджували гідрофільні основи, в яких варіювали склад, а також мазі з офлоксацином. Реологічні властивості основ досліджували методом ротаційної віскозиметрії, а абсорбцію води та вивільнення офлоксацину – методом дифузії крізь напівпроникну мембрану. Вміст води визначали напівмікрометодом, а вміст офлоксацину – методом рідинної хроматографії. В експерименті використано 4 спінових зонди; отримували їх спектри ЕПР в змішаному розчиннику PG – M400 і основах; визначали тип і параметри спектрів ЕПР. Поверхневий натяг визначали методом найбільшого тиску бульбашки, а антибактеріальну дію – методом дифузії в агар.

Результати. Реологічні властивості основ залежать від співвідношення між макрогіолом 1500 (M1500) і полоксамером 338 (P338), а також між макрогіолом 400 (M400) і пропіленгіколем (PG), від вмісту води, температури і напруги зсуву. P338 посилює поверхнево-активні властивості гідрофільних основ. Здатність до абсорбції води в ~1.2 разів вища у основи, що містить лише суміш макрогіолів, порівняно з основою, що додатково містить P338 і PG. Зі збільшенням вмісту PG зростає вивільнення офлоксацину, на яке не впливає заміна проксанолу 268 на P338. Макрогіолу 20 цетостеариловий етер (M20CSE) і цетостеариловий спирт (CSA) суттєво уповільнюють абсорбцію води і вивільнення офлоксацину, а також підвищують реопараметри основ. Методом спінових зондів показано, що в неводному середовищі основ не утворюються асоціати з молекул P338, ПАР і CSA. Вміст PG впливає на зони затримки росту *P. aeruginosa*. Гідрофільні основи сприяли антибактеріальній дії мазей з фторхінолонами проти резистентних клінічних штампів бактерій.

Висновки. Управляти реопараметрами гідрофільних основ можна шляхом зміни співвідношення між факторами консистенції та компонентами дисперсійного середовища, вмісту води, температури та напруги зсуву, введення до їх складу ПАР і CSA. Гідрофільні основи абсорбують воду та сприяють вивільненню офлоксацину; ПАР і CSA суттєво уповільнюють ці процеси. У гідрофільних основах не утворюються асоціати з молекул P338, ПАР і CSA. PG у складі гідрофільних мазей з офлоксацином підвищує ефективність їх антибактеріальної дії

Ключові слова: гідрофільна основа; мазь; реопараметр; абсорбція; вивільнення; параметр спектра ЕПР, зона затримки росту

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341811

СКЛАД, ХЕМОТИПИ ТА СУБХЕМОТИПИ ЕФІРНИХ ОЛІЙ З ПЛОДІВ КОРІАНДРУ ЗВИЧАЙНОГО ТА КМІНУ ЗВИЧАЙНОГО, ЩО КУЛЬТИВУЮТЬСЯ В РІЗНИХ КРАЇНАХ (с. 20–28)

Ain Raal, T. B. Ільїна, А. М. Ковальова, Anne Orav, Ю. Н. Авідзба, О. І. Панасенко, О. М. Кошовий

Coriandrum sativum L. та *Carum carvi* L. родини *Ariaceae* є одними з найбільш культивованих рослин, оскільки вони здавна використовуються як спеції та ефіроолійні (ЕО) рослини.

Мета. Метою цієї роботи є вивчення складу ЕО з комерційних зразків *C. sativum*, що походять з 6 країн, та ЕО *C. carvi* з 2 країн, встановлення мінливості вмісту їхніх компонентів та визначення можливих хемотипів цих видів.

Матеріали та методи. ЕО з висушених плодів *C. carvi* та *C. sativum* були отримані методом гідродистиляції, їх компонентний склад був визначений за допомогою ГХ/МС. Зразки сировини були отримані з роздрібних аптек у 6 різних країнах.

Результати дослідження. У зразках ЕО коріандру було виявлено 50 сполук. Домінуючою групою сполук є ациклічні монотерпеноїди, їх кількість коливається від 67,3% (Туреччина) до 84,2% (Чеська Республіка). Домінуючим компонентом є ліналол (61,6–77,9%). За вмістом домінуючих основних та другорядних компонентів вперше встановлено, що досліджувані зразки хемотипу ліналолу можна розділити на кілька підхемотипів. Вперше встановлено, що фенольні монотерпеноїди у складі ефірної олії плодів коріандру характерні для зразків із субтропічних та тропічних країн. Спостерігається сильна негативна кореляція між вмістом ліналолу та α -пінену (–0,891); ліналолу та γ -терпінену (–0,895). У зразках плодів *C. carvi* було виявлено 28 сполук. Обидва досліджені зразки плодів кмину містять максимальну кількість карвону (54,6–66,8%), децю нижчий вміст лімонену (19,9–30,1%). ЕО досліджених зразків кмину майже повністю складається з моноциклічних монотерпеноїдів.

Висновки. Результати дослідження ефірної олії плодів коріандру з шести країн дозволили встановити її ліналоловий хемотип, який поділяється на п'ять підтипів залежно від вторинних сполук, що є новим для дослідження можливих хемотипів ефірної олії плодів коріандру. Досліджувані зразки ЕО плодів коріандру не повністю відповідали вимогам стандарту ISO 3516:1997; вміст ліналолу (Туреччина) децю нижчий за нижню межу вимог. Досліджувані зразки ефірної олії кмину децю перевищують межі вмісту домінуючого компонента карвону (Грузія) та містять значно менше лімонену (Індія) відповідно до вимог стандарту ISO 8896-2016

Ключові слова: *Coriandrum sativum*, *Carum carvi*, ефірна олія, компонентний склад, хемотипи, субхемотипи

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341476

ВИКОРИСТАННЯ СОЛЕЙ ХАОТРОПНИХ АНІОНІВ ДЛЯ РОЗРОБКИ ВЕРХ МЕТОДИКИ ОДНОЧАСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ЦИСПЛАТИНИ ТА КАРБОПЛАТИНИ В МОДЕЛЬНІЙ СУМІШІ (с. 29–36)

М. І. Дручок, М. Піпонські, М.М. Горин, Н.О. Зарівна, Л. С. Логойда

Метою роботи було розробити методику обернено-фазової ВЕРХ одночасного визначення надзвичайно полярних молекул хромофорів цисплатину та карбоплатину, які не мають УФ-абсорбції, в модельній суміші з використанням солей хаотропних аніонів, який також можна використовувати для визначення одного аналіту.

Матеріали і методи: ВЕРХ-аналіз проводили за допомогою хроматографа Shimadzu LC-2050C з діодно-матричним детектором (ДМД). Використовували хроматографічну колонку Luna C18 (100 × 4.6 мм, 3 мкм), придбану у Phenomenex. Цисплатин та карбоплатин (чистота ≥ 99% (ВЕРХ)) закуплено у Sigma-Aldrich Chemicals Co. (Сент-Луїс, Міссурі, США). Використовували лікарські форми: цисплатин «Ebeve» (0.5 мг/мл, Австрія) та карбоплатин «Ebeve» (10 мг/мл, Австрія). Всі використані реагенти були ВЕРХ якості та придбані у Merck Darmstadt, Німеччина.

Результати: Хаотропні агенти покращують утримування основних молекул в кислотних рухомих фазах на колонах з оберненою фазою та покращують форму піків і симетрії. Хаотропні аніони, які збільшують взаємодію між основним N-вмісним аналітом і алкільними ланцюгами лігандів з оберненою фазою, такими як C-8 та C-18, часто використовуються для підвищення та покращення ефективності методик ВЕРХ. Хроматографічний аналіз цисплатину та карбоплатину є складною проблемою через їх неорганічну структуру. Експериментально встановлені оптимальні хроматографічні умови: рухома фаза – 40 мМ буферний розчин KPF₆ (рН 2.4) та ACN (95:5), хроматографічна колонка – Luna C18 (100 × 4.6 мм, 3 мкм), температура колонки – 30°C, швидкість потоку – 0.4 мл/хв, довжина хвилі детектування – 210 нм. Лінійність оцінювали за допомогою п'яти рівнів кожного з досліджуваних препаратів, де концентрація варіювалася в діапазоні 20–100 мкг/мл. Запропонована ВЕРХ методика є екологічною, що підтверджено найсучаснішими метриками для вивчення екологічності (AGREE, MoGAPI, комплекс MoGAPI, AGSA, CaFRI та CACI).

Висновки. У цій роботі проведено ретельне наукове дослідження з представленням розробки методики ВЕРХ одночасного визначення надзвичайно полярних молекул цисплатину та карбоплатину в модельній суміші з використанням солей хаотропних аніонів. Крім того, два вивчені препарати були кількісно визначені за допомогою швидких, простих та економічно ефективних підходів до методик ВЕРХ

Ключові слова: лікарські засоби на основі платини, високоефективна рідинна хроматографія, аналіз, валідація, зеленість

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.341796

СИНТЕЗ, СТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ПОХІДНИХ ХРОМЕНО[4',3':4,5]ТІОПІРАНО[2,3-d]ТІАЗОЛУ (с. 37–49)

М. В. Гойдик, А. І. Кархут, С. В. Половкович, Р. Б. Лесик

Розробка гетероциклічних сполук із вираженою біологічною активністю залишається пріоритетним напрямом сучасної медичної хімії. Використання каскадних доміно-реакцій, таких як конденсація Кновенагеля у поєднанні з гетероциклізацією за механізмом гетеро-Дільса-Альдера, забезпечує ефективне створення складних структур з потенційною протиупухлинною активністю.

Мета дослідження. Синтез серії похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу шляхом каскадної реакції Кновенагеля-гетеро-Дільса-Альдера з подальшим N3-алкілюванням та оцінка їх протиупухлинної активності *in vitro* у панелі клітин людини NCI-60.

Матеріали та методи. Структурну ідентифікацію синтезованих сполук проводили методом ЯМР-спектроскопії в розчиннику DMSO-d₆ з тетраметилсиланом (TMS) як внутрішнім стандартом, а також методом LC-MS із використанням мас-селективного детектора типу API. Біологічну активність досліджували в рамках скринінгової програми NCI-60, яка охоплює панель із 60 людських пухлинних клітин різного походження. Оцінювали такі параметри, як інгібування росту клітин (GI₅₀), летальна концентрація (LC₅₀) та рівень цитотоксичності в мікромолярному діапазоні концентрацій.

Результати. Серія похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу була синтезована шляхом двоетапної доміно-реакції конденсації Кновенагеля та внутрішньомолекулярної гетероциклізації за механізмом гетеро-Дільса-Альдера між 4-тіоксо-2-оксо-тіазолідином і О-алкільованими похідними саліцилового альдегіду з алільними або пропаргіловими замісниками. Подальше N3-алкілювання дало змогу отримати сполуки **3.1** (60,0 %), **3.2** (67,0 %) та **4** (58,0 %). Введення піперидинового фрагмента дозволило синтезувати водорозчинну метансульфонатну сіль **5** з виходом 70,0 %. Реакція з 2,5-(2-пропінілокси)бензальдегідом призвела до *in situ* ароматизації та утворення стабільної структури - сполуки **8**. Чотири синтезовані сполуки були протестовані на протиупухлинну активність. Найвищу ефективність продемонструвала сполука **8**, яка спричинила повну загибель клітин OVCAR-4 (рак яйників, LC₅₀ = 29,5 мкМ), а також істотно інгібувала ріст клітин SR (лейкемія, GI₅₀ = 0,676 мкМ), 786-0 (рак нирок, 0,696 мкМ), A498 (рак нирок 0,528 мкМ) та BT-549 (рак молочної залози, 0,666 мкМ).

Висновки. Запропонована синтетична методика дозволяє ефективно отримувати структурно різноманітні похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу з високими виходами. N3-алкілювання та введення піперидинового фрагмента забезпечили можли-

вість синтезу водорозчинної метансульфонатної солі **5**. Серед протестованих сполук найбільш перспективною виявилася сполука **8**, яка продемонструвала виражену цитотоксичність та селективність до ряду пухлинних клітин. Отримані результати свідчать про доцільність подальших доклінічних досліджень цієї структури як потенційного кандидата для розробки нових протипухлинних препаратів

Ключові слова: протипухлинна активність, тіопірано[2,3-*d*]тіазолі, конденсація Кновенагеля, реакція гетеро-Дільса-Альдера, доміно-реакція

DOI: 10.15587/1729-4061.2025.341781

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНА МЕТОДИКА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ТАБЛЕТКАХ (с. 50–55)

С. О. Васюк, В. В. Гідрановіч, А. С. Коржова, К. П. Медведєва, Л. І. Кучеренко, О. О. Портна

В Україні на цукровий діабет хворіє понад мільйон людей, і ця кількість щороку зростає. Метформін є одним із найпоширеніших та найбільш ефективних гіпоглікемічних засобів для перорального застосування, випускається у формі таблеток з різним дозуванням багатьма виробниками. У зв'язку з цим важливою задачею сучасного фармацевтичного аналізу є створення високоточних, відтворюваних, доступних та швидких методів кількісного визначення даного лікарського засобу.

Метою роботи є розробка спектрофотометричної методики визначення метформіну гідрохлориду в таблетках на основі реакції з бромтимоловим синім відповідно до вимог ДФУ.

Матеріали та методи. Як реактив та розчинник використовували бромтимоловий синій (БТС) «Honeywell Fluka», ацетон кваліфікації «чда», воду очищену.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM та Radwag XA 210.4Y, ультразвукова баня Elmasonic E 60H, мірний посуд класу А.

Результати. Розроблено та валідовано нову, чутливу і просту спектрофотометричну методику кількісного визначення метформіну гідрохлориду (МФГ) в таблетках. В основу запропонованої методики покладено реакцію взаємодії аналізованої сполуки з сульфоталейновим барвником, а саме з бромтимоловим синім (БТС), з використанням суміші води очищеної з ацетоном (1 : 50) як розчинника. Отриманий продукт жовтого кольору має максимальну оптичну густину при 404 нм. Регресійний аналіз методу демонструє гідну кореляцію (не менше ніж 0.998) в межах концентрацій 5,20 – 7,80 мкг/мл. Внутрішньолaborаторна прецизійність демонструє відсутність впливу добавок на результати досліджень та підтверджує відтворюваність методики в обраному діапазоні концентрацій. Розроблена методика є точною, правильною і чутливою, і може бути використана в рутинному контролі якості МФГ в твердих лікарських формах

Ключові слова: метформіну гідрохлорид (МФГ), кількісне визначення, бромтимоловий синій (БТС), спектрофотометрія

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.337951

ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СТРУКТУРНИЙ ДИЗАЙН МОЛЕКУЛЯРНИХ СКАФФОЛДІВ ДЛЯ ДУАЛЬНИХ ПЕПТИДОМІМЕТИЧНИХ ІНГІБІТОРІВ ПРОТЕАЗ SARS-COV-2 M^{PRO} ТА PL^{PRO} (с. 56–67)

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

Дві протеази SARS-CoV-2 коронавірусу – головна протеаза (M^{pro} або 3CL^{pro}) та папаїн-подібна протеаза (PL^{pro}) – є ключовими ферментами, необхідними для успішної реплікації вірусу в клітинах. Обидві протеази стали головними мішенями для розробки лікарських засобів проти SARS-CoV-2. Перспектива досягнення подвійного інгібуючого ефекту викликає значний інтерес до створення подвійних інгібіторів, як комплексних терапевтичних засобів проти SARS-CoV-2. У цій статті ми описуємо розробку і оцінку *in silico* серії нових пептидоміметичних молекул, розроблених як інгібітори подвійної дії M^{pro} та PL^{pro} SARS-CoV-2, та їх синтез. Ми застосували комбінований підхід, який розпочався з розробки базової молекулярної моделі, що враховувала субстратну специфічність активного центру кожної протеази. Раціональний дизайн *in silico* привів до створення ряду пептидоміметиків. Подальший аналіз зв'язування цих сполук з активними центрами обох протеаз дозволив ідентифікувати низку нових структурних хітів, зокрема гідантоїнових похідних, як потенційних подвійних інгібіторів M^{pro} та PL^{pro}.

Мета дослідження. Це дослідження спрямоване на визначення спільного молекулярного каркасу для структурного дизайну інгібіторів подвійної дії проти протеаз SARS-CoV-2 M^{pro} та PL^{pro}. Дослідження включає рецептор-орієнтований молекулярний докінг, оптимізацію *in silico*, вибір та синтез найбільш активних структур-кандидатів для подальших експериментальних досліджень *in vitro*.

Матеріали та методи. Програмне забезпечення LigandScout 4.5 для 3D-фармакофорного аналізу, візуалізації та молекулярного докінгу, інструменти AutoDock Vina 1.1 для молекулярного докінгу. Веб-сервери PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) для вивчення механізмів молекулярного зв'язування. Програмне забезпечення DataWarrior 6.0 для створення бібліотеки молекулярних структур, розрахунків фізико-хімічних властивостей та аналізу молекулярних каркасів. Веб-сервери SwissADME для прогнозування параметрів ADME, фармакокінетичних властивостей малих молекул у якості лікарських засобів.

Результати. Аналіз субстратної специфічності сайтів зв'язування протеаз M^{pro} і PL^{pro} дозволив ідентифікувати спільну амінокислотну послідовність, яка включає загальні елементи розпізнавання для кожної протеази. Шляхом раціональної модифікації функціональних груп у цій початковій базовій структурі, використовуючи принцип ізостеричної заміни та застосовуючи неklasичні біоізостери, ми розробили серію пептидоміметичних каркасів. Молекулярний докінг, проведений в активних центрах як M^{pro} , так і PL^{pro} , у поєднанні з оцінкою відповідних показників енергії зв'язування (ккал/моль), виявив кілька структур, що демонструють потенціал для подвійного інгібування. Серед них похідні гідантоїну продемонстрували найсильнішу спорідненість зв'язування з активними центрами обох протеаз.

Висновки. Визначено перспективні базові пептидоміметичні молекулярні структури, що показали *in silico* подвійну інгібуючу активність проти протеаз SARS-CoV-2. Нами ідентифіковано новий клас гідантоїнових похідних як інгібіторів як M^{pro} , так і PL^{pro} SARS-CoV-2. Розроблені методи синтезу дозволили успішно отримати ці сполуки для подальших досліджень *in vitro*

Ключові слова: SARS-CoV-2, протеаза M^{pro} , протеаза PL^{pro} , пептидоміметики, дуальні інгібітори, молекулярний докінг

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342374

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА ТА АНТИБІОПЛІВКОВА АКТИВНІСТЬ ЕКСТРАКТІВ ЛИСТЯ *ALBIZIA LEBBECK* У *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, ВИДІЛЕНОЇ З ІНФЕКЦІЇ СЕЧОВИЧНИХ ШЛЯХІВ (с. 68–78)

Inas Humam Abdulaal, Ahmed H. AL-Azawi, Diana Ghanem Yahya

Мікробні інфекції стали однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в усьому світі в результаті появи стійкості до сучасних антибіотиків. Це спонукало вчених дослідити антибактеріальні властивості лікарських рослин.

Мета цього дослідження: Екстрагувати вторинні метаболіти з *Albizia lebbek* та проаналізувати, як вони впливають на *Pseudomonas aeruginosa*.

Матеріали та методи: З лабораторій Інституту генетичної інженерії та біотехнології Багдадського університету було отримано 10 ізолятів *P. aeruginosa*. Ідентифікацію було підтверджено культивуванням ізолятів на цетримідовому агарі з використанням технології VITEK2.

Результати: Хімічний аналіз метанольного та водного екстрактів виявив наявність молекул вторинних метаболітів, таких як алкалоїди, флавоноїди, глікозиди, феноли, сапоніни та таніни. Загальний вміст фенолів у метанольному та водному екстрактах становив 71,11 мг/г та 45,15 мг/г відповідно. Крім того, результати показали, що при концентрації 50 мг/мл метанольний екстракт перевершив водний екстракт у поглинанні вільних радикалів на 78,65% до 91,20%. За допомогою методу дискової дифузії метанольний екстракт також продемонстрував вищу антибактеріальну активність, ніж водний екстракт листя *Albizia lebbek*, і його ефективність зростала зі збільшенням концентрації. Найнижча інгібуюча концентрація метанольного екстракту проти ізолятів *P. aeruginosa* становила 16 мг/мл, тоді як для водного екстракту вона становила 32 мг/мл. Згідно з експериментом з утворення біоплівки, метанольний екстракт пригнічує утворення біоплівок у концентрації 200 мг/мл, тоді як водний екстракт робить це у концентрації 400 мг/мл.

Висновки: Ця робота продемонструвала, що вторинні метаболіти, екстраговані з листя *Albizia lebbek*, мають значну антибактеріальну та антибіоплівкову дію на *P. aeruginosa*, навіть попри те, що бактеріальні ізоляти створюють міцну біоплівку. Це дослідження показало, що листя *Albizia lebbek* може бути використане в традиційній терапії бактеріальних інфекцій та захворювань, спричинених оксидативним стресом, оскільки вони містять терапевтичні фітохімічні речовини з сильною антибактеріальною та антиоксидантною дією

Ключові слова: *Albizia lebbek*, антибіоплівкова активність, антибактеріальна активність, антиоксидантна активність, загальний вміст фенолів, *Pseudomonas aeruginosa*

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342290

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ВПЛИВУ L-ЦИТРУЛІНУ НА СИГНАЛЬНИЙ ШЛЯХ PI3K: ОЦІНКА *IN SILICO* ТА *IN VITRO* (с. 79–87)

Jessa Marielle U. Paulines, Patrick Nwabueze Okechukwu, Charlie A. Lavilla Jr.

Інсулінорезистентність є ключовою ознакою цукрового діабету 2 типу (ЦД2), що виникає внаслідок дисфункції сигнального шляху інсуліну, який включає критичні білки, такі як IRS-PI3K-IRS-1-PKC-AKT2 та GLUT4. Метформін, препарат першої лінії для лікування ЦД2, здійснює свою дію через різні механізми, але необхідні альтернативні методи лікування. L-цитрулін, амінокислота з антиглікаційними та антиоксидантними властивостями, продемонструвала свій потенціал як терапевтичний засіб.

Мета. Це дослідження спрямоване на оцінку ефективності L-цитруліну, поряд з добре відомим протидіабетичним препаратом метформіном, на моделі ЦД2 з використанням як *in vitro*, так і *in silico* підходів.

Матеріали та методи. Диференційовані клітини скелетних м'язів L6, індуковані високими концентраціями глюкози та інсуліну для моделювання інсулінорезистентності, обробляли або L-цитруліном, або метформіном. Експресію PI3K, ключового

білка в інсуліновій сигналізації, оцінювали за допомогою набору ELISA. Також були проведені дослідження молекулярного докінгу *in silico* для вивчення взаємодії зв'язування L-цитруліну та метформіну з PI3K.

Результати. Лікування L-цитруліном значно підвищило рівень концентрації PI3K в інсулінорезистентних клітинах скелетних м'язів, що вказує на потенційне відновлення інсулінової сигналізації. Підвищення концентрації PI3K було порівняним з тим, що спостерігалось при застосуванні метформіну, що підтверджує ефективність L-цитруліну в модуляції шляху PI3K. Молекулярні докінгові дослідження показали, що L-цитрулін утворює стабільні та сприятливі взаємодії з PI3K, що свідчить про сильну спорідненість зв'язування та потенційне посилення його каталітичної активності.

Висновки. L-цитрулін демонструє потенціал у модуляції сигнального шляху PI3K, що базується на результатах досліджень як *in vitro*, так і *in silico*, що вказує на можливу роль у покращенні реакції на інсулін при цукровому діабеті 2 типу (ЦД2). Тим не менш, ці результати є попередніми, і для підтвердження його терапевтичної значущості необхідні подальші дослідження *in vivo* та клінічні дослідження.

Ключові слова: Інсулінорезистентність, цукровий діабет 2 типу, L-цитрулін, метформін, сигнальний шлях PI3K, ADME, *in vitro*, *in silico*, молекулярний докінг, клітини скелетних м'язів

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342467

ПОХІДНІ НА ОСНОВІ ТІАЗОЛІДИНОНУ ЯК ТЕРАПЕВТИЧНІ АГЕНТИ ПОДВІЙНОЇ ДІЇ: АНТИМІКРОБНА ЕФЕКТИВНІСТЬ, ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ ТА ФАРМАКОКІНЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ (с. 88–101)

Д. В. Мураль, Dmytro Khylyuk, A. B. Лозинський, В. А. Георгіянц, О. М. Роман, А. П. Крищишин-Дилевич, Sona Gurska, Pavel Polishchuk, Petr Dzubak, Marian Hajdych, Katerina Bogdanova, Kristyna Resova, Milan Kolar, Р. Б. Лесник

Інфекційні захворювання та рак залишаються провідними глобальними викликами для системи охорони здоров'я, при цьому зростає резистентність до наявних антибіотиків і спостерігається обмежена селективність багатьох цитотоксичних агентів. Гетероциклічні каркаси, зокрема тіазолідони, становлять перспективну платформу для створення нових протимікробних та протипухлинних сполук.

Мета дослідження. Оцінити протимікробні та цитотоксичні властивості сполук на основі 4-тіазолідинону щодо панелі патогенних мікроорганізмів і ліній ракових клітин людини, а також визначити найбільш перспективні похідні з сприятливими показниками безпеки, фармакокінетики та механістичними характеристиками за результатами молекулярного докінгу та молекулярної динаміки.

Матеріали та методи. Бібліотека похідних 5-енамін(гідразин)-4-тіазолідинону була протестована на протимікробну активність проти грампозитивних і грамнегативних бактерій та *Candida albicans*, а також на цитотоксичність щодо шести ліній ракових клітин людини. Для вибраних сполук визначали мінімальні інгібуючі концентрації (MIC) та значення IC_{50} . Фармакокінетичні властивості, включаючи шлунково-кишкову абсорбцію та ліпофільність, оцінювали *in silico*. Для дослідження можливих механізмів антибактеріальної дії проводили молекулярний докінг до MurB (UDP-N-ацетиленолпірувілглюкозамін-редуктази) та субодиниці В ДНК-гірази (АТФазний домен), після чого проводили дослідження методом молекулярної динаміки (MD) для оцінки стабільності найбільш перспективних комплексів.

Результати. Тридцять дві сполуки проявили протимікробну активність ($MIC \leq 200$ мкМ), і десять з них (6, 7, 10, 12, 13, 16, 19, 21, 22 та 29) були визначені як найбільш активні. Сполука 29, гібрид ізатину з оксадіазолом, продемонструвала потужну активність проти *Enterococcus faecalis* та ванкоміцин-резистентного *E. faecium* ($MIC = 3,13$ мкМ), перевищуючи ефективність ванкоміцину. Сполука 21 виявила високу активність проти *Staphylococcus epidermidis* ($MIC = 1,56$ мкМ), тоді як сполука 6 була ефективною проти метицилін-чутливого та метицилін-резистентного *S. aureus* ($MIC = 6,25$ мкМ). Помірну протигрибкову активність виявлено для сполуки 27 ($MIC = 100$ мкМ), тоді як грамнегативні бактерії здебільшого залишилися резистентними. Скринінг цитотоксичності показав вибіркову протиракову активність сполук 12 та 27 із високим терапевтичним індексом щодо клітин CCRF-CEM та мінімальним впливом на нормальні фібробласти. Сполука 2 проявила сильну цитотоксичність ($IC_{50} = 1,1$ мкМ), тоді як сполука 29 поєднувала відсутність цитотоксичності з сприятливими фармакокінетичними характеристиками.

Молекулярний докінг підтвердив MurB як основну антибактеріальну мішень: найбільш активні сполуки (21 і 29) мали найвищі енергії зв'язування. Сполука 29 також продемонструвала високу спорідненість до GyrB, що вказує на можливий механізм їх подвійної дії. Результати молекулярно-динамічного моделювання засвідчили високу стабільність комплексів MurB–сполука 29, що особливо добре узгоджується з експериментально визначеною антибактеріальною активністю.

Висновки. Гібридні сполуки на основі тіазолідинону продемонстрували перспективні протимікробні та протиракові властивості. Серед них сполука 29 вирізняється як особливо перспективний кандидат із подвійною фармакологічною дією завдяки високій активності, сприятливому профілю безпеки, оптимальним фармакокінетичним характеристикам та підтвердженій взаємодії з ключовими бактеріальними ферментами. Сукупність біологічних і комп'ютерних даних підтверджує потенціал тіазолідинонового скелета як основи для створення селективних або мультитаргетних терапевтичних агентів.

Ключові слова: протимікробна активність, цитотоксичність, фармакокінетика, молекулярний докінг, молекулярна динаміка, тіазолідинон, ProTox II

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.342475

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ КРЕМ З ЕКСТРАКТОМ *CARTHAMUSE TINCTORIUS* L.: РОЗРОБКА ТА ОЦІНЮВАННЯ (с. 102–111)**Nilufar Rizaeva, Gulrano Akhmadova, Dilnoza Bakhriddinova, Munajat Akhmedova, Nozima Aripova, Irodakhon Sharipova, Nigora Azlarova, Umida Anarmetova**

Мета. Метою цього дослідження було розробити та оцінити лікарський засіб у формі крему, що містить рідкий екстракт квіток *Carthamus tinctorius* L. (сафлору фарбувального).

Дослідження було зосереджене на характеристиці екстракту за допомогою інструментальних аналітичних методів (ІЧ-спектроскопії, спектрофотометрії із використанням рутину як стандарту, ВЕРХ – вискоефективної рідинної хроматографії та УФ-спектроскопії для β -каротину), а також на розробці основ кремів із різними гідрофільними, гідрофобними та емульсійними компонентами. Подальша мета дослідження полягала у визначенні показників якості створених зразків, зокрема зовнішнього вигляду, однорідності, термостабільності, колоїдної стабільності та рН, з метою виявлення найбільш стабільних і фармацевтично перспективних композицій.

Методи. Рідкий екстракт квіток *Carthamus tinctorius* L. використовували як активний фармацевтичний інгредієнт. Його склад та властивості досліджували за допомогою ІЧ-спектроскопії, спектрофотометрії ($\lambda_{\text{max}} = 410$ нм, стандарт – рутин), ВЕРХ (порівняння з рутином) та УФ-спектроскопії для β -каротину ($\lambda_{\text{max}} \approx 450$ нм). На основі екстракту було розроблено вісім зразків крему з різними гідрофільними, гідрофобними та емульсійними основами. Якість зразків оцінювали за такими показниками: зовнішній вигляд, однорідність, термостабільність, колоїдна стабільність та рН.

Результати. ІЧ-спектроскопія підтвердила наявність поліфенолів, флавоноїдів та органічних кислот. Загальний вміст флавоноїдів становив 2,2% (у перерахунку на рутин). Результати ВЕРХ-аналізу показали наявність кількох піків, серед яких – рутин ($R_t = 18,17$ хв), що збігається зі стандартом ($R_t = 18,20$ хв). УФ-спектр виявив високий рівень β -каротину ($A = 4,35$ порівняно з $A = 0,60$ у стандарті). Із восьми зразків крему лише зразки № 3, № 5 та № 7 продемонстрували стабільність.

Обговорення. Інструментальний аналіз підтвердив наявність у екстракті комплексу біологічно активних речовин, що зумовлюють його протизапальні та антиоксидантні властивості. Високий вміст флавоноїдів і β -каротину підтверджує терапевтичний потенціал препарату. Вибір основи крему показав, що раціональне поєднання гідрофільних і гідрофобних компонентів забезпечує стабільність та збереження активних інгредієнтів.

Висновки. Розроблено лікувально-косметичний крем із рідким екстрактом *Carthamus tinctorius* L. Із восьми протестованих зразків найкращі показники якості продемонстрували зразки № 3, № 5 та № 7, які рекомендовано для подальших досліджень. Отримані дані підтверджують перспективність використання екстракту сафлору фарбувального у створенні сучасних фітопрепаратів із вираженою протизапальною та антиоксидантною активністю.

Ключові слова: *Carthamus tinctorius* L., екстракт сафлору, флавоноїди, β -каротин, ІЧ-спектроскопія, спектрофотометрія, ВЕРХ (вискоефективна рідинна хроматографія), фармацевтичний крем, м'яка лікарська форма, розробка складу (формуляції), реологія, мікроскопія