

ABSTRACT&REFERENCES

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.340744

ECOLOGICAL OPTIMIZATION OF SYNTHESIS ROUTES FOR A NEW NON-COVALENT INHIBITOR OF SARS-COV-2 MAIN PROTEASE AS A PROMISING ACTIVE PHARMACEUTICAL INGREDIENT

p. 4–13

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>

Anna Geleverya, PhD Student, Department of Organic Chemistry University of Chemistry and Technology Prague, Technická 5, Prague 6, Czech Republic, 166 28, PhD Student, Education and Research Institute of Chemistry, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7765-8415>

Nataliia Koval, LLC “Chemical Company Spoluka” Mykola Mikhnovsky blvd., 9, Kyiv, Ukraine, 01042

Alexander Kyrychenko, Doctor of Chemical Sciences, Head of Department, Department of Inorganic and Analytical Chemistry, 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: <http://orcid.org/0000-0002-6223-0990>

Sergiy M. 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 N. 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>

When transitioning from laboratory synthesis to industrial production, comprehensive research involves more than just assessing quality and biological activity. A crucial aspect of developing a new active pharmaceutical ingredient (API) is the research and optimization of synthetic routes. This process must consider safety, environmental impact, and other parameters set by regulatory requirements.

In previous studies, we synthesized a new biologically active substance intended as a non-covalent inhibitor of the main protease of the SARS-CoV-2 virus [1]. In this work, we analyzed and quantitatively assessed the environmental characteristics of the synthetic routes and optimized the synthesis method for further scaling of the technology. To identify the key factors affecting the environmental impact and efficiency of the process, we applied the fundamental principles of “green chemistry”.

The aim of the study is to evaluate and optimize the environmental parameters involved in the synthesis of a new bio-

logically active molecule: 1-(2-oxo-2-((pyridin-2-ylmethyl)(thieno[3,2-b]thiophene-2-ylmethyl)amino)ethyl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylic acid (HIT) [1]. This compound has shown promise as a non-covalent inhibitor of SARS-CoV-2 proteases for potential treatment of COVID-19. The optimization process aims to enhance the synthesis efficiency while also improving the environmental aspects, considering the future scalability of production.

Materials and methods. The study used computational methods, statistical and structural-logical methods, and the EcoScale and DataWarrior software tools.

Results. While studying synthetic routes, alternative solvents were considered, the number of stages was reduced, and the intensity of the process mass was improved.

Conclusions. A comprehensive approach to optimizing synthetic pathways has made it possible to improve the environmental parameters of the target molecule (HIT) synthesis scheme, increase the overall efficiency of the process, and develop safer and more efficient processes for scaling up and producing a new pharmaceutical substance

Keywords: SARS-CoV-2 protease inhibitors, optimization of synthesis routes, pharmaceutical substance, environmental parameters

References

- Burange, A. S., Osman, S. M., Luque, R. (2022). Understanding flow chemistry for the production of active pharmaceutical ingredients. *IScience*, 25 (3), 103892. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103892>
- Balaji, R. R. Logic of Organic Synthesis. 3: Criteria for Selection of the Synthetic Route. LibreTextsTM. Chemistry. Available at: [https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Logic_of_Organic_Synthesis_\(Rao\)/03%3A_Criteria_for_Selection_of_the_Synthetic_Route](https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Organic_Chemistry/Logic_of_Organic_Synthesis_(Rao)/03%3A_Criteria_for_Selection_of_the_Synthetic_Route)
- Harrington, P. J. (2011). Pharmaceutical Process Chemistry for Synthesis: Rethinking the Routes to Scale-Up. John Wiley & Sons, 376. <https://doi.org/10.1002/9780470909775>
- Butters, M., Catterick, D., Craig, A., Curzons, A., Dale, D., Gillmore, A. et al. (2006). Critical Assessment of Pharmaceutical Processes A Rationale for Changing the Synthetic Route. *Chemical Reviews*, 106 (7), 3002–3027. <https://doi.org/10.1021/cr050982w>
- Key Considerations for API Process Development and Optimization (2024). Evotec. Available at: <https://www.evotec.com/sciencepool/key-considerations-for-api-process-development-and-optimization#asynthetic-route-selection-1>
- Taylor, C. J., Pomberger, A., Felton, K. C., Grainger, R., Barecka, M., Chamberlain, T. W. et al. (2023). A Brief Introduction to Chemical Reaction Optimization. *Chemical Reviews*, 123 (6), 3089–3126. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00798>
- ISO 14001:2015. Environmental management systems – Requirements with guidance for use. ISO. Available at: <https://www.iso.org/standard/60857.html>
- Krueger, J., Dieskau, A. P., Hassfeld, J., Gries, J., Block, O., Weinmann, H. et al. (2025). Chemical Process Development in the Pharmaceutical Industry in Europe – Insights and Perspectives from Industry Scientists. *Angewandte Chemie International Edition*, 64 (19). <https://doi.org/10.1002/anie.202420719>

9. Prat, D., Wells, A., Hayler, J., Sneddon, H., McElroy, C. R., Abou-Shehadeh, S., Dunn, P. J. (2016). CHEM21 selection guide of classical- and less classical-solvents. *Green Chemistry*, 18 (1), 288–296. <https://doi.org/10.1039/c5gc01008j>
10. Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (2023). GHS Rev. United Nations. Available at: <https://unece.org/sites/default/files/2023-07/GHS%20Rev10e.pdf>
11. Anastas, P. T., Warner, J. C. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. New York: Oxford University Press, 30.
12. Gu, Y., Jérôme, F. (2013). Bio-based solvents: an emerging generation of fluids for the design of eco-efficient processes in catalysis and organic chemistry. *Chemical Society Reviews*, 42 (24), 9550–9570. <https://doi.org/10.1039/c3cs60241a>
13. Armenta, S., Esteve-Turrillas, F. A., Garrigues, S., de la Guardia, M. (2022). Alternative green solvents in sample preparation. *Green Analytical Chemistry*, 1, 100007. <https://doi.org/10.1016/j.greeac.2022.100007>
14. Kumar, M. K. V., Devi, N., Jothirama, K., Jyothi, K. L., Kumar, R. T. N. P., Venkatesh, G. (2025) A Review on Green Chemistry: A Sustainable Approach to Chemical Innovation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3 (3), 350–359. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14988326>
15. ST-N MOZU 42-3.0:2011 Likarski zasoby. Farmatsevtichna rozrobka (ICH Q8). Kyiv. Available at: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-1/st-n-mozu-42-3-0-2011/>
16. Saliy, O., Los, O., Palchevska, T., Nebylytsia, K. (2021). Implementation of the Quality by Design approach for developing the composition and the manufacturing technology of an injectable drug for intra-articular introduction. *News of Pharmacy*, 1 (101), 28–37. <https://doi.org/10.24959/nphj.21.44>
17. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Vol. 1. Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrayinskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 1128.
18. ICH Q3C (R9) Guideline on impurities guideline for residual solvents – Step 5 (2024). Reference Number: EMA/CHMP/ICH/82260/2006. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q3c-r9-residual-solvents-scientific-guideline>
19. Pleissner, D., Kümmerer, K. (2018). *Green Chemistry and Its Contribution to Industrial Biotechnology. Sustainability and Life Cycle Assessment in Industrial Biotechnology*. Cham: Springer, 281–298. https://doi.org/10.1007/10_2018_73
20. Van Aken, K., Strekowski, L., Patiny, L. (2006). EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2. <https://doi.org/10.1186/1860-5397-2-3>
21. Process Mass Intensity (PMI). Available at: <https://acscipr.org/tools/process-mass-intensity>
22. Kyrychenko, A. V., Gelevera, A. O., Yevsieva, L. V., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. N. (2024). Anti-COVID-19 drug discovery and de novo molecular generation of evolutionary libraries of non-covalent inhibitors of main protease of coronavirus SARS-COV-2. *Modern pharmacy: current realities and prospects for development*. Odessa: Odessa National University named after I. I. Mechnikov: Book of Abstracts, 79–80.
23. The EcoScale. ecoscale.cheminfo.org. Available at: <https://ecoscale.cheminfo.org/man>
24. Thieno3,2-b.thiophene-2-carboxaldehyde. Chemical Book. Available at: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB7506778.htm
25. 3-oxo-3-(4-trifluoromethylphenyl)propionic acid ethyl ester. Chemical Book. Available at: https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB6763392.htm
26. The CHEM21 Solvent Selection Guide. Available at: <https://learning.acscipr.org/guides-and-metrics/solvent-selection-guides/the-chem21-solvent-selection-guide>
27. Monrealskii protokol po veshchestvam, razrushaiushchim ozonovyi sloi. OON. Available at: https://www.un.org/ru/documents/decl_conv/conventions/montreal_prot.shtml
28. Environmentally friendly fluorinated specialty chemicals: Electronic fluorinated fluids (2023). Fluorinated-chemicals. Available at: <https://ua.fluorines-chemicals.com/info/environmentally-friendly-fluorinated-specialty-86026247.html>
29. Haynes, W. M. (Ed.) (2014). *CRC Handbook of Chemistry and Physics*. CRC Press, 2704. <https://doi.org/10.1201/b17118>
30. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 92nd Edition. (2011). CRC Press, 2656. <https://doi.org/10.1201/b17379>
31. tert-Butyl methyl ether. Chemical Book. https://www.chemicalbook.com/ChemicalProductProperty_EN_CB2853178.htm
32. 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>
33. Yevsieieva, L., Trostianko, P., Kyrychenko, A., Ivanov, V., Kovalenko, S., Kalugin, O. (2024). Design of non-covalent dual-acting inhibitors for proteases MPRO and PLPRO 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>
34. 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>
35. Yevsieieva, L., Kyrychenko, A., Trostianko, P., Ivanov, V., Kovalenko, S. M., Kalugin, O. (2025). Targeted structural design of molecular scaffolds for dual-action peptidomimetic inhibitors against SARS-CoV-2 MPRO and PLPRO. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (57), 56–67. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2025.337951>
-
- DOI: 10.15587/2519-4852.2025.346823**
- ACETYLCHOLINESTERASE-TARGETED BIOGENIC-THIENOPYRIMIDINE HYBRIDS: DESIGN, SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL EVALUATION OF COMPOUNDS WITH ANTI-AMNESTIC, ANXIOLYTIC-LIKE AND PAIN-MODULATING PROPERTIES**
- p. 14–27**
- Rita Saifudinova**, PhD Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002, Head of Department, Pharmaceutical Department, Cherkasy Medical Academy, Khreshchatyk str, 215, Cherkasy, Ukraine, 18001
- ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2139-2771>

Hanna Severina, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, H. Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: severina.ai@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2894-9384>

Sergiy Vlasov, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Supramolecular Chemistry, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska str., 60, Ukraine, Kyiv, 01033, Enamine Ltd., Winston Churchill str., 78, Kyiv, Ukraine, 02094

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5568-8357>

Yakovenko Georgiy, PhD, Chemical Faculty, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska str., 60, Ukraine, Kyiv, 01033, Enamine Ltd., Winston Churchill a str., 78, Kyiv, Ukraine, 02094

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2575-4266>

Andrii Khairulin, PhD, Chemical Faculty, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Volodymyrska str., 60, Ukraine, Kyiv, 01033, Enamine Ltd., Vinstona Cherkhilia str., 78, Kyiv, Ukraine, 02094

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4608-0838>

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

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

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

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

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

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

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

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

The aim. To carry out the rational design, synthesis, and experimental evaluation of new glycine-linked thieno[2,3-d]pyrimidine hybrids as potential modulators of memory, anxiety, and pain for further correction of neurodegenerative processes, integrating *in silico* and *in vivo* investigations.

Materials and methods. Organic synthesis methods; structure confirmation by ^1H , ^{13}C NMR spectroscopy, LC-MS, and elemental analysis. Molecular docking was performed using AutoDock Vina, AutoDockTools 1.5.6, and Discovery Studio Client. The pharmacological studies were carried out using a scopolamine-induced amnesia model and included the following behavioral assays: the Passive Avoidance Test, the Light-dark Transition Test, the Rotarod Test, and the Hot Plate Test.

Results and discussion. A series of newly designed glycine-linked thieno[2,3-d]pyrimidine hybrids was rationally de-

veloped, synthesized, and evaluated as potential modulators of neurodegenerative processes. The synthetic procedures for obtaining the intermediates and target 5-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one hybrids via amide coupling were optimized. Molecular docking to AChE (PDB ID: 7E3H) revealed that several derivatives, particularly **4d**, **4f**, and **4g**, exhibited favorable binding energies (down to -12.5 kcal/mol) and formed an extensive network of hydrogen-bonding, halogen, π - π , and hydrophobic interactions within the active site of acetylcholinesterase. *In vivo* studies using the scopolamine-induced amnesia model demonstrated that these compounds display moderate anti-amnesic (pro-cognitive) properties and do not influence motor coordination or nociceptive sensitivity. Compound **4g** showed anti-amnesic activity comparable to that of Donepezil, as well as pronounced anxiolytic effects. A correlation between the *in-silico* predictions and the *in vivo* findings was established.

Conclusions. The rational design, synthesis, and structural characterization of new AChE-targeted inhibitors, combined with *in silico* calculations and subsequent *in vivo* validation, enabled the identification of several thieno[2,3-d]pyrimidine derivatives with moderate anti-amnesic properties in the scopolamine-induced amnesia model, highlighting their potential as promising structures for further optimization

Keywords: thienopyrimidine, neurodegeneration, acetylcholinesterase, glycine, amnesia

References

1. Arlt, S. (2013). Non-Alzheimer's disease – related memory impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15 (4), 465–473. <https://doi.org/10.31887/dens.2013.15.4/sarlt>
2. Morais, R., Pires, R., Jesus, T., Lemos, R., Duro, D., Lima, M. et al. (2024). Cognitive Impairment in Neurodegenerative Diseases: A Trans-Diagnostic Approach Using a Lesion-Symptom Mapping Analysis. *Neuroscience*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.5030776>
3. Pentkowski, N. S., Rogge-Obando, K. K., Donaldson, T. N., Bouquin, S. J., Clark, B. J. (2021). Anxiety and Alzheimer's disease: Behavioral analysis and neural basis in rodent models of Alzheimer's-related neuropathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 127, 647–658. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.05.005>
4. Blanton, H., Reddy, P. H., Benamar, K. (2023). Chronic pain in Alzheimer's disease: Endocannabinoid system. *Experimental Neurology*, 360, 114287. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2022.114287>
5. Aillaud, I., Kaniyappan, S., Chandupatla, R. R., Ramirez, L. M., Alkhashrom, S., Eichler, J. et al. (2022). A novel D-amino acid peptide with therapeutic potential (ISAD1) inhibits aggregation of neurotoxic disease-relevant mutant Tau and prevents Tau toxicity *in vitro*. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14 (1). <https://doi.org/10.1186/s13195-022-00959-z>
6. Ullah, R., Jo, M. H., Riaz, M., Alam, S. I., Saeed, K., Ali, W. et al. (2020). Glycine, the smallest amino acid, confers neuroprotection against d-galactose-induced neurodegeneration and memory impairment by regulating c-Jun N-terminal kinase in the mouse brain. *Journal of Neuroinflammation*, 17 (1). <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01989-w>
7. Salek, R. M., Xia, J., Innes, A., Sweatman, B. C., Adalbert, R., Randle, S. et al. (2010). A metabolomic study of

the CRND8 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*, 56 (8), 937–947. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.04.001>

8. Li, H., Ye, D., Xie, W., Hua, F., Yang, Y., Wu, J. et al. (2018). Defect of branched-chain amino acid metabolism promotes the development of Alzheimer's disease by targeting the mTOR signaling. *Bioscience Reports*, 38 (4). <https://doi.org/10.1042/bsr20180127>

9. Kazim, S. F., Iqbal, K. (2016). Neurotrophic factor small-molecule mimetics mediated neuroregeneration and synaptic repair: emerging therapeutic modality for Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*, 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0119-y>

10. Akazawa, N., Hamasaki, A., Tanahashi, K., Kosaki, K., Yoshikawa, T., Myoenzono, K., Maeda, S. (2018). Lactotripeptide ingestion increases cerebral blood flow velocity in middle-aged and older adults. *Nutrition Research*, 53, 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.03.009>

11. Min, L.-J., Kobayashi, Y., Mogi, M., Tsukuda, K., Yamada, A., Yamauchi, K. et al. (2017). Administration of bovine casein-derived peptide prevents cognitive decline in Alzheimer disease model mice. *PLOS ONE*, 12 (2), e0171515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171515>

12. Singh, Y.P., Kumar, H. (2023). Tryptamine: A privileged scaffold for the management of Alzheimer's disease. *Drug Development Research*, 84 (8), 1578–1594. Portico. <https://doi.org/10.1002/ddr.22111>

13. Wu, Y.-L., Yoshida, M., Emoto, H., Ishii, H., Koga, K., Tanaka, M. (2000). Effects of Acute and Chronic Administration of MCI-225, a New Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor With 5-HT₃ Receptor Blocking Action, on Extracellular Noradrenaline Levels in the Hypothalamus of Stressed Rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, 83 (1), 31–38. [https://doi.org/10.1016/s0021-5198\(19\)30624-9](https://doi.org/10.1016/s0021-5198(19)30624-9)

14. Galvani, F., Cammarota, M., Vacondio, F., Rivara, S., Boscia, F. (2024). Protective Activity of Melatonin Combinations and Melatonin-Based Hybrid Molecules in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Pineal Research*, 76 (8). <https://doi.org/10.1111/jpi.70008>

15. Babazadeh, A., Vahed, F. M., Liu, Q., Siddiqui, S. A., Kharazmi, M. S., Jafari, S. M. (2023). Natural Bioactive Molecules as Neuromedicines for the Treatment/Prevention of Neurodegenerative Diseases. *ACS Omega*, 8 (4), 3667–3683. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06098>

16. Singh, A. A., Khan, F., Song, M. (2025). Alleviation of Neurological Disorders by Targeting Neurodegenerative-Associated Enzymes: Natural and Synthetic Molecules. *International Journal of Molecular Sciences*, 26 (10), 4707. <https://doi.org/10.3390/ijms26104707>

17. Ortiz, C. J. C., Damasio, C. M., Pruccoli, L., Nadur, N. F., de Azevedo, L. L., Guedes, I. A. et al. (2020). Cinamoyl-N-Acylhydrazones-Donepezil Hybrids: Synthesis and Evaluation of Novel Multifunctional Ligands Against Neurodegenerative Diseases. *Neurochemical Research*, 45 (12), 3003–3020. <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03148-2>

18. Fotopoulos, I., Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D. (2024). Pharmacochemical Study of Multitarget Amino Acids' Hybrids: Design, Synthesis, In vitro, and In silico Studies. *Medicinal Chemistry*, 20 (7), 709–720. <https://doi.org/10.2174/0115734064279653240125081042>

19. Fontana, I. C., Souza, D. G., Souza, D. O., Gee, A., Zimmer, E. R., Bongarzone, S. (2023). A Medicinal Chemistry Perspective on Excitatory Amino Acid Transporter 2 Dysfunction in Neurodegenerative Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66 (4), 2330–2346. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c01572>

20. Paul, S. S., Biswas, G. (2021). A Mini-Review on the Effectiveness of Peptoids as Therapeutic Interventions against Neurodegenerative Diseases. *Current Protein & Peptide Science*, 22 (7), 526–533. <https://doi.org/10.2174/1389203722666210615125852>

21. Hatvate, N. T., Shevkar, T. S., Akolkar, H.; Kulkarni, S., Akolkar, H., Khedkar, V., Darekar, N. (Eds.) (2024). Thienopyrimidines Exploring the Chemistry and Bioactivity. Examining Biological Relevance of Fused S-Heterocycles. IGI Global Scientific Publishing, 221–272. <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-7520-4.ch008>

22. Kassab, A. E., Gedawy, E. M., Sayed, A. S. (2024). Fused thiophene as a privileged scaffold: A review on anti-Alzheimer's disease potentials via targeting cholinesterases, monoamine oxidases, glycogen synthase kinase-3, and A β aggregation. *International Journal of Biological Macromolecules*, 265, 131018. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.131018>

23. Eissa, K. I., Kamel, M. M., Mohamed, L. W., Doghish, A. S., Alnajjar, R., Al-Karmalawy, A. A., Kassab, A. E. (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of thienopyrimidine derivatives as multifunctional agents against Alzheimer's disease. *Drug Development Research*, 84 (5), 937–961. <https://doi.org/10.1002/ddr.22064>

24. DDP-225. DrugBank. Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB05642> Last accessed: 12.06.2025

25. Banks, W. A., Rhea, E. M., Reed, M. J., Erickson, M. A. (2024). The penetration of therapeutics across the blood-brain barrier: Classic case studies and clinical implications. *Cell Reports Medicine*, 5 (11), 101760. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101760>

26. Ahunovych, V., Klipkov, A. A., Bugera, M., Tarasenko, K., Trofymchuk, S., Razhyk, B. et al. (2024). CF₃-Cyclobutanes: Synthesis, Properties, and Evaluation as a Unique tert-Butyl Group Analogue. *JACS Au*, 4 (11), 4507–4517. <https://doi.org/10.1021/jacsau.4c00864>

27. Novotná, K., Tenora, L., Prchalová, E., Paule, J., Alt, J., Veeravalli, V. et al. (2023). Discovery of tert-Butyl Ester Based 6-Diazo-5-oxo-L-norleucine Prodrugs for Enhanced Metabolic Stability and Tumor Delivery. *Journal of Medicinal Chemistry*, 66 (22), 15493–15510. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01681>

28. Salga, S. M., Ali, H. M., Abdullah, M. A., Abdelwahab, S. I., Wai, L. K., Buckle, M. J. C. et al. (2011). Synthesis, Characterization, Acetylcholinesterase Inhibition, Molecular Modeling and Antioxidant Activities of Some Novel Schiff Bases Derived from 1-(2-Ketoiminoethyl)piperazines. *Molecules*, 16 (11), 9316–9330. <https://doi.org/10.3390/molecules16119316>

29. 6-Fluoro-3-(4-piperidinyl)-1,2-benzisoxazole hydrochloride. Ossila. Available at: <https://www.ossila.com/products/6-fluoro-3-4-piperidinyl-1-2-benzisoxazole-hydrochloride> Last accessed: 17.06.2025

30. Cen, L., Wu, Y., He, M., Huang, J., Ren, W., Liu, B. et al. (2025). Discovery and Optimization of Novel Apo-IDO1 Inhibitors by a Pharmacophore-Based Structural Simplification Strategy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 68 (6), 6633–6655. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c00034>

31. Shaker, M., Elhamifar, D. (2020). Pd-containing IL-based ordered nanostructured organosilica: A powerful and recoverable catalyst for Sonogashira reaction. *Tetrahedron Letters*, 61 (47), 152481. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152481>
32. Bassetto, M., Leyssen, P., Neyts, J., Yerukhimovich, M. M., Frick, D. N., Brancale, A. (2016). Computer-aided identification, synthesis and evaluation of substituted thienopyrimidines as novel inhibitors of HCV replication. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 123, 31–47. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.07.035>
33. Lou, J., Liu, Z., Li, Y., Zhou, M., Zhang, Z., Zheng, S. et al. (2011). Synthesis and anti-tumor activities of N'-benzylidene-2-(4-oxothieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)acetohydrazones derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (22), 6662–6666. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.09.061>
34. Protein Data Bank. Available at: <https://www.rcsb.org/> Last accessed: 15.08.2025
35. Dileep, K. V., Ihara, K., Mishima-Tsumagari, C., Kukimoto-Niino, M., Yonemochi, M., Hanada, K. et al. (2022). Crystal structure of human acetylcholinesterase in complex with tacrine: Implications for drug discovery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 210, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.05.009>
36. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Official Journal of the European Union. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:276:0033:0079:en:PDF>
37. Housing and husbandry: Mouse (2024). National Centre for the Replacement, Refinement and Reduction of Animals in Research. Available at: <https://nc3rs.org.uk/3rs-resources/housing-and-husbandry-mouse>
38. Pellegrini, C., D'Antongiovanni, V., Fornai, M., Duranti, E., Baldacci, F., Bernardini, N. et al. (2021). Donepezil improves vascular function in a mouse model of Alzheimer's disease. *Pharmacology Research & Perspectives*, 9 (6). <https://doi.org/10.1002/prp2.871>
39. Vogel, H. G. (2007). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag.
40. 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>
41. Podolsky, I., Shtrygol', S. (2019). The behavioral study of the effects of atristamine on the serotonin, dopamine and norepinephrine neurotransmitter systems in mice. *Farmacia*, 67 (2), 296–304. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2019.2.14>
42. Havrylov, I., Shtrygol', S. (2021). Investigation of the effect of a modified fragment of neuropeptide Y on memory phases and extrapolation escape of animals. *Česká a Slovenská Farmacie*, 70 (3), 91–99. <https://doi.org/10.5817/csf2021-3-91>
43. Bloch, S., Belzung, C.; Harro, J. (Ed.) (2023). *The Light-Dark Box Test in the Mouse. Psychiatric Vulnerability, Mood, and Anxiety Disorders*. New York: Humana, 31–41. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2748-8_3
44. Takao, K., Miyakawa, T. (2006). Light/dark Transition Test for Mice. *Journal of Visualized Experiments*, 1. <https://doi.org/10.3791/104>
45. Hock, F. J. (Ed.) (2014). *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*. Berlin, Heidelberg: Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-27728-3>
46. Moser, V. C. (2010). Functional Assays for Neurotoxicity Testing. *Toxicologic Pathology*, 39(1), 36–45. <https://doi.org/10.1177/0192623310385255>
47. Hunskaar, S., Berge, O.-G., Hole, K. (1986). A modified hot-plate test sensitive to mild analgesics. *Behavioural Brain Research*, 21 (2), 101–108. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(86\)90088-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(86)90088-4)
48. Grabowska, W., Bijak, M., Szelenberger, R., Gorniak, L., Podogrocki, M., Harmata, P., Cichon, N. (2025). Acetylcholinesterase as a Multifunctional Target in Amyloid-Driven Neurodegeneration: From Dual-Site Inhibitors to Anti-Aggregation Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 26 (17), 8726. <https://doi.org/10.3390/ijms26178726>
49. Zhang, J., Wang, J., Zhou, G.-S., Tan, Y.-J., Tao, H.-J., Chen, J.-Q. et al. (2019). Studies of the Anti-amnesic Effects and Mechanisms of Single and Combined Use of Donepezil and Ginkgo Ketoester Tablet on Scopolamine-Induced Memory Impairment in Mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2019/8636835>
50. Papp, M., Gruca, P., Lason-Tyburkiewicz, M., Willner, P. (2016). Antidepressant, anxiolytic and procognitive effects of rivastigmine and donepezil in the chronic mild stress model in rats. *Psychopharmacology*, 233 (7), 1235–1243. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4206-0>
51. Selvy, M., Mattévi, C., Dalbos, C., Aissouni, Y., Chapuy, E., Martin, P.-Y. et al. (2022). Analgesic and preventive effects of donepezil in animal models of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Involvement of spinal muscarinic acetylcholine M2 receptors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 149, 112915. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112915>
52. Pelsöczy, P., Lévy, G. (2017). Effect of Scopolamine on Mice Motor Activity, Lick Behavior and Reversal Learning in the IntelliCage. *Neurochemical Research*, 42 (12), 3597–3602. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2408-4>
53. Montigné, E., Balayssac, D. (2023). Exploring Cholinergic Compounds for Peripheral Neuropathic Pain Management: A Comprehensive Scoping Review of Rodent Model Studies. *Pharmaceuticals*, 16 (10), 1363. <https://doi.org/10.3390/ph16101363>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.346952

STUDY OF ASCORBIC ACID IN COMMERCIALY AVAILABLE EDIBLE BERRIES, FRUITS, AND VEGETABLES

p. 28–36

Raal Ain, 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>

Meos Andres, PhD, Associate Professor, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

Remmelgas Kreete-Lisett, Master Student of Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

Polubinskaja Anastasia, Master Student of Pharmacy, Institute of Pharmacy, University of Tartu, Nooruse str., 1, Tartu, Estonia, 50411

Koshova Yevheniia, Municipal Institution “Kharkiv Lyceum No. 161 ‘Impulse’ of the Kharkiv City Council”, Velozavodskaya str., 35, Kharkiv, Ukraine, 61176, Miina Härma Gymnasium, Jaan Tõnissoni str., 3, Tartu, Estonia, 50409

Sikoryn Uliana, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5492-2025>

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

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

Vitamin C, or ascorbic acid, is among the most essential and widely recognized compounds required for the healthy functioning of the human body. Consequently, vitamin C must be obtained through dietary sources or supplementation. Rich sources of ascorbic acid include a variety of fresh fruits and vegetables. It is advisable to investigate the content of ascorbic acid in the most common commercially available edible berries, fruits, and vegetables using the European Pharmacopoeia HPLC method.

The aim. The aim of this study is to perform a comparative analysis of the ascorbic acid content in commercially available edible berries, fruits, and vegetables on the Estonian market using the European Pharmacopoeia's HPLC method, and to identify the products richest in this vitamin. Such findings will enhance the knowledge of both consumers and researchers regarding the most promising dietary sources of vitamin C.

Materials and methods. Fifty-three samples of berries, fruits, and vegetables commercially available on the Estonian market have been studied. Quantitative analysis of ascorbic acid was performed using the HPLC method.

Results. This study evaluated the ascorbic acid content of commercially available and home-grown berries, fruits, and vegetables in Estonia. The highest levels were found in blackcurrants (70.6 ± 7 mg/100 g in garden samples and 53.3 ± 5 mg/100 g in market samples) and Sea buckthorn fruits (49 ± 6 mg/100 g (garden) and 43.8 ± 2 mg/100 g (market)). In general, home-grown berries and fruits were richer in ascorbic acid. Supermarket produce generally contained lower levels, although mandarins (24 mg/100 g) and red pepper (48 mg/100 g) were the richest sources. The study also demonstrated that the addition of dithiothreitol (DTT) makes the analytical results more informative. The experimental data obtained provide an overview and allow the ranking of commercially available edible berries, fruits, and vegetables according to their ascorbic acid content.

Conclusions. A comparative analysis of ascorbic acid content in 53 berries, fruits, and vegetables from the Estonian market was conducted using the European Pharmacopoeia's HPLC method. The richest dietary sources of vitamin C have been identified, providing valuable insights for both consumers and researchers and supporting rational approaches to nutrition and dietetics

Keywords: ascorbic acid, berries, fruits, vegetables, HPLC

References

1. Gęgotek, A., Skrzydlewska, E. (2023). Ascorbic acid as antioxidant. *Vitamins and hormones*. Elsevier, 247–270.
2. Hoffer, A. (1989). The discovery of vitamin C: Albert Szent-Györgyi, M.D., Ph.D. 1893–1986. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 4 (1), 24–26.
3. May, J. M., Harrison, F. E. (2013). Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxidants & Redox Signaling*, 19 (17), 2068–2083. <https://doi.org/10.1089/ars.2013.5205>
4. Ströhle, A., Hahn, A. (2009). Vitamin C and immune function. *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 32 (1), 49–54.
5. Crisan, D., Roman, I., Scharffetter-Kochanek, K., Crisan, M., & Badea, R. (2015). The role of vitamin C in pushing back the boundaries of skin aging: an ultrasonographic approach. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 8, 463–470. <https://doi.org/10.2147/ccid.s84903>
6. Juraschek, S. P., Guallar, E., Appel, L. J., Miller, E. R. (2012). Effects of vitamin C supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95 (5), 1079–1088. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.027995>
7. Ang, A., Pullar, J. M., Currie, M. J., Vissers, M. C. M. (2018). Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochemical Society Transactions*, 46 (5), 1147–1159. <https://doi.org/10.1042/bst20180169>
8. Lamarche, J., Nair, R., Peguero, A., Courville, C. (2011). Vitamin C-Induced Oxalate Nephropathy. *International Journal of Nephrology*, 2011, 1–4. <https://doi.org/10.4061/2011/146927>
9. Carr, A., Maggini, S. (2017). Vitamin C and Immune Function. *Nutrients*, 9 (11), 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>
10. Nowak, D. (2021). Vitamin C in Human Health and Disease. *Nutrients*, 13 (5), 1595. <https://doi.org/10.3390/nu13051595>
11. Lee, W. J. (2019). Vitamin C in human health and disease: Effects, mechanisms of action, and new guidance on intake. Springer Dordrecht, 184. <https://doi.org/10.1007/978-94-024-1713-5>
12. Doseděl, M., Jirkovský, E., Macáková, K., Krčmová, L., Javorská, L., Pourová, J. et al. (2021). Vitamin C – Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 13 (2), 615. <https://doi.org/10.3390/nu13020615>
13. Granger, M., Eck, P. (2018). Dietary vitamin C in human health. *Advances in food and nutrition research*. Elsevier, 281–310. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.11.006>
14. Vlasova, I., Gontova, T., Grytsyk, L., Zhumashova, G., Sayakova, G., Boshkayeva, A. et al. (2022). Determination of standardization parameters of *Oxycoccus macrocarpus* (Ait.) Pursh and *Oxycoccus palustris* Pers. Leaves.

ScienceRise:PharmaceuticalScience,3(37),48–57.<https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.260352>

15. Paciolla, C., Fortunato, S., Dipierro, N., Paradiso, A., De Leonardis, S., Mastropasqua, L., de Pinto, M. C. (2019). Vitamin C in Plants: From Functions to Biofortification. *Antioxidants*, 8 (11), 519. <https://doi.org/10.3390/antiox8110519>

16. Belwal, T., Devkota, H. P., Hassan, H. A., Ahluwalia, S., Ramadan, M. F., Mocan, A., Atanasov, A. G. (2018). Phytopharmacology of Acerola (*Malpighia* spp.) and its potential as functional food. *Trends in Food Science & Technology*, 74, 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.01.014>

17. Ain, R., Meos, A., Vutt, A., Kirsimäe, H., Ilina, T., Kovaleva, A., Koshovyi, O. (2024). The content and stability of ascorbic acid in commercial food supplements. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (51), 28–37. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313637>

18. European Pharmacopoeia (2022). Strasbourg: Council of Europe.

19. Golubitskii, G. B., Budko, E. V., Basova, E. M., Kostonoi, A. V., Ivanov, V. M. (2007). Stability of ascorbic acid in aqueous and aqueous-organic solutions for quantitative determination. *Journal of Analytical Chemistry*, 62 (8), 742–747. <https://doi.org/10.1134/s1061934807080096>

20. Meos, A., Zaharova, I., Kask, M., Raal, A. (2017). Content of Ascorbic Acid in Common Cowslip (*Primula veris* L.) Compared to Common Food Plants and Orange Juices. *Acta Biologica Cracoviensia s. Botanica*, 59 (1), 113–120. <https://doi.org/10.1515/abcsb-2016-0020>

21. Raal, A., Nisuma, K., Meos, A. (2018). Pinus sylvestris L. and other conifers as natural sources of ascorbic acid. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 6 (2), 89–95. https://doi.org/10.56499/jppres17.287_6.2.89

22. Vinogradov, M., Arus, L., Raal, A., Meos, A., Starast, M. (2020). Physio-chemical characteristics of strawberry and raspberry: comparison of local and commercial cultivars with their wild relatives in Estonia. *Proceedings of the Estonian Academy of Sciences*, 69 (3), 197–207. <https://doi.org/10.3176/proc.2020.3.03>

23. Hägg, M., Ylikoski, S., Kumpulainen, J. (1995). Vitamin C Content in Fruits and Berries Consumed in Finland. *Journal of Food Composition and Analysis*, 8 (1), 12–20. <https://doi.org/10.1006/jfca.1995.1003>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.347089

STUDY OF THERMOGRAVIMETRIC PROFILE OF A MIXTURE OF DICLOFENAC SODIUM AND PARA-AMINOBENZOIC ACID AS A BASIS FOR PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT

p. 37–44

Liudmila Kucherenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of Department, 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>

Dmytro Okolzin, PhD Student, Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical

and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4864-1468>

Bohdan Burlaka, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Drug Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-7331>

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

E-mail: borsuksergejj@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4654-652X>

Oleksii Bihdan, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Clinical Pharmacy, Pharmacotherapy, Pharmacognosy and Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1611-7978>

Volodymyr Parchenko, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Marii Prymachenko blvd., 26, Zaporizhzhia, Ukraine, 69035

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

Dmytro Skoryna, 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/0000-0002-8851-8757>

Ivan Pavliuk, PhD, Forensic Expert of Molecular-Genetic Research Sector, Biological Research Division, Zaporizhzhia Scientific-Research Forensic Expert Centre of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Respublikanska str., 73, Zaporizhzhia, Ukraine, 69067

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6423-8777>

In modern conditions, in particular, against the background of an increase in the frequency of traumatic injuries to the organs of vision because of hostilities and the influence of professional factors, the development of new ophthalmic dosage forms is of particular relevance. Combined drugs containing several active pharmaceutical ingredients, in particular diclofenac sodium and para-aminobenzoic acid, are considered promising solutions for the treatment of infectious and inflammatory eye lesions. At the same time, the effectiveness and safety of such combinations directly depend on their physicochemical compatibility, which determines the stability of the finished dosage form.

The aim of the study is to investigate the thermal stability and possible physicochemical interactions between diclofenac sodium and para-aminobenzoic acid by derivatographic analysis of individual substances and their mixture in a 1:1 ratio.

Materials and methods. The objects of the study were the pharmaceutical substances diclofenac sodium, para-aminobenzoic

acid and a model mixture of the specified active pharmaceutical ingredients. Thermogravimetric analysis was carried out on a Shimadzu DTG-60 device in thermogravimetric analysis and differential thermal analysis modes in the temperature range of 17–250°C with a heating rate of 10°C/min in an air atmosphere.

Results. In the process of thermogravimetric research, it was established that diclofenac sodium is characterized by high thermal stability. Para-aminobenzoic acid showed three stages of thermal destruction, but analysis of the mixture in a 1:1 ratio did not reveal the appearance of new thermal effects or shifts in the degradation profiles.

Conclusions. The results of thermogravimetric analysis indicate the compatibility of diclofenac sodium and para-aminobenzoic acid in terms of thermal characteristics, which confirms the prospects of their simultaneous use

Keywords: derivatography, thermogravimetry, stability, compatibility, thermal decomposition, active pharmaceutical ingredients, diclofenac sodium, para-aminobenzoic acid, thermal analysis

References

- Kucherenko, L. I., Okolzin, D. V. (2025). The relevance of creating a new combined ophthalmic drug with anti-inflammatory and antibacterial effects. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 18 (2), 215–222. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2025.2.325216>
- Frolova, Y., Kaplaushenko, A., Nagornaya, N. (2020). Design, synthesis, antimicrobial and antifungal activities of new 1,2,4-triazole derivatives containing 1H-tetrazole moiety. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 44 (1), 70–88. <https://doi.org/10.33483/jfpau.574001>
- Tanihara, H., Yamamoto, T., Aihara, M., Koizumi, N., Minami, H., Kojima, S. et al. (2023). Crossover Randomized Study of Pharmacologic Effects of Ripasudil–Brimonidine Fixed-Dose Combination Versus Ripasudil or Brimonidine. *Advances in Therapy*, 40 (8), 3559–3573. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02534-w>
- Kucherenko, L., Nimenko, G., Khromylova, O., Borsuk, S. (2022). Validation of quantitative determination methods of active substances in Carbatryl tablets. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 15 (11), 5148–5153. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2022.00866>
- Kucherenko, L., Nimenko, H., Khromylova, O., Borsuk, S., Belenichev, I., Hura, E. (2023). Validation of the method of standardization of concomitant impurities in Carbatryl tablets. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 16 (9), 4415–4422. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2023.00721>
- Kucherenko, L., Derevianko, N., Borsuk, S., Khromylova, O., Bihdan, O., Skoryna, D. (2025). Development of an Optimal Method for the Quantitative Determination of 1-(β phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium Bromide in a solution for Injection. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 18 (7), 2998–3002. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2025.00429>
- Fuwa, M., Shimazaki, A., Odani-Kawabata, N., Kiri-hara, T., Taniguchi, T., Iwamura, R. et al. (2021). Additive Intraocular Pressure-Lowering Effects of a Novel Selective EP2 Receptor Agonist, Omidenedap Isopropyl, Combined with Existing Antiglaucoma Agents in Conscious Ocular Normotensive Monkeys. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 37 (4), 223–229. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0071>
- Weekes, L., Ramzan, I. (2021). Prescription of compounded ophthalmic medications – a pharmacy perspective. *Clinical and Experimental Optometry*, 104 (3), 406–411. <https://doi.org/10.1111/cxo.13066>
- Hui, A., Jalbert, I. (2021). Ocular therapeutics: from special interest to standard care. *Clinical and Experimental Optometry*, 104 (3), 265–266. <https://doi.org/10.1080/08164622.2021.1877535>
- Sipos, P., Szűcs, M., Szabó, A., Erős, I., Szabó-Révész, P. (2008). An assessment of the interactions between diclofenac sodium and ammonio methacrylate copolymer using thermal analysis and Raman spectroscopy. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 46 (2), 288–294. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2007.10.008>
- Tudja, P., Khan, M. Z. I., Meštrovic, E., Horvat, M., Golja, P. (2001). Thermal Behaviour of Diclofenac Sodium: Decomposition and Melting Characteristics. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 49 (10), 1245–1250. <https://doi.org/10.1248/cpb.49.1245>
- Freitas, E. D., Vidart, J. M. M., da Silva, M. G. C., Vieira, M. G. A. (2021). Thermal characterization and stability investigation of sericin and alginate blend loaded with diclofenac sodium or ibuprofen. *European Polymer Journal*, 142, 110125. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2020.110125>
- Kenawi, I. M. (2005). Density functional theory assessment of the thermal degradation of diclofenac and its calcium and iron complexes. *Journal of Molecular Structure*, 754 (1-3), 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.06.021>
- Dang, D. H., Riaz, K. M., Karamichos, D. (2022). Treatment of Non-Infectious Corneal Injury: Review of Diagnostic Agents, Therapeutic Medications, and Future Targets. *Drugs*, 82 (2), 145–167. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01660-5>
- Bai, R., Liu, L., Chen, Z., Ma, Q. (2022). Cyclosporine (0.05%) Combined with Diclofenac Sodium Eye Drops for the Treatment of Dry Eye Disease. *Journal of Ophthalmology*, 2022, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2022/2334077>
- Owji, A. P., Dong, J., Kittredge, A., Wang, J., Zhang, Y., Yang, T. (2024). Neurotransmitter-bound bestrophin channel structures reveal small molecule drug targeting sites for disease treatment. *Nature Communications*, 15 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-54938-z>
- Galbinur, T., Obolensky, A., Berenshtein, E., Vinokur, V., Chowder, I., Chevion, M., Banin, E. (2009). Effect of Para-Aminobenzoic Acid on the Course of Retinal Degeneration in the rd10 Mouse. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 25 (6), 475–482. <https://doi.org/10.1089/jop.2009.0020>
- Teixeira, J. A., Nunes, W. D. G., Colman, T. A. D., do Nascimento, A. L. C. S., Caires, F. J., Campos, F. X. et al. (2016). Thermal and spectroscopic study to investigate p-aminobenzoic acid, sodium p-aminobenzoate and its compounds with some lighter trivalent lanthanides. *Thermochimica Acta*, 624, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.11.023>
- Gupta, K. R., Pounikar, A. R., Umekar, M. J. (2019). Drug Excipient Compatibility Testing Protocols and Characterization: A Review. *Asian Journal of Chemical Sciences*, 6 (3), 1–22. <https://doi.org/10.9734/ajocs/2019/v6i319000>
- Jain, S., Shah, R. P. (2023). Drug-Excipient Compatibility Study Through a Novel Vial-in-Vial Experimental Setup: A Benchmark Study. *AAPS PharmSciTech*, 24 (5). <https://doi.org/10.1208/s12249-023-02573-0>
- Ramos, P. (2022). Application of Thermal Analysis to Evaluate Pharmaceutical Preparations Containing Theophylline. *Pharmaceuticals*, 15 (10), 1268. <https://doi.org/10.3390/ph15101268>

22. Marianni, B., Silva, C. C. V., Polonini, H. (2025). Compatibility of active pharmaceutical ingredients combinations compounded in Cleoderm™, a cream base for personalized dermatological treatments. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*, 29(2), 150–162.

23. Broncel, M., Juszczak, A., Szczolko, W., Silvestri, D., Bialek-Dratwa, A., Wacławek, S. et al. (2024). Thermal Compatibility of New ACEI Derivatives with Popular Excipients Used to Produce Solid Pharmaceutical Formulations. *Pharmaceuticals*, 17 (10), 1323. <https://doi.org/10.3390/ph17101323>

24. Saadatkhan, N., Carillo Garcia, A., Ackermann, S., Leclerc, P., Latifi, M., Samih, S. et al. (2019). Experimental methods in chemical engineering: Thermogravimetric analysis – TGA. *The Canadian Journal of Chemical Engineering*, 98 (1), 34–43. <https://doi.org/10.1002/cjce.23673>

25. Costa, S. P. M., da Silva, K. E. R., de Medeiros, G. C. R., Rolim, L. A., de Oliveira, J. F., de Lima, M. do C. A. et al. (2013). Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. *Thermochimica Acta*, 562, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.03.003>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.336968

EFFECTS OF NONI LEAF EXTRACT (*MORINDA CITRIFOLIA* L.) ON THE HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCE OF MOUSE AORTA

p. 45–51

Ruqiah Ganda Putri Panjaitan, Professor, Doctor, Master of Science, Bachelor of Science, Department of Biology Education, Tanjungpura University, Jl. Profesor Dokter H. Hadari Nawawi, Bansir Laut, Kec. Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia, 78124

E-mail: ruqiah.gpp@fkip.untan.ac.id

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2194-8808>

Andi Besse Tenriawaru, Master of Pedagogy, Bachelor of Education, Department of Biology Education, Tanjungpura University, Jl. Profesor Dokter H. Hadari Nawawi, Bansir Laut, Kec. Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia, 78124

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-8293-4882>

Nurul Hayati, Bachelor of Education, Department of Biology Education, Tanjungpura University, Jl. Profesor Dokter H. Hadari Nawawi, Bansir Laut, Kec. Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia, 78124

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9001-5247>

Hurriah Dewi Sartika Panjaitan, Medical doctor, Basuki Rahmat Primary Health Care Center, Sersan Sani (Basuki Rahmat) str., Kecamatan Kemuning, Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9690-1549>

Dona Fitriawan, Master of Pedagogy, Bachelor of Education, Department of Mathematics Education, Tanjungpura University, Jl. Profesor Dokter H. Hadari Nawawi, Bansir Laut, Kec. Pontianak Tenggara, Kota Pontianak, Kalimantan Barat, Indonesia, 78124

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6231-4318>

*Hypercholesterolemia is a metabolic disorder that can lead to the formation of atherosclerotic plaques. One method to manage atherosclerosis is by lowering cholesterol levels. Cholesterol reduction can be achieved through the use of medications or medicinal plants. One of the plants that can be used to lower levels is the noni leaf (*Morinda citrifolia* L.).*

The aim. The aim of this study is to investigate the histopathological changes in the aorta of mice after treatment with noni leaf extract.

Material and methods. This study was conducted using 25 male mice aged 2–2.5 months with a body weight of 25–30 grams, divided into 5 treatment groups, each consisting of 5 mice. The first group was left untreated as the normal control (KN). The second group was given 0.5% CMC-Na at a dose of 0.28 ml/20 g body weight as the negative control (K(-)). The third group received simvastatin at a dose of 0.026 mg/20 g body weight as the positive control (K(+)). The fourth (P1) and fifth (P2) groups were administered noni leaf extract at doses of 5.6 mg/20 g body weight and 11.2 mg/20 g body weight, respectively.

Result. The results of the study indicate that the histopathological findings of the mouse aorta in each treatment group are consistent with the average damage scores obtained for each group. The histopathological findings of the aorta in the normal control, negative control, positive control, extract dose 1, and extract dose 2 groups showed average damage scores of 0.00, 0.20, 1.40, 0.53, and 0.27, respectively.

Conclusion. It can be concluded that the noni leaf extract at doses of 5.6 mg/20 g body weight and 11.2 mg/20 g body weight can improve, reduce, and diminish the histopathological damage to the mouse aorta, although not as effectively as simvastatin at 0.026 mg/20 g body weight

Keywords: atherosclerosis, histopathological findings of mouse aorta, hypercholesterolemia, noni leaf extract

References

- Giopratiwi, K., Thadeus, M. S., Yulianti, R. (2020). Efektivitas pemberian ekstrak biji ketumbar terhadap gambaran sel busa aterosklerosis aorta abdominalis tikus hiperkolesterolemia diabetes. *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan*, 4 (2), 369–380. <https://doi.org/10.24912/jmstkik.v4i2.8250>
- Siddiqui, R., Ahamed, H. N., Yusuff, I. (2020). Bisflavonoids fraction from *Araucaria bidwilli* Hook., reverses hyperlipidemia induced atherosclerosis in high-fat diet induced hyperlipidemia. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 6 (1). <https://doi.org/10.1186/s43094-020-00109-y>
- Shatoor, A. S., Humayed, S. A., Alkhateeb, M. A., Shatoor, K. A., Aldera, H., Alassari, M. et al. (2019). *Crataegus aronia* Protects and Reverses Vascular Inflammation in a High Fat Diet Rat Model by An Antioxidant Mechanism and Modulating Serum Levels Oxidized Low-Density Lipoprotein. *Pharmaceutical Biology*, 57 (1), 37–47. <https://doi.org/10.1080/13880209.2018.1564930>
- Ahmed, Q. A. (2023). Studying the possibility of using olive oil and its active components together with atorvastatin in the treatment of biochemical parameters and iron deposition in heart tissue with lung histopathology conditions induced by hypercholesterolemia in male rodent. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 24 (2), 134–147. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.24.2.0310>
- Ibrahim Fouad, G. (2020). Synergistic anti-atherosclerotic role of combined treatment of omega-3 and co-enzyme

- Q10 in hypercholesterolemia-induced obese rats. *Heliyon*, 6 (4), e03659. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03659>
6. Azima, F. (2021). Anti-Atherosclerosis Effect of Soy Milk in Rats Fed an Atherogenic Diet. *Cardiovascular and Cardiometabolic Journal (CCJ)*, 2 (1), 16–22. <https://doi.org/10.20473/ccj.v2i1.2021.16-22>
7. Maghfiroh, R. M., Hariani, D., Khaleyla, F. (2021). Efektivitas Pemberian Ekstrak Daun Pepaya Jepang (*Cnidioscolus aconitifolius*) terhadap Kadar Kolesterol dan Struktur Histologi Aorta Mencit Hiperkolesterolemia. *LenteraBio : Berkala Ilmiah Biologi*, 11 (1), 89–100. <https://doi.org/10.26740/lenterabio.v11n1.p89-100>
8. Agustina, E., Saraswati, T. R., Tana, S. (2023). Respon Histologis Aorta dan Jantung *Rattus Norvegicus* Hiperlipidemia Setelah Pemberian Jus Buah Kersen (*Muntingia calabura* L.) dan Ekstrak Daun Lakum (*Cayratia trifolia* L.). *Bioma : Berkala Ilmiah Biologi*, 24 (2), 96–104. <https://doi.org/10.14710/bioma.24.2.96-104>
9. Saleh, S. A., Algharabawy, G. S., Hablas, M. G. A. (2019). Comparative Histological and Immunohistochemical Study on The Effect of Curcumin and Atorvastatin in Induced Atherosclerosis in Aorta and Cardiac Muscle of Male Rabbits. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 76 (2), 3500–3515. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2019.38653>
10. Zarei, L., Farhad, N., Abbasi, A., Naji Haddadi, S. (2022). L-carnitine Improves Atherosclerotic Plaques in Hyperlipidemic Animal Model (Hyperlipidemic Rabbits). *Egyptian Journal of Veterinary Sciences*, 53 (3), 339–347. <https://doi.org/10.21608/ejvs.2022.133398.1338>
11. Ram, H., Jaipal, N., Charan, J., Kashyap, P., Kumar, S., Tripathi, R. et al. (2020). Phytoconstituents of an ethanolic pod extract of *Prosopis cineraria* triggers the inhibition of HMG-CoA reductase and the regression of atherosclerotic plaque in hypercholesterolemic rabbits. *Lipids in Health and Disease*, 19 (1). <https://doi.org/10.1186/s12944-020-1188-z>
12. Jannah, B. M., Isdadiyanto, S., Sitaswi, A. J. (2020). Histopathological of White Rats Aorta Induced by High-Fat Feed After Administered by Neem Leaf Ethanolic Extract. *Biosaintifika*, 12 (3), 370–378.
13. Charan, J., Riyad, P., Ram, H., Purohit, A., Ambwani, S., Kashyap, P. et al. (2022). Ameliorations in dyslipidemia and atherosclerotic plaque by the inhibition of HMG-CoA reductase and antioxidant potential of phytoconstituents of an aqueous seed extract of *Acacia senegal* (L.) Willd in rabbits. *PLOS ONE*, 17 (3), e0264646. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264646>
14. Nadhira, A. N., Nurwati, I., Budiani, D. R. (2023). Efek Ekstrak Etanolik Daun Kelor Terhadap Kadar HDL, Kadar LDL, serta Ketebalan Aorta Tikus Wistar Model Sindrom Metabolik. *Plexus Medical Journal*, 2 (1), 1–8. <https://doi.org/10.20961/plexus.v2i1.219>
15. Singh, A., Srinivasan, A. K., Chakrapani, L. N., Kailaiselvi, P. (2019). LOX-1, the Common Therapeutic Target in Hypercholesterolemia: A New Perspective of Antiatherosclerotic Action of Aegeline. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2019/8285730>
16. Priadna, A. I., Adiwinoto, B., Handajani, F. (2019). Pengaruh Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) terhadap Kadar Kolesterol Total Darah pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Jantan Galur Wistar yang Diberi Diet Tinggi Lemak. *Medical and Health Science Journal*, 3 (1), 17–24. <http://dx.doi.org/10.33086/mhsj.v3i1.922>
17. Nurcahya, V., Nuraida., Ani, N. (2022). Efektifitas Ekstrak Biji Mahoni dan Buah Mengkudu terhadap Mortalitas Larva Kumbang Tanda di Laboratorium. *Jurnal Agrofolum*, 2 (2), 129–134.
18. Hadi, D. K., Rinidar, Fakhurrazi, Rosmaidar, Sayuthi, A. (2019). Daya Hambat Ekstrak Etanol Daun Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) terhadap Pertumbuhan *Salmonella* sp. dan *Escherichia coli*. *Jimvet*, 3 (2), 87–97
19. Suri, L. A., Syamswisna, S., Mardiyanningsih, A. N. (2023). Etnobotani Tumbuhan Obat oleh Masyarakat Desa Sungai Ulu Kabupaten Natuna. *Bioscientist : Jurnal Ilmiah Biologi*, 11 (2), 1862–1877. <https://doi.org/10.33394/bioscientist.v11i2.9440>
20. Sogandi, S., Rabima, R. (2019). Identification of Active Compound Extracts from Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) and Its Potential as Antioxidants. *Jurnal Kimia Sains Dan Aplikasi*, 22 (5), 206–212. <https://doi.org/10.14710/jksa.22.5.206-212>
21. Sogandi, S., Nilasari, P. (2019). Identifikasi Senyawa Aktif Ekstrak Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) dan Potensinya sebagai Inhibitor Karies Gigi. *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 9 (2), 73–81. <https://doi.org/10.22435/jki.v9i2.1289>
22. Priamsari, M. R., Rokhana, A. (2021). Uji Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanolik Daun Mengkudu (*Morinda Citrifolia* L.) Terhadap Bakteri *Streptococcus Pyogenes* secara In Vitro. *Jurnal Farmasi (Journal of Pharmacy)*, 9 (2), 15–20. <https://doi.org/10.37013/jf.v9i2.105>
23. Wulandari, A., Lakiu, D. R., Dewi, N. P. (2022). Uji Efek Ekstrak Daun Mengkudu terhadap Penurunan Glukosa Darah Tikus Putih yang Diinduksi Streptozotocin. *Farmakologika Jurnal Farmasi*, 19 (1), 1–13.
24. Hindriantingtyas, R. M., Kuswanti, N. (2023). The Effect of Noni Leaf Extract on Diabetic Mice Ulcer Length and Blood Glucose Level. *LenteraBio: Berkala Ilmiah Biologi*, 12 (2), 204–211. <https://doi.org/10.26740/lenterabio.v12n2.p204-211>
25. Panjaitan, R. G. P., Novitasari N, N. (2021). Antidiabetic Activity of the Red Dragon Fruit Peel (*Hylocereus polyrhizus*) in Ethanol Extract against Diabetic Rats. *Pharmacognosy Journal*, 13 (5), 1079–1085. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.140>
26. Panjaitan, R. G. P., Amelia, S. (2022). Antihypercholesterolemic Power of Red Dragon Fruit (*Hylocereus polyrhizus*) Peel Extract. *Pharmacognosy Journal*, 14 (3), 518–523. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.65>
27. Sutjiatmo, A. B., Sukandar, E. Y., Sinaga, R., Hernawati, R., Vikasari, S. N. (2013). Efek antikolesterol ekstrak etanol daun cerme (*Phyllanthus acidus* (L.) Skeels) Pada Tikus Wistar Betina. *Kartika Jurnal Ilmiah Farmasi*, 1 (1). <https://doi.org/10.26874/kjif.v1i1.1>
28. Kartikaningrum, V. (2018). Pengaruh Pemberian Air Rebusan Daun Salam (*Syzygium polyanthum*) terhadap Kadar HDL dan LDL Kolesterol Serum Mencit (*Mus musculus* L.) Jantan Hiperlipidemia. *Widya Warta*, 42 (2), 149–161.
29. Koban, I. Y. R., Klau, M. E., Rame, M. M. T. (2019). Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Etanol Daun Kriyuh (*Chromolaena odorata* L.) terhadap Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Jantan yang Diinduksi Diet Lemak Tinggi. *CHMK Pharmaceutical Scientific Journal*, 2 (2), 73–82.
30. Syachriyani, S., Firmansyah, F., Mamin, M. L. (2022). Pengaruh Pemberian Ekstrak Buah Pining (*Horntsted-*

tia alliacea) Terhadap Penurunan Kadar Kolesterol Total Darah Tikus Putih (*Rattus norvegicus*). PAPS Journal, 1 (1), 37–42. <https://doi.org/10.51577/papsjournals.v1i1.307>

31. Budi, A., Sijabat, R. M. (2023). Relationship Between Level of Knowledge and Accuracy of Using Simvastatin in Hypercholesterolemic Patients at Advent Medan Hospital. Journal of Pharmaceutical and Sciences, 6 (2), 437–444. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v6i2.111>

32. Dewi, A. C., Anggreani, H. (2023). Rasionalitas penggunaan obat pada pasien penyakit jantung koroner dengan komplikasi dislipidemia. Journal of Pharmacy and Tropical Issues, 3 (1), 25–31. <https://doi.org/10.56922/pti.v3i1.519>

33. Santoso, A., Santoso, P., Tilarso, D. P., Sulastri., Huda, C. (2024). Efektivitas Kapsul Biji Jintan Hitam (*Nigella sativa*) Sebagai Terapi Komplementer Pada Pasien Hyperkolesterolemia. IJOH: Indonesian Journal of Public Health, 2 (1), 178–188.

34. Doja, B. C. D., Rame, M. M. T., Rengga, M. P. E. (2020). Uji Aktivitas Antihiperkolesterolemia Ekstrak Methanol Buah Belimbing Wuluh (*Averrhoa bilimbi* Linn.) pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar. CHMK Pharmaceutical Scientific Journal, 3 (2), 124–132.

DOI: 10.15587/2706-5448.2025.347870

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN HPLC METHOD FOR THE DETERMINATION OF GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE IN A MEDICINAL PRODUCT IN THE FORM OF A CREAM

p. 52–58

Nataliia Bezv, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

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

Yaroslav Studenyak, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Analytical Chemistry, Uzhhorod National University, Pidhirna str., 46, Uzhhorod, Ukraine, 88000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8970-2222>

Olena Ivaniuk, PhD, Assistant, Department of Drug Technology, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7103-8423>

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

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

The development of medicinal products requires the use of selective and reproducible analytical methods that ensure reliable determination of active ingredients. The analysis of glucosamine hydrochloride as a medicinal product in the form of a cream has specific challenges due to its high polarity and lack of a chromophore; therefore, its determination within the dosage form

requires a specially adapted analytical approach.

The aim. To develop and validate a liquid chromatographic method for the determination of glucosamine hydrochloride in a medicinal product in the form of a cream in accordance with the requirements of ICH Q2(R2), the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU), and the European Pharmacopoeia (EP).

Materials and methods. The object of the study was an experimental batch of a cream containing glucosamine hydrochloride (1%). The analysis was performed using a KNAUER Smartline chromatograph equipped with a UV detector and a Zorbax SB-C8 column (150 × 4.6 mm, 5 μm). Phenyl isothiocyanate was used for derivatization, resulting in the formation of a UV-active glucosamine derivative. Validation was carried out with respect to specificity, linearity, accuracy, precision, system suitability, and robustness.

Results. Optimal chromatographic conditions were established (mobile phase: acetonitrile–water; 40:60, acidified with phosphoric acid to pH 3.0; detection wavelength 230 nm; flow rate 1.0 mL/min; column thermostat temperature 25°C), ensuring complete separation of the glucosamine derivative (retention time 2.21 min) from sodium benzoate (retention time 3.55 min) and other excipients in the cream formulation. The minimum required concentration of the derivatization reagent was determined to be 0.008–0.01 g/mL. Evaluation of validation parameters confirmed the specificity of the method, its linearity within the 80–120% range ($r = 0.9991$), precision ($\Delta Z = 0.61\%$), accuracy ($\delta = 0.31\%$), repeatability ($\leq 2\%$), and robustness (analytical solutions stable for 1 hour). Metrological assessment ($n = 6$) demonstrated that the systematic error was statistically insignificant, while the relative uncertainty of a single determination was 7.88% at a confidence level of $P = 0.95$. The detection limit of glucosamine hydrochloride is 0.23 μg/mL.

Conclusions. An HPLC method for the determination of glucosamine hydrochloride in a cream formulation after derivatization with phenyl isothiocyanate has been proposed and experimentally substantiated. The method complies with the requirements of international guidelines and can be applied in quality control for the identification and quantitative determination of the active pharmaceutical ingredient in the investigated medicinal product

Keywords: glucosamine hydrochloride, cream, derivatization, HPLC, validation, quality control

References

- Shareef, U., Altaf, A., Ahmed, M., Akhtar, N., Almuhayawi, M. S., Al Jaouni, S. K. et al. (2024). A comprehensive review of discovery and development of drugs discovered from 2020–2022. Saudi Pharmaceutical Journal, 32 (1), 101913. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101913>
- Rudakova, O., Gubar, S., Smielova, N., Lytkin, D., Briukhanova, T., Bezchasnyuk, E. et al. (2021). Study of compatibility of components of a new combined drug for treatment of alcoholic intoxication and its hepatoprotective effect on a model of alcoholic liver injury. ScienceRise: Pharmaceutical Science, 6 (34), 91–100. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249880>
- Rudakova, O., Gubar, S., Smielova, N., Yaremenko, M., Bezv, N., Georgiyants, V. (2022). Development of a unified approach to the method of identification, quantitative determination of active substances and accompanying impurities in a combined drug by HPLC method. ScienceRise: Phar-

maceutical Science, 2(36), 81–89. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.255851>

4. Kumar, D., Kumar, A., Kumar, V., Raj, A., Rai, R. R. M., Baliyan, V., Kumar, N. (2023). A Comprehensive Review on Analytical Method Development using RP-HPLC and Recent Advances in Pharmaceutical Applications. *Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 2 (2), 53–60. <https://doi.org/10.55544/jrasb.2.2.9>

5. Ankit, J., Vijayraj, S. (2024). Advancements in Analytical Development and Validation: A Comprehensive Review in Pharmaceutical Sciences. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*, 8 (3). <https://doi.org/10.23880/oajpr-16000317>

6. Chaudhary, T., Kumar, A., Raj, N. D., Sarma, G., Dawange, S., Singh, D. (2024). An Exhaustive Review on Recent Trends in Analytical Methods: Development Strategies and Recent Applications. *Current Indian Science*, 2. <https://doi.org/10.2174/012210299x24646823111505171>

7. Savchenko, L., Uminska, K., Bevz, N., Georgiyants, V. (2018). Selection and verification of the method for phynelefrine hydrochloride assay in Simanovsky ointment. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (11), 26–31. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2018.122094>

8. Ruban, O., Slipchenko, H., Osolodchenko, T., Kovaletska, I., Khokhlenkova, N. (2025). Research on the antimicrobial preservative selection for the cream containing glucosamine hydrochloride and miramistin. *Annals of Mechnikov Institute*, 3, 85–91. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17105302>

9. ICH Q14 – Analytical Procedure Development (2023). International Council for Harmonisation (ICH). Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q14-analytical-procedure-development-scientific-guideline>

10. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 8 (2025). Kharkiv: Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 452.

11. European Pharmacopoeia (EP). (n.d.). European Directorate for the Quality of Medicines.

12. The British Pharmacopoeia. (2023). Available at: <https://www.pharmacopoeia.com/>

13. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 5. (2021). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.

14. Gaonkar, P., Khanvilkar, V., Shettigar, R., Gadgoli, C. (2006). Spectrophotometric method for determination of glucosamine in tablets. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68, 83–84.

15. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy. Dopovnennia 7. Vol. 2 (2024). Kharkiv: DP «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv», 424.

16. El-Saharty, Y. S., Bary, A. A. (2002). High-performance liquid chromatographic determination of neurtaceuticals, glucosamine sulphate and chitosan, in raw materials and dosage forms. *Analytica Chimica Acta*, 462 (1), 125–131. [https://doi.org/10.1016/s0003-2670\(02\)00279-9](https://doi.org/10.1016/s0003-2670(02)00279-9)

17. Alcázar Magaña, A., Wrobel, K., Corrales Escobosa, A. R., Wrobel, K. (2015). Determinación rápida de glucosamina en formulaciones farmacéuticas mediante cromatografía líquida de alta resolución sin derivatización pre-columna. *Acta Universitaria*, 24, 16–22. <https://doi.org/10.15174/au.2014.717>

18. Pazourek, J. (2018). Determination of glucosamine and monitoring of its mutarotation by hydrophilic interaction

liquid chromatography with evaporative light scattering detector. *Biomedical Chromatography*, 32 (12). <https://doi.org/10.1002/bmc.4368>

19. Asthana, C., Peterson, G. M., Shastri, M., & Patel, R. P. (2019). Development and validation of a novel high performance liquid chromatography-coupled with Corona charged aerosol detector method for quantification of glucosamine in dietary supplements. *PLoS One*, 14(5), e0216039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216039>

20. Šulc, M. (2024). Chitin quantitation (as glucosamine) in food raw materials by HPLC C18-DAD with off-line derivatization. *MethodsX*, 12, 102729. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2024.102729>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.347945

RESEARCH ON THE OPTIMIZATION OF THE COMPOSITION AND TECHNOLOGY OF COMBINED TABLETS OF BISOPROLOL FUMARATE WITH INDAPAMIDE

p. 59–70

Nadia Malanchuk, Assistant, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

E-mail: malanchuc_nv@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0175-7502>

Mariana Demchuk, PhD, Associate Professor, Head of Department, Department of Pharmacy Management, Economics and Technology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Voli sq., 1, Ternopil, Ukraine, 46001

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9105-2302>

The aim. The study was focused on the development and optimization of a rational tablet formulation containing bisoprolol fumarate and indapamide by applying a response surface methodology to ensure the required pharmaco-technological and biopharmaceutical characteristics of the final dosage form.

Materials and methods. The central composite design was used to establish the relation between independent variables, such as, quantity of PEG 6000, quantity of Prosolv EASYtab SP, quantity of Sachelac 80 and dependent variables, such as flowability, bulk density, tapped density, angle of repose, Carr's index, uniformity of weight, friability, tablet hardness and disintegration time in order to obtain the optimal formulation using response surface methodology. Tablets were prepared by direct compression method. Quantitative determination of APIs in tablets was quantified by HPLC with UV detection at 220 nm.

Results. After generating the polynomial equations that relate the dependent and independent variables, the process was optimized for five responses. It was found that the tablet contained 1% PEG 6000, 37% Prosolv EASYtab SP, and 37% Sachelac 80 was a better formulation in terms of hardness (89 N), uniformity of weight (1.1%), friability (0.20%) and rapid disintegration (2.3 min). The experimental values of the dissolution of optimized tablets showed 95.6% release of bisoprolol fumarate and 99.7% release of indapamide. The quantitative content of active ingredients (bisoprolol fumarate and indapamide) in the

developed tablets meets the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Conclusions. The study enabled the development of an optimized formulation and manufacturing process for combined bisoprolol fumarate and indapamide tablets, ensuring compliance with pharmaco-technological standards and demonstrating the applicability of response surface methodology for formulation design

Keywords: tablets, optimization, technology, excipients, direct compression, pharmaco-technological indicators, regression model, Quality by Design, response surface methodology

References

- Cardiovascular diseases (CVDs) (2025). World Health Organization. Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Pallarés-Carratalá, V., Ruiz-García, A., Serrano-Cumpido, A., Arranz-Martínez, E., Divisón-Garrote, J. A., Moyá-Amengual, A. et al. (2023). Prevalence Rates of Arterial Hypertension According to the Threshold Criteria of 140/90 or 130/80 mmHg and Associated Cardiometabolic and Renal Factors: SIMETAP-HTN Study. *Medicina*, 59 (10), 1846. <https://doi.org/10.3390/medicina59101846>
- Mancia, G., Kreutz, R., Brunström, M., Burnier, M., Grassi, G., Januszewicz, A. et al. (2023). 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 41 (12), 1874–2071. <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000003480>
- World Health Organization. STEPS: Prevalence of noncommunicable disease risk factors in Ukraine 2019. (2020). World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336642/WHO-EURO-2020-1468-41218-56060-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Zhou, B., Carrillo-Larco, R. M., Danaei, G., Riley, L. M., Paciorek, C. J., Stevens, G. A. et al. (2021). World-wide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*, 398 (10304), 957–980. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01330-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01330-1)
- Zhou, B., Perel, P., Mensah, G. A., Ezzati, M. (2021). Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, 18 (11), 785–802. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
- Taddei, S., Tsabedze, N., Tan, R.-S. (2024). β -blockers are not all the same: pharmacologic similarities and differences, potential combinations and clinical implications. *Current Medical Research and Opinion*, 40 (1), 15–23. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318058>
- Sabidó, M., Hohenberger, T., Grassi, G. (2018). Pharmacological intervention in hypertension using beta-blockers: Real-world evidence for long-term effectiveness. *Pharmacological Research*, 130, 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.010>
- Marti, H.-P., Pavía López, A. A., Schwartzmann, P. (2024). Safety and tolerability of β -blockers: importance of cardioselectivity. *Current Medical Research and Opinion*, 40 (1), 55–62. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2317433>
- Mahfoud, F., Wang, J., Ray, S. (2024). The current position of β -blockers in hypertension: guidelines and clinical practice. *Current Medical Research and Opinion*, 40 (1), 25–32. <https://doi.org/10.1080/03007995.2024.2318003>
- Morales-Olivas, F. J. (2024). Diuretics use in the management of hypertension. *Hipertensión y Riesgo Vascular*, 41 (3), 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2024.03.004>
- Ernst, M. E., Fravel, M. A. (2022). Thiazide and the Thiazide-Like Diuretics: Review of Hydrochlorothiazide, Chlorthalidone, and Indapamide. *American Journal of Hypertension*, 35 (7), 573–586. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpac048>
- Song, W., Cun, D., Quan, P., Liu, N., Chen, Y., Cui, H. et al. (2015). Dual-directional regulation of drug permeating amount by combining the technique of ion-pair complexation with chemical enhancers for the synchronous permeation of indapamide and bisoprolol in their compound patch through rabbit skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 91, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.01.025>
- Ansari, M. T., Alahmed, T. A. A., & Sami, F. N.; Jain, K., Bajwa, N. (Eds.) (2024). Quality by Design (QbD) Concept for Formulation of Oral Formulations for Tablets. Introduction to Quality by Design (QbD). Springer, 161–184. https://doi.org/10.1007/978-981-99-8034-5_7
- Demchuk, M., Chubka, M., Pavliuk, B., Hroshovyi, T. (2022). Application of response surface methodology to optimize the technology of metformin oral dissolving tablets. *Farmacia*, 70 (1), 102–114. <https://doi.org/10.31925/farmacia.2022.1.15>
- Malanchuk, N. V., Demchuk, M. B., Hroshovyi, T. A. (2023). Study of the influence of excipients on the pharmaco-technological indicators of the tablets of bisoprolol fumarate and indapamide. *Pharmaceutical Review*, 4, 12–21. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14368>
- Hroshovyi, T. A., Martsenyuk, V. P., Kucherenko, L. I., Vronska, L. V., Hur'yeyeva, C. M. (2008). Matematychnye planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen v farmatsii. Ternopil: TDMU; Ukrmedknyha, 368.
- Elyemni, M., Louaste, B., Ouadrhiri, F. E., Bouia, A., Eloutassi, N. (2021). Application of response surface methodology to optimize the extraction of essential oil from *Rosmarinus officinalis* using microwave-assisted hydrodistillation. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 11 (1), 129–136. <https://doi.org/10.7324/japs.2021.110115>
- State Pharmacopoeia of Ukraine (2015). Kharkiv: State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Centre for the Quality of Medicines.”
- Butola, M., Badola, A., Nainwal, N., Rana, S., Jakhmola, V., Ale, Y., Ansori, A. N. M. (2024). Formulation of Sustained-Release Tablets of Tolperisone HCl Using Different Blends of Hydrophilic and Hydrophobic Polymers. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 58 (3s), s872–s879. <https://doi.org/10.5530/ijper.58.3s.88>
- Deepak Kumar, D., Ancheria, R., Shrivastava, S., Soni, S. L., Sharma, M. (2019). Review on Pharmaceutical Quality by Design (QbD). *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7 (2), 78–82. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i2.460>
- Pavliuk, B., Chubka, M., Hroshovyi, T., Demchuk, M., Stechyshyn, I. (2022). The development of biodegradable hemostatic and absorbable sponges containing chlor-

hexidine digluconate and their in vitro characterization – A QbD approach. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 12 (2), 56–65. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2021.120206>

23. Ayre, A. P., Gajbhiye, S. A. (2022). Formulation and Evaluation of Oro-dispersible Bromhexine Hydrochloride Granules Using Sachelac-80. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 13 (1), 155–161. <https://doi.org/10.5530/223097131733>

24. Alhamhoom, Y., Prakash, S. S., Kumar, A., Nanjappa, S. H., Rahamathulla, M., Kamath, M. S. et al. (2025). Formulation and Evaluation of Polymeric Spherical Agglomerates-Based Porous Orodispersible Tablets of Cilnidipine. *Pharmaceutics*, 17 (2), 170. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020170>

25. Belayneh, A., Molla, F., Kahsay, G. (2020). Formulation and Optimization of Monolithic Fixed-Dose Combination of Metformin HCl and Glibenclamide Orodispersible Tablets. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2020, 1–14. <https://doi.org/10.1155/2020/3546597>

26. Hemalatha, B., Ramu, A., Vidyadhara, S. (2025). Formulation and evaluation of azelnidipine fast-dissolving tablets. *International Journal of Applied Pharmaceutics*, 17 (1), 113–122. <https://doi.org/10.22159/ijap.2025v17i1.52398>

27. PROSOLV® EASYtab SP. JRS Pharma. Available at: https://www.pharmaexcipients.com/product/prosolv-easytab-sp-lm/?attachment_id=190820&download_file=rfve7956ei1rz

28. El-Nabarawi, M. A., Abd El-Monem, R. A., Al-Samadi, I. E. I. (2019). Effect of co-process excipients in formulation of ODTs using a model drug. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10 (5), 2172–2181.

29. Vlad, R.-A., Antonoaea, P., Todoran, N., Rédei, E.-M., Birsan, M., Muntean, D.-L. et al. (2022). Development and Evaluation of Cannabidiol Orodispersible Tablets Using a 23-Factorial Design. *Pharmaceutics*, 14 (7), 1467. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071467>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348372

CURRENT STATE OF SCIENTIFIC RESEARCH ON PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF MAMMARY GLAND PATHOLOGIES (A SCOPING REVIEW)

p. 71–82

Polina Palyvoda, PhD Student, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: ppalyvoda99@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2564-9952>

Svitlana Zuikina, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7546-6062>

Volodymyr Yakovenko, Doctor of Pharmaceutical Science, Professor, Department of Pharmaceutical Technology, Standardisation and Certification of Medicines, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9348-7764>

Liubov Bodnar, Assistant, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3268-0683>

Oleksandr Shmalko, Doctor of Pharmaceutical Science, Associate Professor, Department of Pharmacy, Pharmacology, Medical, Bioorganic and Biological Chemistry, Medical Institute, Petro Mohyla Black Sea National University, 68 Desantnykiv str., 10, Mykolaiv, Ukraine, 54000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5777-0896>

The aim of the study is to conduct a bibliosemantic analysis of scientific literature on pharmacological correction of breast pathologies and to determine the proportion of studies on pharmacological correction of mastopathy.

Materials and methods. In the context of our study, the analysis of data on the current state of research on the pharmacological correction of mammary gland pathologies and the identification of the proportion of studies focusing on the pharmacological correction of mastopathy was carried out using the enhanced Arksey & O'Malley methodology proposed by a group of researchers led by H.M. Daudt. A total of 540 publications (from the last five years) were reviewed.

Results. The results of the study showed that the vast majority of publications are devoted to the pharmacological correction of breast cancer (78%). Studies on the pharmacological correction of mastopathy make up a significantly smaller share (22%), which confirms their relevance, particularly regarding the development of original drugs. Among these, herbal-based medicinal products are most commonly used as part of combination therapy (59%).

Conclusions. Studying the current state of scientific research on a given topic is an integral part of planning and developing a strategy for one's own research. A detailed analysis of the available literature makes it possible to identify unresolved issues that remain unaddressed by researchers from different countries, and to outline relevant niches for further scientific investigation. A bibliosemantic analysis of scientific literature on pharmacological correction of breast pathologies was conducted, and the relevance of conducting research on the development of herbal remedies for the pharmacological correction of mastopathy was established

Keywords: *mammary gland pathologies, pharmacological correction, method analysis, scoping review*

References

1. Dhari, Z. A., Sultan, A. H., Shubber, L. A., Al_Ameri, Hiba. D. (2022). Association between polycystic ovary and fibrocystic breast by ultrasound. *International Journal of Health Sciences*, 6 (2), 11420–11428. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.7435>
2. Paik, S., Murthy, B. (2025). Effectiveness of mammography and ultrasound in differentiating fibroadenomas from other benign breast lesions in the context of fibrocystic changes. *International Journal for Multidisciplinary Research*, 7(5): 1–5. <https://doi.org/10.36948/ijfmr.2025.v07i05.557>
3. Faguy, K. (2022). Fibrocystic Breast Changes. *Radio-logic technology*, 93 (3), 303M–315M.
4. Lunko, T. A., Lytvynenko, O. O., Lunko, A. S., Konovalenko, S. V., Khmel, A. V. (2025). Breast cancer is a threat-

ening scenario resulting from the development of endometriosis and benign breast disease overlap syndrome: literature review. *International Journal of Endocrinology*, 21 (2), 206–214. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.2.2025.1520>

5. Bhagat, S., Ekka, R., Ahirwar, B. (2025). A Comprehensive data to Understanding the Molecular Mechanism Involving Breast Cancer. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 18 (7), 3374–3384. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2025.00488>

6. Expert consensus on the clinical application of PI3K/AKT/mTOR inhibitors in the treatment of advanced breast cancer (2022). *Cancer Innovation*, 1 (1), 25–54. <https://doi.org/10.1002/cai2.10>

7. Bradley, R., Braybrooke, J., Gray, R., Hills, R. K., Liu, Z., Pan, H. et al. (2022). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in premenopausal women with oestrogen receptor-positive early-stage breast cancer treated with ovarian suppression: a patient-level meta-analysis of 7030 women from four randomised trials. *The Lancet Oncology*, 23 (3), 382–392. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00758-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00758-0)

8. Peng, Y., Binghe, X. (2022). Expert consensus on off-label use of small molecule anti-angiogenic drugs in the treatment of metastatic breast cancer. *Chinese journal of oncology*, 44 (6), 523–530. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20220310-00168>

9. Sydora, N., Konovalova, O., Zuikina, S., Semchenko, K., Rudnyk, A., Hurtovenko, I. (2021). Comparative study the essential oil composition of flowers and leaves of *Crataegus monogyna* L. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 6 (34), 20–26. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.249276>

10. Sydora, N., Yakovenko, V., Ochkur, O., Rudnyk, A., Honcharov, O., Zuikina, S. et al. (2023). Technology of obtaining and chemical profiles of dry extracts from leaves of prospective species of the hawthorn genus. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1 (41), 58–66. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.274772>

11. Matsiuk, K., Kovalova, T., Maslii, Y., Herbina, N., Vyshnevskaya, L., Kaliuzhnaia, O., Tkachuk, O. (2023). Experimental research on the development of composition of complex action ointment based on phytocomplex. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 4 (44), 19–27. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2023.286306>

12. Vyshnevskaya, L., Khokhlova, K., Yakovenko, V., Postoy, V. (2021). Study on Identification of Active Ingredients of Combined Gel with Salvia and Willow Plant Extracts. *Pharmacology OnLine*, 1, 130–135. Available at: <https://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/27200>

13. Shmalko, O., Kovalova, T., Bodnar, L., Kovalov, V., Yakovenko, V., Vyshnevskaya, L. (2024). Development of an emulsion composition with fennel and caraway essential oils for use in the combined therapy of ulcerative colitis. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2 (48), 74–82. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.302941>

14. Shukla, P., Misra, P., Jain, R. K., Misra, R. K. (2022). Homoeopathic Treatment of Fibrocystic Breast Diseases: A Case Series. *Homoeopathic Links*, 35 (1), 62–69. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1741462>

15. Daudt, H. M., van Mossel, C., Scott, S. J. (2013). Enhancing the scoping study methodology: a large, inter-professional team's experience with Arksey and O'Malley's framework.

BMC Medical Research Methodology, 13 (1). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-13-48>

16. Traves, K. P., Cokenakes, S. E. H. (2021) Breast Cancer Treatment. *American family physician*, 104 (2), 171–178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34383430/>

17. Kerr, A. J., Dodwell, D., McGale, P., Holt, F., Duane, F., Mannu, G., Darby, S. C., Taylor, C. W. (2022). Adjuvant and neoadjuvant breast cancer treatments: A systematic review of their effects on mortality. *Cancer Treatment Reviews*, 105, 102375. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102375>

18. Barzaman, K., Karami, J., Zarei, Z., Hosseinzadeh, A., Kazemi, M. H., Moradi-Kalbolandi, S. et al. (2020). Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *International Immunopharmacology*, 84, 106535. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106535>

19. Ben-Dror, J., Shalamov, M., Sonnenblick, A. (2022). The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes*, 13 (6), 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>

20. Desai, P., Aggarwal, A. (2021). Breast Cancer in Women Over 65 years- a Review of Screening and Treatment Options. *Clinics in Geriatric Medicine*, 37 (4), 611–623. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.05.007>

21. Sarhangi, N., Hajjari, S., Heydari, S. F., Ganjizadeh, M., Rouhollah, F., Hasanzad, M. (2022). Breast cancer in the era of precision medicine. *Molecular Biology Reports*, 49 (10), 10023–10037. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07571-2>

22. Xiong, X., Zheng, L.-W., Ding, Y., Chen, Y.-F., Cai, Y.-W., Wang, L.-P. et al. (2025). Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4>

23. Dastjerd, N. T., Valibeik, A., Rahimi Monfared, S., Goodarzi, G., Moradi Sarabi, M., Hajabdollahi, F. et al. (2022). Gene therapy: A promising approach for breast cancer treatment. *Cell Biochemistry and Function*, 40 (1), 28–48. <https://doi.org/10.1002/cbf.3676>

24. Cavalcante, F. P., Millen, E. C., Zerwes, F. P., Novita, G. G. (2020). Progress in Local Treatment of Breast Cancer: A Narrative Review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics*, 42 (6), 356–364. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712125>

25. Dvir, K., Giordano, S., Leone, J. P. (2024). Immunotherapy in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (14), 7517. <https://doi.org/10.3390/ijms25147517>

26. Jacobs, A. T., Martinez Castaneda-Cruz, D., Rose, M. M., Connelly, L. (2022). Targeted therapy for breast cancer: An overview of drug classes and outcomes. *Biochemical Pharmacology*, 204, 115209. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115209>

27. Bourang, S., Noruzpour, M., Jahanbakhsh Godekahriz, S., Ebrahimi, H. A. C., Amani, A., Asghari Zakaria, R., Yaghoubi, H. (2024). Application of nanoparticles in breast cancer treatment: a systematic review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397 (9), 6459–6505. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03082-y>

28. Dai, Y., Liang, P., Yu, J. (2022). Percutaneous Management of Breast Cancer: a Systematic Review. *Current Oncology Reports*, 24 (11), 1443–1459. <https://doi.org/10.1007/s11912-022-01290-4>

29. Rodin, D., Glicksman, R. M., Hepel, J. T., Huber, K., Kirova, Y., Loap, P., Rakovitch, E. (2024). Early-Stage Breast Cancer: A Critical Review of Current and Emerging

Practice. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 120 (5), 1260–1272. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2024.08.037>

30. Upadhyay, R., Bazan, J. G. (2023). Advances in Radiotherapy for Breast Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 32 (3), 515–536. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2023.03.002>

31. Vieira, C., Piperis, M. N., Sagkriotis, A., Cottu, P. (2022). Systemic treatment for hormone receptor-positive/HER2-negative advanced/metastatic breast cancer: A review of European real-world evidence studies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 180, 103866. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103866>

32. Kunde, S. S., Wairkar, S. (2022). Targeted delivery of albumin nanoparticles for breast cancer: A review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 213, 112422. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2022.112422>

33. Ye, F., Dewanjee, S., Li, Y., Jha, N. K., Chen, Z.-S., Kumar, A. et al. (2023). Advancements in clinical aspects of targeted therapy and immunotherapy in breast cancer. *Molecular Cancer*, 22 (1). <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01805-y>

34. Costa, A., Vale, N. (2021). Strategies for the treatment of breast cancer: from classical drugs to mathematical models. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 18 (5), 6328–6385. <https://doi.org/10.3934/mbe.2021316>

35. Wang, Y., Minden, A. (2022). Current Molecular Combination Therapies Used for the Treatment of Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23 (19), 11046. <https://doi.org/10.3390/ijms231911046>

36. Gheysen, M., Punie, K., Wildiers, H., Neven, P. (2024). Oral SERDs changing the scenery in hormone receptor positive breast cancer, a comprehensive review. *Cancer Treatment Reviews*, 130, 102825. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2024.102825>

37. Duso, B. A., Trapani, D., Marra, A., D'Amico, P., Guerini Rocco, E., Fusco, N. et al. (2020). Pharmacological management of male breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21 (12), 1493–1504. <https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1763305>

38. Lalagkas, P. N., Melamed, R. D. (2024). Shared genetics between breast cancer and predisposing diseases identifies novel breast cancer treatment candidates. *Human Genomics*, 18 (1). <https://doi.org/10.1186/s40246-024-00688-4>

39. Gautam, S., Jindal, P., Joshi, S., Maurya, R., Patel, P., Gupta, G. D., Kurmi, B. D. (2026). Recent Developments in Vesicular Nanocarriers for Targeted Drug Delivery in Breast Cancer. *Current Pharmaceutical Design*, 32 (7), 519–533. <https://doi.org/10.2174/0113816128385024250625212516>

40. Dos Reis, C. C., Marcolongo-Pereira, C., Quintela-Castro, F. C. de A., Rossoni Junior, J. V., Barcelos, R. M., Fernandes Teixeira, S. (2025). Drug interaction in breast cancer patients. *UNESC Em Revista*, 9 (1), 63–81. <https://doi.org/10.54578/unesc.v9i1.494>

41. Basin, B. (2023). New Drugs for Breast Cancer Treatment. *Texila International Journal Of Academic Research*, 10 (3), 26–33. <https://doi.org/10.21522/tijar.2014.10.03.art003>

42. Tang, X. (2025). Study of nanoformulations for breast cancer treatment. *BIO Web of Conferences*, 174, 02001. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202517402001>

43. Addissouky, T. A., El Sayed, I. E. T., Ali, M. M. A., Alubiady, M. H. S., Wang, Y. (2024). Harnessing innovation for

the future of breast cancer management. *Clinical Research in Oncology*, 1 (1), 10–17. <https://doi.org/10.46439/oncology.1.004>

44. Kong, Z., Ren, B., Liu, F., Lan, M., Li, L., Zou, T. et al. (2024). Adipocyte: an assistant to breast cancer development and a potential treatment strategy for breast cancer. *Authorea*. <https://doi.org/10.22541/au.170668559.94144459/v1>

45. Basharat, S. I., Conteh, C. K., Jamil, M.; Zaman, M. A., Farooqi, S. H., Khan, A. M. A. (Eds.) (2025). Drug resistance in breast cancer and nanotherapeutic advancements. *Holistic Health and Antimicrobial Resistance: A Zoonotic Perspective*. Faisalabad: Unique Scientific Publishers, 162–168. <https://doi.org/10.47278/book.HH/2025.48>

46. Sharifi-Ardani, S. E., Fathollahzadeh, M., Ghazizadeh, Y., Tajik, N., Hosseinabadi, T. (2024). Nanocarriers for curcumin in breast cancer therapy: A review. *24th Iranian Pharmacy Students' Seminar*. Tehran.

47. Agarwal, V., Mahajan, M. U., Singh, R. (2024). Antibody-drug conjugate review in breast cancer: A targeted approach. *International Journal of Molecular and Immuno Oncology*, 9, 104–110. https://doi.org/10.25259/ijmio_30_2024

48. Davis, A. A., Hesse, J., Pereira, P. M. R., Ma, C. X. (2025). Novel treatment approaches utilizing antibody-drug conjugates in breast cancer. *Npj Breast Cancer*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41523-025-00743-w>

49. Saha, B., Gautam, D. (2025). Targeted Therapy for Breast Cancer Treatment. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 10 (4), 211–216. <https://doi.org/10.38124/ijisrt/25apr129>

50. Shao, H., Varamini, P. (2022). Breast Cancer Bone Metastasis: A Narrative Review of Emerging Targeted Drug Delivery Systems. *Cells*, 11 (3), 388. <https://doi.org/10.3390/cells11030388>

51. Ashrafzadeh, M., Zarrabi, A., Bigham, A., Taheria-zam, A., Saghari, Y., Mirzaei, S. et al. (2023). (Nano)platforms in breast cancer therapy: Drug/gene delivery, advanced nanocarriers and immunotherapy. *Medicinal Research Reviews*, 43 (6), 2115–2176. <https://doi.org/10.1002/med.21971>

52. Shirley, M. (2024). Capivasertib: First Approval. *Drugs*, 84 (3), 337–346. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-01998-6>

53. Segovia-Mendoza, M., García-Quiroz, J., Díaz, L., García-Becerra, R. (2021). Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (23), 12741. <https://doi.org/10.3390/ijms222312741>

54. Song, Y., Ke, X., Chen, L. (2021). The Potential Use of RNA-based Therapeutics for Breast Cancer Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, 28 (25), 5110–5136. <https://doi.org/10.2174/0929867327666201117100336>

55. Arvindekar, A., Arvindekar, S., Mali, S. N., Mali, S. (2024). Unveiling promising bioactives for breast cancer: a novel approach for herbal-based drug discovery. *Phytochemistry Reviews*, 24 (4), 3221–3264. <https://doi.org/10.1007/s11101-024-10024-2>

56. Siddiqui, B., Anthony, V., Pathak, K., Singh, S., Chandrakar, R., Jain, D. (2022). Review on herbal drugs nanonization for the treatment of breast cancer. *Biological Sciences*, 2 (3), 291–301. <https://doi.org/10.55006/biolsciences.2022.2302>

57. Sharma, D., Mishra, S., Rajput, A., Raj, K., Malviya, R. (2021). Pathophysiology and Biomarkers for Breast Cancer: Management Using Herbal Medicines. *Current Nutrition &*

Food Science, 17 (9), 974–984. <https://doi.org/10.2174/1573401317666210713114216>

58. Nishal, S., Kumar, V., Phaugat, P., Kumar, D., Khatri, N., Singh, G. (2025). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Metal Nano-Particles Loaded with Herbal Drugs Moieties Against Breast Cancer. *Recent Patents on Nanotechnology*, 19 (1), 120–130. <https://doi.org/10.2174/1872210518666230907115056>

59. Kellik Setiawan, V., Affan Ali Murtadlo, A., Nur Muhammad Ansori, A., Dhea Kharisma, V., Dayu Rahma Turista, D. (2025). The potential of Dayak tribal herbal leaves as an anti-breast cancer agent: In silico approach. *BIO Web of Conferences*, 153, 01006. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202515301006>

60. Dam, S.-M., Lam, K.-K., Le, A. D.; Rezaei, N. (Ed.) (2023). *Herbal Medicine as a Complementary Therapy to Traditional Treatment for Breast Cancer. Challenges in Solid Tumors and Other Cancers: An Interdisciplinary Approach*. Cham: Springer, 387–409. https://doi.org/10.1007/16833_2023_170

61. Saha, S., D'souza, D., Londhe, V. Y. (2021). Exploring the concepts of various nano-formulations loaded with herbal drugs moieties against breast cancer using PRISMA analysis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 66, 102865. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102865>

62. Wu, H.-C., Tsai, C.-C., Hsu, P.-C., Kuo, C.-Y. (2025). Herbal Medicine in Breast Cancer Therapy: Mechanisms, Evidence, and Future Perspectives. *Current Issues in Molecular Biology*, 47 (5), 362. <https://doi.org/10.3390/cimb47050362>

63. Akhlaghi, M., Taebpour, M., Lotfabadi, N. N., Naghib, S. M., Jalili, N., Farahmand, L. et al. (2022). Synthesis and characterization of smart stimuli-responsive herbal drug-encapsulated nanoniosome particles for efficient treatment of breast cancer. *Nanotechnology Reviews*, 11 (1), 1364–1385. <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0080>

64. Gupta, R., Mishra, P. S., Kala, N., Pai, A., Malviya, R. (2021). Therapeutic Potential of Herbal Molecules against Breast Cancer. *Current Nutrition & Food Science*, 17 (7), 652–661. <https://doi.org/10.2174/157340131766621011110556>

65. Kumar, S., Gupta, A., Gauttam, V., Sharma, K., Deepak, A., Thakur, R. (2023). Important role of herbal extracts in the management of breast cancer. *International Journal of Ayurveda and Pharma Research*, 11 (10), 92–100. <https://doi.org/10.47070/ijapr.v11i10.3003>

66. T. Karthiyayini, T. K., B. Diviniya, B. D., N. Jeyavarthani, N. J., S. Ragaswetha, S. R., M.Sneha, M. S., R.Vishnupriya, R. V. (2025). Herbal Medicine: As a Complementary therapy to Traditional Treatment for Breast Cancer-A Systemic review. *International Journal of Pharmaceutical Research and Applications*, 10 (2), 1789–1796. <https://doi.org/10.35629/4494-100217891796>

67. Omarbayeva, N. A., Kaidarova, D. R., Omarov, D. Kh., Askandirova, A., Keskin, Kh., Abdrakhmanova, A. Zh. et al. (2024). Prevention of tumors in treating fibrocystic breast diseases using Vitex agnus-castus-based herbal remedy. *Tumors of Female Reproductive System*, 20 (4), 62–69. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-20-4-62-69>

68. Seksaria, K., Patial, D., Aneja, A., Arora, P., Kumar, S. (2026). Recent Advances in the Chemistry of Herbal Drugs for the Management of Breast Cancer: An Update.

The Natural Products Journal, 16 (3). <https://doi.org/10.2174/0122103155327969241128110431>

69. Rajput, S., Malviya, R., Srivastava, S., Ahmad, I., Obaidur Rab, S., Uniyal, P. (2025). In vivo Evaluation of Apoptosis-Inducing Herbs for the Treatment of Breast Cancer: Recent Developments and Mechanism of Action. *Current Nutrition & Food Science*, 21 (3), 282–294. <https://doi.org/10.2174/0115734013303288240730061019>

70. Shree, D., Patra, C. N., Sahoo, B. M. (2025). Current Insights into Polymeric Nanocarriers for Delivery of Phyto-medicines in Breast Cancer Therapy. *Current Nanomaterials*, 10. <https://doi.org/10.2174/0124054615358250250709130728>

71. Anago, A. D., Gaetan Segbo, J. A., Gnangnon, F., Akpovi, C. D., Agbangla, C. (2023). Some Medicinal Plants with Anti-breast Cancer Activity and the Input of Phytotherapy in the Treatment of Breast Cancer. *European Scientific Journal*, ESJ, 19 (18), 66. <https://doi.org/10.19044/esj.2023.v19n18p66>

72. Zhang, S., Guo, L., Tao, R., Liu, S. (2024). Ferroptosis-targeting drugs in breast cancer. *Journal of Drug Targeting*, 33 (1), 42–59. <https://doi.org/10.1080/1061186x.2024.2399181>

73. Mostary, S., Hossain Khan, M. M., Hossain, M. A. M., Maitra, T. K. (2021). Response to different medical treatment options for mastalgia in fibrocystic breast disease. *BIRDEM Medical Journal*, 12 (1), 22–29. <https://doi.org/10.3329/birdem.v12i1.57221>

74. Shahcheraghi, S., Sardar, H., Lotfi, M., Khan, H. (2025). The effect of crocin on the proliferation, inflammation, drug synergism, and angiogenesis in breast cancer. *Phytonutrients*, 4 (1), 1–7. <https://doi.org/10.62368/pn.v4i1.45>

75. Wu, Z.-Y., Qiu, K.-Y., Gai, Y.-J., Wu, J.-H., Zhou, B.-X., Shi, Q.-F. (2025). Quercetin: A Natural Ally in Combating Breast Cancer. *International Journal of Nanomedicine*, 20, 9155–9177. <https://doi.org/10.2147/ijn.s518174>

76. San, S. H., Ngai, S. C. (2025). The synergistic anticancer effects of curcumin in combination with breast cancer chemotherapy drugs. *Life Sciences, Medicine and Biomedicine*, 9 (1). <https://doi.org/10.28916/lmb.9.1.2025.173>

77. O'Shaughnessy, J., Sousa, S., Cruz, J., Fallowfield, L., Auvinen, P., Pulido, C. et al. (2021). Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. *European Journal of Cancer*, 152, 223–232. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.03.047>

78. Xu, B., Yan, M., Ma, F., Hu, X., Feng, J., Ouyang, Q. et al. (2021). Pyrotinib plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer (PHOEBE): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 22 (3), 351–360. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30702-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30702-6)

79. Yu, K.-D., Ye, F.-G., He, M., Fan, L., Ma, D., Mo, M. et al. (2020). Effect of Adjuvant Paclitaxel and Carboplatin on Survival in Women With Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncology*, 6 (9), 1390–1396. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.2965>

80. Mir, M. (2025). Retinoids as anti-cancer agents in breast cancer: A new hope for breast cancer treatment. *Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/C2024-0-02560-X>

81. Colaco, V., Datta, D., Kudarha, R., Singh, A. K., Dhas, N. (2025). Microneedles as Gateways: Smart Nanoparticle

Delivery for Enhanced Breast Cancer Treatment. *ACS Omega*, 10 (37), 42135–42150. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c04565>

82. Jurj, E.-D., Colibășanu, D., Vasii, S.-O., Suciu, L., Dehelean, C. A., Udrescu, L. (2025). Redefining Breast Cancer Care by Harnessing Computational Drug Repositioning. *Medicina*, 61 (9), 1640. <https://doi.org/10.3390/medicina61091640>

83. Rajnani, N., Kurup, N. (2025). Development of Methotrexate-Loaded Nanocochleates for Treatment of Breast Cancer by Trapping Method. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 18 (9), 4384–4388. <https://doi.org/10.52711/0974-360x.2025.00628>

84. Li, J. (2025). Research of Nanoparticle Drug Delivery System of Breast Cancer. *Highlights in Science, Engineering and Technology*, 125, 321–328. <https://doi.org/10.54097/03ddmk58>

85. Bolledla, N., Bakshi, V. (2025). Development of abemaciclib-encapsulated nanosponges for breast cancer: optimization, drug release kinetics, and in vitro efficacy. *Journal of Applied Pharmaceutical Research*, 13 (4), 279–297. <https://doi.org/10.69857/joapr.v13i4.1234>

86. Ahmadi, S., Seraj, M., Chiani, M., Hosseini, S., Bazzazan, S., Akbarzadeh, I. et al. (2022). In vitro Development of Controlled-Release Nanoniosomes for Improved Delivery and Anticancer Activity of Letrozole for Breast Cancer Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 6233–6255. <https://doi.org/10.2147/ijn.s384085>

87. Kumari, M., Sharma, N., Manchanda, R., Gupta, N., Syed, A., Bahkali, A. H., Nimesh, S. (2021). PGMD/curcumin nanoparticles for the treatment of breast cancer. *Scientific Reports*, 11 (1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81701-x>

88. Juan, A., Cimas, F. J., Bravo, I., Pandiella, A., Ocña, A., Alonso-Moreno, C. (2020). Antibody Conjugation of Nanoparticles as Therapeutics for Breast Cancer Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 21 (17), 6018. <https://doi.org/10.3390/ijms21176018>

89. Behl, A., Chhillar, A. K. (2023). Nano-Based Drug Delivery of Anticancer Chemotherapeutic Drugs Targeting Breast Cancer. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 18 (3), 325–342. <https://doi.org/10.2174/157489281703220610170559>

90. Mi, X., Hu, M., Dong, M., Yang, Z., Zhan, X., Chang, X. et al. (2021). Folic Acid Decorated Zeolitic Imidazolate Framework (ZIF-8) Loaded with Baicalin as a Nano-Drug Delivery System for Breast Cancer Therapy. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 8337–8352. <https://doi.org/10.2147/ijn.s340764>

91. Chukhraev, N., Zukow, W., Vladimirova, N., Chukhraeva, E., Tereshchenko, O. (2022). Complementary methods for the prevention and treatment of stress-induced mastopathy. *Journal of Education, Health and Sport*, 12 (8), 107–122. <https://doi.org/10.12775/jehs.2022.12.08.011>

92. Zavizion, V. F. (2024). Fibrocystic changes of the mammary glands: interpretation of the diagnosis, issues of diagnosis and treatment (Literature review). *Reproductive health of woman*, 2, 96–102. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.2.2024.304668>

93. Podolskyi, V. V., Podolskyi, V. V. (2021). Modern approaches to the treatment of mastopathy and correction of hyperestrogenic conditions in women of fertile age. *Reproductive Health of Woman*, 3, 65–70. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2021.234247>

94. Zuikina, S., Vyshnevskaya, L., Sydora, N., Semchenko, K., Kovalova, T., Bohutskaya, O. (2021). To the issue of distri-

bution and modern pharmacocorection of mastopathy in Ukraine and the world: review. *Pharmacology OnLine*, 3, 156–169. Available at: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol3/PhOL_2021_3_A019_Zuikina.pdf

95. Sokolik, O. P., Prozorova, G. O. (2022). Current research opportunities for potential phytotherapeutic agents for the treatment of pathologies of the female reproductive system. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 20 (1), 109–116. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2022.1.15>

96. Bobritska, V. V., Strakhovetsky, V. S., Golovina, O. V., Kozub, T. O. (2024). Impact on the links of the mastopathy pathogenesis: a view on the pathological cascade correction. *Reproductive Endocrinology*, 71, 72–83. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.71.72-83>

97. Yadav, P., Kumar, A., Sherkhane, R., Sharma, A. (2025). Fibrocystic breast disease in ayurveda: a review. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 16 (2), 162–165. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.16264>

98. Alipour, S., Rastad, H., Saberi, A., Faiz, F., Maleki-Hajiagha, A., Abedi, M. (2021). Metformin in the management of fibrocystic breast disease: a placebo-controlled randomized clinical trial. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 29 (2), 389–396. <https://doi.org/10.1007/s40199-021-00424-6>

99. Yeszhan, B. G., Ossikbayeva, S. O. (2021). Study of danazol active agent effect on MCF10a breast cells redox phosphorylation. *Oncologia i Radiologia Kazakhstana*, 60 (2), 32–35. <https://doi.org/10.52532/2521-6414-2021-2-60-32-35>

100. Guseynov, A., D'yakov, M. (2024). Assessment of the effectiveness of young maston in the conservative treatment of fibrocystic mastopathy in women of reproductive age. *Clinical Medicine and Pharmacology*, 10 (1), 2–5. <https://doi.org/10.12737/2409-3750-2024-10-1-2-5>

101. Saadat, M. A., Aslam, Md. M., Akanda, Md. S. (2022). A Comparative Study of Danazol alone with Danazol Combined with Evening Primrose Oil in the Treatment of Fibrocystic Breast Disease. *SAS Journal of Surgery*, 8 (11), 696–701. <https://doi.org/10.36347/sasjs.2022.v08i11.007>

102. Godazandeh, G., Ala, S., Motlaq, T. M., Sahebna-sagh, A., Bazi, A. (2021). The comparison of the effect of flaxseed oil and vitamin E on mastalgia and nodularity of breast fibrocystic: a randomized double-blind clinical trial. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 7 (1). <https://doi.org/10.1186/s40780-020-00186-4>

103. Meliboyeva S. S. Q., Boltayev M. M., Sharipova E. M., Sharipova R. G. (2021). Comparative efficiency of the preparation “Nodinorm” in complex treatment of fibrocystic mastopathy. *An International Multidisciplinary Research Journal*, 11 (10), 1591–1596.

104. Dolatshahi, K., Mosaheb, S. A., Foodani, M. N., Hosseini-zahdian, S., Esfahan, S. Z. (2024). Effects of Melatonin Supplementation on Clinical Symptoms and Paraclinical Outcomes in Women Diagnosed With Fibrocystic Breast Disease: An Interventional Study. *Acta Medica Iranica*, 61 (11), 691–698. <https://doi.org/10.18502/acta.v61i11.16081>

105. Zuikina, S., Vyshnevskaya, L. (2020). Research of quality indicators and stability of herbal species for mastopathy therapy. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*, 1 (62), 30–36. <https://doi.org/10.24959/ubphj.20.261>

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348668

THE EFFECT OF TABLETS CONTAINING DRY EXTRACT OF PEONY ROOTS, L-TRYPTOPHAN, AND GLYCINE ON THE CONDITION OF THE BRAIN IN THE CONTEXT OF EXPERIMENTAL CRANIO-CEREBRAL TRAUMA

p. 83–97

Ruslan Mirzaliiev, PhD Student, Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6716-2272>

Nadiia Kononenko, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Physical Rehabilitation and Health, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: kononenkonn76@gmail.com

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

The aim of this work was to experimentally substantiate the neuroprotective potential of new combined tablets containing dry extract of peony roots, L-tryptophan, and glycine to eliminate the existing gap in the pharmacotherapy of traumatic brain injury (TBI) associated with the insufficient effectiveness of current monotherapeutic approaches.

Material and methods. The study was conducted on 40 male white rats weighing 200–250 g. The TBI model was induced by the free fall of a weight onto a fixed head of the animal. The test preparation was administered orally for 7 days. The effectiveness was assessed using morphological, morphometric, and biochemical methods, including the determination of neuron-specific enolase (NSE) and S100 protein levels in blood serum, as well as analysis of the condition of neurons in the sensorimotor cortex and hippocampus.

Results. Rats with TBI demonstrated a significant increase in NSE and S100 levels, a decrease in the number of normochromic neurons, activation of glial cells, and cerebral tissue oedema. Administration of the combined drug contributed to a reduction in neuronal damage markers, a decrease in the glio-neuronal index, and normalization of brain microstructures. Morphological examination revealed preservation of the neuronal layer and a reduction in destructive changes, indicating a pronounced neuroprotective effect of the drug.

Conclusions. The developed combined drug demonstrated an effective protective effect on brain tissue under conditions of experimental TBI. The obtained results substantiate the feasibility of further preclinical studies to investigate its mechanisms of action and potential clinical application

Keywords: traumatic brain injury, neuroprotector, glycine, tryptophan, peony, neurons, enolase, S100 protein, rats, histology

References

1. Sariaslan, A., Sharp, D. J., D'Onofrio, B. M., Larson, H., Fazel, S. (2016). Long-Term Outcomes Associated with Traumatic Brain Injury in Childhood and Adolescence: A Nationwide Swedish Cohort Study of a Wide Range of Medical and Social Outcomes. *PLOS Medicine*, 13 (8), e1002103. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002103>
2. Dubinski, D., Kolesnyk, V. (2022). War in Ukraine: a neurosurgical perspective. *Acta Neurochirurgica*, 164 (12), 3071–3074. <https://doi.org/10.1007/s00701-022-05388-3>

3. Schlager, P., Grgac, I., Herzer, G., Trimmel, H. (2025). Combined citicoline and Cerebrolysin for neuroprotection in traumatic brain injury: a retrospective cohort analysis. *Frontiers in Neurology*, 16. <https://doi.org/10.3389/fneur.2025.1684981>
4. Best Practices Guidelines for the Management of Traumatic Brain Injury (2020). Chicago: American College of Surgeons, 148. Available at: <https://www.facs.org/media/vgfgjp-fk/best-practices-guidelines-traumatic-brain-injury.pdf>
5. Conti, F., McCue, J. J., DiTuro, P., Galpin, A. J., Wood, T. R. (2024). Mitigating Traumatic Brain Injury: A Narrative Review of Supplementation and Dietary Protocols. *Nutrients*, 16 (15), 2430. <https://doi.org/10.3390/nu16152430>
6. Sato, K., Slobodin, T. M., Dziak, L. A., Hudz, I. M., Zaichenko, H. V., Zharinov, O. Y. et al. (2019). Neuroproteksiia: za chy proty. *Zdorovia Ukrainy 21 storichchia*, 4 (449), 5–7.
7. Tang, H., Wu, L., Chen, X., Li, H., Huang, B., Huang, Z. et al. (2021). Paeoniflorin improves functional recovery through repressing neuroinflammation and facilitating neurogenesis in rat stroke model. *PeerJ*, 9, e10921. <https://doi.org/10.7717/peerj.10921>
8. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (ETS No. 123) (1986). Strasbourg: Council of Europe. Available at: <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=123>
9. On the Protection of Animals from Brutal Treatment (2009). Law of Ukraine No. 1759-VI. 15.12.2009. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
10. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). Official Journal of the European Union. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32010L0063>
11. Khudoley, S., Ziablitshev, S. (2020). Experimental modeling of cholinoreactivity in traumatic brain injury: influence on central hemodynamic. *Emergency Medicine*, 16 (6), 110–115. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216519>
12. Chekman, I. S., Bielenichev, I. F., Nahorna, O. O., Horchakova, N. O., Lukianchuk, V. D., Bukhtiarova, N. V. (2016). Doklinichne vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti potetsiynikh likarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neyroproteksiï. Kyïv: TOV «Vydavnytstvo «Iuston», 93.
13. Song, P., Yi, Z., Fu, Y., Song, D., Chen, K., Zheng, J. et al. (2021). Reversing Postcardiopulmonary Bypass Associated Cognitive Dysfunction Using k-Opioid Receptor Agonists to Regulate Microglial Polarization via the NLRP3/Caspase-1 Pathway. *Journal of Healthcare Engineering*, 2021, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2021/3048383>
14. Kural, A., Tekin Neijmann, Ş., Toker, A., Doğan, H., Sever, N., Sarıkaya, S. (2020). Evaluation of rat major cellular prion protein for early diagnosis in experimental rat brain trauma model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 26 (1). <https://doi.org/10.5505/tjtes.2018.46923>
15. Van De Werd, H. J. J. M., Rajkowska, G., Evers, P., Uylings, H. B. M. (2010). Cytoarchitectonic and chemoarchitectonic characterization of the prefrontal cortical areas in the mouse. *Brain Structure and Function*, 214 (4), 339–353. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0247-z>
16. Kiernan, J. A. (2015). Histological and histochemical methods: theory and practice. Banbury: Scion Publishing, 571.

17. Layton, C., Bancroft, J. D., Suvana, S. K. (2019). Fixation of tissues. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. St. Louis: Elsevier, 40–63. <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-6864-5.00004-9>

18. Secades, J. J., Gareri, P. (2022). Citicoline: pharmacological and clinical review. 2022 update. *Revue Neurologique*, 75 (s05), 1–89. DOI: 10.33588/rn.75s05.2022311

19. Bahraminejad, S., Almoazen, H. (2025). Sublingual and Buccal Delivery: A Historical and Scientific Prescriptive. *Pharmaceutics*, 17 (8), 1073. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17081073>

20. Onishi, H., Sakata, O. (2018). Absorption behavior of etilefrine after buccal administration in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 550 (1-2), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.08.009>

21. Tanaka, M., Szabó, Á., Vécsei, L. (2024). Redefining Roles: A Paradigm Shift in Tryptophan–Kynurenine Metabolism for Innovative Clinical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25 (23), 12767. <https://doi.org/10.3390/ijms252312767>

22. Huang, Y., Zhao, M., Chen, X., Zhang, R., Le, A., Hong, M. et al. (2023). Tryptophan Metabolism in Central Nervous System Diseases: Pathophysiology and Potential Therapeutic Strategies. *Aging and Disease*, 14 (3), 858–878. <https://doi.org/10.14336/ad.2022.0916>

23. Sun, Y., Wang, S., Liu, B., Hu, W., Zhu, Y. (2023). Host-Microbiome Interactions: Tryptophan Metabolism and Aromatic Hydrocarbon Receptors after Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (13), 10820. <https://doi.org/10.3390/ijms241310820>

24. Soh, J., Raventhiran, S., Lee, J. H., Lim, Z. X., Goh, J., Kennedy, B. K., Maier, A. B. (2023). The effect of glycine administration on the characteristics of physiological systems in human adults: A systematic review. *GeroScience*, 46 (1), 219–239. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00970-8>

25. Zahra, N., Iqbal, J., Arif, M., Abbasi, B. A., Sher, H., Nawaz, A. F. et al. (2023). A comprehensive review on traditional uses, phytochemistry and pharmacological properties of *Paeonia emodi* Wall. ex Royle: current landscape and future perspectives. *Chinese Medicine*, 18 (1). <https://doi.org/10.1186/s13020-023-00727-7>

26. Wiegand, V., Gao, Y., Teusch, N. (2024). Pharmacological Effects of *Paeonia lactiflora* Focusing on Painful Diabetic Neuropathy. *Planta Medica*, 90 (15), 1115–1129. <https://doi.org/10.1055/a-2441-6488>

DOI: 10.15587/1729-4061.2025.349045

ANALYSIS OF STATE MACROECONOMIC INDICATORS OF HEALTHCARE SYSTEMS DEVELOPMENT IN REFERENCE COUNTRIES FOR THE DOMESTIC PHARMACEUTICAL MARKET

p. 98–108

Hanna Panfilova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

E-mail: panf-al@ukr.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5297-0584>

Marta Matushchak, PhD, Assistant, Department of Pharmaceutical Botany and Pharmacognosy, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, Ukraine, 58002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5186-199X>

Oleh Samborskyi, PhD, Associate 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/0000-0002-8913-0965>

Alina Volkova, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of Department, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

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

Liubov Tereshchenko, PhD, Associate Professor, Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1674-6486>

Yuliia Baihush, PhD, Associate Professor, Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6195-5236>

Liusine Simonian, PhD, Department of Chemistry and Pharmacy, Nizhyn Mykola Gogol State University, Hrafska str., 2, Nizhyn, Ukraine, 16600

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4011-3101>

Tetiana Martyniuk, PhD, Associate Professor, Scientific and Methodological Laboratory for Pharmaceutical Education, National University of Pharmacy, Hryhoriia Skovorody str., 53, Kharkiv, Ukraine, 61002

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7104-3871>

Halyna Tsikhon, Assistant, Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4982-2278>

Regulation of drug availability is one of the most important areas of state policy in the pharmaceutical market. The use of various methods of price regulation allows achieving the desired socio-economic results, but the complexity of the processes taking place in the pharmaceutical market and in the state necessitates the constant revision of existing approaches and measures.

The aim: to conduct an analysis of macroeconomic indicators characterizing the state of development of healthcare systems in countries that are reference for the domestic pharmaceutical market.

Materials and methods. General theoretical (historical, formal, graphical, hypothetical-deductive, etc.) and applied (organizational-economic, mathematical-statistical, etc.) research methods were used. The subject of the research was the World Bank health indicators, which are integrated with WHO data, and

data from the Organization for Economic Cooperation and Development for reference countries (Poland, Slovakia, the Czech Republic, Latvia, Hungary, Romania, Moldova, Bulgaria) and in Ukraine.

Results. It was found that for the vast majority of indicators characterizing the state of health care financing, domestic indicators significantly differed from the average values for the group of reference countries. For indicators of domestic health care expenditures (four indicators), domestic data had critically low values (52.12% –% in current healthcare spending, expenditures per capita, including at purchasing power parity of the population – \$ 192.81 and \$ 570.60, respectively). Only for the indicator of domestic public health care expenditures as a % of general government expenditures, Ukrainian indicators (10.56%) were within the fluctuation range of the corresponding data for the group of reference countries. A comparative analysis of current healthcare expenditures (3 indicators) showed that out of the three indicators, the values of two in Ukraine were close to the minimum values in the group of reference countries. These are current healthcare expenditures per capita, including at purchasing power parity. In Ukraine, the values of these indicators were \$369.90 and \$1095.06, which were 3.72 and 2.49 times lower than the average values for the group of reference countries. According to the indicators characterizing the participation of private capital and citizens in healthcare expenditures (5 indicators), it was established that per capita private expenditures in Ukraine were \$177.10, which was 1.88 times lower than the average for the group of reference countries (\$332.58). In terms of private and out-of-pocket expenditures as a% of current healthcare expenditures, domestic data had the highest values compared to reference countries. Thus, private and out-of-pocket expenditures in Ukraine were 1.76 and 1.88 times higher than the average values for reference countries (27.07% and 24.04%, respectively). Domestic out-of-pocket expenditures calculated per capita (\$167.54) and at purchasing power parity (\$ 495.88) were 44.49% and 17.51% lower than the corresponding average values for the group of reference countries (\$301.82 and \$ 601.10, respectively). It was found that within the group of reference countries, the drug consumption index varied. This index ranged from \$523.0 (Poland) to \$883.0 (Bulgaria). The average consumption value in Ukraine for 2021–2023 was (\$112.33), which was 5.79 times less than the corresponding data for the group of reference countries. In addition, in the group of reference countries, there are fundamental differences in the structure of population spending on medicines by funding sources (state, private revenues, and health insurance funds).

Conclusions. Significant differences in macroeconomic indicators characterizing the state of healthcare financing in the reference countries and in Ukraine have been identified. This necessitates further research on the topic and a review of the group of reference countries used in the domestic pharmaceutical market to regulate the socio-economic accessibility of medicines for the population.

Keywords: accessibility of medicines, external reference pricing, regulation of drug prices, healthcare system, pharmaceutical provision of the population, pharmaceutical market.

References

- Gautier, L., David, P.-M. (2022). "Health for all" and the challenges for pharmaceutical policies: A critical interpretive synthesis over 40 years. *Social Sciences & Humanities Open*, 5 (1), 100255. <https://doi.org/10.1016/j.ssaho.2022.100255>
- Hill, S. R. (2015). Affordable innovation: future directions in pharmaceutical policy. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice*, 8 (S1). <https://doi.org/10.1186/2052-3211-8-s1-k1>
- Lilja, J., Salek, S., Alvarez, A., Hamilton, D. (2008). *Pharmaceutical Systems. Global Perspectives*. John Wiley & Sons Ltd., 359.
- Ocran Mattila, P., Ahmad, R., Hasan, S. S., Babar, Z.-U.-D. (2021). Availability, Affordability, Access, and Pricing of Anti-cancer Medicines in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review of Literature. *Frontiers in Public Health*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.628744>
- Fundyus, A., Sengar, M., Lombe, D., Hopman, W., Jalink, M., Gyawali, B. et al. (2021). Access to cancer medicines deemed essential by oncologists in 82 countries: an international, cross-sectional survey. *The Lancet Oncology*, 22 (10), 1367–1377. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00463-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00463-0)
- Patel, S. S., Erickson, T. B. (2022). The New Humanitarian Crisis in Ukraine: Coping With the Public Health Impact of Hybrid Warfare, Mass Migration, and Mental Health Trauma. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, 16 (6), 2231–2232. <https://doi.org/10.1017/dmp.2022.70>
- Habicht, J., Hellowell, M., Kutzin, J. (2024). Sustaining progress towards universal health coverage amidst a full-scale war: learning from Ukraine. *Health Policy and Planning*, 39 (7), 799–802. <https://doi.org/10.1093/heapol/czae041>
- Deiaki pytannia derzhavnoho rehuliuвання tsin na likarski zasoby (2025). Postanova KMU No. 439. 04.04.2025. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/439-2025-%D0%BF#Text> Last accessed: 09.11.2025
- Pro vnesennia zmin do poriadkiv, zatverdzhenykh postanovoiu Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 4 kvitnia 2025 roku No. 439 (2025). Postanova KMU No. 1013. 20.08.2025. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1013-2025-%D0%BF#Text> Last accessed: 09.11.2025
- Protocol Development for Systematic Reviews (2024). Veritas Health Innovation Ltd. Available at: https://www.covidence.org/wp-content/uploads/2024/10/A_practical_guide_Protocol_Development_for_Systematic_Reviews.pdf Last accessed: 08.11.2025
- Indicator. World Bank Group. Available at: <https://data.worldbank.org/indicator> Last accessed: 02.12.2025
- Samborskyi, O., Panfilova, H., Baihush, Y., Simonian, L., Bilyk, I., Martyniuk, T. et al. (2022). Comparative analysis of pharmaceutical supply systems of the population of European countries according to a complex of socio-economic indicators. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 5 (39), 16–28. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.265814>
- Kotvitska, A., Volkova, A., Korzh, I., Surikova, I. (2021). Comparative analysis of indicators that determine the effectiveness of the implementation of socio-economic determinants of health in Europe and Ukraine. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 3 (31), 34–41. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2021.235787>
- Health at a Glance 2025: OECD Indicators (2025). Paris: OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/8f9e3f98-en>
- Dixon-Woods, M. (2006). Critical interpretive synthesis: What it is and why it is needed *Chochrane colloquium abstracts journal*. Dublin. Available at: <https://ab>

stracts.cochrane.org/2006-dublin/critical-interpretive-synthesis-what-it-and-why-it-needed Last accessed: 22.11.2025

16. Pita Barros, P. (2010). Pharmaceutical policies in European countries. Advanced Health Economical Health Service Research. Pharmaceutical Markets and Insurance Worldwide. Emerald Group Publishing Limited, 3–27. [https://doi.org/10.1108/s0731-2199\(2010\)0000022004](https://doi.org/10.1108/s0731-2199(2010)0000022004)

17. Jacobzone, S. (2000). Pharmaceutical Policies in OECD Countries: Reconciling Social and Industrial Goals». OECD Labour Market and Social Policy Occasional Papers No. 40. Available at: <https://doi.org/10.1787/323807375536>

18. Infografichne doslidzhennia. Farmatsevychna haluz Ukrainy 2023 r. (2024). PROXIMA. Available at: <https://proximaresearch.com/ua/ua/novini/ua-pharma-industry-2023-by-proxima-research/> Last accessed: 15.11.2025

19. Malinowski, K. P., Kawalec, P., Trąbka, W., Sowada, C., Petrova, G., Manova, M. et al. (2020). Health technology assessment and reimbursement policy for oncology orphan drugs in Central and Eastern Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15 (1). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01556-9>

20. Serrano Valera, M., Martínez-Alcalá, I., Piuvezam, G., Mateo-Ramírez, F., Pimenta, I. D. S. F., Vela, N. (2024). Pharmaceutical products, drugs and personal care products in European waters: A protocol for systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 19 (8), e0308975. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0308975>

21. Kanavos, P., Fontrier, A. -M., Gill, J., Kyriopoulos, D. (2017). The Implementation of External Reference Pricing within and across Country Borders. 2017. London School of Economics. <https://doi.org/10.21953/lse.y1tbizsxl3n>

22. Kanavos, P. G., Tzouma, V., Fontrier, A.-M., Kamphuis, B., Parkin Colville, G., Saleh, S. (2018). Pharmaceutical pricing and reimbursement in the Middle East and North Africa region. The London school of economics and political science. Available at: <https://www.lse.ac.uk/business/consulting/assets/documents/the-implementation-of-external-ref->

[reference-pricing-within-and-across-country-borders.pdf](https://www.lse.ac.uk/business/consulting/assets/documents/the-implementation-of-external-reference-pricing-within-and-across-country-borders.pdf) Last accessed: 02.11.2025

23. Exploring the feasibility of sharing information on medicine prices across countries (2024). OECD Health Working Papers No. 171. <https://doi.org/10.1787/5e4a7a47-en>

24. Batt, S. (2016). Pharmaceutical Company Corruption and the Moral Crisis in Medicine. Hastings Center Report, 46 (4), 10–13. <https://doi.org/10.1002/hast.575>

25. Pezzola, A., Sweet, C. M. (2016). Global pharmaceutical regulation: the challenge of integration for developing states. *Globalization and Health*, 12 (1). <https://doi.org/10.1186/s12992-016-0208-2>

26. Lakdawalla, D. N. (2018). Economics of the Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Literature*, 56 (2), 397–449. <https://doi.org/10.1257/jel.20161327>

27. Lee, I.-H., Bloor, K., Hewitt, C., Maynard, A. (2014). International experience in controlling pharmaceutical expenditure: influencing patients and providers and regulating industry – a systematic review. *Journal of Health Services Research & Policy*, 20 (1), 52–59. <https://doi.org/10.1177/1355819614545675>

28. Post, H. C., Schutte, T., van Oijen, M. G. H., van Laarhoven, H. W. M., Hollak, C. E. M. (2023). Time to reimbursement of novel anticancer drugs in Europe: a case study of seven European countries. *ESMO Open*, 8 (2), 101208. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.101208>

29. Espin, J., Schlender, M., Godman, B., Anderson, P., Mestre-Ferrandiz, J., Borget, I. et al. (2018). Projecting Pharmaceutical Expenditure in EU5 to 2021: Adjusting for the Impact of Discounts and Rebates. *Applied Health Economics and Health Policy*, 16(6), 803–817. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0419-1>

30. Kucherenko, L. I., Nizhenkovska, I. V., Sholoi-ko, N. V., Hala, L. O., Datsiuk, N. O. (2023). External reference pricing for medicines in Ukraine: latest trends. *Current Issues in Pharmacy and Medicine: Science and Practice*, 16 (3), 272–276. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2023.3.287758>

АНОТАЦІЇ

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.340744

ЕКОЛОГІЧНА ОПТИМІЗАЦІЯ ШЛЯХІВ СИНТЕЗУ НОВОГО НЕКОВАЛЕНТНОГО ІНГІБІТОРУ ГОЛОВНОЇ ПРОТЕАЗИ SARS-COV-2 ЯК ПЕРСПЕКТИВНОГО АКТИВНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ІНГРЕДІЄНТА (с. 4–13)

Л. В. Євсєєва, А. О. Гелеверя, Н. В. Коваль, О. В. Кириченко, С. М. Коваленко, О. М. Калугін

На шляху молекули від лабораторного синтезу до промислового виробництва комплексні дослідження охоплюють не лише аспекти якості та біологічної активності. Критично важливою складовою розробки нового активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) є дослідження та оптимізація синтетичних маршрутів з урахуванням безпеки, екологічного впливу та інших параметрів, визначених нормативними вимогами.

У ході попередніх досліджень нами було синтезовано нову біологічно активну речовину, розроблену як нековалентний інгібітор головної протеази вірусу SARS-CoV-2. У цій роботі здійснено аналіз та кількісну оцінку екологічних характеристик синтетичних маршрутів, проведено оптимізацію методу синтезу для подальшого масштабування технології. Для виявлення ключових чинників, що впливають на екологічну складову та ефективність процесу, застосовано базові принципи «зеленої хімії».

Мета роботи – оцінка та оптимізація екологічних параметрів маршрутів синтезу нової біологічно активної молекули – 1-(2-оксо-2-((піридин-2-ілметил)(тієно[3,2-*b*]тіофен-2-ілметил)аміно)етил)-5-(4-(трифторметил)-феніл)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилічної кислоти (**НІТ**), яка продемонструвала потенціал як нековалентний інгібітор протеаз вірусу SARS-CoV-2 для лікування COVID-19. Оптимізація процесу спрямована на підвищення ефективності синтезу та покращення його екологічної складової з урахуванням перспективи масштабування виробництва.

Матеріали та методи. Під час дослідження застосовано розрахункові методи, статистичний та структурно-логічний метод, програмні інструменти EcoScale та DataWarrior.

Результати. У ході дослідження синтетичних шляхів розглянуті альтернативні розчинники, зменшено кількість стадій та покращено інтенсивність маси процесу.

Висновки. Комплексний підхід до оптимізації синтетичних шляхів дозволив покращити екологічні параметри схеми синтезу цільової молекули (**НІТ**), підвищити загальну ефективність процесу, розробити більш безпечні та ефективні процеси для масштабування та виробництва нової фармацевтичної субстанції.

Ключові слова: інгібітори протеаз вірусу SARS-CoV-2, оптимізація шляхів синтезу, фармацевтична субстанція, екологічні параметри

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.346823

ГІБРИДИ ТІЄНОПІРИМІДИНІВ З БІОГЕННИМИ РЕЧОВИНАМИ, ТАРГЕТОВАНІ НА АЦЕТИЛХОЛІНЕСТЕРАЗУ: ДИЗАЙН, СИНТЕЗ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНА ОЦІНКА СПОЛУК З АНТИАМНЕСТИЧНОЮ, АНКСІОЛІТИЧНОЮ ДІЄЮ ТА ВЛАСТИВОСТЯМИ МОДУЛЯЦІЇ БОЛЮ (с. 14–27)

Р. П. Сайфудінова, С. В. Власов, Г. І. Северіна, Г. Г. Яковенко, А. Р. Хайрулін, Д. М. Кирилов, Д. О. Гуторка, С. Ю. Штриголь, В. А. Георгіянц

Мета. Здійснити раціональне проектування, синтез та експериментальну оцінку нових гібридних тієно[2,3-*d*]піримідинових похідних із гліциновим лінкером як потенційних модуляторів амнезії, тривожності та болю для подальшої корекції нейродегенеративних процесів, поєднуючи *in silico* та *in vivo* дослідження.

Матеріали та методи. Використано методи органічного синтезу; структурну будову сполук підтверджено за допомогою спектроскопії ^1H та ^{13}C ЯМР, LC-MS та елементного аналізу. Молекулярний докінг виконували із застосуванням AutoDock Vina, AutoDockTools 1.5.6 та Discovery Studio Client. Фармакологічні дослідження здійснено в моделі скополамін-індукованої амнезії та включали такі поведінкові тести: тест пасивного уникнення, світло-темної камери, ротарод-тест та тест «Гаряча пластина».

Результати та обговорення. Було раціонально спроектовано, синтезовано та оцінено серію нових тієно[2,3-*d*]піримідинових гібридів із гліциновим лінкером як потенційних агентів, що модулюють нейродегенеративні процеси. Оптимізовано методики синтезу інтермедіатів і цільових гібридів 5-метилтієно[2,3-*d*]піримідин-4(3*H*)-ону шляхом амідного каплінгу. Молекулярний докінг до AChE (PDB ID: 7E3H) показав, що декілька похідних, зокрема **4d**, **4f** та **4g**, характеризуються сприятливими енергіями зв'язування (до $-12,5$ ккал/моль) і формують широкий спектр водневих, галогенних, π - π та гідрофобних взаємодій в активному сайті ацетилхолінестерази. *In vivo* дослідження на моделі скополамін-індукованої амнезії продемонстрували, що ці сполуки проявляють помірні антиамнестичні (прокогнітивні) властивості та не впливають на моторну координацію чи больову чутливість. Сполука **4g** показала антиамнестичну активність, співставну з такою донепезилу, а також виразну анксіолітичну активність. Визначено кореляцію між *in silico* та *in vivo* дослідженнями.

Висновки. Раціональне проєктування, синтез і структурна характеристика нових похідних, спрямованих на інгібування AChE, у поєднанні з *in silico* розрахунками та подальшою *in vivo* валідацією дали змогу ідентифікувати кілька тісно[2,3-*d*] піримідинових похідних із помірними антиамнестичними властивостями на моделі скополамін-індукованої амнезії, що підкреслює їхній потенціал як перспективних структур для подальшої оптимізації

Ключові слова: тіснопіримідин, нейродегенерація, ацетилхолінестераза, гліцин, амнезія

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.346952

ДОСЛІДЖЕННЯ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ В КОМЕРЦІЙНО ДОСТУПНИХ ЇСТІВНИХ ЯГОДАХ, ФРУКТАХ ТА ОВОЧАХ (с. 28–36)

Ain Raal, Andres Meos, Kreete-Lisett Rimmelgas, Anastasia Polubinskaja, Є. О. Кошова, У. Б. Сікорин, О. М. Кошовий

Вітамін С, або аскорбінова кислота, належить до найважливіших і найбільш відомих речовин, необхідних для здорового функціонування організму людини. Відповідно, вітамін С має надходити з харчових продуктів або у вигляді добавок. Багатими джерелами аскорбінової кислоти є різноманітні свіжі фрукти та овочі. Доцільно дослідити вміст аскорбінової кислоти у найбільш поширених комерційно доступних їстівних ягодах, фруктах та овочах за допомогою ВЕРХ-методу Європейської Фармакопеї.

Мета. Метою цього дослідження є проведення порівняльного аналізу вмісту аскорбінової кислоти у комерційно доступних ягодах, фруктах та овочах на ринку Естонії із застосуванням методики ВЕРХ Європейської фармакопеї, а також визначення продуктів, найбагатіших на цей вітамін. Такі результати розширюють знання як споживачів, так і дослідників щодо найбільш перспективних харчових джерел вітаміну С.

Матеріали та методи. Було досліджено 53 зразки ягід, фруктів та овочів, комерційно доступних на ринку Естонії. Кількісний аналіз аскорбінової кислоти проводився методом ВЕРХ.

Результати. У цьому дослідженні було оцінено вміст аскорбінової кислоти у комерційно доступних та вирощених у домашніх умовах ягодах, фруктах та овочах в Естонії. Найвищі рівні були виявлені у чорній смородині ($70,6 \pm 7$ мг/100 г у зразках з саду та $53,3 \pm 5$ мг/100 г у зразках з ринку) та плодах обліпихи (49 ± 6 мг/100 г у садових зразках та $43,8 \pm 2$ мг/100 г у ринкових). Загалом, ягоди та фрукти з саду були багатішими на аскорбінову кислоту. Продукція з супермаркетів зазвичай містила нижчі рівні, хоча мандарини (24 мг/100 г) та червоний перець (48 мг/100 г) були найбагатішими джерелами. Дослідження також показало, що додавання DTT робить аналітичні результати більш інформативними. Отримані експериментальні дані надають огляд та дозволяють здійснити ранжування комерційно доступних їстівних ягід, фруктів та овочів за вмістом аскорбінової кислоти.

Висновки. Проведено порівняльний аналіз вмісту аскорбінової кислоти у 53 зразках ягід, фруктів та овочів з ринку Естонії із застосуванням методики ВЕРХ. Визначено найбагатіші харчові джерела вітаміну С, що надає цінну інформацію як для споживачів, так і для дослідників та підтримує раціональні підходи до харчування і дієтології

Ключові слова: аскорбінова кислота, ягоди, фрукти, овочі, ВЕРХ

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.347089

ВИВЧЕННЯ ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНОГО ПРОФІЛЮ СУМІШІ ДИКЛОФЕНАКУ НАТРІЮ ТА ПАРА-АМІНОБЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ ЯК ОСНОВА ДЛЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ РОЗРОБКИ (с. 37–44)

Л. І. Кучеренко, Д. В. Окольнін, Б. С. Бурлака, С. О. Борсук, О. А. Бігдан, В. В. Парченко, Д. Ю. Скорина, І. В. Павлюк

У сучасних умовах, зокрема на тлі зростання частоти травматичних ушкоджень органів зору внаслідок бойових дій та впливу професійних чинників, особливої актуальності набуває розробка нових офтальмологічних лікарських форм. Комбіновані лікарські засоби, що містять кілька активних фармацевтичних інгредієнтів, зокрема диклофенак натрію і пара-амінобензойна кислота розглядаються як перспективні рішення для лікування інфекційно-запальних уражень очей. Водночас ефективність та безпечність таких комбінацій безпосередньо залежить від їхньої фізико-хімічної сумісності, що визначає стабільність готової лікарської форми.

Мета дослідження – дослідити термічну стабільність і можливі фізико-хімічні взаємодії між диклофенаком натрію та пара-амінобензойною кислотою шляхом дериватографічного аналізу індивідуальних субстанцій та їхньої суміші у співвідношенні 1:1.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження були фармацевтичні субстанції диклофенаку натрію, параамінобензойної кислоти та модельна суміш зазначених активних фармацевтичних інгредієнтів. Термогравіметричний аналіз проводився на приладі Shimadzu DTG-60 у режимах ТГА та ДТА у температурному діапазоні 17–250°C зі швидкістю нагрівання 10°C/хв у атмосфері повітря.

Результати. У процесі термогравіметричного дослідження було встановлено, що диклофенак натрію характеризується високою термостабільністю. Пара-амінобензойна кислота проявила три етапи термічної деструкції, але аналіз суміші у співвідношенні 1:1 не виявив появи нових термічних ефектів або зсувів у профілях деградації.

Висновки. Результати термогравіметричного аналізу свідчать про сумісність диклофенаку натрію та пара-амінобензойної кислоти за термічними характеристиками, що підтверджує перспективність їхнього одночасного використання

Ключові слова: дериватографія, термогравіметрія, стабільність, сумісність, термічний розклад, активні фармацевтичні інгредієнти, диклофенак натрію, пара-амінобензойна кислота, термоаналіз

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.336968

ВПЛИВ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ НОНІ (MORINDA CITRIFOLIA L.) НА ГІСТОПАТОЛОГІЧНИЙ ЗОВНІШНІЙ ВИГЛЯД АОРТИ МИШЕЙ (с. 45–51)

Ruqiah Ganda Putri Panjaitan, Andi Besse Tenriawaru, Nurul Hayati, Hurriah Dewi Sartika Panjaitan, Dona Fitriawan

Гіперхолестеринемія – це порушення обміну речовин, яке може призвести до утворення атеросклеротичних бляшок. Одним із методів лікування атеросклерозу є зниження рівня холестерину. Зниження рівня холестерину можна досягти за допомогою ліків або лікарських рослин. Однією з рослин, яку можна використовувати для зниження рівня, є листя ноні (*Morinda citrifolia* L.).

Мета. Метою цього дослідження є вивчення гістопатологічних змін в аорті мишей після лікування екстрактом листя ноні.

Матеріали та методи. Це дослідження було проведено з використанням 25 самців мишей віком 2–2,5 місяці з масою тіла 25–30 грамів, розділених на 5 груп лікування, кожна з яких складалася з 5 мишей. Першу групу залишили без лікування як нормальний контроль (KN). Другій групі вводили 0,5% СМС-На у дозі 0,28 мл/20 г маси тіла як негативний контроль (K(-)). Третя група отримувала симвастатин у дозі 0,026 мг/20 г маси тіла як позитивний контроль (K(+)). Четвертій (P1) та п'ятій (P2) групам вводили екстракт листя ноні у дозах 5,6 мг/20 г маси тіла та 11,2 мг/20 г маси тіла відповідно.

Результати. Результати дослідження показують, що гістопатологічні зміни аорти мишей у кожній групі лікування узгоджуються із середніми балами пошкодження, отриманими для кожної групи. Гістопатологічні зміни аорт в групах нормального контролю, негативного контролю, позитивного контролю, дози екстракту 1 та дози екстракту 2 показали середні бали пошкодження 0,00, 0,20, 1,40, 0,53 та 0,27 відповідно.

Висновки. Можна зробити висновок, що екстракт листя ноні у дозах 5,6 мг/20 г маси тіла та 11,2 мг/20 г маси тіла здатний покращувати, зменшувати та пом'якшувати гістопатологічні ушкодження аорти мишей, хоча не так ефективно, як симвастатин у дозі 0,026 мг/20 г маси тіла

Ключові слова: атеросклероз, гістопатологічні зміни аорти миши, гіперхолестеринемія та екстракт листя ноні

DOI: 10.15587/2706-5448.2025.347870

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ ВЕРХ-МЕТОДИКИ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В СКЛАДІ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ У ФОРМІ КРЕМУ (с. 52–58)

Н. Ю. Бевз, Я. І. Студеняк, О. І. Іванюк, О. А. Рубан

Розробка лікарських засобів потребує застосування селективних і відтворюваних аналітичних методик, що забезпечують достовірне визначення активних інгредієнтів. Аналіз лікарського засобу глюкозаміну гідрохлориду, як високополярної сполуки без хромофора, у формі крему має особливості, тому його визначення у складі лікарського засобу вимагає спеціально адаптованого підходу.

Мета. Розробити та валідувати методику рідинної хроматографії визначення глюкозаміну гідрохлориду в складі лікарського засобу у формі крему відповідно до вимог ICH Q2(R2), ДФУ та ЄФ.

Матеріали та методи. Об'єктом дослідження була дослідна серія крему, що містить глюкозаміну гідрохлориду (1%). Об'єктом дослідження була дослідна серія крему, що містить глюкозаміну гідрохлориду (1%). Аналіз проводили на хроматографі KNAUER-Smartline обладнаному УФ-детектором, колонкою Zorbax SB-C8, розміром (150 × 4,6 мм; 5 мкм). Для дериватизації застосовували фенілізотіоціанат, з утворенням УФ-активного похідного глюкозаміну. Валідацію проводили за параметрами специфічності, лінійності, правильності, прецизійності, придатності системи та робастності.

Результати. Підібрано оптимальні умови хроматографування (рухома фаза: ацетонітрил–вода, 40:60, підкислена фосфорною кислотою до рН 3,0; довжина хвилі детектування – 230 нм; швидкість інжекції – 1,0 мл/хв; температура термостата колонки – 25°C, що забезпечили повне розділення похідного глюкозаміну (час утримування 2,21 хв) від натрію бензоату (час утримування 3,55 хв) та інших допоміжних речовин в складі крему. Встановлено мінімально необхідну концентрацію реагенту для дериватизації (0,008–0,01 г/мл). Вивчені валідаційні характеристики підтвердили специфічність, лінійність методики у діапазоні 80–120% ($r = 0,9991$), прецизійність ($\Delta Z = 0,61\%$), правильність ($\delta = 0,31\%$), збіжність ($\leq 2\%$), робастність (аналітичні розчини стабільні протягом 1 години). Метрологічна оцінка ($n = 6$) показала, що систематична похибка є статистично незначущою, а відносна невизначеність окремого визначення становить 7,88% ($P = 0,95$). Межа виявлення глюкозаміну гідрохлориду становить 0,23 мкг/мл.

Висновки. Запропоновано та експериментально обґрунтовано ВЕРХ-методику визначення глюкозаміну гідрохлориду після дериватизації фенілізотіоціанатом у складі крему, яка відповідає вимогам міжнародних настанов та може бути застосована під час проведення контролю якості для ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнту досліджуваного лікарського засобу

Ключові слова: глюкозаміну гідрохлорид, крем, дериватизація, ВЕРХ, валідація, контроль якості

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.347945

ДОСЛІДЖЕННЯ З ОПТИМІЗАЦІЇ СКЛАДУ ТА ТЕХНОЛОГІЇ КОМБІНОВАНИХ ТАБЛЕТОК БІСОПРОЛОЛУ ФУМАРАТУ З ІНДАПАМІДОМ (с. 59–70)

Н. В. Маланчук, М. Б. Демчук

Мета. Розробка та оптимізація складу таблеток, що містять бісопрололу фумарат з індапамідом, з використанням методології поверхні відгуку (в програмному забезпеченні Design-Expert) для отримання кінцевої лікарської форми з необхідними фармако-технологічними і біофармацевтичними характеристиками.

Матеріали та методи. Використано центральний композиційний план для встановлення залежності між незалежними змінними, такими як кількість ПЕГ 6000, Prosolv EASYtab SP, Sachelac 80, та залежними змінними, такими як текучість, насипна густина, густина після усадки, кут природного укосу, індекс Карра, однорідність маси, стираність, стійкість таблеток до роздавлювання і час розпадання – з метою отримання оптимального складу за допомогою методології поверхні відгуку. Таблетки отримували методом прямого пресування. Кількісне визначення АФІ у таблетках проводили методом ВЕРХ з УФ-детектуванням при 220 нм.

Результати. Після отримання рівнянь регресії, що пов'язують залежні та незалежні змінні, процес було оптимізовано для п'яти показників. Встановлено, що таблетки, які містили у своєму складі 1% ПЕГ 6000, 37% Prosolv EASYtab SP та 37% Sachelac 80, є кращими за показниками стійкості до роздавлювання (89 Н), однорідності маси (1,1%), стираності (0,20%) та часу розпадання (2,3 хв). Експериментальні показники розчинення таблеток оптимального складу засвідчують, що вивільнення бісопрололу фумарату та індапаміду з таблеток становить 95,6% та 99,7% відповідно. Кількісний вміст активних фармацевтичних інгредієнтів (бісопрололу фумарату та індапаміду) у розроблених таблетках відповідає вимогам Державної Фармакопеї України.

Висновки. Проведене дослідження забезпечило розробку оптимального складу та технології комбінованих таблеток бісопрололу фумарату з індапамідом, що відповідають фармако-технологічним вимогам і демонструє придатність застосування методології поверхні відгуку для оптимізації складу лікарських форм

Ключові слова: таблетки, оптимізація, технологія, допоміжні речовини, пряме пресування, фармако-технологічні показники, регресійна модель, якість через дизайн, методологія поверхні відгуку

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348372

СУЧАСНИЙ СТАН НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З ФАРМАКОКОРЕКЦІЇ ПАТОЛОГІЇ МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗ (A SCOPING REVIEW) (с. 71–82)

П. В. Паливода, С. С. Зуйкіна, В. К. Яковенко, Л. А. Боднар, О. О. Шмалько

Мета дослідження – проведення бібліосемантичного аналізу наукової літератури, що стосується фармакологічної корекції патології молочної залози, та визначення частки досліджень, присвячених фармакологічній корекції мастопатії.

Матеріали і методи. В рамках нашого дослідження аналіз даних щодо сучасного стану наукових досліджень з фармакокорекції патології молочних залоз та встановлення частки досліджень з фармакокорекції мастопатії здійснювали за допомогою покращеної методики Arskey & O'Malley, запропонованої групою дослідників на чолі з Н.М. Daudt. Загальна кількість опрацьованих публікацій – 540 (за останні 5 років).

Результати. За результатами проведеного дослідження встановлено, що переважна більшість публікацій містить інформацію щодо фармакокорекції раку молочних залоз (78%). Дослідження з фармакокорекції мастопатії складають значно меншу частку (22%), що підтверджує їх актуальність, зокрема досліджень з розроблення оригінальних препаратів. З них найчастіше використовуються препарати на основі лікарської рослинної сировини у складі комплексної терапії (59%).

Висновки. Вивчення сучасного стану наукових досліджень за заданою тематикою є невід'ємною складовою планування та побудови стратегії власних досліджень. Детальний аналіз даних літературних джерел дозволяє виявити проблемні питання, не вирішені вченими різних країн, окреслити актуальні ніші для проведення наукових досліджень.

Проведено бібліосемантичний аналіз наукової літератури, що стосується фармакологічної корекції патології молочної залози, та встановлено актуальність проведення досліджень з розроблення фітопрепаратів для фармакокорекції мастопатії

Ключові слова: патології молочної залози, фармакологічна корекція, аналіз методів, огляд літератури

DOI: 10.15587/2519-4852.2025.348668

ВПЛИВ ТАБЛЕТОК З ПІВОНІЙ КОРЕНІВ ЕКСТРАКТОМ СУХИМ, L-ТРИПТОФАНОМ І ГЛІЦИНОМ НА СТАН ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЇ ТРАВМИ (с. 83–97)**Н. М. Кононенко, Р. Т. Мірзалієв**

Мета. Метою дослідження було експериментальне обґрунтування нейропротекторного потенціалу нових комбінованих таблеток, до складу яких входять сухий екстракт коренів півонії, L-триптофан та гліцин, з метою усунення існуючої прогалини у фармакотерапії ЧМТ, пов'язаної з недостатньою ефективністю сучасних монотерапевтичних підходів.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на 40 білих щурах-самцях масою 200–250 г. Модель ЧМТ реалізована методом вільного падіння металевого вантажу на зафіксовану голову тварини. Досліджуваний препарат вводили перорально протягом 7 діб. Для оцінки ефективності застосовували морфологічні, морфометричні та біохімічні методи: визначення вмісту нейронспецифічної енолази (NSE) та білка S100 у сироватці крові, аналіз стану нейронів сенсомоторної кори та гіпокампу.

Результати. У щурів із ЧМТ спостерігалось достовірне підвищення рівнів NSE і S100, зменшення кількості нормохромних нейронів, активація гліальних клітин та набряк мозкової тканини. Уведення комбінованого препарату сприяло зниженню вмісту нейрональних маркерів ушкодження, зменшенню гліо-нейронального індексу, нормалізації мікроструктур мозку. Морфологічно зафіксовано збереження нейронального шару та зменшення деструктивних змін, що свідчить про виражену нейропротекторну дію засобу.

Висновки. Розроблений комбінований препарат продемонстрував ефективний захисний вплив на мозкову тканину в умовах експериментальної ЧМТ. Отримані результати обґрунтовують доцільність подальших доклінічних досліджень для вивчення його механізмів дії та можливостей клінічного застосування

Ключові слова: черепно-мозкова травма, нейропротектор, гліцин, триптофан, півонія, нейрони, енолаза, білок S100, щури, гістологія

DOI: 10.15587/1729-4061.2025.349045

АНАЛІЗ МАКРОЕКОНОМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СТАНУ РОЗВИТКУ СИСТЕМ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я У РЕФЕРЕНТНИХ ДЛЯ ВІТЧИЗНЯНОГО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ КРАЇНАХ (с. 98–108)**Г. Л. Панфілова, М. Р. Матущак, О. С. Самборський, А. В. Волкова, Л. В. Терещенко, Ю. В. Байгуш, Л. С. Сімонян, Т. В. Мартинюк, Г. М. Ціхонь**

Регулювання доступності ліків є одним із найважливіших напрямків державної політики на фармацевтичному ринку. Використання різних методів регулювання цін дозволяє досягти бажаних соціально-економічних результатів, але складність процесів які відбуваються на фармацевтичному ринку та у державі, обумовлюють необхідність постійного перегляду існуючих підходів та заходів.

Мета: провести аналіз макроекономічних показників, що характеризують стан розвитку систем охорони здоров'я в країнах, які є референтними для вітчизняного фармацевтичного ринку

Матеріали і методи. Використовувалися загальнотеоретичні (історичний, формальний, графічний, гіпотетико-дедуктивний і таке ін.) та прикладні (організаційно-економічні, математико-статистичні тощо) методи досліджень. Предметом досліджень були індикатори з охорони здоров'я Світового банку, яка інтегрована з даними ВООЗ, данні Організації економічного розвитку та співробітництва за референтними країнами (Польща, Словачія, Чехія, Латвія, Угорщина, Румунія, Молдова, Болгарія) та в Україні.

Результати дослідження. Встановлено, що за переважною більшістю показників, які характеризують стан фінансування охорони здоров'я вітчизняні показники істотно відрізнялись від середніх значень по групі референтних країн. За показниками внутрішніх витрат на охорону здоров'я (чотири показника) вітчизняні дані мали критично низькі значення (52,12% – % у поточних витратах на охорону здоров'я, витрати на душу населення, у т. ч. за парітетом купівельної спроможності населення – 192,81 дол. та 570,60 дол. відповідно). Лише за показником внутрішніх державних витрат на охорону здоров'я у% від загальнодержавних витрат українські показники (10,56%) знаходились у інтервалі коливань відповідних даних за групою референтних країн. Порівняльний аналіз поточних витрат на охорону здоров'я (3 показника) довів, що з трьох показників значення двох в Україні наближались до мінімальних значень в групі референтних країн. Це поточні витрати на охорону здоров'я на душу населення, в т. ч. за парітетом купівельної спроможності населення. В Україні значення цих показників дорівнювали 369,90 дол. та 1095,06 дол., що було у 3,72 та 2,49 рази менше, ніж середні значення по групі референтних країн. За показниками, які характеризують участь приватного капіталу та громадян у витратах на охорону здоров'я (5 показників) встановлено, що у розрахунку на душу населення приватні витрати в Україні дорівнювали 177,10 дол., що було у 1,88 рази нижче, ніж в середньому по групі референтних країн (332,58 дол.). За приватними витратами, а також з власної кишені громадян у% від поточних витрат на охорону здоров'я вітчизняні дані мали найвищі значення у порівнянні з референтними країнами. Так, приватні та витрати з власної кишені громадян в Україні були у 1,76 та 1,88 рази більшими, ніж середні значення по референтним країнам (27,07% та 24,04%

відповідно). Вітчизняні дані витрат із власної кишені, що розраховані на душу населення (167,54 дол) та за парітетом купівельної спроможності (495,88 дол.) були на 44,49% та 17,51% меншими, ніж відповідні середні значення по групі референтних країн (301,82 дол. та 601,10 дол. відповідно). Встановлено, що в середині групи референтні країни відрізнялися за показником споживання ліків. Цей показник коливався від 523,0 дол. (Польща) до 883,0 дол. (Болгарія). Середнє значення споживання в Україні за 2021–2023 р. дорівнювало (112,33 дол.), що було у 5,79 рази менше, ніж відповідні дані по групі референтних країн. Крім цього, в групі референтних країн існують принципові відмінності у структурі витрат населення на ліки за джерелами фінансування (держава, приватні надходження та фонди медичного страхування).

Висновки. Встановлені значні розбіжності в макроекономічних показниках, які характеризують стан фінансування охорони здоров'я в референтних країнах та в Україні. Це обумовлює необхідність проведення подальших досліджень за означеною тематикою та перегляду складу групи референтних країн, які використовуються на вітчизняному фармацевтичному ринку з метою регулювання соціально-економічної доступності ліків для населення

Ключові слова: доступність ліків, зовнішнє референтне ціноутворення, регулювання цін на ліки, система охорони здоров'я, фармацевтичне забезпечення населення, фармацевтичний ринок