Integrated in silico profiling of N-methyl 1,2,4-triazole derivatives against wound-healing-related molecular targets

Yu. V. Karpenko[1,A–F], O. S. Glukh[2,B,C]

[1]Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; [2]Uzhhorod National University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Wound healing is a complex biological process involving coordinated hemostatic, inflammatory, proliferative, and remodeling responses. The simultaneous involvement of multiple molecular pathways provides a rationale for multi-target computational screening as an approach to identify compounds with complementary molecular recognition profiles.

The aim of the work was to evaluate the multi-target potential of a series of *N*-methyl derivatives toward molecular targets associated with different stages of wound healing and to identify promising compounds by integrating molecular docking, protein-ligand interaction analysis, and predicted physicochemical and ADMET properties.

Materials and methods. Nineteen *N*-methyl derivatives were evaluated using SwissADME and ADMETlab 3.0. Molecular docking was performed with smina 2020.12.10 against human thrombin (PDB ID: 1DWC), 5-lipoxygenase (5-LOX; 6N2W), VEGFR-2 (3VHE), and MMP-2 (8H78), representing hemostasis, inflammation, proliferation / angiogenesis, and extracellular-matrix remodeling, respectively. Ligands were prepared using Open Babel 3.1.1. Protein-ligand interactions were characterized using PLIP.

Results. The investigated derivatives demonstrated distinct target-dependent docking and physicochemical profiles. Compound 12 showed the most favorable thrombin docking score (-7.78 kcal/mol), whereas 16 exhibited the strongest predicted interaction with 5-LOX (-8.61 kcal/mol). Compound 18 was the highest-ranking compound against MMP-2 (-8.25 kcal/mol), while 19 showed the most favorable VEGFR-2 score (-8.48 kcal/mol) and the strongest overall four-target docking profile (mean -8.12 kcal/mol). Interaction analysis revealed different combinations of hydrogen-bonding and hydrophobic contacts without direct ligand-metal coordination in the prioritized 5-LOX and MMP-2 complexes. Integration with physicochemical and ADMET predictions identified distinct advantages and limitations among the leading compounds.

Conclusions. Compounds 16, 18, and 19 demonstrated complementary multi-target profiles across wound-healing-related molecular targets. Compound 16 showed a comparatively balanced computational profile, 18 combined favorable 5-LOX/MMP-2 recognition with predicted solubility, and 19 exhibited the strongest overall docking profile but additional predicted permeability and safety liabilities. These compounds represent rational candidates for subsequent experimental validation.

Keywords: wound healing, N-methyl derivatives, molecular docking, multi-target screening, thrombin, 5-lipoxygenase, VEGFR-2, MMP-2, ADMET.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):231-238

Інтегроване in silico профілювання N-метилпохідних 1,2,4-тріазолу щодо молекулярних мішеней, пов'язаних із загоєнням ран

Ю. В. Карпенко, О. С. Глух

Загоєння ран є складним біологічним процесом, що включає взаємопов'язані гемостатичні, запальні, проліферативні та ремоделювальні реакції. Одночасна участь численних молекулярних шляхів обґрунтовує застосування мультитаргетного комп'ютерного скринінгу для пошуку сполук із комплементарними профілями молекулярного розпізнавання.

Мета роботи – оцінити мультитаргетний потенціал серії *N*-метильних похідних щодо молекулярних мішеней, пов'язаних із різними стадіями загоєння ран, та визначити перспективні сполуки шляхом інтеграції молекулярного докінгу, аналізу білок-лігандних взаємодій і прогнозованих фізико-хімічних та ADMET-характеристик.

Матеріали і методи. Досліджено 19 *N*-метильних похідних із використанням SwissADME та ADMETlab 3.0. Молекулярний докінг виконували за допомогою smina 2020.12.10 щодо тромбіну людини (PDB ID: 1DWC), 5-ліпоксигенази (5-LOX; 6N2W), VEGFR-2

ARTICLE INFO

UDC 615.31:547.792:004.94
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.372427

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):231-238

Keywords: wound healing, N-methyl derivatives, molecular docking, multi-target screening, thrombin, 5-lipoxygenase, VEGFR-2, MMP-2, ADMET.

Received: 31.07.2026 // Revised: 29.09.2026 // Accepted: 05.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

(3VHE) та MMP-2 (8H78), які представляють гемостаз, запалення, проліферацію / ангіогенез і ремоделювання позаклітинного матриксу відповідно. Ліганди готували за допомогою Open Babel 3.1.1, а білок-лігандні взаємодії аналізували з використанням PLIP.

Результати. Досліджені похідні характеризувалися вираженими таргет-залежними відмінностями. Сполука 12 мала найсприятливіший результат докінгу щодо тромбіну (-7,78 ккал/моль), 16 – щодо 5-LOX (-8,61 ккал/моль), 18 – щодо MMP-2 (-8,25 ккал/моль), а 19 – щодо VEGFR-2 (-8,48 ккал/моль). Сполука 19 також характеризувалася найсприятливішим середнім результатом для чотирьох мішеней (-8,12 ккал/моль). Аналіз взаємодій дав змогу встановити різні комбінації водневих і гідрофобних контактів без прямої координації лігандів із металами у пріоритетних комплексах 5-LOX та MMP-2. Інтеграція результатів із прогнозами фізико-хімічних та ADMET-властивостей виявила специфічні переваги й обмеження провідних сполук.

Висновки. Сполуки 16, 18 і 19 мали комплементарні мультитаргетні профілі. Сполука 16 характеризувалась порівняно збалансованим обчислювальним профілем, 18 поєднувала сприятливе розпізнавання 5LOX/MMP-2 із прогнозованою розчинністю, а 19 мала найсильніший загальний докінговий профіль, але додаткові прогнозовані обмеження проникності та безпеки. Визначені сполуки є обґрунтованими кандидатами для подальшої експериментальної валідації.

Ключові слова: загоєння ран, N-метильні похідні, молекулярний докінг, мультитаргетний скринінг, тромбін, 5-ліпоксигеназа, VEGFR-2, MMP-2, ADMET.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 231-238

Wound healing is a coordinated biological process involving overlapping phases of hemostasis, inflammation, proliferation, and remodeling and complex interactions among immune and resident cells, extracellular-matrix components, proteolytic enzymes, and signaling mediators [1,2]. Disruption of their spatial and temporal regulation may lead to persistent inflammation, impaired angiogenesis, excessive matrix degradation, and delayed re-epithelialization [1]. The multifactorial nature of wound repair therefore provides a rationale for multi-target drug discovery, in which structurally related compounds are evaluated against several biologically relevant proteins rather than within a strictly single-target framework [3,4,5]. Importantly, multi-target recognition should not be interpreted as indiscriminate inhibition, because the functional consequences of ligand binding depend on the biological role of each target and the stage of tissue repair [3,4].

Four proteins representing complementary wound-healing-related processes were selected for the present study. Thrombin, a central serine protease of coagulation, contributes to fibrin formation and platelet activation during hemostasis and can additionally influence cellular responses through protease-activated receptors [1,6,7,8]. During inflammation, 5-lipoxygenase (5-LOX) generates leukotriene mediators, and experimental modulation of this pathway has been associated with reduced inflammation and improved cutaneous wound closure [9]. VEGF/VEGFR-2 signaling is a major regulator of endothelial-cell proliferation, migration, and angiogenesis during the proliferative phase, supporting restoration of the wound microvasculature [1,10,11]. During remodeling, matrix metalloproteinases regulate extracellular-matrix turnover, while excessive proteolytic activity is associated with chronic non-healing wounds [12,13]. MMP-2 was therefore included as a representative zinc-dependent enzyme involved in matrix remodeling. Accordingly, thrombin, 5-LOX, VEGFR-2, and MMP-2 constitute a complementary molecular panel representing hemostatic, inflammatory, angiogenic, and remodeling-associated processes, respectively, without implying that inhibition of all four targets would necessarily promote wound healing.

Accordingly, the four selected molecular targets provide a complementary computational panel representing key functional processes across the major stages of wound healing *(Fig. 1)*.

The identification of compounds capable of recognizing such structurally and functionally diverse proteins can be facilitated by computational approaches. Molecular docking is an established structure-based method for predicting plausible ligand orientations within protein binding regions and comparing molecular recognition among structurally related compounds [14]. It has also become increasingly useful for target profiling, polypharmacology, structure–activity relationship analysis, and early-stage compound prioritization [14]. However, docking scores alone cannot adequately characterize drug-development potential because favorable protein recognition may coexist with limited solubility or permeability, extensive protein binding, metabolic liabilities, or toxicity alerts. Integration of docking with physicochemical, drug-likeness, pharmacokinetic, and toxicity predictions therefore provides a more informative framework for prioritizing compounds before experimental investigation [15,16].

Systematic analysis of structurally related chemical series is particularly valuable in this context because relatively small molecular modifications can alter lipophilicity, polarity, hydrogen-bonding capacity, solubility, and complementarity with individual protein environments. Comparison within a common scaffold can therefore reveal both target-specific structure-activity relationships and compounds with more broadly distributed molecular recognition profiles. The *N*-methyl derivatives investigated in the present study constitute such a structurally related series and provide an opportunity to evaluate how molecular variation affects predicted interactions with proteins representing different functional components of wound repair.

Aim

The aim of this work was to evaluate the multi-target potential of a series of *N*-methyl derivatives toward molecular targets associated with different stages of wound healing by integrating molecular docking and protein-ligand interaction analysis with predicted physicochemical, drug-likeness, pharmacokinetic, and toxicity profiles, and to identify the most promising compounds for subsequent experimental validation.

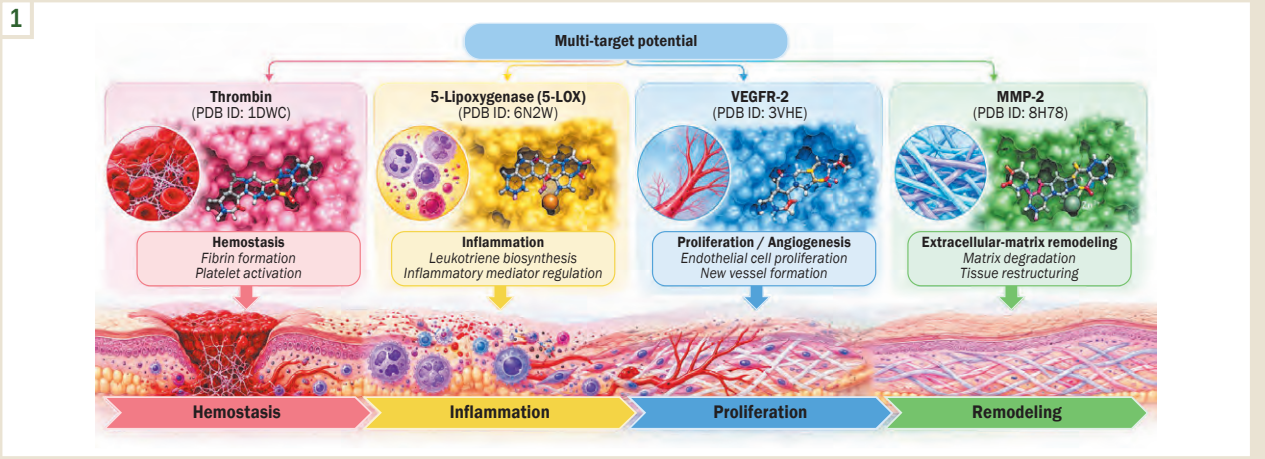


Fig. 1. Multi-target concept of the investigated molecular hybrids across the major stages of wound healing.

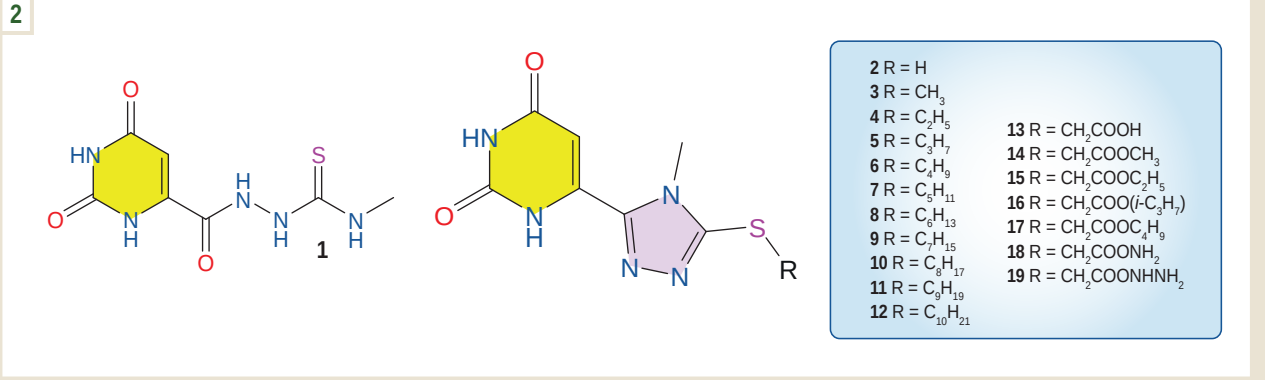


Fig. 2. Molecular hybrids as potential multifunctional wound healing agents.

Materials and methods

The computational study included 19 structurally related *N*-methyl derivatives *(Fig. 2)* and comprised physicochemical and drug-likeness assessment, ADMET prediction, multi-target molecular docking, and protein-ligand interaction analysis.

Physicochemical properties and drug-likeness were evaluated using SwissADME (Swiss Institute of Bioinformatics, Lausanne, Switzerland; accessed September 2026). Additional absorption, distribution, metabolism, excretion, and toxicity parameters were predicted using ADMETlab 3.0 (accessed September 2026).

Molecular docking was performed against four proteins representing molecular processes associated with different stages of wound repair: human thrombin (PDB ID: 1DWC; hemostasis), 5-lipoxygenase (5-LOX; PDB ID: 6N2W; inflammation), vascular endothelial growth factor receptor 2 kinase domain (VEGFR-2; PDB ID: 3VHE; proliferation / angiogenesis), and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2; PDB ID: 8H78; extracellular-matrix remodeling). Experimentally determined protein structures were obtained from the RCSB Protein Data Bank.

Receptors were inspected before docking, non-essential solvent and heteroatomic components were removed, and catalytically relevant metal ions were retained, including the Fe-containing environment of 5-LOX and the Zn^{2+} ions of MMP-2. Ligands were prepared using Open Babel 3.1.1, with protonation states generated at pH 7.4, hydrogen atoms added, and the resulting structures converted to PDBQT format. An identical preparation procedure was applied to all compounds. Molecular docking calculations were performed using smina 2020.12.10 (based on AutoDock Vina 1.1.2) with a Vina-compatible scoring function [17]. Receptors were treated as rigid, whereas ligand torsional flexibility was retained.

The search region for each target was defined from the experimentally characterized binding region using the corresponding co-crystallized native ligand as the AutoBox reference, with an AutoBox extension of 16 Å. To characterize the overall multi-target profile, the arithmetic mean of the four target-specific docking scores was calculated for each compound and used solely as a descriptive comparative parameter rather than as a thermodynamic or pharmacological index.

Protein-ligand interactions in representative high-ranking complexes were subsequently characterized using the Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) [18], with particular attention to hydrogen bonds, hydrophobic contacts, interacting amino-acid residues, and interaction geometry. Physicochemical, ADMET, docking, and interaction data were integrated for comparative compound prioritization.

Table 1. Predicted physicochemical properties of the *N*-methyl derivatives

Compound	MW, g/mol	TPSA, Å²	Consensus logP	ESOL logS	GI absorption	Bioavailability score
1	243.24	150.97	-0.92	-2.03	Low	0.55
2	225.23	135.23	-0.41	-2.54	Low	0.55
3	239.25	121.73	-0.06	-2.75	High	0.55
4	253.28	121.73	0.21	-2.97	High	0.55
5	267.31	121.73	0.62	-3.30	High	0.55
6	281.33	121.73	0.93	-3.52	High	0.55
7	295.36	121.73	1.16	-3.86	High	0.55
8	309.39	121.73	1.65	-4.20	High	0.55
9	323.41	121.73	2.00	-4.55	High	0.55
10	337.44	121.73	2.37	-4.89	High	0.55
11	351.47	121.73	2.68	-5.24	High	0.55
12	365.49	121.73	3.08	-5.59	High	0.55
13	283.26	159.03	-0.74	-2.55	Low	0.11*
14	297.29	148.03	-0.35	-2.76	Low	0.55
15	311.32	148.03	0.07	-2.99	Low	0.55
16*	325.34*	148.03*	0.33*	-3.34*	Low*	0.55*
17	339.37	148.03	0.70	-3.56	Low	0.55
18*	282.28*	164.82*	-0.99*	-2.14*	Low*	0.55*
19*	297.29*	176.85*	-1.49*	-1.93*	Low*	0.55*

MW: molecular weight; **TPSA:** topological polar surface area; **logP:** logarithm of the octanol/water partition coefficient; **ESOL logS:** predicted aqueous solubility expressed as log(mol/L); **GI:** gastrointestinal; **PAINS:** pan-assay interference compounds. Predictions were obtained using SwissADME. Asterisk (*) indicates compounds subsequently prioritized in the integrated multi-target analysis.

Results

Physicochemical and ADMET profiles. The physicochemical and drug-likeness characteristics of the 19 *N*-methyl derivatives predicted using SwissADME are summarized in *Table 1*. Molecular weights ranged from 225.23 Da to 365.49 Da, consensus logP values from -1.49 to 3.08, and TPSA values from 121.73 Å² to 176.85 Å². All compounds complied with Lipinski's rule of five and showed no PAINS alerts.

Multi-target molecular docking. Docking scores for the 19 *N*-methyl derivatives against thrombin, 5-LOX, VEGFR-2, and MMP-2 are summarized in *Table 2*. Binding was strongly target- and structure-dependent, and **16**, **18**, and **19** emerged as the principal multi-target candidates.

For thrombin, docking scores ranged from -6.60 to -7.78 kcal/mol, with **12** showing the most favorable value (-7.78 kcal/mol), followed by **19** (-7.65 kcal/mol) and **16** (-7.64 kcal/mol). The favorable thrombin score of **12** paralleled its increased lipophilicity and reduced predicted aqueous solubility.

The strongest docking scores were generally observed for 5-LOX. Compound **16** ranked first (-8.61 kcal/mol), followed by **18** (-8.42 kcal/mol), **19** (-8.28 kcal/mol), and **15** (-8.26 kcal/mol). For VEGFR-2, **19** showed the most favorable score (-8.48 kcal/mol), followed by **16** (-8.04 kcal/mol). MMP-2 produced a different ranking, with **18** (-8.25 kcal/mol) and **19** (-8.08 kcal/mol) as the leading compounds.

The arithmetic mean of the four target-specific scores was used solely as a descriptive indicator of multi-target recognition. Compound **19** showed the most favorable mean score (-8.12 kcal/mol), followed by **18** (-7.93 kcal/mol) and **16** (-7.88 kcal/mol). Thus, **16** was distinguished primarily by its strong 5-LOX recognition, **18** by the combined 5-LOX/MMP-2 profile, and **19** by consistently favorable docking across all four targets.

PLIP analysis was performed for representative high-ranking complexes to characterize the molecular interactions underlying the docking results *(Fig. 3)*.

The thrombin complex of **12** was stabilized predominantly by hydrophobic contacts with Leu99, Ile174, and Trp215, consistent with its comparatively high lipophilicity. In contrast, **19** formed hydrogen-bonding interactions involving His57 and Ser195 within the thrombin catalytic region, demonstrating that comparable docking scores can arise from different molecular recognition patterns.

For 5-LOX, **16** showed a hydrophobic contact with Arg520, whereas **18** formed a hydrogen bond involving Arg518. No direct ligand coordination with the catalytic Fe ion was detected for the prioritized compounds. In VEGFR-2, **19** formed a hydrogen bond with Lys920, while **16** was stabi-

Table 2. Molecular docking scores of the *N*-methyl derivatives against wound-healing-related molecular targets

Compound	Thrombin (1DWC)	5-LOX (6N2W)	VEGFR-2 (3VHE)	MMP-2 (8H78)	Mean
1	-6.65	-7.40	-6.72	-7.42	-7.05
2	-6.62	-7.07	-7.24	-5.51	-6.61
3	-6.64	-6.95	-7.26	-5.99	-6.71
4	-6.60	-7.55	-7.52	-5.68	-6.84
5	-6.85	-7.50	-7.62	-5.50	-6.87
6	-7.16	-7.58	-7.63	-7.55	-7.48
7	-7.48	-8.20	-7.81	-6.29	-7.44
8	-7.53	-7.75	-7.63	-6.60	-7.38
9	-7.29	-7.70	-7.70	-6.71	-7.35
10	-7.34	-7.82	-7.71	-7.03	-7.48
11	-7.37	-7.99	-7.78	-7.04	-7.55
12	-7.78*	-7.19	-7.82	-6.72	-7.38
13	-7.12	-7.86	-7.64	-7.04	-7.42
14	-7.13	-7.61	-7.83*	-7.84*	-7.60
15	-7.26	-8.26	-7.60	-7.02	-7.53
16*	-7.64*	-8.61*	-8.04*	-7.23*	-7.88*
17	-7.39	-7.69	-7.64	-6.91	-7.41
18*	-7.25*	-8.42*	-7.81*	-8.25*	-7.93*
19*	-7.65*	-8.28*	-8.48*	-8.08*	-8.12*

Scores are in kcal/mol; more negative values indicate more favorable predicted binding. Mean = arithmetic mean of the four docking scores and is used only as a descriptive multi-target parameter. Heatmap: blue = weaker, orange-red = stronger predicted docking. Asterisk (*) indicates top-ranked interactions and prioritized multi-target compounds 16, 18, and 19.

lized predominantly through hydrophobic contacts involving Leu840 and Phe918.

Compounds **18** and **19** showed the most favorable MMP-2 docking scores. Compound **19** formed a hydrogen bond with Leu138, whereas no direct ligand–Zn^{2+} coordination was identified for either compound. Thus, the favorable MMP-2 scores were associated with noncovalent recognition within the binding region rather than direct metal chelation.

Overall, the interaction analysis confirmed distinct target-dependent recognition patterns. Compound **16** combined favorable hydrophobic recognition in several targets with the strongest 5-LOX docking; **18** showed a profile weighted toward 5-LOX and MMP-2; and **19** formed hydrogen-bonding interactions in several protein environments and displayed the broadest overall docking profile. These differences support their prioritization as complementary rather than interchangeable multi-target candidates.

Discussion

The present study demonstrated that structural variation within the investigated *N*-methyl series generated distinct target-dependent molecular recognition and physicochemical profiles. A clear structure-property relationship was observed among compounds **3**–**12**, where increasing lipophilicity was accompanied by reduced predicted aqueous solubility and, for several higher homologues, improved thrombin recognition. Compound **12**, which showed the most favorable thrombin docking score, exemplified this trade-off: enhanced target-specific recognition was accompanied by less favorable solubility-related properties and did not translate into a balanced multi-target profile. Thus, optimization within this series cannot be based on docking affinity alone.

The integrated analysis highlighted compounds **16** and **19** as the most informative multi-target candidates. Compound **16** showed the strongest predicted recognition of 5-LOX (-8.61 kcal/mol) while maintaining favorable interactions with thrombin and VEGFR-2. Importantly, these docking characteristics were accompanied by a comparatively balanced physicochemical and predicted ADMET profile, although P-glycoprotein inhibition and DILI alerts require experimental clarification. Compound **19** displayed the strongest overall multi-target recognition, including the most favorable VEGFR-2 score (-8.48 kcal/mol) and the best mean score across the four targets (-8.12 kcal/mol). However, its

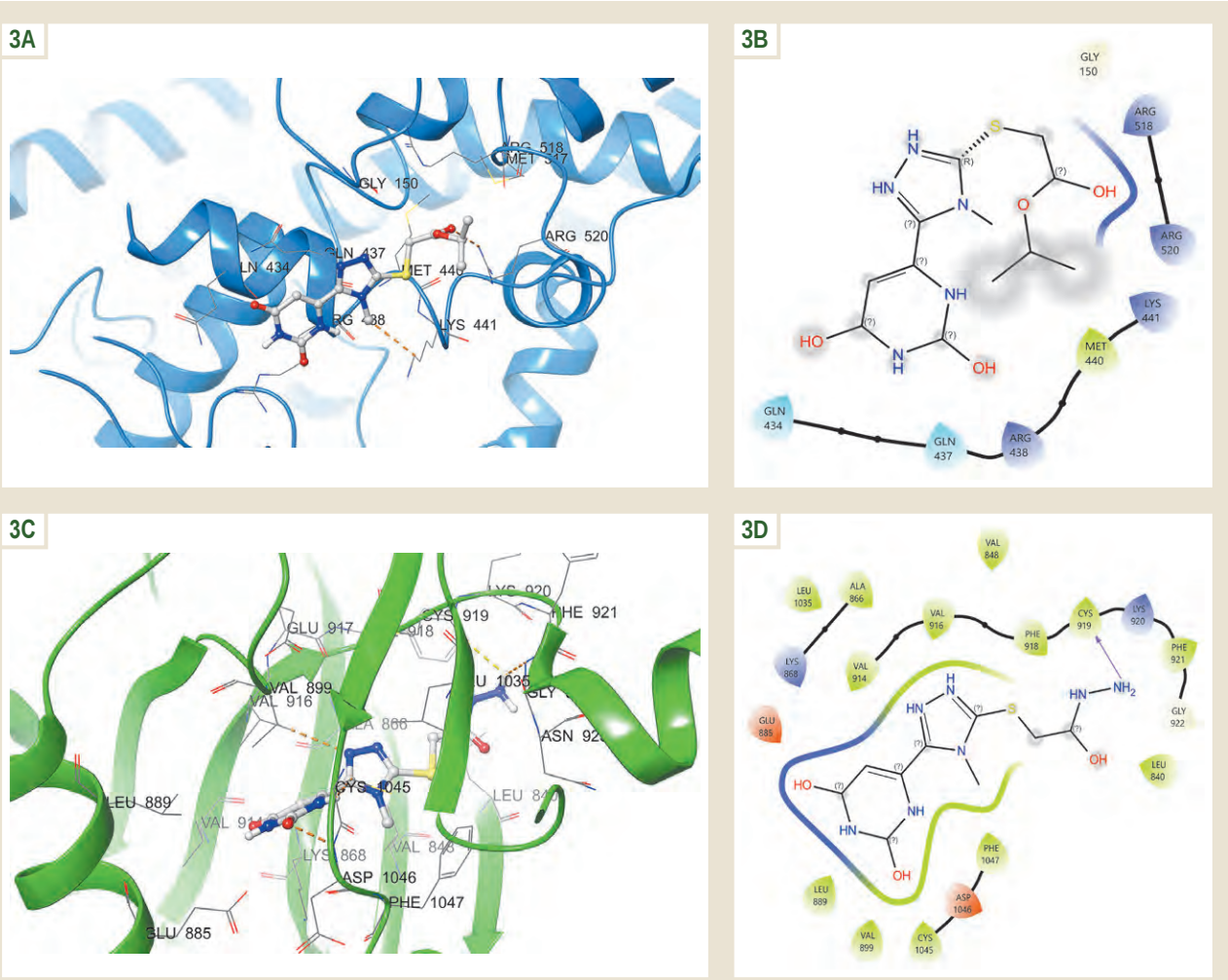


Fig. 3. Representative 3D binding poses and 2D interaction diagrams of the prioritized *N*-methyl derivatives. **A:** 3D binding pose of compound 16 in 5-LOX; **B:** corresponding 2D interaction diagram of compound 16, the top-ranked ligand for 5-LOX (-8.61 kcal/mol); **C:** 3D binding pose of compound 19 in VEGFR-2; **D:** corresponding 2D interaction diagram of compound 19, the leading overall multi-target candidate and the top-ranked ligand for VEGFR-2 (-8.48 kcal/mol).

high polarity, limited predicted gastrointestinal absorption, and mutagenicity- and carcinogenicity-related computational alerts illustrate that superior docking does not necessarily indicate superior development potential. These toxicity predictions should be regarded as screening alerts rather than evidence of experimental toxicity.

Compound **18** represented an additional target-oriented candidate, combining strong 5-LOX recognition with the most favorable MMP-2 docking score and good predicted aqueous solubility. Accordingly, compounds **16**, **18**, and **19** represent complementary profiles rather than a simple ranking: **16** provides the most balanced integrated profile, **18** is weighted toward inflammation- and remodeling-associated targets, and **19** demonstrates the broadest molecular recognition but also greater predicted pharmacokinetic and safety liabilities.

Protein–ligand interaction analysis supported different mechanisms of molecular recognition among the prioritized compounds. Both hydrophobic and hydrogen-bonding interactions contributed to stabilization within the investigated binding regions. Notably, no direct ligand coordination with the catalytic Fe ion of 5-LOX or Zn^{2+} ions of MMP-2 was detected. The favorable docking scores for these targets should therefore be interpreted primarily as noncovalent molecular recognition rather than evidence of a metal-chelation mechanism.

From a wound-healing perspective, favorable recognition of thrombin, 5-LOX, VEGFR-2, and MMP-2 should not be interpreted as evidence that simultaneous inhibition of all four proteins would be therapeutically beneficial. These targets participate in different and temporally regulated processes, including hemostasis, inflammation, angiogenesis, and extracellular-matrix remodeling. The present four-target panel therefore represents a molecular interaction map for identifying differentiated multi-target profiles rather than a proposed four-target inhibitory mechanism. Similarly, low predicted gastrointestinal absorption of the more polar compounds may be less restrictive if future development focuses on local or topical administration, although predicted safety liabilities remain relevant and require experimental assessment.

The principal limitation of this study is its computational nature. Docking scores are derived from simplified scoring functions and predominantly static protein structures and therefore cannot be interpreted as experimental binding affinities or functional activity. Likewise, SwissADME and ADMETlab outputs represent model-based predictions rather than experimentally established pharmacokinetic or toxicological properties. Consequently, the identified profiles should be considered hypothesis-generating and require biochemical, cellular, and safety validation.

Overall, **16** and **19** were selected as the principal candidates for further investigation. Compound **16** combined strong multi-target recognition with the more balanced physicochemical and predicted ADMET profile, whereas **19** showed the strongest overall docking profile but also more pronounced predicted permeability and safety limitations. Compound **18** remains a relevant secondary candidate because of its favorable combined 5-LOX/MMP-2 profile.

Conclusions

1. The *N*-methyl derivatives demonstrated distinct target-dependent molecular recognition profiles across thrombin, 5-LOX, VEGFR-2, and MMP-2, representing molecular targets associated with hemostasis, inflammation, proliferation/angiogenesis, and extracellular-matrix remodeling, respectively. Structure–property analysis revealed a clear trade-off between increasing lipophilicity, target-specific docking performance, and predicted aqueous solubility, particularly within the compounds **3**–**12** subset.

2. Integrated molecular docking identified **16**, **18**, and **19** as the principal multi-target candidates. Compound **16** showed the most favorable docking score toward 5-LOX (-8.61 kcal/mol), **18** toward MMP-2 (-8.25 kcal/mol), and **19** toward VEGFR-2 (-8.48 kcal/mol), while **19** exhibited the most favorable overall four-target docking profile (mean score -8.12 kcal/mol). Protein-ligand interaction analysis demonstrated that these profiles were supported by distinct combinations of hydrogen-bonding and hydrophobic interactions rather than by a common binding mechanism or direct metal coordination.

3. Integration of docking with SwissADME and ADMETlab predictions demonstrated that docking affinity alone was insufficient for lead prioritization. Compound **16** displayed a comparatively balanced overall computational profile, **18** combined strong 5-LOX/MMP-2 recognition with favorable predicted solubility, whereas **19** showed the broadest multi-target docking profile but also presented permeability-related limitations and computational safety alerts. These three compounds therefore represent complementary candidates for subsequent experimental validation of their target-specific activities and wound-healing-related potential.

Prospects for further research. Further studies should focus on experimental validation of the prioritized compounds using target-specific biochemical assays for thrombin, 5-LOX, VEGFR-2, and MMP-2, followed by evaluation of cytocompatibility, wound-healing-related cellular responses, and topical delivery properties. Particular attention should be given to experimentally verifying the pharmacokinetic and safety liabilities identified by the computational ADMET analysis.

AI statement

OpenAI ChatGPT (GPT-5.6 Sol, OpenAI, 2026) was used solely for language editing to improve the grammar, clarity, and readability of the manuscript. The authors reviewed and approved all edited text and take full responsibility for the content of the final manuscript.

Funding

This research was supported by the National Research Foundation of Ukraine within project No. 2025.05/0022, "Hybrid compounds of 1,2,4-triazole and orotic acid with radioprotective, wound-healing, and regenerative properties for the needs of civilians and the Armed Forces of Ukraine". The study was also conducted within the framework of the research project of the Ministry of Health of Ukraine, state registration No. 0126U001480, "Development of 1,2,4-triazole derivatives with polypharmacological activity for the needs of military medicine and persons affected by hostilities" (2026–2028).

Conflict of interest

Yuriy Karpenko is a member of the Editorial Team of *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice* but was not involved in the peer review process or the decision to publish this article and had no access to information about the identities of the reviewers. The manuscript was handled by an independent handling editor. The authors declared no other potential conflicts of interest.

Конфлікт інтересів

Юрій Карпенко є членом редакційної колегії журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики», але не брав участі в рецензуванні та ухваленні рішення щодо публікації цієї статті й не мав доступу до інформації про особи рецензентів. Редакційний супровід рукопису здійснював незалежний відповідальний редактор. Інших потенційних конфліктів інтересів автори не задекларували.

Information about authors:

Karpenko Yu. V., PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4390-9949
Glukh O. S., PhD, Associate Professor at the Department of Ecology and Environmental Protection, Uzhhorod National University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5725-1981

Відомості про авторів:

Карпенко Ю. В., д-р фарм. наук, доцент каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
Глух О. С., канд. хім. наук, доцент каф. екології та охорони навколишнього середовища, Ужгородський національний університет, Україна.

Yuriy Karpenko (Юрій Карпенко)
karpenko.y.v@gmail.com

References

1. Peña OA, Martin P. Cellular and molecular mechanisms of skin wound healing. Nat Rev Mol Cell Biol. 2024;25(8):599-616. doi: 10.1038/s41580-024-00715-1
2. Zhang Q, Dong L, Gong S, Wang T. Unraveling the landscape of m6A RNA methylation in wound healing and scars. Cell Death Discov. 2024;10(1):458. doi: 10.1038/s41420-024-02222-w
3. Kabir A, Muth A. Polypharmacology: The science of multi-targeting molecules. Pharmacol Res. 2022;176:106055. doi: 10.1016/j.phrs.2021.106055

4. Proschak E, Stark H, Merk D. Polypharmacology by Design: A Medicinal Chemist's Perspective on Multitargeting Compounds. J Med Chem. 2019;62(2):420-44. doi: 10.1021/acs.jmedchem.8b00760
5. Ramsay RR, Popovic-Nikolic MR, Nikolic K, Uliassi E, Bolognesi ML. A perspective on multi-target drug discovery and design for complex diseases. Clin Transl Med. 2018;7(1):3. doi: 10.1186/s40169-017-0181-2
6. Lundblad RL, Bradshaw RA, Gabriel D, Ortel TL, Lawson J, Mann KG. A review of the therapeutic uses of thrombin. Thromb Haemost. 2004;91(5):851-60. doi: 10.1160/TH03-12-0792
7. Algermissen B, Sitzmann J, Nürnberg W, Laubscher JC, Henz BM, Bauer F. Distribution and potential biologic function of the thrombin receptor PAR-1 on human keratinocytes. Arch Dermatol Res. 2000;292(10):488-95. doi: 10.1007/s004030000168
8. Connolly AJ, Suh DY, Hunt TK, Coughlin SR. Mice lacking the thrombin receptor, PAR1, have normal skin wound healing. Am J Pathol. 1997;151(5):1199-204.
9. Guimarães FR, Sales-Campos H, Nardini V, da Costa TA, Fonseca M, Júnior VR, et al. The inhibition of 5-Lipoxygenase (5-LO) products leukotriene B4 (LTB_4) and cysteinyl leukotrienes (cysLTs) modulates the inflammatory response and improves cutaneous wound healing. Clin Immunol. 2018;190:74-83. doi: 10.1016/j.clim.2017.08.022
10. Johnson KE, Wilgus TA. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis in the Regulation of Cutaneous Wound Repair. Adv Wound Care (New Rochelle). 2014;3(10):647-61. doi: 10.1089/wound.2013.0517
11. Bang FS, Leeberg V, Ding M, Dreyer CH. The effect of VEGF stimulation in diabetic foot ulcers: A systematic review. Wound Repair Regen. 2024;32(4):384-92. doi: 10.1111/wrr.13171
12. Caley MP, Martins VL, O'Toole EA. Metalloproteinases and Wound Healing. Adv Wound Care (New Rochelle). 2015;4(4):225-34. doi: 10.1089/wound.2014.0581
13. Karpenko Y, Parchenko V, Kucherenko L, Chetvertak T, Bihdan O, Pukhalska I, et al. Orotic acid–1,2,4-triazole hybrids as potential MMP-2,9 modulating wound-healing agents: Synthesis, molecular docking and biological evaluation. Sci Pharm. 2026;94(3):65. doi: 10.3390/scipharm94030065
14. Karpenko YV, Panasenko OI, Litun AP. [Search for molecular descriptors and computer prediction of biological activity in a series of S-derivatives (1,2,4-triazole-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(1):5-9. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2024.1.298027
15. Karpenko Y, Medvedeva K, Solomennyi A, Rudenko O, Panasenko O, Parchenko V, et al. Design, synthesis, molecular docking, and antioxidant properties of a series of new S-derivatives of ((1,2,4-triazol-3(2H)-yl)methyl)thiopyrimidines. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025;(1):62-70. doi: 10.15587/2519-4852.2025.312075
16. Kucherenko LI, Karpenko YV, Ohloblina MV, Zazharskyi VV, Bilan MV, Kulishenko OM, et al. [Monitoring the properties of 1,2,4-triazole derivatives for the development of original antimicrobial drugs]. Zaporozhye Medical Journal. 2024;26(6):481-9. Ukrainian. doi: 10.14739/2310-1210.2024.6.309034
17. Koes DR, Baumgartner MP, Camacho CJ. Lessons learned in empirical scoring with smina from the CSAR 2011 benchmarking exercise. J Chem Inf Model. 2013;53(8):1893-904. doi: 10.1021/ci300604z
18. Adasme MF, Linnemann KL, Bolz SN, Kaiser F, Salentin S, Haupt VJ, et al. PLIP 2021: expanding the scope of the protein-ligand interaction profiler to DNA and RNA. Nucleic Acids Res. 2021;49(W1):W530-4. doi: 10.1093/nar/gkab294

Molecular docking studies of novel citral-based thiazol and thiazolidinone derivatives as potential anticancer agents

R. M. Khoma[B,C,E], I. Yu. Subtelna[A,C,D,F]

State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

In modern medicinal chemistry, considerable attention is being paid to the chemical modification of natural compounds and their combination with pharmacophoric heterocyclic fragments to create new biologically active molecules. Citral is a promising object for such an approach due to its significant synthetic potential and the broad spectrum of biological activities of its derivatives. In our previous studies, a series of thiazolidinone–citral hybrid molecules was obtained, providing a basis for further investigation of their potential biological activity.

The aim of the study was to perform molecular docking of previously synthesized thiazolidinone–citral hybrid compounds to assess their potential interactions with biological targets and to identify the most promising structures for further experimental studies.

Materials and methods. To evaluate their potential interactions with biological targets, molecular docking was performed against tubulin, PPAR-γ, and BCL-XL. The amino, Z-imino, and E-imino forms of the compounds were analyzed. The interaction was evaluated based on the predicted binding energy and calculated inhibition constants (K_i). Colchicine was used as a reference compound for the evaluation of interactions with tubulin, while pioglitazone, rosiglitazone, and troglitazone were used as reference compounds for PPAR-γ.

Results. Molecular docking demonstrated a dependence of the predicted affinity on the structure of the studied compounds and their tautomeric form. The most favorable interaction with tubulin was characterized by low predicted binding energy and inhibition constant values. For the most favorable tautomeric form, the binding energy was -8.5 kcal/mol, with a K_i of 0.59 μM. The study of interactions with PPAR-γ also revealed high predicted affinity for some compounds of the investigated series. The lowest values of binding energy and K_i were -9.1 kcal/mol and 0.21 μM, respectively. These findings indicate the potential ability of individual thiazolidinone-citral hybrids to interact with tubulin and PPAR-γ and may be useful for selecting the most promising compounds for further experimental studies.

Conclusions. Thus, the molecular docking results demonstrated that the synthesized thiazolidinone-citral hybrid compounds exhibit different predicted affinities toward the studied biological targets. The most favorable results were obtained for tubulin and PPAR-γ. The observed dependence of affinity on the compounds’ tautomeric forms emphasizes the importance of considering their structural features in molecular docking studies. The obtained results may be used for further experimental investigation of the biological activity of thiazolidinone-citral hybrids, particularly their anticancer activity.

Keywords: citral, thiazoles, thiazolidinones, molecular docking.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):239-246

Молекулярно-докінгові дослідження нових похідних тіазолу та тіазолідинону на основі цитралю як потенційних протипухлинних агентів

Р. М. Хома, І. Ю. Субтельна

У сучасній медичній хімії значний інтерес становить хімічна модифікація природних сполук та їх поєднання з фармакофорними гетероциклічними фрагментами для створення нових біологічно активних молекул. Цитраль є перспективним об’єктом такого підходу завдяки значному синтетичному потенціалу та широкому спектру біологічної активності його похідних. У результаті попередніх досліджень було одержано ряд тіазолідинон-цитральних гібридних молекул, що стало підґрунтям для продовження вивчення їхньої потенційної біологічної активності.

Мета роботи – провести молекулярний докінг попередньо синтезованих тіазолідинон-цитральних гібридних сполук для оцінювання їхньої потенційної взаємодії з біологічними мішенями та визначити найбільш перспективні структури для подальших експериментальних досліджень.

Матеріали і методи. Для оцінювання можливості взаємодії з потенційними біологічними мішенями проведено молекулярний докінг щодо тубуліну, PPAR-γ та BCL-XL. Для сполук було проаналізовано аміно-, Z-іміно- та E-іміно-форми. Ефективність взаємодії оці-

ARTICLE INFO

UDC 547.789.1: 615.277.3.012.1-027.31
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.371262

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):239-246

Keywords: citral, thiazoles, thiazolidinones, molecular docking.

Received: 30.07.2026 // Revised: 17.09.2026 // Accepted: 28.09.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

нювали за прогнозованою енергією зв'язування та розрахованими значеннями константи інгібування (K_i). Як референтні сполуки під час оцінювання взаємодії з тубуліном використано колхіцин, а для PPAR-γ – піоглітазон, розиглітазон і троглітазон.

Результати. У результаті молекулярного докінгу встановлено залежність прогнозованої афінності від структури досліджуваних сполук та їх таутомерної форми. Найбільш сприятливі показники взаємодії з тубуліном характеризувалися низькими значеннями прогнозованої енергії зв'язування та константи інгібування. Для найбільш активної за результатами докінгу таутомерної форми енергія зв'язування становила -8,5 ккал/моль, а K_i – 0,59 мкМ. При дослідженні взаємодії з PPAR-γ також встановлено високу прогнозовану афінність окремих представників досліджуваної серії. Найнижчі значення енергії зв'язування та K_i становили -9,1 ккал/моль та 0,21 мкМ відповідно. Отримані результати вказують на потенційну здатність окремих тіазолідинон-цитральних гібридів взаємодіяти з тубуліном і PPAR-γ і можуть бути використані для вибору найбільш перспективних сполук для подальших експериментальних досліджень.

Висновки. Результати молекулярного докінгового дослідження показали, що синтезовані тіазолідинон-цитральні гібридні сполуки характеризуються різною прогнозованою афінністю до досліджених біологічних мішеней. Найбільш сприятливі показники отримано щодо тубуліну та PPAR-γ. Виявлено залежність афінності від таутомерної форми сполук, що підтверджує важливість урахування їхніх структурних особливостей під час молекулярного докінгу. Отримані результати можуть бути використані для подальшого експериментального дослідження біологічної активності тіазолідинон-цитральних гібридів, зокрема протипухлинної активності.

Ключові слова: цитраль, тіазоли, тіазолідинони, молекулярний докінг.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 239-246

In the context of modern medicinal chemistry, the strategy of chemical modification of natural compounds has been actively developing in recent years. This approach allows the preparation of new derivatives with improved pharmacological properties, a broader spectrum of biological activity and, in some cases, reduced toxicity. In this context, citral and its derivatives are also of considerable interest as promising objects for chemical modification and further pharmacological investigation.

It should be noted that citral has a wide range of practical applications, particularly in the pharmaceutical, cosmetic, and perfumery industries. It is used in preparations intended for the treatment of inflammatory diseases of the oral mucosa, conjunctivitis, and keratitis, as well as to promote wound healing. In addition, citral is included in some sedative mixtures and, due to its characteristic citrus odor, is widely used as a flavoring agent in cosmetic products, including creams, shampoos, and lotions.

As an acyclic monoterpene aldehyde, citral contains a reactive aldehyde group and a conjugated system of double bonds, which determine its significant synthetic potential and allow for extensive chemical modification [1]. Citral derivatives exhibit a broad spectrum of biological activities, including, antimicrobial [2], antifungal [3,4,5], and anticancer effects [6] and anti-inflammatory [6,7].

The literature describes several examples of combining the citral fragment with different heterocyclic systems, including thiazole [8], pyridine [6], and other pharmacophoric fragments [9,10]. Although several studies have reported the incorporation of citral into heterocyclic and pharmacophore-containing molecular frameworks, the structural diversity of such hybrids remains relatively limited, highlighting the need for further exploration of new citral-based heterocyclic architectures.

In our previous studies, we obtained a series of thiazolidinone-citral hybrid molecules. In order to further investigate their potential biological activity and develop a well-founded strategy for continuing research in this area, we performed a molecular docking study of the obtained compounds against several potential biological targets [11].

Aim

The aim of this study was to investigate the potential anticancer activity of novel citral-based thiazolidinone derivatives using molecular docking studies, with particular focus on their interactions with three cancer-associated molecular targets: tubulin, PPAR-γ, and BCL-xL. The study also aimed to compare the binding modes and affinities of different tautomeric and geometric forms of the synthesized compounds with those of reference ligands and to identify the most promising compounds for further biological investigation.

Materials and methods

Synthesis and spectral data of compounds **1–10** were described previously [11]. Continuing our research on thiazolidinone derivatives containing citral moiety fragments *(Fig. 1)*, the compounds described in our previous work were selected for the present study to investigate potential mechanisms underlying their cytostatic activity and to facilitate the planning of further biological studies.

In silico studies (Docking). Enzyme structures used for modeling. Three proteins involved in the pathogenesis of carcinogenesis were used for docking: tubulin (PDB code 6XER), PPARγ (PDB code 1FM6) and BCL-xL (PDB code 2YXJ), the structures of which were obtained from the Protein Data Bank. (PDB; https://www.rcsb.org)

3D-structure optimization, molecular docking study. Protein preparation was performed using AutoDockTools 1.5.7 (ADT; developed at the Molecular Graphics Laboratory, The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA; https://ccsb.scripps.edu/mgltools/). The procedure included removal of non-essential molecules, including water molecules, inorganic ions/salts, and other unnecessary small organic molecules. The protein structure was inspected for possible chain breaks, which were repaired when necessary. Polar hydrogen atoms were subsequently added, whereas non-polar hydrogen atoms were merged with the corresponding heavy atoms. Kollman partial atomic charges were assigned to the protein atoms. The co-crystallized ligand was used to identify the ligand-binding site and to define the center of the docking

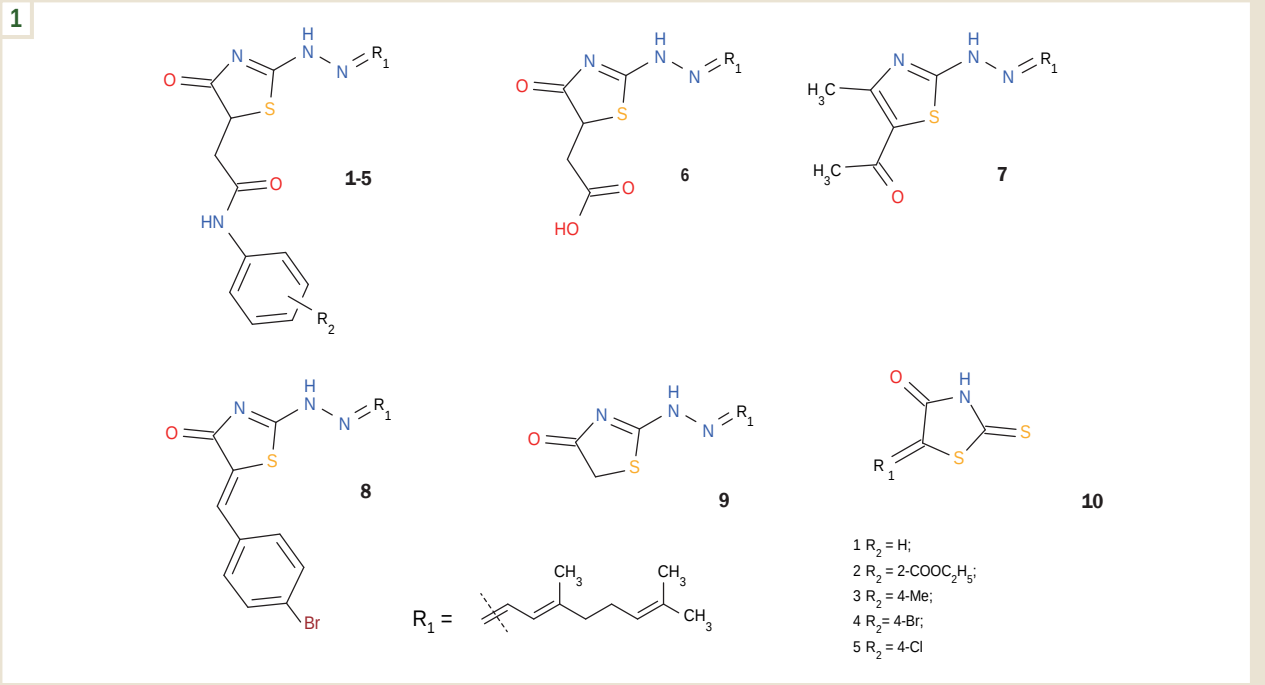


Fig. 1. Compounds used for docking studies.

grid, after which it was removed from the protein structure. The grid box was defined by specifying its center coordinates and dimensions along the x-, y-, and z-axes. The prepared protein structure was then used as the receptor for molecular docking with AutoDock Vina® (designed and implemented by Dr. Oleg Trott in the Molecular Graphics Laboratory at The Scripps Research Institute, La Jolla, CA, USA; https://vina.scripps.edu).

Ligand preparation included the generation of a small database containing amino and imino tautomeric forms of compounds capable of tautomerization, as well as the structures of compounds without tautomeric forms. The resulting database was exported in SDF format and subsequently split into individual files for each compound using Open Babel. (OpenBabel version 2.4.1 O'Boyle, N.M., Banck, M., James, C.A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. Journal of Cheminformatics, 3, 33$; https://doi.org/10.1186/1758-2496-3-33).

The three-dimensional structure of the investigated molecule was initially optimized using the HyperChem 7.5 software package (Hypercube, Inc., Gainesville, FL, USA; www.hyper.com). Geometry optimization was first performed by molecular mechanics (MM), with convergence achieved at a root mean square (RMS) gradient below 0.1 kcal/(mol Å). Subsequently, the optimized structure was subjected to further energy minimization using the semi-empirical Parametric Method 3 (PM3), until the RMS gradient reached a value below 0,01 kcal/(mol Å).

Docking studies were conducted using AutoDock Vina. The docking results were expressed as predicted binding affinity (kcal/mol). The estimated inhibition constant (K_i) was subsequently calculated from the predicted binding affinity using the equation implemented in AutoDock4 at a temperature of 298.15 K (25 °C) (2011, December 8. Using AutoDock 4 and Vina with AutoDockTools: A tutorial. The Scripps Research Institute, Molecular Graphics Laboratory. p. 39; https://www.bch.cuhk.edu.hk/croucher11/tutorials/day1_autodock_tutorial.pdf):

$$K_i = e^{\Delta G \cdot 1000} / (R_{cal} \cdot T_K),$$

where R_{cal} = 1.98719 cal·mol^{-1}·K^{-1}, T_K = 298.15 K, ΔG – docking energy.

For visualization of the AutoDock results, we used BIOVIA Discovery Studio v20.1.0.19295 (https://www.3dsbiovia.com/products/collaborativescience/biovia-discovery-studio/visualization.html, Dassault Systemes, San Diego, CA, USA)

Molecular docking calculations were performed using AutoDock Vina. The default values of the program were used for the docking parameters, including an exhaustiveness value of 8, a maximum of 9 binding modes, and an energy range of 3 kcal/mol. The calculations were performed using 8 CPU cores, as automatically detected by the program. The docking search spaces were centered on the binding sites defined by the corresponding crystallographic ligands. The dimensions of the grid boxes were determined manually based on the position and spatial extent of the corresponding crystallographic ligands to ensure adequate coverage of the binding site. For tubulin (PDB ID: 6XER), the search space was centered at X = -4.019, Y = -7.640, and Z = 36.606 Å, with dimensions of 20 × 20 × 20 Å. For PPAR-γ (PDB ID: 1FM6), the center coordinates were X = 15.536, Y = -20.159, and Z = 10.623 Å, with dimensions of 20 × 20 × 20 Å. For

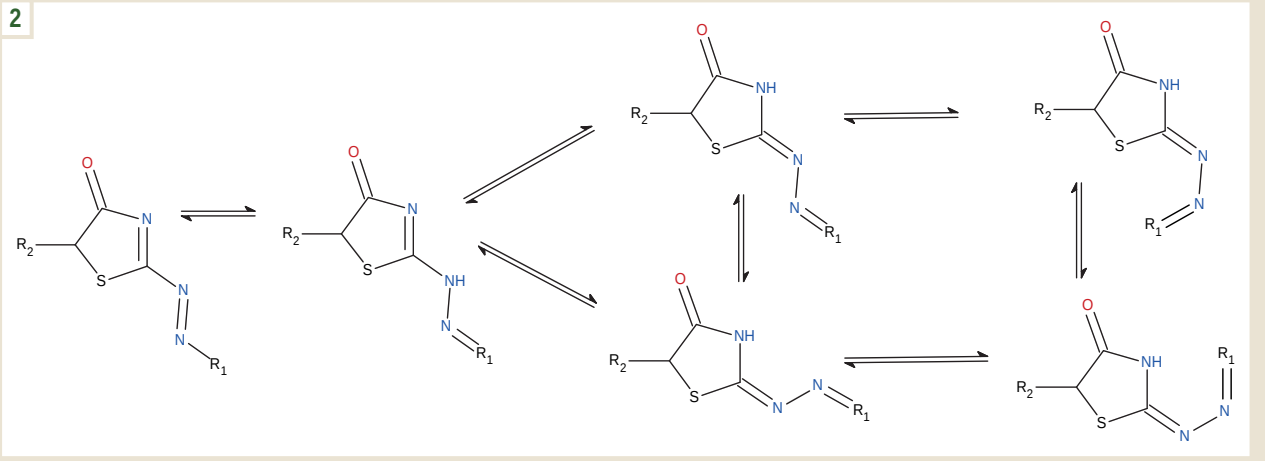


Fig. 2. Theoretically possible tautomer forms for the studied compounds.

BCL-xL (PDB ID: 2YXJ), the search space was centered at X = -10.230, Y = -13.283, and Z = 12.521 Å, with dimensions of 20 × 20 × 20 Å.

Results

The design of the synthesized compounds was based on a molecular hybridization approach combining the citral moiety with a thiazolidinone scaffold, both of which provide structural features of interest for the development of biologically active compounds. This strategy was selected to integrate the reactive and conformationally flexible citral fragment with the pharmacophoric properties of the thiazolidinone ring, which has been extensively explored in anticancer drug design and has been associated with diverse mechanisms, including modulation of tubulin, PPARγ signaling, and apoptotic pathways [12].

In addition, one of the synthesized compounds contains a thiazole ring, providing an opportunity to examine how variation of the heterocyclic fragment affects its potential interactions with cancer-related molecular targets. The selection of tubulin, PPAR-γ, and BCL-xL as docking targets was therefore intended to cover complementary mechanisms relevant to cancer cell survival and apoptosis [13,14,15].

Tubulin was selected because disruption of microtubule dynamics is a well-established mechanism of anticancer activity, while the 6XER structure provides an experimentally determined colchicine-bound tubulin complex suitable for assessing interactions within the colchicine-binding site [12]. PPAR-γ was included because its signaling is involved in the regulation of cancer cell proliferation and apoptosis, and the 1FM6 structure represents the human PPAR-γ ligand-binding domain in complex with rosiglitazone. Finally, BCL-xL was selected as a key anti-apoptotic protein whose inhibition can promote mitochondrial apoptotic signaling; the 2YXJ crystal structure provides a well-characterized human BCL-xL binding site in complex with the inhibitor ABT-737. Accordingly, docking against these three targets was used to investigate whether the synthesized citral–heterocycle hybrids could potentially engage multiple molecular pathways associated with tumor-cell survival.

Investigated compounds can theoretically undergo hydrazone-hydrazine and azo-hydrazone tautomeric transformations, planar inversion at the nitrogen atom, as well as give rise to other, less probable forms [16,17,18,19]. Although the number of theoretically possible forms for these substances is substantial, molecular docking strictly requires defining the molecules in specific spatial conformations. Therefore, this study was limited to evaluating the binding parameters for the hydrazine form, as well as the *E*- and *Z*-hydrazoimine tautomers. The selection of these specific forms is justified by extensive literature data on amino-imine tautomerism in 2-aminothiazolin-4-ones, as well as by the findings of our previous studies. Furthermore, our established expertise in investigating amino-imine tautomeric equilibria provides a solid foundation for a comprehensive comparative analysis of the obtained results *(Fig. 2)* [20,21].

The target structures (molecules) were prepared using Open Babel and HyperChem software. For the compounds capable of undergoing tautomerism, three specific forms were selected: the hydrazine form, along with the *E*- and *Z*-hydrazoimine tautomers. HyperChem was employed to identify the most energetically favorable conformers. The 3D structures of the target proteins were retrieved from the Protein Data Bank (PDB).

The standard protein preparation procedure for molecular docking was carried out using AutoDockTools 1.5.7, as detailed in the Experimental Section. The docking simulations were performed using AutoDock Vina, while the resulting complexes were visualized and analyzed via BIOVIA Discovery Studio and AutoDockTools 1.5.7. Molecular docking yielded the predicted binding energies for the investigated compounds, as well as for the established reference ligands of the selected proteins *(Table 1)*. Since AutoDock Vina reports only the predicted binding energy as its primary output, the inhibition constants (K_i) were additionally calculated using the standard protocol implemented in AutoDockTools (described comprehensively in the Experimental Section).

Table 1. Molecular docking results for the studied compounds against tubulin (PDB ID: 6XER), PPAR-γ (PDB ID: 1FM6), and BCL-xL (PDB ID: 2YXJ)

Compound	Form	Tubulin affinity, (kcal/mol)		PPARγ, affinity (kcal/mol)		BCL-xl, affinity (kcal/mol)	
		Predicted binding affinity, kcal/mol	Estimated inhibition constant (Ki), μM	Predicted binding affinity, kcal/mol	Estimated inhibition constant (Ki), μM	Predicted binding affinity, kcal/mol	Estimated inhibition constant (Ki), μM
1	hydrazino	-7.7	2.27	-7.5	3.18	-8.2	0.98
	Z-imino*	-7.6	2.69	-8.6	0.50	-8.5	0.59
	E-imino*	-7.2	5.28	-7.7	2.27	-7.9	1.62
2	hydrazino	-7.7	2.27	-7.5	3.18	-8.4	0.70
	Z-imino*	-7.1	6.25	-7.9	1.62	-8.5	0.59
	E-imino*	-7.6	2.69	*-8.7*	0.42	*-8.7*	0.42
3	hydrazino	-7.4	3.76	*-8.8*	0.35	-8.5	0.59
	Z-imino*	-7.9	1.62	-8.5	0.59	*-8.7*	0.42
	E-imino*	-7.3	4.46	-8.4	0.70	-8.5	0.59
4	hydrazino	-7.6	2.69	-7.6	2.69	-8.3	0.82
	Z-imino*	-7.7	2.27	-7.4	3.76	-8.3	0.82
	E-imino*	-7.2	5.28	-8.0	1.37	-8.5	0.59
5	hydrazino	-7.4	3.76	-7.4	3.76	*-8.8*	0.35
	Z-imino*	-7.6	2.69	-7.9	1.62	-8.5	0.59
	E-imino*	-7.5	3.18	-7.6	2.69	-8.1	1.16
6	hydrazino	-6.3	24.10	-7.4	3.76	-7.1	6.25
	Z-imino*	-6.3	24.10	-7.0	7.40	-7.0	7.40
	E-imino*	-5.7	66.35	-6.3	24.10	-7.4	3.76
7	hydrazino	-6.3	24.10	-6.6	14.53	-6.8	10.36
	Z-imino*	-6.1	33.78	-6.7	12.27	-7.0	7.40
	E-imino*	-6.6	14.53	-6.5	17.20	-7.0	7.40
8	hydrazino	*-8.4*	0.70	-6.9	8.75	-8.1	1.16
	Z-imino*	*-7.0*	7.40	*-9.1*	0.21	-8.6	0.50
	E-imino*	*-8.5*	0.59	-7.6	2.69	-8.1	1.16
9	hydrazino	-5.8	56.05	-7.3	4.46	-6.8	10.36
	Z-imino*	-6.2	28.53	-7.3	4.46	-6.5	17.20
	E-imino*	-6.0	39.99	-7.4	3.76	-6.6	14.53
10	–	-5.6	78.55	-6.7	3.49	-6.4	1.65
Colchicine	–	-7.4	3.76	–	–	–	–
Roziglitasone	–	–	–	-7.7	2.27	–	–
Pioglitazone	–	–	–	-7.8	12.27	–	–
Troglitazone	–	–	–	-9.3	0.15	–	–
ABT-737 (N3C)	–	–	–	–	–	-10.6	0.02

***:** hydrazoimino.

Discussion

The predicted binding energies of the investigated compounds with tubulin (ranging from -5.8 kcal/mol to -8.5 kcal/mol) generally exceeded the results obtained for colchicine (-7.4 kcal/mol). Compound **8** exhibited the highest affinity (-8.5 kcal/mol, E-imino form), with all three of its tautomeric forms showing some of the highest docking scores *(Fig. 3)*. As illustrated in the *Fig. 3*, the E-imino form of compound **8** is accommodated within the active site of tubulin, driven primarily by hydrophobic interactions between the hydrocarbon fragments of the molecule and the aliphatic amino acid residues of the binding pocket (LEU B240, LEU B246, ALA B314, LYS B350, PRO B259, ILE B345, LEU B253, ALA B248). Additionally, cer-

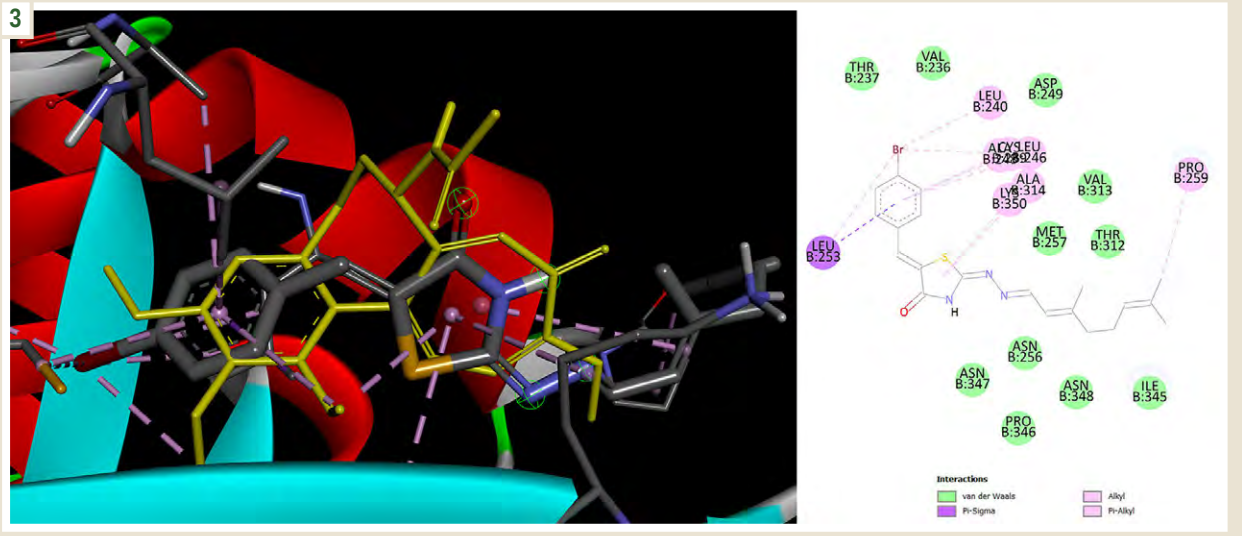


Fig. 3. 2D and 3D interaction maps of E-imino form of **8** with tubulin.

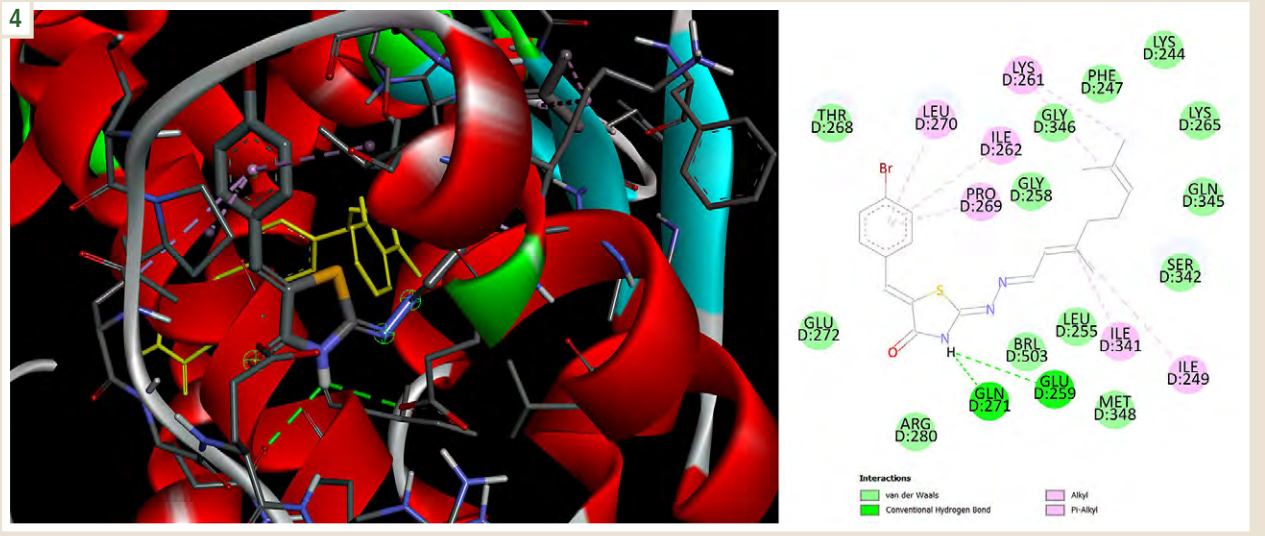


Fig. 4. 2D and 3D interaction maps of Z-imino form of **8** with PPAR-γ protein.

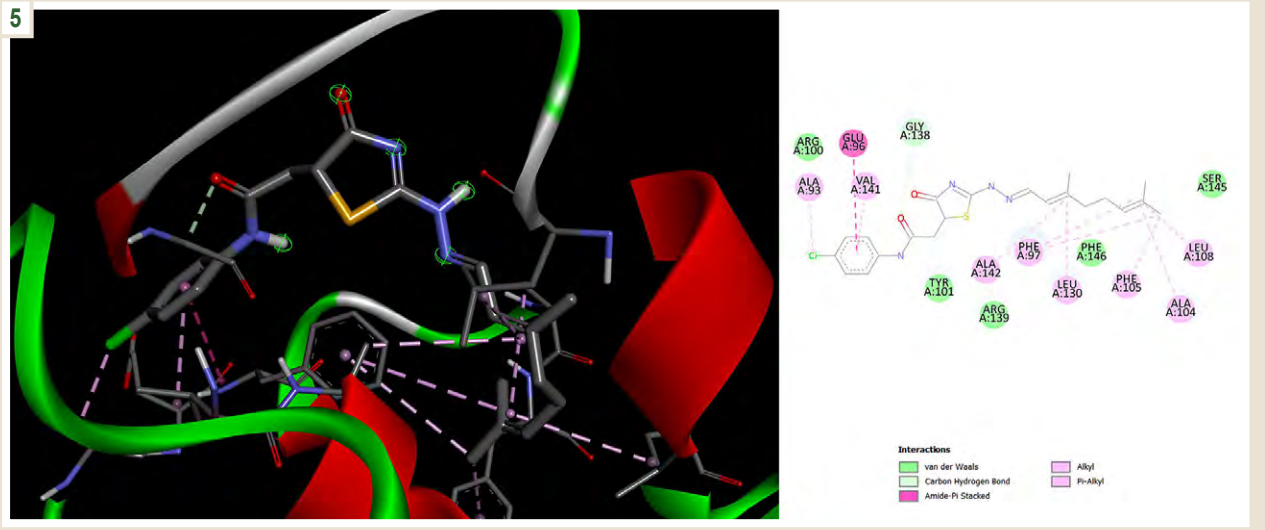


Fig. 5. 2D and 3D interaction maps of hydrazino form of **5** with BCL-xL.

tain conformers form a hydrogen bond between the exocyclic nitrogen atom and the MET B257 residue.

In the study of the interaction between the investigated compounds and the PPAR-γ receptor, the drugs rosiglitazone, pioglitazone, and troglitazone were selected as reference standards (with predicted binding energies of -7.7 kcal/mol, -7.8 kcal/mol, and -9.3 kcal/mol, respectively). The investigated substances exhibited binding affinities comparable to those of the reference ligands, ranging from -7.3 kcal/mol to -9.1 kcal/mol. The highest affinity was again demonstrated by compound **8** (Z-imino form, -9.1 kcal/mol) *(Fig. 4)*. This tautomer is accommodated within the active site through the formation of hydrogen bonds between the nitrogen atom of the thiazolidine ring and the GLN D271 and GLU D259 residues. Additionally, hydrophobic interactions are observed between the hydrocarbon skeleton of the molecule and the amino acid residues LEU D270, ILE D262, PRO D269, ILE D249, ILE D341, LYS D261, PHE D247.

In the interaction with the BCL-xL protein the investigated compounds exhibited predicted binding energies ranging from -6.4 kcal/mol to -8.8 kcal/mol, which are slightly lower than that of the reference standard ABT-737 (N3C) (-10.6 kcal/mol). The highest affinity was demonstrated by compound **5** (hydrazine form, -8.8 kcal/mol) *(Fig. 5)*. Within the active site, the molecule is stabilized primarily by hydrophobic interactions between its aliphatic groups and the amino acid residues GLY A96, ALA A93, VAL A141, ALA A142, PHE A97, LEU A130, VAL A126, PHE A105, ALA A104, and LEU A108. Additionally, a weak interaction with the GLU A138 residue was observed.

Despite the usefulness of molecular docking for predicting possible ligand-protein binding modes, this approach has several limitations. In the present study, the protein structures were treated as rigid, and therefore possible conformational changes of the receptor upon ligand binding were not fully considered. In addition, the AutoDock Vina scoring function provides an approximate estimation of ligand-receptor affinity and should not be interpreted as an experimental binding free energy. Solvent effects, entropic contributions, and protein flexibility are also not fully represented in the docking procedure. Furthermore, the predicted binding modes may depend on the selected protein structure and docking search space. Therefore, the obtained docking scores and predicted interactions should be considered computational predictions that are useful for comparing the investigated compounds within the same protocol, but require experimental validation.

As this study is entirely in silico, the obtained results should be considered hypotheses regarding the possible biological activity and molecular interactions of the investigated compounds. Experimental validation is required, including cytotoxicity assays, tubulin polymerization assays, and PPAR-γ transactivation assays, to confirm the predicted biological effects and target interactions.

Conclusions

1. Molecular docking studies demonstrated that the investigated citral-based thiazolidinone derivatives exhibit different binding affinities toward the selected cancer-associated targets.

2. The most favorable interactions were observed with tubulin and PPAR-γ, suggesting that these proteins may represent the most promising molecular targets for further investigation of this compound series. In particular, the E-imino form of compound **8** showed the highest predicted affinity toward tubulin, whereas the Z-imino form of compound **8** demonstrated favorable binding to PPAR-γ. The hydrazino form of compound **7** also showed a relatively favorable interaction with BCL-xL; however, the overall binding affinities toward this target were lower than those observed for the reference inhibitor.

3. The differences in docking scores and binding modes between the tautomeric and geometric forms highlight the potential importance of molecular conformation and tautomerism in their target interactions.

4. These findings provide a computational basis for further biological evaluation and structural optimization of citral-based thiazolidinone derivatives as potential anticancer agents.

Prospects for further research. Further studies should focus on the experimental evaluation of the anticancer activity of the most promising compounds and the validation of their interactions with tubulin and PPAR-γ.

Funding
The study was performed without financial support.

AI statement
During the preparation of this article, the following artificial intelligence tools were used: ChatGPT. They were applied for specific tasks: literature search, language editing, translation. All fragments generated or processed using AI were reviewed and edited by the authors, who bear full responsibility for the content of the article.

Acknowledgements
The authors express their sincere gratitude to the Armed Forces of Ukraine for the opportunity to continue their research and educational activities under martial law.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:
Khoma R. M., PhD student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.
ORCID ID: 0009-0003-6919-6355
Subtelna I. Yu., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-8902-0988

Відомості про авторів:
Хома Р. М., аспірант каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
Субтельна І. Ю., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила».

Ivanna Subtelna (Іванна Субтельна)
subtelna_ivanna@lnmu.edu.ua

References

1. Mołdoch J, Agacka-Mołdoch M, Jóźwiak G, Wojtunik-Kulesza K. Biological Activity of Monoterpene-Based Scaffolds: A Natural Toolbox for Drug Discovery. Molecules. 2025;30(7):1480. doi: 10.3390/molecules30071480
2. Liu Q, Li F, Zhu T, Yan S, Xu T, Zhang G, et al. Synthesis, antibacterial activity and 3D-QSAR of citral derivatives as potential antimicrobials. ChemistrySelect. 2025;10(24); e01063. doi: 10.1002/slct.202501063
3. Pan X, Liao G, Li H, Yuan W, Xu L, Si H, et al. Citral-based amide derivatives improve the antifungal activity of Kresoxim-methyl against Rhizoctonia solani. Pest Manag Sci. 2025;81(9):5738-49. doi: 10.1002/ps.8931
4. Gao W, Hua X, Huang H, Dong C, Wang W, Yang H et al. Newly synthesized citral derivatives serve as novel inhibitor of *Colletotrichum gloeosporioides*: synthesis, inhibitory activity, and mechanism. Quim Nova. 2025;48:e-20250220.
5. Zhang L, Huang Y, Shi Y, Si H, Luo H, Chen S, et al. Synthesis, antifungal activity and action mechanism of novel citral amide derivatives against Rhizoctonia solani. Pest Manag Sci. 2024;80(9):4482-94. doi: 10.1002/ps.8153
6. Gao W, Hua X, Liao S, Xiahou Z, Yang H, Hu L, et al. Newly Synthesized Citral Derivatives Serve as Novel Inhibitor in HepG2 Cells. ChemistryOpen. 2025;14(4):e202400112. doi: 10.1002/open.202400112
7. Solon IG, Santos WS, Branco L. Citral as an anti-inflammatory agent: Mechanisms, therapeutic potential, and perspectives. Pharmacol Res Nat Prod. 2025;7:100253. doi: 10.1016/j.prenap.2025.100253
8. Zhang L, Shi Y, Duan X, He W, Si H, Wang P, et al. Novel Citral-thiazolyl Hydrazine Derivatives as Promising Antifungal Agents against Phytopathogenic Fungi. J Agric Food Chem. 2021;69(48):14512-9. doi: 10.1021/acs.jafc.1c04064
9. Lozynskyi A, Karkhut A, Polovkovych S, Karpenko O, Holota S, Gzella AK, et al. 3-Phenylpropanal and citral in the multicomponent synthesis of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles. Results Chem. 2022;4:100464. doi: 10.1016/j.rechem.2022.100464
10. Zeng R, Zou X, Huang C, Si H, Song J, Zhang J, et al. Novel Design of Citral-Thiourea Derivatives for Enhancing Antifungal Potential against *Colletotrichum gloeosporioides*. J Agric Food Chem. 2023 Feb 9. doi: 10.1021/acs.jafc.2c07851
11. Khoma RM, Zavodyak DR, Lozynskyi AV, Lesyk RB. [Synthesis of thiazolidinone derivatives based on citral as potential biologically active compounds]. Pharmaceutical Review. 2026;(2):7-13. Ukrainian. doi: 10.11603/2312-0967.2026.2.15977
12. Saeed A, Soliman AM, Abdullah M, Abdel-Latif E, El-Demerdash A. Synthesis and Molecular Docking of some new Thiazolidinone and Thiadiazole Derivatives as Anticancer Agents. Chem Biodivers. 2024;21(7):e202301870. doi: 10.1002/cbdv.202301870
13. Morales-Martínez M, Vega MI. Roles and Regulation of BCL-xL in Hematological Malignancies. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2193. doi: 10.3390/ijms23042193
14. Chi T, Wang M, Wang X, Yang K, Xie F, Liao Z, et al. PPAR-γ Modulators as Current and Potential Cancer Treatments. Front Oncol. 2021;11:737776. doi: 10.3389/fonc.2021.737776
15. Hernandez-Quiles M, Broekema MF, Kalkhoven E. PPARgamma in Metabolism, Immunity, and Cancer: Unified and Diverse Mechanisms of Action. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:624112. doi: 10.3389/fendo.2021.624112
16. Wegermann CA, Monzani E, Casella L, Ribeiro MA, Bruzeguini C, Vilcachagua JD, et al. Unveiling geometrical isomers and tautomers of isatin-hydrazones by NMR spectroscopy. J Mol Struct. 2022;1250:131633. doi: 10.1016/j.molstruc.2021.131633
17. Zamanloo MR, Salmanzadeh R, Esrafili MD, Seyednoruziyan B, Imanzadeh GH, Eskandari H. Rotamerism and tautomerism in hydrazone derivatives of ethylacetoacetate: Spectroscopic features, Hammett relationships, and computational calculations. J Phys Org Chem. 2023;36(5):e4487. doi: 10.1002/poc.4487
18. Rozhenko AB, Kyrylchuk AA, Lapinska YO, Rassukana YV, Trachevsky VV, Pirozhenko VV, et al. Z,E-isomerism in a series of substituted iminophosphonates: Quantum chemical research. Organics. 2021;2(2):84-97. doi: 10.3390/org2020008
19. Gonzalez-Oñate A, Chaparro D, Quevedo R, Alí-Torres J, Flores-Gaspar A. NMR spectroscopic and computational analysis of *E*/*Z* isomerism in imines derived from isatin. RSC Adv. 2026;16(14):12238-45. doi: 10.1039/d5ra09983h
20. Subtel'na I, Atamanyuk D, Szymańska E, Kieć-Kononowicz K, Zimenkovsky B, Vasylenko O, et al. Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity. Bioorg Med Chem. 2010;18(14):5090-102. doi: 10.1016/j.bmc.2010.05.073
21. Rehulka J, Subtelna I, Kryshchyshyn-Dylevych A, Cherniienko A, Ivanova A, Matveieva M, et al. Anticancer 5-arylidene-2-(4-hydroxyphenyl)aminothiazol-4(5H)-ones as tubulin inhibitors. Arch Pharm (Weinheim). 2022;355(12):e2200419. doi: 10.1002/ardp.202200419

In silico оцінювання ADME-профілю, лікоподібності та медико-хімічних характеристик S-алкілпохідних 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу

Т. С. Британова

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Гетероциклічні системи, які створюються за активної участі структури 1,2,4-тріазолу, мають усі ознаки перспективності та практичної значущості для медичної хімії. Раннє прогнозування фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей на початковому етапі створення біологічно активної субстанції дає змогу виявити структурні обмеження ще до розширених експериментальних досліджень і, відповідно, значно раціоналізувати наукову роботу.

Мета роботи – реалізація порівняльного *in silico* оцінювання ADME-профілю, лікоподібності та медико-хімічних характеристик гомологічного ряду *S*-алкільних похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (1–10).

Матеріали і методи. Для десяти змодельованих структур проаналізовано розрахункові дескриптори, які було одержано за допомогою онлайн платформи SwissADME: молекулярну масу, частку Csp^3, кількість обертових зв'язків, акцепторів і донорів водневого зв'язку (HBA, HBD), топологічну полярну площу поверхні (TPSA), молярну рефракцію, водорозчинність за моделями ESOL, Ali та SILICOS-IT, ліпофільність, прогноз шлунково-кишкової абсорбції, проникнення через гематоенцефалічний бар'єр, P-gp-субстратність, проникність шкіри, відповідність фільтрам лікоподібності та критеріям медичної хімії.

Результати. Збільшення довжини *S*-алкільного ланцюга в дослідженому ряду сполук супроводжувалося зростанням молекулярної маси від 286,35 г/моль до 412,56 г/моль, кількості обертових зв'язків – від 4 до 13 та консенсусного log P – від 2,07 до 5,46 при сталих HBA = 3, HBD = 1 і TPSA = 81,03 $Å^2$. За ESOL log S знижувався від -3,45 до -6,29; метил-, етил- та *н*-пропілпохідні 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (1–3) класифіковано як розчинні, *н*-бутил – *н*-нонілпохідні (4–9) – як помірно розчинні, *н*-децилпохідна (10) – як погано розчинна. Для всіх структур прогнозовано високу шлунково-кишкову абсорбцію, нездатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і відсутність P-gp-субстратності. Усі сполуки відповідали правилу Ліпінського та не мали PAINS- або Brenk-попереджень, однак критеріям лідероподібності найбільше відповідали сполуки 1–3.

Висновки. Сполуки 1–3 мають найбільш збалансоване співвідношення ліпофільності, розчинності та лідероподібності; сполуки 4 та 5 займають проміжне положення, а для сполук 6–10 основними напрямами оптимізації є зменшення гідрофобності та конформаційної гнучкості. Одержані результати є прогнозними та потребують експериментальної верифікації.

Ключові слова: 1,2,4-тріазол, ADME, лікоподібність, ліпофільність, водорозчинність, in silico.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 247-252

In silico evaluation of the ADME-profile, drug-likeness and medicinal chemistry characteristics of S-alkyl derivatives of 4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol

T. S. Brytanova

Heterocyclic systems based on the 1,2,4-triazole scaffold possess considerable potential and practical relevance in medicinal chemistry. Early prediction of physicochemical and pharmacokinetic properties at the initial stages of biologically active substance development makes it possible to identify structural limitations before conducting extensive experimental studies and, consequently, to substantially rationalize the research process.

The aim of this study was to perform a comparative *in silico* evaluation of the ADME-profile, drug-likeness, and medicinal chemistry characteristics of a homologous series of *S*-alkyl derivatives of 4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol (1–10).

Materials and methods. Ten modeled structures were analyzed using calculated molecular descriptors obtained from the SwissADME online platform, including molecular weight, fraction of sp^3-hybridized Carbon atoms (Csp^3), number of rotatable bonds, hydrogen-bond acceptors and donors (HBA and HBD), topological polar surface area (TPSA), molar refractivity, aqueous solubility predicted using the ESOL, Ali and SILICOS-IT models, lipophilicity, predicted gastrointestinal absorption, blood-brain barrier (BBB) permeability, P-glycoprotein (P-gp) substrate status, skin permeability, compliance with drug-likeness filters, and medicinal chemistry criteria.

ARTICLE INFO

UDC 547.792'74/.75'367:615.011.015]:004.94
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.370618

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):247-252

Keywords: 1,2,4-triazole, ADME, drug-likeness, lipophilicity, aqueous solubility, in silico.

Received: 17.08.2026 // Revised: 12.10.2026 // Accepted: 16.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Results. Increasing the length of the *S*-alkyl chain in the investigated series was associated with an increase in molecular weight from 286.35 g/mol to 412.56 g/mol, the number of rotatable bonds from 4 to 13, and the consensus log P from 2.07 to 5.46, while HBA = 3, HBD = 1 and TPSA = 81.03 Å^2 remained constant. According to the ESOL model, log S decreased from -3.45 to -6.29. The methyl, ethyl and *n*-propyl derivatives of 4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyrrol-2-yl)-1,2,4-triazole-3-thiol (1–3) were classified as soluble, the *n*-butyl to *n*-nonyl derivatives (4–9) as moderately soluble, and the *n*-decyl derivative (10) as poorly soluble. High gastrointestinal absorption was predicted for all structures, whereas no blood-brain barrier penetration or P-gp substrate liability was predicted. All compounds complied with Lipinski's Rule of Five and showed no PAINS or Brenk alerts; however, compounds 1–3 demonstrated the most favorable compliance with lead-likeness criteria.

Conclusions. Compounds 1–3 exhibited the most balanced combination of lipophilicity, solubility and lead-likeness. Compounds 4 and 5 occupied an intermediate position, whereas for compounds 6–10, the main optimization priorities were reduction of hydrophobicity and conformational flexibility. The obtained results are predictive and require experimental validation.

Keywords: 1,2,4-triazole, ADME, drug-likeness, lipophilicity, aqueous solubility, in silico.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):247-252

1,2,4-Тріазольний цикл належить до фармакофорно значущих і фундаментально важливих гетероциклічних фрагментів, який є ключовим синтоном для широкого використання в інноваційних дослідженнях у сфері сучасної медичної хімії [1]. Похідним 1,2,4-тріазолу властива багатовекторність біологічних властивостей, і особливу увагу при цьому привертають похідні, які містять по 3 положенню тіоацетаний фрагмент та алкільні замісники, а по 4 та 5 – гетероароматичні та арильні синтони, що має істотний вплив на формування спрямованої біологічної активності, зокрема, антиоксидантну, протимікробну та інші активності [2,3,4]. Додатково перспективність цього класу сполук підтверджена результатами токсикологічних досліджень [4,5].

Окремої уваги потребує аспект поєднання зазначеного азолу з конденсованими гетероциклічними системами, наприклад, теофіліном, що сприяло одержанню біологічно активної субстанції з протитуберкульозною активністю [6]. Доцільно врахувати також практично значущу гібридизацію піразолового та 1,2,4-тріазолового гетероциклічних скелетів із наступним формуванням ряду *S*-алкілпохідних, що створило сприятливі передумови для виявлення сполук з антирадикальною активністю [7].

Специфічна біологічна відповідь на вплив похідних 1,2,4-тріазолу може бути визначена комплексним налаштуванням електронностеричних і полярних властивостей молекули, що можуть формуватися під впливом як електроннодонорних (наприклад, метоксифенільного), так і під впливом електронноакцепторних замісників (наприклад, нітрогрупи). Це підтверджує перспективність наступних досліджень функціоналізованих похідних 1,2,4-тріазолу [8,9].

Фармакологічний потенціал нової структури визначається не лише її здатністю взаємодіяти з біологічною мішенню. Для успішного переходу від первинного хіта до кандидата для подальшої розробки важливими є водорозчинність, ліпофільність, молекулярна маса, полярність, конформаційна гнучкість, прогнозована абсорбція, транспортні властивості та ризик несприятливих структурних фрагментів. Зважаючи на це, комп'ютерне оцінювання ADME-параметрів дедалі частіше інтегрують у ранні етапи пошуку лікарських засобів [10].

SwissADME є доступним вебінструментом для розрахунку низки важливих фізико-хімічних дескрипторів, водорозчинності, ліпофільності, фармакокінетичних параметрів, критеріїв лікарської подібності та медичної хімії [11,12,13]. Такі прогнози не замінюють експериментальних вимірювань, однак дають змогу порівнювати споріднені структури в межах одного ряду та визначати напрями наступної оптимізації. Особливо важливим є оцінювання балансу між ліпофільністю та розчинністю, оскільки надмірне підвищення гідрофобності часто супроводжується погіршенням водорозчинності та може ускладнювати подальшу фармацевтичну розробку [14].

Обраний для досліджень гомологічний ряд похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (**1–10**) характеризується змінним структурним елементом – *S*-алкільним фрагментом, довжина якого послідовно збільшується від метильного до *н*-децильного. Такий ряд сполук є зручною моделлю для оцінювання того, як поступове збільшення довжини неполярної частини молекули впливає на ADME-характеристики за умови незмінних гетероциклічних та ароматичного фрагментів.

Мета роботи

Реалізація порівняльного *in silico* оцінювання ADME-профілю, лікоподібності та медико-хімічних характеристик гомологічного ряду *S*-алкільних похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (**1–10**).

Матеріали і методи дослідження

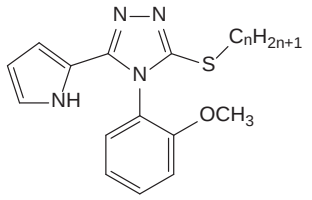
Об'єкти дослідження – десять структурно споріднених *S*-алкільних похідних 4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіолу (**1**–**10**). У ряду зазначених структур довжина *S*-алкільного замісника послідовно збільшується на одну метиленову групу *(рис. 1)*.

Розрахункові дескриптори одержано за допомогою вебресурсу SwissADME, який використовують на першому етапі оцінювання фармакокінетичних параметрів, лікоподібності та придатності досліджуваних структур для подальшої послідовної хіміко-біологічної оптимізації [11,12,13]. Для кожної сполуки аналізували молекулярну формулу та молекулярну масу, кількість важких та ароматичних важких атомів, фракцію Csp^3, кількість обертових зв'язків, кількість акцепторів (HBA) і донорів (HBD)

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики сполук

Номер сполуки	M, г/моль	Csp^3	Обертові зв'язки	HBA/HBD	TPSA, $Å^2$
1	286,35	0,14	4	3/1	81,03
2	300,38	0,20	5		
3	314,41	0,25	6		
4	328,43	0,29	7		
5	342,46	0,33	8		
6	356,49	0,37	9		
7	370,51	0,40	10		
8	384,54	0,43	11		
9	398,56	0,45	12		
10	412,56	0,48	13		

1



n = 1 (**1**), 2 (**2**), 3 (**3**), 4 (**4**), 5 (**5**), 6 (**6**), 7 (**7**), 8 (**8**), 9 (**9**), 10 (**10**)

Рис. 1. Загальна структура використаних для дослідження сполук.

водневого зв'язку, молярну рефракцію і топологічну площу полярної поверхні (TPSA).

Водорозчинність оцінювали за моделями ESOL, Ali та SILICOS-IT. Під час порівняльного аналізу основну увагу приділяли значенням log S та класам розчинності. Ліпофільність характеризували за XLogP3, WLogP, MLogP, SILICOS-IT і консенсусним log P.

Етап досліджень, який був пов'язаний з визначенням фармакокінетичних параметрів, включав прогноз шлунково-кишкової (ШК) абсорбції та здатності долати гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), P-gp-субстратність і визначення log Kp як розрахункового показника проникності через шкіру.

Визначення лікоподібності ґрунтувалося на залученні до розрахунків фільтрів Ліпінського, Гозе, Вебера, Ігана та Мугге. Правило п'яти Ліпінського було безпосередньо використано як орієнтовний критерій молекулярних властивостей, сумісних із пероральним застосуванням. Медико-хімічну придатність додатково характеризували за PAINS-попередженнями, фільтром Бренка, лідероподібністю, синтетичною доступністю та розрахунковим прогнозованим показником біодоступності.

Одержані результати проаналізовано із застосуванням описового та порівняльного підходів. Статистичне тестування не проведено, оскільки досліджені показники являли собою детерміновані *in silico* прогнозні характеристики, розраховані для конкретних молекулярних структур, а не експериментальні величини, що були одержані внаслідок варіабельності повторних вимірювань.

Результати

У межах дослідженого гомологічного ряду визначено поступове та послідовне збільшення значення молекулярної маси: від 286,35 г/моль для 4-(2-метоксифеніл)-3-(метилтіо)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (**1**) до 412,56 г/моль для 3-(*н*-децилтіо)-4-(2-метоксифеніл)-5-(пірол-2-іл)-1,2,4-тріазолу (**10**). Подібну закономірність встановлено і для кількості важких атомів – від 20 до 29 *(табл. 1)*. Кількість ароматичних важких атомів у всіх представників становила 16. Частка Csp^3 зростала від 0,14 до 0,48, а кількість обертових зв'язків – від 4 до 13, що є свідченням поступового збільшення насиченості та конформаційної рухливості *S*-алкільного фрагмента. Водночас кількість акцепторів і донорів водневого зв'язку, а також TPSA залишалися незмінними (3, 1 та 81,03 $Å^2$ відповідно), тобто подовження алкільного ланцюга майже не змінювало полярну складову молекул *(табл. 1)*.

За моделлю ESOL значення log S послідовно зменшувалося від -3,45 для сполуки **1** до -6,29 для сполуки **10** *(табл. 2)*. Сполуки **1–3** класифіковано як розчинні, **4–9** – як помірно розчинні, а сполука **10** – як малорозчинна. Для SILICOS-IT визначено аналогічну тенденцію: log S знижувався від -2,80 до -6,35; сполуки **1–4** належали до розчинних, **5–9** – до помірно розчинних, сполука **10** – малорозчинна. Розрахунки за моделлю Ali також показали послідовне зниження log S від -3,73 до -8,40, що підтверджує загальний напрям зміни розчинності в ряду *(табл. 2)*.

Ліпофільність, навпаки, закономірно зростала. Консенсусний log P збільшувався від 2,07 до 5,46, а XlogP3 – від 2,39 до 6,89 *(табл. 2)*. Отже, сполуки **1–5** характеризувалися відносно більш збалансованим співвідношенням ліпофільності та водорозчинності, тоді як для **6–10** поступове нарощування *S*-алкільного ланцюга зміщувало профіль у бік вираженої гідрофобності. Значення log Kp змінювалося від -6,35 до -3,92, тобто зі зростанням ліпофільності прогнозована проникність через шкіру зростала. Разом із тим, сам по собі цей показник не є достатньою підставою для вибору трансдермального шляху введення.

Таблиця 2. Розчинність та ліпофільність досліджених сполук

Номер сполуки	log S ESOL	Клас ESOL	log S SILICOS-IT	XlogP3	Консенсус log P
1	-3,45	Розчинна	-2,80	2,39	2,07
2	-3,67	Розчинна	-3,19	2,75	2,41
3	-4,00	Розчинна	-3,59	3,28	2,80
4	-4,22	Помірно розчинна	-3,99	3,64	3,14
5	-4,56	Помірно розчинна	-4,38	4,18	3,53
6	-4,90	Помірно розчинна	-4,78	4,72	3,91
7	-5,25	Помірно розчинна	-5,17	5,26	4,30
8	-5,59	Помірно розчинна	-5,56	5,80	4,69
9	-5,94	Помірно розчинна	-5,96	6,35	5,08
10	-6,29	Малорозчинна	-6,35	6,89	5,46

Таблиця 3. Фармакокінетичні та медико-хімічні показники досліджених сполук

Номер сполуки	ШК-абсорбція	ГЕБ	P-gp	Фільтр Ліпінського	Лідероподібність	Синтетична доступність
1	Висока	Не долають	Не є субстратом	Без порушень	Так (0)	2,85
2					Так (0)	3,02
3					Так (0)	3,20
4					Ні (1)	3,31
5					Ні (2)	3,42
6					Ні (3)	3,53
7					Ні (3)	3,65
8					Ні (3)	3,76
9					Ні (3)	3,87
10					Ні (3)	3,99

Для всіх десяти сполук SwissADME аналіз прогнозував високу абсорбцію у шлунково-кишковому тракті *(табл. 3)*. Жодна структура не була класифікована як молекула, що може проникати через ГЕБ, і жодну не було прогнозовано як субстрат P-глікопротеїну *(табл. 3)*.

Усі сполуки відповідали фільтру Ліпінського без порушень. Разом із тим, усі досліджені структури характеризувалися однаковим прогнозованим показником біодоступності – на рівні 0,55. На підставі цих даних дійшли висновку, що пероральна біодоступність, можливо, становитиме не менше ніж 10 % з імовірністю 55 %. Водночас критерії лідероподібності чітко диференціювали ряд: сполуки **1–3** не мали порушень; для сполуки **4** виявлено одне відхилення (XlogP3 >3,5), для **5** – два (XlogP3 >3,5 і понад 7 обертових зв'язків), а для **6–10** – по три (молекулярна маса >350 г/моль, XlogP3 >3,5, обертових зв'язків >7). Показник синтетичної доступності характеризувався у моделі поступовим підвищенням від 2,85 до 3,99, що свідчить про помірне ускладнення структур у напрямі подовження алкільного ланцюга *(табл. 3)*.

Згідно з результатами оцінювання за фільтром Гозе, сполуки **1–7** відповідали критеріям, а для сполук **8**–**10** було зафіксовано по одному відхиленню, що пов'язані з перевищенням допустимого значення коефіцієнта ліпофільності WlogP понад 5,6. За результатами оцінювання за фільтром Вебера, сполуки **1–7** відповідали встановленим критеріям та успішно проходили фільтр. Натомість сполуки **8–10** не відповідали критеріям через перевищення кількості обертових зв'язків, яка становила понад 10. За Іганом відхилення виявлено лише для **9** і **10** (WlogP >5,88). За Мугге сполуки **1–6** відповідали критеріям, а **7–10** мали порушення, що пов'язано з XlogP3 >5. Для всіх десяти молекул кількість PAINS-попереджень і Brenk-попереджень дорівнювала нулю *(табл. 4)*.

Обговорення

Згідно з одержаними результатами констатовано формування вираженої залежності досліджених показників від особливостей структури сполук: збільшення довжини *S*-алкільного ланцюга підвищує молекулярну масу, частку sp^3-Карбону, число обертових зв'язків і ліпофільність, але не змінює число донорів та акцепторів водневого зв'язку та TPSA. Описана природа змін є логічною для

Таблиця 4. Додаткові критерії лікоподібності та структурні попередження

Номер сполуки	Гозе	Вебер	Іган	Мугге	PAINS	Brenk
1	Так	Так	Так	Так	0	0
2						
3						
4						
5						
6						
7				Ні		
8	Ні	Ні				
9			Ні			
10						

гомологічної серії, в якій полярне ядро залишається незмінним, а приріст відбувається завдяки малополярним метиленовим фрагментам.

Найважливішим наслідком подовження алкільного ланцюга є погіршення водорозчинності. Зниження прогнозованого показника водорозчинності ESOL log S від -3,45 до -6,29 узгоджується зі зростанням консенсусного значення log P від 2,07 до 5,46. Такий компроміс між ліпофільністю та розчинністю має принципове значення на ранніх етапах фармацевтичної розробки, оскільки недостатня розчинність може обмежувати доступність молекули для абсорбції навіть за сприятливих показників мембранної проникності. Тому прогноз щодо значної ШК-абсорбції для всіх досліджених структур не слід інтерпретувати як доказ рівнозначної пероральної біодоступності. В цьому аспекті особливу увагу привертають сполуки **8**–**10,** високі значення ліпофільності та нижча розчинність яких можуть стати практичним обмеженням, яке потребує експериментальної перевірки.

Сполуки **1–3** характеризувалися найбільш збалансованим профілем, з огляду на вимоги раннього етапу hit-to-lead розробки. Вони поєднували відносно нижчу молекулярну масу, меншу кількість обертових зв'язків, помірну ліпофільність, кращу прогнозовану водорозчинність і відсутність порушень критеріїв лідероподібності. Сполуки **4** і **5** формували перехідну групу: їхні основні параметри залишалися прийнятними, однак предиктивне значення коефіцієнта розподілу XlogP3 перевищувало 3,5, а для сполуки **5** додатково зростала конформаційна гнучкість.

Для структур **6–10** профіль поступово виходив за межі класичного lead-like простору. Це не означає автоматичної непридатності молекул: правило Ліпінського та споріднені фільтри є евристичними інструментами, а не критеріями біологічної активності. Втім, одночасне збільшення молекулярної маси, показника ліпофільності, а саме коефіцієнта розподілу XlogP3, і числа обертових зв'язків свідчило про зниження зручності цих представників для ранньої оптимізації. Відмінності в тому, що всі структури долають фільтр Ліпінського, але частина не проходить фільтри Гозе, Вебера, Ігана або Мугге, пояснюємо різними наборами дескрипторів і порогових значень у цих правилах.

Відсутність PAINS-попереджень створює прецедент позитивної ознаки для подальшого біологічного скринінгу, оскільки відповідні фільтри призначені для виявлення структур, здатних зумовлювати неспецифічну або артефактну активність у різних тест-системах. Аналогічно нульова кількість Brenk-попереджень свідчить про відсутність у досліджених структурах типових небажаних фрагментів, що використовують під час формування скринінгових бібліотек. Однак ці фільтри не є заміною експериментального оцінювання хімічної стабільності, реактивності та токсичності.

Прогнозована відсутність проникнення через ГЕБ може бути перевагою для потенційних периферичних мішеней, але обмеженням для центральної фармакологічної дії; тому цей показник слід інтерпретувати лише в контексті майбутнього терапевтичного напряму. Відсутність P-gp-субстратності теоретично зменшує ризик активного ефлюксу, проте потребує верифікації в клітинних моделях. У сучасних підходах до ADME-прогнозування показано, що найвищу практичну цінність мають моделі, інтегровані з експериментальними даними та послідовною перевіркою прогнозів.

Отже, результати SwissADME дають підстави визначити сполуки **1–3** як пріоритетні для подальшого експериментального дослідження, сполуки **4** та **5** – як перспективні за умови контролю ліпофільності, а для сполук **6**–**10** доцільно здійснити оцінювання щодо можливості структурної оптимізації або застосування фармацевтичних підходів до подолання обмеженої розчинності.

Такий висновок узгоджується з сучасною практикою раннього використання *in silico* ADME для зменшення ризику відбору сполук із несприятливими фармакокінетичними властивостями.

Висновки

1. Подовження *S*-алкільного фрагмента у ряду сполук **1–10** зумовлює послідовне збільшення молекулярної маси,

частки Csp^3, кількості обертових зв'язків і ліпофільності при незмінних HBA = 3, HBD = 1 та TPSA = 81,03 $Å^2$.

2. Зростання ліпофільності супроводжується погіршенням прогнозованої водорозчинності: за ESOL log S знижується від -3,45 до -6,29, а сполука **10** належить до класу погано розчинних.

3. Для всіх десяти структур прогнозовано високу шлунково-кишкову абсорбцію, нездатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і відсутність P-gp-субстратності. Ці дані потребують експериментальної верифікації.

4. Усі сполуки відповідали правилу Ліпінського та не мали PAINS- або Brenk-попереджень, однак додаткові критерії лікоподібності й лідероподібності стають менш сприятливими зі збільшенням довжини алкільного ланцюга.

5. За сукупністю параметрів сполуки **1–3** мають найбільш збалансований профіль для подальшого раннього фармакологічного скринінгу; сполуки **4** та **5** є проміжними, а для **6–10** основними напрямами оптимізації є зниження ліпофільності, конформаційної гнучкості та покращення водорозчинності.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті використано інструмент штучного інтелекту, а саме ChatGPT. Його використано для мовного редагування англомовної анотації. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані автором, який несе повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Відомості про автора:
Британова Т. С., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-1805-4552

Information about the author:
Brytanova T. S., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Тетяна Британова (Tetiana Brytanova)
oculyats@gmail.com

References

1. Dovbnia D, Kaplaushenko A, Panasenko O, Panasenko M, Salionov V, Ihnatova T, et al. Structural modification of the 1,2,4-triazole core as a strategy for the design of biologically active compounds (literature review). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2026;(2):14-44. doi: 10.15587/2519-4852.2026.356807
2. Usenko DL, Varynskyi BO, Kaplaushenko AG, Safonov AA, Panasenko OI, Morozova LP, et al. The research of pharmacokinetic parameters and metabolism of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate for use in military and civilian medicine. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2024;5(4):159-67. 10.46847/ujmm.2024.4(5)-159
3. Dovbnia DV, Kaplaushenko AG, Shcherbyna RO, Solomenna OO, Belozerova OV, Trokhymchuk VV. Searching for antioxidants and antihypoxants among 1,2,4-triazole-3-thione derivatives as promising agents for the correction of pathological conditions induced by military hostilities. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2026;7(1):133-41. doi: 10.46847/ujmm.2026.1(7)-133
4. Karpenko Y, Hunchak Y, Gutyj B, Hunchak A, Parchenko M, Parchenko V. Advanced research for physico-chemical properties and parameters of toxicity piperazinium 2-((5-(furan-2-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)-acetate. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2022;(2):18-25. doi: 10.15587/2519-4852.2022.255848
5. Safonov AA, Gotsulya AS, Shcherbyna RO, Panasenko OI. Analysis of the effect of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate high doses on brain tissue. Odeskyi Medychnyi Zhurnal. 2025;(1):80-3. doi: 10.32782/2226-2008-2025-1-15
6. Gotsulya A, Zazharskyi V, Parchenko V, Davydenko P, Kulishenko O, Brytanova T. N′-(2-(5-((Theophylline-7-yl)methyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetyl)isonicotinohydrazide as antitubercular agents. Hacettepe Univ J Fac Pharm. 2022;42(3):149-55. doi: 10.52794/hujpharm.1011368
7. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiol. J Fac Pharm Ankara Univ. 2020;44(2):211-9. doi: 10.33483/jfpau.616116
8. Hotsulia AS, Al Khalaf NA, Fedotov SO, Solomennyi AM, Pidlisnyi OV. [Synthesis and properties of 2-(5-methyl-4-(4-methoxy-phenyl)-1,2,4-triazol-3-ylthio) acetamides]. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2024;5(2):110-9. Ukrainian. doi: 10.46847/ujmm.2024.2(5)-110
9. Hotsulia AS, Brytanova TS, Fedotov SO, Ubohov SH, Pidlisnyi OV, Yaroshenko IV. [Pharmacological potential of 1-alkyl derivatives of 4-((4-nitrobenzylidene)amino)-1,2,4-triazole]. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2024;5(3):85-94. Ukrainian. doi: 10.46847/ujmm.2024.3(5)-085
10. Myrko I, Chaban T, Demchuk Y, Drapak Y, Chaban I, Drapak I, et al. Current trends of chemoinformatics and computer chemistry in drug design: A review. Curr Chem Lett. 2024;13(1):151-62. doi: 10.5267/j.ccl.2023.8.001
11. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017;7:42717. doi: 10.1038/srep42717
12. Bakchi B, Krishna AD, Sreecharan E, Ganesh V, Niharika M, Maharshi S, et al. An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: A medicinal chemist's perspective. J Mol Struct. 2022;1259:132712. doi: 10.1016/j.molstruc.2022.132712
13. Gawehn E, Greene N, Miljković F, Obrezanova O, Subramanian V, Trapotsi MA, Winiwarter S. Perspectives on the use of machine learning for ADME prediction at AstraZeneca. Xenobiotica. 2024;54(7):368-78. doi: 10.1080/00498254.2024.2352598
14. Kumari L, Choudhari Y, Patel P, Gupta GD, Singh D, Rosenholm JM, et al. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. Life (Basel). 2023;13(5):1099. doi: 10.3390/life13051099

Hepatoprotective activity of Vaccinium vitis-idaea leaf extract modified with L-arginine in a tetracycline-induced liver injury model

S. R. Petroshchuk[A,D], L. V. Derymedvid[B,E], O. Yu. Maslov[A,C], M. A. Komisarenko[E], S. V. Kolisnyk[E,F], V. V. Pidgaina[B,C]

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Liver injury induced by tetracycline is associated with oxidative stress, cytolytic damage, and impairment of enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems. Natural compounds, including lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea L.*) leaf extract, demonstrate promising hepatoprotective properties. Chemical modification of plant extracts may enhance their biological activity.

The aim of this study was to evaluate the hepatoprotective activity of lingonberry leaf extract modified with L-arginine in a model of tetracycline-induced liver injury.

Materials and methods. The study's objects were modified and unmodified lingonberry leaf extracts. Hepatoprotective activity was evaluated in an experimental model of tetracycline-induced toxic hepatitis. Biochemical markers of liver function, lipid metabolism, and antioxidant status were assessed in blood serum and liver homogenate.

Results. The most pronounced hepatoprotective effect was observed for the modified lingonberry leaf extract at a dose of 13.0 mg/kg. In this group, alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase activities were restored to values close to those of intact animals (0.73 ± 0.07 and 0.98 ± 0.09 mmol/h×ml, respectively). Bilirubin levels decreased to 11.94 ± 1.12 μmol/L, which was significantly lower compared with the pathology control as well as the groups treated with Carsil and unmodified extract ($p < 0.05$). Total protein increased to 72.18 ± 3.61 g/L. Lipid metabolism parameters also improved significantly compared with the pathology group ($p < 0.05$): cholesterol, triglycerides, and *β*-lipoproteins decreased to 1.10 ± 0.07 mmol/L, 0.19 ± 0.03 mmol/L, and 0.27 ± 0.03 g/L×10^9, respectively. Antioxidant defense was markedly enhanced, as evidenced by increased catalase and superoxide dismutase activities and reduced malondialdehyde (MDA) levels. In liver homogenate, catalase activity increased to 1.15 ± 0.10 μcat/g, SOD to 0.66 μcat/g, and reduced glutathione (G-SH) to 1.55 ± 0.12 μmol/g, while MDA levels decreased significantly ($p < 0.05$).

Conclusions. Modified lingonberry leaf extract demonstrated pronounced hepatoprotective, antioxidant, and membrane-stabilizing effects. At a dose of 13.0 mg/kg, it showed greater efficacy than Carsil and the unmodified extract, indicating its potential as a promising agent for correcting toxic liver injury.

Keywords: lingonberry, plant leaf, hepatoprotection, L-arginine, tetracycline.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):253-259

Гепатопротекторна активність екстракту листя Vaccinium vitis-idaea, модифікованого L-аргініном, на моделі тетрациклін-індукованого ураження печінки

С. Р. Петрощук, Л. В. Деримедвідь, О. Ю. Маслов, М. А. Комісаренко, С. В. Колісник, В. В. Підгайна

Тетрациклін-індуковане ураження печінки пов'язане з розвитком оксидативного стресу, цитолітичних ушкоджень та порушенням ферментативних і неферментативних систем антиоксидантного захисту. Природні сполуки, зокрема екстракт листя брусниці (*Vaccinium vitis-idaea L.*), мають перспективні гепатопротекторні властивості. Хімічна модифікація рослинних екстрактів може підвищувати їхню біологічну активність.

Мета роботи – оцінити гепатопротекторну активність екстракту листя брусниці, модифікованого L-аргініном, на моделі тетрациклін-індукованого ураження печінки.

Матеріали і методи. Об'єкти дослідження – модифікований і немодифікований екстракти листя брусниці. Гепатопротекторну активність оцінювали на експериментальній моделі токсичного гепатиту, індукованого тетрацикліном. Біохімічні показники функціонального стану печінки, ліпідного обміну та антиоксидантного статусу визначено у сироватці крові та гомогенаті печінки.

ARTICLE INFO

UDC 615.322.015.32:582.688:615.33:616.36-002-092.9
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.353732

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):253-259

Keywords: lingonberry, plant leaf, hepatoprotection, L-arginine, tetracycline

Received: 10.03.2026 // Revised: 05.05.2026 // Accepted: 18.05.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Результати. Найбільш виражений гепатопротекторний ефект визначено при застосуванні модифікованого екстракту листя брусниці у дозі 13,0 мг/кг. У цій групі активність аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази відновлювалася до значень, близьких до показників інтактних тварин (0,73 ± 0,07 ммоль/год×мл та 0,98 ± 0,09 ммоль/год×мл відповідно). Рівень білірубіну знижувався до 11,94 ± 1,12 мкмоль/л, що було достовірно нижче щодо групи патології, а також груп тварин, які отримували препарат Карсил і немодифікований екстракт ($p < 0,05$). Вміст загального білка підвищився до 72,18 ± 3,61 г/л. Показники ліпідного обміну також достовірно покращилися порівняно з групою патології ($p < 0,05$): рівні холестерину, тригліцеридів та *β*-ліпопротеїнів знизилися до 1,10 ± 0,07 ммоль/л, 0,19 ± 0,03 ммоль/л та 0,27 ± 0,03 г/л × 10^9 відповідно. Встановлено суттєве підвищення антиоксидантного захисту, що виявили за зростанням активності каталази і супероксиддисмутази та зниженням рівня малонового діальдегіду (МДА). У гомогенаті печінки активність каталази підвищилася до 1,15 ± 0,10 мккат/г, супероксиддисмутази – до 0,66 мккат/г, а рівень відновленого глутатіону (G-SH) – до 1,55 ± 0,12 мкмоль/г, а вміст МДА достовірно знизився ($p < 0,05$).

Висновки. Модифікований екстракт листя брусниці характеризується вираженими гепатопротекторними, антиоксидантними та мембраностабілізувальними властивостями. У дозі 13,0 мг/кг він мав вищу ефективність порівняно з препаратом Карсил і немодифікованим екстрактом, що свідчить про його перспективність як засобу для корекції токсичних уражень печінки.

Ключові слова: брусниця звичайна, лист рослини, гепатопротекція, L-аргінін, тетрациклін.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 253-259

Currently, there is an increasing prevalence of chronic liver diseases, which occupy one of the leading positions among the causes of disability and mortality worldwide. According to the American Liver Foundation, approximately 100 million people suffer from non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and 2.7 million individuals have been diagnosed with chronic hepatitis C [1].

NAFLD encompasses a spectrum of liver disorders ranging from simple steatosis (fat accumulation in the liver) to non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma [2]. Given its increasing prevalence and the lack of specific pharmacotherapy, NAFLD represents a major public health concern. Understanding the pathophysiology of NAFLD is crucial for developing effective therapeutic approaches and preventive strategies [3].

The liver plays a central role in lipid metabolism. In NAFLD, an imbalance exists between lipid uptake and lipid disposal. Increased uptake of free fatty acids, enhanced de novo lipogenesis, and reduced *β*-oxidation contribute to lipid accumulation in hepatocytes [4].

Lingonberry is considered one of the most abundant botanical sources of phenolic constituents. *Vaccinium vitis-idaea* L., a perennial evergreen shrub belonging to the *Ericaceae* family, is widely distributed across the Baltic states, Eastern Europe as well as Canada [5]. The leaves of this plant contain a diverse range of biologically active substances, including hydroquinone derivatives (such as arbutin and methylarbutin), catechins (epicatechin and (+)-catechin), flavonoids (rutin and quercetin), hydroxycinnamic acids (notably ferulic and caffeic acids), and various organic acids, including citric and malic acids [6].

Due to this complex phytochemical profile, lingonberry leaf extracts exhibit multiple pharmacological properties, including antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, diuretic, and neuroprotective effects [7,8]. In traditional medicine, preparations of lingonberry leaves – most commonly in the form of a decoction – have been used for the management and prevention of cystitis, pyelonephritis, gastritis, atherosclerosis, and diarrhea [9].

The pharmacological effect of a compound is primarily determined by its chemical structure and bioavailability. Nevertheless, for certain weak organic acids and bases, biological activity is influenced not only by structural features but also by the extent of ionization. Such substances are partially ionized within the physiological pH range. The molecular state of the compound plays an essential role, since the ionized form – owing to its electrical charge – possesses physicochemical characteristics distinct from those of the non-ionized conjugate form. These differences significantly influence membrane permeability, tissue distribution, absorption, and interaction with target enzymes [10].

Aim

The aim of this study was to evaluate the hepatoprotective activity of lingonberry leaf extract modified with L-arginine in a model of tetracycline-induced liver injury.

Materials and methods

Lingonberry leaves were collected in October 2022 in the Kostivtsi village, Zhytomyr region, Ukraine (50.329417, 29.536861).

Extraction procedure for non-modified extract: 100.0 g sample of grinded lingonberry leaves (exact mass) was extracted two times with 60 % ethanol at ration 1/10 (take into account coefficient of solvent adsorption) on water bath at 80–90 °C with a reflux condenser for 1 hour. Obtained extract was filtrated and evaporated to a final volume of 100 mL using a rotary evaporator at 40 °C under vacuum conditions.

Extraction procedure for modified extract: 100.0 g sample of grinded lingonberry leaves (exact mass) was extracted two times with distilled water at ration 1/10 (take into account coefficient of solvent adsorption) on water bath at 80–90 °C with a reflux condenser for 30 minutes than added L-arginine in a molar ration of 4:1 to the sum of catechins. Obtained extract was filtrated and evaporated to a final volume of 100 mL using a rotary evaporator at 40 °C under vacuum conditions.

Thirty male outbred white strain rats, each weighing about 180–220 grams, were used in the experiment. The rats used in the experiment were obtained from the National University of Pharmacy vivarium. The rats were kept in pairs in Macrolon boxes throughout the experiment. Food and water were available ad libitum, and were replenished daily. Bedding

was changed every three days. The animals were kept in an environment that was monitored and maintained to have a temperature of 22 ± 2 °C, relative humidity of 60 ± 5 %, and a light/dark cycle of 12 hours.

All study procedures were aligned in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine "On approval of the Procedure for conducting experiments on animals by scientific institutions" (01 March 2012, No. 2012) and the Ukrainian Law "On Protection of Animals from Cruel Treatment" (21 February 2006, No. 344). The study protocol was sanctioned by the Local Ethics Committee (Protocol No. 18, dated June 10, 2025).

The hepatoprotective activity was studied in an experimental model of tetracycline toxic hepatitis. The experiments were conducted on 30 white outbred male rats with an initial weight of 180–200 g, kept on a laboratory diet in a vivarium for 15 days. They were administered tetracycline 500 mg/kg of body weight enterally once a day for 5 days. Intact rats were used as a control group [11].

All animals were divided into 5 groups. The first group was intact, the second group was control pathology (the animals were given 0.5 ml/kg of distilled water intragastrically), the third group was the comparison drug "Carsil" (joint-stock company "Sopharma", tablets 22.8 mg No. 80, No. series 050A25) at a dose of 100 mg/kg (equivalent to total silymarin content expressed as silibinin), the fourth group was non-modified lingonberry leaves extract at a dose of 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), the sixth group was modified lingonberry leaf extract at a dose of 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate).

The level of antioxidant indicators such as catalase [12], MDA [13] and SOD [14] in serum was assessed as well as in homogenate of liver the level of catalase, MDA, SOD and G-SH [15].

In blood serum, the activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase, total bilirubin, total protein, cholesterol, triglycerides, *β*-lipoproteins were determined using reagent kits from the company "Filisit-Diagnostics", Ukraine).

To obtain statistical results, the Statistica 10 program was used, the results were analyzed using Mann–Whitney test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

In animals with a model of toxic hepatopathy, pronounced disorders of cytolytic, pigmentary, protein-synthetic status of the liver were noted (*Table 1*). In the control pathology group, ALT activity increased from 0.73 ± 0.06 to 1.44 ± 0.12 μmol/h×mL (approximately 2-fold), and AST increased from 0.94 ± 0.075 to 2.40 ± 0.192 μmol/h×mL (more than 2.5-fold), confirming pronounced hepatocellular cytolysis. Alkaline phosphatase activity increased from 2600.89 ± 208.07 μmol/(s×L) to 3734.14 ± 298.73 μmol/(s×L), indicating cholestatic involvement. Total bilirubin increased nearly threefold (13.11 ± 1.00 μmol/L to 39.00 ± 2.00 μmol/L), while total protein decreased from 68.71 ± 5.50 mmol/L to 53.83 ± 4.31 mmol/L, reflecting impaired synthetic liver function. Lipid metabolism was also disturbed: cholesterol increased from 1.15 ± 0.09 mmol/L to 2.94 ± 0.24 mmol/L, triglycerides from 0.21 ± 0.02 mmol/L to 0.52 ± 0.04 mmol/L, and *β*-ipoproteins from 0.26 ± 0.02 g/L to 0.50 ± 0.04 g/L.

Administration of the reference drug "Carsil" 100 mg/kg (equivalent to total silymarin content expressed as silibinin) significantly improved the studied parameters. ALT and AST decreased to 0.89 ± 0.07 and 1.04 ± 0.08 μmol/h×mL, respectively. Total bilirubin decreased to 14.98 ± 1.20 μmol/L, approaching intact values. Total protein increased to 71.76 ± 5.74 mmol/L. Cholesterol and triglycerides were reduced to 1.24 ± 0.12 mmol/L and 0.30 ± 0.03 mmol/L, respectively, while *β*-lipoproteins decreased to 0.35 ± 0.04 g/L. Alkaline phosphatase activity also declined compared with the untreated control group.

Lingonberry leaves extract showed moderate corrective activity. At 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), ALT decreased to 0.80 ± 0.08 μmol/h×mL and AST to 1.147 ± 0.115 μmol/h×mL. Bilirubin levels were reduced to 15.28 ± 1.20 μmol/L, and total protein increased to 65.00 ± 3.25 mmol/L. Lipid parameters demonstrated partial normalization.

Modified lingonberry leaves extract at a dose of 6.5 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate) produced more pronounced normalization of biochemical indices. ALT and AST were 0.73 ± 0.08 μmol/h×mL and 0.946 ± 0.095 μmol/h×mL, respectively, nearly corresponding to intact values. Bilirubin decreased to 14.00 ± 1.10 μmol/L, and total protein increased to 71.50 ± 3.58 mmol/L. Cholesterol and triglycerides were reduced to 1.13 ± 0.07 mmol/L and 0.25 ± 0.03 mmol/L, respectively.

The most pronounced hepatoprotective effect was observed with modified lingonberry leaves extract at 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate). ALT (0.70 ± 0.07 μmol/h×mL) and AST (0.982 ± 0.099 μmol/h×mL) were closest to intact values. Alkaline phosphatase decreased to 2200.10 ± 154.01 μmol/(s×L), which was lower than in the intact group. Total bilirubin was reduced to 11.94 ± 1.12 μmol/L, and total protein increased to 72.18 ± 3.61 mmol/L. Lipid profile parameters were nearly normalized (cholesterol 1.10 ± 0.07 mmol/L; triglycerides 0.19 ± 0.03 mmol/L; *β*-lipoproteins 0.27 ± 0.03 g/L).

Overall, tetracycline administration induced marked cytolytic, cholestatic, and dyslipidemic alterations. Treatment with lingonberry leaf extracts significantly corrected these disturbances, with extract modified lingonberry leaves extract demonstrating the strongest hepatoprotective activity, comparable to or exceeding that of the reference drug.

Table 2 shows the effects of modified lingonberry leaf extract on antioxidant blood parameters in rats with tetracycline-induced liver damage. In the control pathology group, catalase and SOD activities decreased markedly (19.80 mmol/(min×L) and 1.00 %, respectively) compared to the intact group (44.14 mmol/(min×L) and 7.96 %), while

Table 1. Effect of modified lingonberry leaves extract on biochemical blood parameters of rats with tetracycline-induced liver damage

Parameter, units of measurement	Intact	Control pathology	Carsil	Non-modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract
Dose, mg/kg	–	–	100.0	13.0	6.5	13.0
ALT, μmol/h×mL	0.73 ± 0.06	1.44 ± 0.12	0.89 ± 0.07	0.80 ± 0.08	0.73 ± 0.08	0.70 ± 0.07
AST, μmol/h×mL	0.940 ± 0.075	2.400 ± 0.192	1.041 ± 0.08	1.147 ± 0.115	0.946 ± 0.095	0.982 ± 0.099
Alkaline phosphatase, nmol/(s·L)	2600.89 ± 208.07	3734.14 ± 298.73	2776.38 ± 222.11	2812.12 ± 253.10	2524.00 ± 176.68	2200.10 ± 154.01
Total bilirubin, μmol/L	13.11 ± 1.00	39.00 ± 2.00	14.98 ± 1.20	15.28 ± 1.30	14.00 ± 1.10**	11.94 ± 1.12**
Total protein, mmol/L	68.71 ± 5.50	53.83 ± 4.31	71.76 ± 5.74	65.00 ± 3.25	71.50 ± 3.58	72.18 ± 3.61
Cholesterol, mmol/L	1.15 ± 0.09	2.94 ± 0.24	1.24 ± 0.12	1.31 ± 0.08	1.13 ± 0.07	1.10 ± 0.07
Triglycerides, mmol/L	0.21 ± 0.02	0.52 ± 0.04	0.30 ± 0.03	0.23 ± 0.02	0.25 ± 0.03	0.19 ± 0.03
β-lipoproteins, g/L×10^9	0.26 ± 0.02	0.50 ± 0.04	0.35 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.32 ± 0.03	0.27 ± 0.03

:** $p < 0.05$ – the level of statistical significance of the intact group; *:** $p < 0.05$ – reliable values for the control pathology group; *****:** $p < 0.05$ – reliable values for the Carsil group; **#:** $p < 0.05$ – reliable values of the non-modified lingonberry leaves extract group; **&:** $p < 0.05$ – reliable values of the modified lingonberry leaves extract at a dose 6.5 mg/kg.

Table 2. Antioxidant blood parameters in rats with tetracycline-induced liver damage treated with modified lingonberry leaf extract

Parameter, units of measurement	Intact	Control pathology	Carsil	Non-modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract
Dose, mg/kg	–	–	100.0	13.0	6.5	13.0
Catalase, mmol/(min×L)	44.14 ± 2.65	19.80 ± 1.00*	46.23 ± 2.31**	30.18 ± 1.01*,**,***	42.02 ± 2.52**,#	43.54 ± 2.61**,#
SOD, %	7.96 ± 0.48	1.00 ± 0.08*	0.41 ± 0.01**	3.67 ± 0.22*,**,***	5.00 ± 0.30*,**,***,#	7.10 ± 0.43*,**,***,#,&
MDA, μmol/L	0.222 ± 0.011	0.285 ± 0.017*	0.190 ± 0.013**	0.260 ± 0.016*,**,***	0.220 ± 0.013**,***,#	0.200 ± 0.012*,**,***,#,&

:** $p < 0.05$ – the level of statistical significance of the intact group; *:** $p < 0.05$ – reliable values for the control pathology group; *****:** $p < 0.05$ – reliable values for the Carsil group; **#:** $p < 0.05$ – reliable values of the non-modified lingonberry leaves extract group; **&:** $p < 0.05$ – reliable values of the modified lingonberry leaves extract at a dose 6.5 mg/kg.

MDA levels increased from 0.222 μmol/L to 0.285 μmol/L, indicating pronounced oxidative stress. Treatment with Carsil 100 mg/kg (equivalent to total silymarin content expressed as silibinin) effectively restored catalase activity (46.23 mmol/(min×L)) and reduced MDA levels (0.190 μmol/L), although SOD activity remained low (0.41 %), suggesting partial recovery of antioxidant defenses.

Administration of unmodified lingonberry leaf extract at a dose of 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate) moderately improved SOD activity (3.67 %) and slightly reduced MDA (0.260 μmol/L) and catalase (30.18) levels, reflecting limited antioxidant effect. In contrast, the modified lingonberry leaf extract demonstrated a dose-dependent improvement in antioxidant parameters. At 6.5 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), catalase and SOD activities increased to 42.02 mmol/(min×L) and 5.00 %, respectively, and MDA decreased to 0.220 μmol/L ($p < 0.05$) corresponding to the pathology group, while at 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), antioxidant parameters approached intact values. These results indicate that chemical modification of lingonberry leaf extract enhances its hepatoprotective and antioxidant effects, likely by improving the bioavailability and efficacy of its active compounds, leading to normalization of enzymatic defenses and reduction of lipid peroxidation in liver-damaged rats.

Table 3 presents the effects of modified lingonberry leaf extract on biochemical antioxidant parameters in liver homogenates of rats with tetracycline-induced liver injury. In the control pathology group, catalase and SOD activities decreased to 0.76 μcat/g and 0.20 μcat/g, respectively, compared to intact rats (1.02 μcat/g and 0.43 μcat/g), while MDA levels increased from 51.28 to 74.68 μmol/g, and G-SH decreased sharply from 1.94 to 0.60 μmol/g, indicating significant oxidative stress and depletion of enzymatic and non-enzymatic antioxidants. Treatment with Carsil 100 mg/kg (equivalent to total silymarin content expressed as silibinin) effectively restored catalase (1.05 μcat/g) and SOD (0.54 μcat/g) activities, reduced MDA levels to 38.14 μmol/g, and partially restored G-SH to 1.35 μmol/g.

Administration of unmodified lingonberry leaf extract 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate) also improved antioxidant enzyme activities (catalase 1.03 μcat/g, SOD 0.50 μcat/g) and decreased MDA to 40.11 μmol/g, with a moderate increase in G-SH (1.40 μmol/g). Notably, the modified lingonberry leaf extract showed a dose-dependent hepatoprotective effect.

Table 3. Effect of modified lingonberry leaf extract on biochemical antioxidant parameters in liver homogenate of rats with tetracycline-induced liver injury

Parameter, units of measurement	Intact	Control pathology	Carsil	Non-modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract	Modified lingonberry leaves extract
Dose, mg/kg	–	–	100.0	13.0	6.5	13.0
Catalase, µcat/g	1.02 ± 0.10	0.76 ± 0.08*	1.05 ± 0.11**	1.03 ± 0.12**	1.00 ± 0.10**	1.15 ± 0.10**
SOD, µcat/g	0.43 ± 0.05	0.20 ± 0.02*	0.54 ± 0.06**	0.50 ± 0.04**	0.52 ± 0.05**	0.66 ± 0.08*,**
MDA, µmol/g	51.28 ± 5.14	74.68 ± 8.10*	38.14 ± 4.01**	40.11 ± 3.85**	38.00 ± 3.66**	29.00 ± 3.00*,**,#,&
G-SH, µmol/g	1.94 ± 0.20	0.60 ± 0.10*	1.35 ± 0.14*,**	1.40 ± 0.12*,**	1.10 ± 0.10*,**,#	1.55 ± 0.12*,**,&

:** $p < 0.05$ – the level of statistical significance of the intact group; *:** $p < 0.05$ – reliable values for the control pathology group; *****:** $p < 0.05$ – reliable values for the "Carsil" group; **#:** $p < 0.05$ – reliable values of the non-modified lingonberry leaves extract group; **&:** $p < 0.05$ – reliable values of the modified lingonberry leaves extract at a dose of 6.5 mg/kg.

At 6.5 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), catalase and SOD activities increased to 1.00 µcat/g and 0.52 µcat/g, MDA decreased to 38.00 µmol/g, and G-SH rose to 1.10 µmol/g ($p < 0.05$) compared to the pathology group. At 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), antioxidant parameters surpassed those of intact rats, with catalase 1.15 µcat/g, SOD 0.66 µcat/g, MDA 29.00 µmol/g, and G-SH 1.55 µmol/g, indicating potent restoration of both enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense. These findings suggest that chemical modification of lingonberry leaf extract enhances its bioavailability and efficacy, resulting in stronger protection against tetracycline-induced oxidative damage in the liver.

Discussion

In this study, we hypothesize that modifying the ionization state of individual compounds by adjusting the pH with a weak base can enhance their pharmacological effects. This enhancement is likely due to two factors: increased binding affinity of the compound to the enzyme's active site and improved bioavailability. To achieve a target pH of 9, we selected L-arginine as the weak base. L-arginine (2-amino-5-guanidinovaleric acid) is a semi-essential amino acid that serves as a substrate for nitric oxide synthesis in vascular endothelial and immune cells. Previous research has demonstrated that L-arginine can support cardiovascular health and may have therapeutic benefits in conditions such as hypertension, angina, atherosclerosis, and MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) syndrome [16].

The present study demonstrates that tetracycline-induced liver injury in rats is accompanied by pronounced oxidative stress, as evidenced by significant reductions in enzymatic antioxidants (catalase, SOD) and non-enzymatic defenses (G-SH), alongside an increase in lipid peroxidation marker MDA in both blood and liver tissue. Moreover, it was shown that the model of tetracycline hepatoxicity caused cytolytic, pigmentary, protein-synthetic disorder status of the liver. Tetracycline-induced liver injury is multifactorial, involving oxidative stress, cytolytic damage, pigmentary disturbances, and impaired protein synthesis [17]. Oxidative stress is a primary driver, as tetracyclines increase mitochondrial ROS production and lipid peroxidation, reflected by elevated MDA levels in blood and liver. Excess ROS damages hepatocyte membranes, causing cytolytic injury, which often manifests clinically as increased serum transaminases (ALT, AST), disrupt bilirubin metabolism as well as this model caused protein-synthetic disorders are linked to mitochondrial dysfunction and impaired hepatocyte metabolism [18].

Treatment with Carsil 100 mg/kg (equivalent to total silymarin content expressed as silibinin) partially restored enzymatic antioxidant activity and reduced MDA levels, showing hepatoprotective potential; however, enzymatic recovery was incomplete, particularly for SOD. Administration of unmodified lingonberry leaf extract 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate) moderately improved catalase and SOD activities and partially reduced MDA, but overall hepatoprotective effects were limited, likely due to suboptimal bioavailability of its active compounds.

In contrast, the modified lingonberry leaf extract demonstrated robust, dose-dependent hepatoprotective effects. At 6.5 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), catalase and SOD activities, as well as G-SH content, were significantly restored, and MDA levels decreased, indicating improved antioxidant defense and mitigation of oxidative damage. At 13 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), antioxidant parameters not only approached intact levels but also effectively counteracted cytolytic damage, supported proper enzymatic protein synthesis, and stabilized hepatocyte function, while also preventing pigmentary disturbances associated with impaired bilirubin metabolism. These results suggest that chemical modification enhanced the extract's bioavailability and potency, allowing it to comprehensively protect against tetracycline-induced liver injury through antioxidant, cytoprotective, and metabolic stabilization mechanisms.

Overall, the study highlights that modified lingonberry leaf extract provides superior hepatoprotection compared to unmodified extract and Carsil, addressing all major aspects of tetracycline hepatotoxicity: oxidative stress, cytolytic injury, pigmentary imbalances, and protein-synthetic dysfunction.

These findings support its potential as a natural, broad-spectrum hepatoprotective agent with clinical relevance for managing drug-induced liver injury.

Conclusions

1. Modified lingonberry leaf extract at a dose 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate) revealed pronounced membrane-stabilizing, detoxifying and antioxidant properties, which are realized through the normalization of transaminases, improvement of pigment and protein-synthetic metabolism, as well as restoration of the activity of antioxidant enzymes.

2. At a dose of 13.0 mg/kg (in terms of the sum catechins expressed as epigallocatechin-3-O-gallate), the modified extract demonstrated a more powerful hepatoprotective effect than drug Carsil, and unmodified lingonberry leaf extract which may indicate its high therapeutic potential as a means for correcting toxic liver lesions and influence of ionization on bioavailability, and pharmacology activities to individual compounds.

Prospects for further research. Future research should focus on elucidating the mechanisms by which chemical modification enhances the bioavailability and enzymatic activity of lingonberry leaf compounds, as well as optimizing doses for maximal hepatoprotective effect.

AI statement

During the preparation of this manuscript, the following artificial intelligence tool was used: ChatGPT. It was used for language editing and translation. All passages generated or processed using AI were reviewed and edited by the authors, who take full responsibility for the content of the manuscript.

Funding

The study was performed without financial support.

Information about the authors:

Petroshchuk S. R., PhD Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0001-0105-2967
Derymedvid L. V., PhD, DSc, Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-5064-6550
Maslov O. Yu., PhD, Assistant of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0001-9256-0934
Komisarenko M. A., PhD, Associated Professor of the Department of Pharmacognosy and Nutriciology, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-1161-8151
Kolisnyk S. V., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of General Chemistry, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-4920-6064
Pidgaina V. V., PhD, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-3919-3092

Відомості про авторів:

Петрощук С. Р., аспірант каф. фармакології і клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Деримедвідь Л. В., д-р мед. наук, професор каф. фармакології і клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Маслов О. Ю., д-р філософії, асистент каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Комісаренко М. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії і нутриціології, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Колісник С. В., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. загальної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.
Підгайна В. В., д-р філософії, асистент каф. фармакології і клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.



Oleksandr Maslov (Олександр Маслов)
alexmaslov392@gmail.com

References

1. Wei C, Liu Y, Jiang A, Wu B. A pharmacovigilance study of the association between tetracyclines and hepatotoxicity based on Food and Drug Administration adverse event reporting system data. Int J Clin Pharm. 2022;44(3):709-16. doi: 10.1007/s11096-022-01397-5
2. Aygörmez S, Dalkılınç E, Akaras N, Maraşlı Ş. Effects of morin against tetracycline-induced liver injury in rats by biochemical and histopathological methods. J Adv Vetbio Sci Tech. 2025;10(3):153-61. doi: 10.31797/vetbio.1696205
3. Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, Radu CI, Vladâcenco O, Roza E, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(11):5938. doi: 10.3390/ijms23115938
4. van der Pol A, van Gilst WH, Voors AA, van der Meer P. Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. Eur J Heart Fail. 2019;21(4):425-35. doi: 10.1002/ejhf.1320
5. Xu J, Yang H, Nie C, Wang T, Qin X, Yang J, et al. Comprehensive phytochemical analysis of lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) from different regions of China and their potential antioxidant and antiproliferative activities. RSC Adv. 2023;13(42):29438-49. doi: 10.1039/d3ra05698h
6. Tian Y, Puganen A, Alakomi HL, Uusitupa A, Saarela M, Yang B. Antioxidative and antibacterial activities of aqueous ethanol extracts of berries, leaves, and branches of berry plants. Food Res Int. 2018;106:291-303. doi: 10.1016/j.foodres.2017.12.071
7. Kowalska K. Lingonberry (Vaccinium vitis-idaea L.) fruit as a source of bioactive compounds with health-promoting effects-A review. Int J Mol Sci. 2021;22(10):5126. doi: 10.3390/ijms22105126
8. Li J, Wang M, Wang Y, Peng X, Lv G, Zheng T, et al. Revealing Lingonberry's Neuroprotective Potential in Alzheimer's Disease Through Network Pharmacology and Molecular Docking. Int J Mol Sci. 2025;26(5):2363. doi: 10.3390/ijms26052363
9. Ferlemi AV, Lamari FN. Berry Leaves: An Alternative Source of Bioactive Natural Products of Nutritional and Medicinal Value. Antioxidants (Basel). 2016;5(2):17. doi: 10.3390/antiox5020017
10. Maslov O, Komisarenko M, Ponomarenko S, Horopashna D, Osolodchenko T, Kolisnyk S, et al. Investigation the influence of biologically active compounds on the antioxidant, antibacterial and anti-inflammatory activities of red raspberry (*Rubus idaeous* l.) leaf extract. Curr Issues Pharm Med Sci. 2022;35(4):229-35. doi: 10.2478/cipms-2022-0040
11. Korolova D, Gryshchenko V, Chernyshenko T, Platonov O, Hornytska O, Chernyshenko V, et al. Blood coagulation factors and platelet response to drug-induced hepatitis and hepatosis in rats. Animal Model Exp Med. 2023;6(1):66-73. doi: 10.1002/ame2.12301
12. Hadwan MH, Hussein MJ, Mohammed RM, Hadwan AM, Saad Al-Kawaz H, et al. An improved method for measuring catalase activity in biological samples. Biol Methods Protoc. 2024;9(1):bpae015. doi: 10.1093/biomethods/bpae015
13. Beyaz S, Aslan A, Gok O, Uslu H, Agca CA, Ozercan IH. In vivo, in vitro and in silico anticancer investigation of fullerene C_{60} on DMBA induced breast cancer in rats. Life Sci. 2022;291:120281. doi: 10.1016/j.lfs.2021.120281
14. Li J, Lei J, He L, Fan X, Yi F, Zhang W. Evaluation and Monitoring of Superoxide Dismutase (SOD) Activity and its Clinical Significance in Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Med Sci Monit. 2019;25:2032-42. doi: 10.12659/MSM.913375

15. Vuolo MM, da Silva-Maia JK, Batista ÂG. The GSH colorimetric method as measurement of antioxidant status in serum and rodent tissues. In: Basic Protocols in Foods and Nutrition. New York, NY: Springer US; 2022. p. 187-94. Available from: 10.1007/978-1-0716-2345-9_12
16. Rashid J, Kumar SS, Job KM, Liu X, Fike CD, Sherwin C. Therapeutic Potential of Citrulline as an Arginine Supplement: A Clinical Pharmacology Review. Paediatr Drugs. 2020;22(3):279-93. doi: 10.1007/s40272-020-00384-5
17. Yao X, Cheng Z, Agathokleous E, Wei Y, Feng X, Li H, et al. Tetracycline and sulfadiazine toxicity in human liver cells Huh-7. Environ Pollut. 2024;345:123454. doi: 10.1016/j.envpol.2024.123454
18. Guillouzo A, Guguen-Guillouzo C. Antibiotics-induced oxidative stress. Curr Opin Toxicol. 2020;20-21:23-8. doi: 10.1016/j.cotox.2020.03.004

Development of a method for zopiclone determination in drug substances and dosage forms by liquid chromatography

V. M. Korobchuk[1,2,A,B,C,D], M. M. Mykhalkiv[2,D,E,F], H. Ya. Zahrychuk[2,A,E,F], M. M. Horyn[2,B,C,D], I. B. Ivanusa[2,B,C]

[1]State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control in Ternopil Region, Ukraine;
[2]Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Zopiclone is a hypnotic agent of the cyclopyrrolone class, widely used in the treatment of insomnia. The high consumption volumes of medicinal products based on it necessitate constant and reliable quality control of both finished dosage forms and drug substances. Given that the zopiclone drug substance is sensitive to light, humidity, and elevated temperatures, it is necessary to develop selective analytical methods, in particular by using high-performance liquid chromatography.

The aim of this study is to develop effective methods for the determination of zopiclone in drug substance and dosage forms by using a Shimadzu LC-2050C 3D liquid chromatograph with a diode array detector and a mobile phase containing salts of chaotropic anions, namely potassium hexafluorophosphate, which is the strongest chaotropic anion in the Hofmeister series.

Materials and methods. To achieve this aim, zopiclone as an active pharmaceutical ingredient (98.5 %, "Farmak a. s.", Czech Republic, batch number 01010221) was used. The substance was investigated using a Shimadzu LC-2050C 3D liquid chromatograph with a Luna C18 column (100 × 4.6 mm, 3 µm) manufactured by Phenomenex.

Results. An approach was proposed using a mobile phase containing salts of chaotropic anions, namely potassium hexafluorophosphate, which is the strongest chaotropic anion in the Hofmeister series. While studying the optimal composition of the mobile phase, two variants were proposed: acetonitrile–buffer (0.05 % phosphoric acid and 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at a ratio of 40:60, and acetonitrile–buffer at a ratio of 50:50. Two column temperatures (30 °C and 35 °C) and three flow rates (0.8 mL/min, 1.0 mL/min, and 1.2 mL/min) were investigated to establish the optimal parameters of the chromatographic process. The chromatographic system suitability parameters were as follows: retention time of 3.78 min, theoretical plate count of 5263, and asymmetry factor of 1.214 under isocratic elution of zopiclone with a mobile phase of acetonitrile–buffer (40:60) at a column temperature of 30 °C, a detection wavelength of 190 nm, and a flow rate of 1 mL/min. For the second variant, which differs from the first variant only in a mobile phase ratio of 50:50, the system suitability parameters were as follows: retention time of 2.33 min, theoretical plate count of 2963, and asymmetry factor of 1.284. The obtained system suitability parameters for both variants correspond to the reference values and indicate the possibility of their use for zopiclone analysis.

Conclusions. The proposed method for the determination of zopiclone in drug substances and dosage forms using a mobile phase containing potassium hexafluorophosphate in two variants is simple, rapid, accurate, sensitive, and reproducible, so it can be used for routine analysis of zopiclone in drug substances and dosage forms.

Keywords: zopiclone, HPLC, chaotropic anions, potassium hexafluorophosphate, method validation, dosage forms.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):260-266

Розробка методики визначення зопіклону в субстанціях і лікарських засобах методом рідинної хроматографії

В. М. Коробчук, М. М. Михалків, Г. Я. Загричук, М. М. Горин, І. Б. Івануса

Зопіклон – снодійний препарат із групи циклопіролонів, який широко застосовують для лікування безсоння. Великі обсяги споживання лікарських засобів на його основі зумовлюють потребу в постійному та надійному контролі якості як готових лікарських форм, так і фармацевтичних субстанцій. Враховуючи, що субстанція зопіклону є чутливою до дії світла, вологи та підвищених температур, виникає необхідність у розробці селективних аналітичних методик, зокрема з застосуванням високоефективної рідинної хроматографії.

Мета роботи – розробка ефективних методик аналізу зопіклону в субстанціях і лікарських засобах з використанням рідинного хроматографа Shimadzu LC-2050C 3D з діодно-матричним детектором з використанням в складі рухомої фази солей хаотропних аніонів, а саме калію гексафторофосфату як найсильнішого у хаотропному ряді Гофмейстера.

ARTICLE INFO

UDC 543.544.5.068.7:615.214.24.074
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.369905

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):260-266

Keywords: zopiclone, HPLC, chaotropic anions, potassium hexafluorophosphate, method validation, dosage forms.

Received: 10.08.2026 // Revised: 28.09.2026 // Accepted: 08.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Матеріали і методи. Використано субстанцію зопіклону (98,5 % виробника «Farmak a. s.», Чеська Республіка, серія 01010221). Дослідження речовини проведено за допомогою рідинного хроматографа Shimadzu LC-2050C 3D із колонкою Luna C18 (100 × 4,6 мм, 3 мкм) виробництва Phenomenex.

Результати. Запропоновано підхід із використанням у складі рухомої фази солей хаотропних аніонів, а саме калію гексафторофосфату, що є найсильнішим у хаотропному ряді Гофмейстера. Під час вивчення оптимального складу рухомої фази запропоновано дві її варіації: ацетонітрил – буфер (0,05 % фосфорна кислота та 40 мМ калію гексафторофосфату, pH 2,34) у співвідношенні 40:60 та ацетонітрил – буфер у співвідношенні 50:50. Для встановлення оптимальних параметрів хроматографічного процесу вивчали два температурні режими аналізу (30 °С і 35 °С) та швидкість потоку (0,8 мл/хв, 1,0 мл/хв та 1,2 мл/хв). При ізократичному елююванні зопіклону рухомою фазою ацетонітрил – буфер (40:60) за температури 30 °С, довжини хвилі детектування 190 нм та швидкості потоку 1 мл/хв параметри придатності хроматографічної системи становили: час утримування – 3,78 хв, кількість теоретичних тарілок – 5263, коефіцієнт асиметрії – 1,214. Для другої варіації, що відрізняється від першої лише співвідношенням компонентів рухомої фази (50:50), параметри придатності були такими: час утримування – 2,33 хв, кількість теоретичних тарілок – 2963, коефіцієнт асиметрії – 1,284. Одержані параметри придатності для обох варіацій відповідають референтним значенням і свідчать про можливість їх використання для аналізу зопіклону.

Висновки. Запропонований метод для аналізу зопіклону в субстанціях і лікарських засобах з використанням калію гексафторофосфату у складі рухомої фази у двох варіаціях є простим, швидким, точним, чутливим і відтворюваним, тому його можна застосовувати для рутинного аналізу зопіклону в субстанції та лікарській формі.

Ключові слова: зопіклон, ВЕРХ (високоефективна рідинна хроматографія), хаотропні аніони, калію гексафторофосфат, валідація методу, лікарські засоби.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 260-266

Zopiclone is a hypnotic agent of the cyclopyrrolone class, widely used in the treatment of insomnia. The high consumption volumes of medicinal products based on it necessitate constant and reliable quality control of both finished dosage forms and drug substances [1,2,3]. Given that the zopiclone drug substance is sensitive to light, humidity, and elevated temperatures, it is necessary to develop selective analytical methods, in particular by using high-performance liquid chromatography (HPLC) [4,5,6,7,8,9].

The IUPAC name of zopiclone is *(RS)-6-(5-chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin-5-yl 4-methylpiperazine-1-carboxylate* (chemical name: [6-(5-chloropyridin-2-yl)-5-oxo-7*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-7-yl] 4-methylpiperazine-1-carboxylate) *(Fig. 1)*. It is a white or pale yellow crystalline powder, freely soluble in chloroform, dichloromethane, dimethylformamide, and 0.1 M hydrochloric acid; slightly soluble in acetone and practically insoluble in water (at 25 °C, solubility is approximately 0.15 mg/mL depending on pH and the presence of solubilizers), diethyl ether, and ethanol. The substance is characterized by a distribution coefficient (log P = 1.54) (low polarity, moderate lipophilicity), melting point (mp ≈178 °C) and boiling point (bp ≈330 °C) at a pressure 760 mmHg [10,11].

1

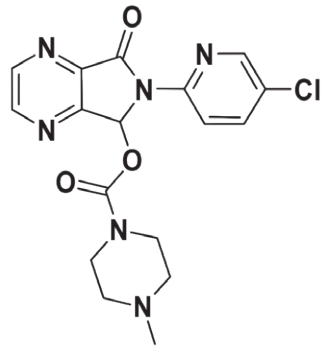


Fig. 1. The structural formula of zopiclone.

Nowadays, approaches to the development of chromatographic methods have been significantly modernized. Manufacturers are introducing new sorbents and column types into practice, and the principles of selecting mobile phases and chromatographic conditions are also changing [12,13,14,15]. Research using a mobile phase containing salts of chaotropic anions is one of the most promising directions in the development of HPLC methods [16,17,18,19,20,21]. The core concept of investigating the chaotropic effect in the course of this study was adopted from the experimental findings presented in the practical manual "HPLC for Practicing Scientists" as well as in the scientific publications of the researchers at the Department of Pharmaceutical Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

In the conceptualization and planning stages of developing an HPLC method for the determination of zopiclone in both drug substance and dosage forms, the specific characteristics of the analyte were duly considered. Zopiclone is a challenging object for chromatographic analysis due to its low molecular mass and low polarity. At the same time, the use of salts of chaotropic anions in the mobile phase has several advantages, in particular, it ensures increased retention of nitrogen-containing molecules on the stationary phase (especially in an acidic medium) and improves peak symmetry. The hexafluorophosphate anion is the strongest chaotropic anion in the Hofmeister series. Taking this into account, we initiated a study using a short Luna C18 column (100 × 4.6 mm; 3 μm particle size), and the mobile phase composition was optimized in two isocratic variants: acetonitrile–buffer solution (0.05 % phosphoric acid and 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at ratios of 40:60 and 50:50, respectively.

Aim

The aim of this work is to develop effective methods for the determination of zopiclone in drug substance and dosage forms by using a Shimadzu LC-2050C 3D liquid chromatograph with a diode array detector and a mobile phase containing salts of chaotropic anions, namely potassium hexafluorophosphate, which is the strongest chaotropic anion in the Hofmeister series.

Materials and methods

A Shimadzu LC-2050C 3D liquid chromatograph with a diode array detector and LabSolutions software was used in this study. The following equipment was used for sample preparation: an Elmasonic Easy 40 H ultrasonic bath (Germany), analytical electronic balances "RADWAG" AS 200/C, a pH meter Mettler-Toledo, model LE438 (Switzerland). Elution was performed on a Luna C18 chromatographic column (100 × 4.6 mm; 3 μm) manufactured by Phenomenex. All chemical reagents used were of HPLC grade.

An approach for the development of a chromatographic method was proposed using a mobile phase containing salts of chaotropic anions, namely potassium hexafluorophosphate, which is the strongest chaotropic anion in the Hofmeister series. While studying the optimal composition of the mobile phase, two variants were proposed: acetonitrile–buffer (0.05 % phosphoric acid and 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at a ratio of 40:60, and acetonitrile–buffer at a ratio of 50:50.

Procedure for preparation of test solution of zopiclone tablets. An accurately weighed portion of previously ground zopiclone tablets, equivalent to 10 mg/mL of zopiclone, is transferred to a 10.0 mL volumetric flask and dissolved in 5.0 mL of methanol. The mixture is sonicated in an ultrasonic bath for 2 minutes and then diluted to volume (10.0 mL) with the solvent. The obtained solution is filtered through a 0.2 μm membrane filter. The final concentration of the analyte is 1.0 mg/mL.

Procedure for preparation of test solution of zopiclone drug substance: 10 mg of zopiclone drug substance is weighed and transferred to a 10.0 mL volumetric flask and dissolved in 5.0 mL of methanol, sonicated in an ultrasonic bath for 2 minutes and then diluted to volume (10.0 mL) with the solvent. The obtained solution is filtered through a 0.2 μm membrane filter. The final concentration of the analyte is 1.0 mg/mL.

Procedure for preparation of zopiclone reference solution: 10 mg of zopiclone reference standard is weighed and transferred to a 10.0 mL volumetric flask and dissolved in 5.0 mL of methanol, sonicated in an ultrasonic bath for 2 minutes and then diluted to volume (10.0 mL) with the solvent. The final concentration of the analyte is 1.0 mg/mL.

Results

The principle of liquid chromatography consists of the separation of mixture components, which is based on the differences in the equilibrium partitioning of these components between two immiscible phases, one being stationary and the other mobile. The mixture components are unequally distributed between the two phases owing to their polarity, size, or other characteristics.

Table 1. Variants of mobile phase composition HPLC analysis

Mobile phase 1	
Eluent A	4M $LiClO_4$-0.1M $HClO_4$: water (5:95)
Eluent B	Acetonitrile
Mobile phase 2	
Eluent A	Water + 0.1 % formic acid
Eluent B	Acetonitrile / methanol + 0.3 % formic acid
Mobile phase 3	
Eluent A	100 мМ phosphoric buffer, pH = 1.8
Eluent B	Acetonitrile

Table 1 presents different mobile phase options that can be used in the study of substances.

To verify the precision of the signal, replicate injections are performed. The obtained results are compared with library data or the results of reference standard testing [10,11].

An advantage of HPLC is the use of high pressure and fine-particle-size sorbents (usually 3–5 μm, often down to 1.8 μm). This allows for the rapid and complete separation of complex mixtures (with an average analysis time of 3 to 30 minutes). After chromatographic separation, the separated components are detected by a diode array detector, which, with the help of software, performs rapid measurements. Simultaneous monitoring at several wavelengths, facilitated by the detector, enables the evaluation of analyte purity. It is widely used because most organic substances absorb light at 210 nm (C=O bonds) and 250 nm (aromatic rings). The main advantage of liquid chromatography over gas chromatography is the ability to perform separation of mixtures at lower temperatures; liquid chromatography enables the separation of thermally unstable and non-volatile compounds *(Table 2)*.

The column is equilibrated with the specified mobile phase composition. The test solution and reference solution(s) are prepared. Using the reference solutions, the chromatograph is adjusted, and the injection volumes are selected to obtain an adequate signal. The solutions are injected, and the chromatographic results are recorded; to verify signal precision, replicate injections are performed [10,11].

The first stage of HPLC method development is to select the ratio of the mobile phase components. Two mobile phase variants were tested using potassium hexafluorophosphate as a chaotropic modifier: acetonitrile–buffer (0.05 % phosphoric acid, 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at ratios of 40:60 *(Fig. 2)* and 50:50 *(Fig. 3)*.

The next stages are to select the detection wavelength, temperature, and flow rate. Based on spectral scanning of the diode array detector over the wavelength range of 190–215 nm, 190 nm was selected for detection, as the detector exhibited its maximum response and the method demonstrated the highest sensitivity at this wavelength. So, 190 nm was the optimal detection wavelength for both ratios *(Fig. 4)*.

2

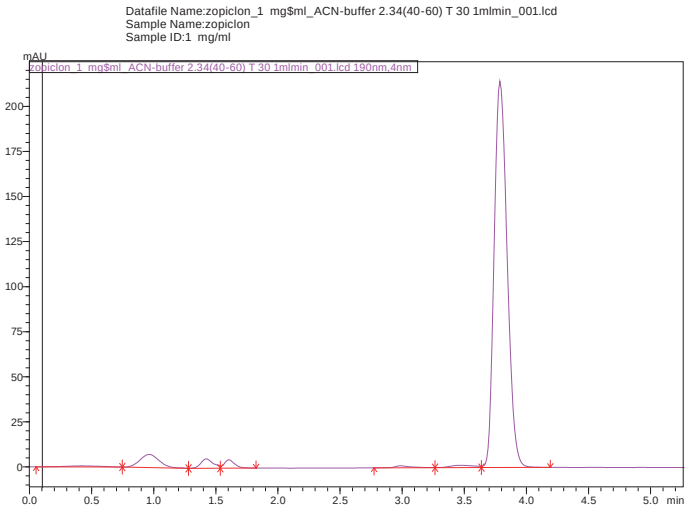


Fig. 2. The chromatogram of zopiclone solution (1.0 mg/ml) with the mobile phase: acetonitrile–buffer (0.05 % phosphoric acid, 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at a ratio of 40:60, column temperature 30 °C, flow rate 1 mL/min, detection wavelength 190 nm.

3

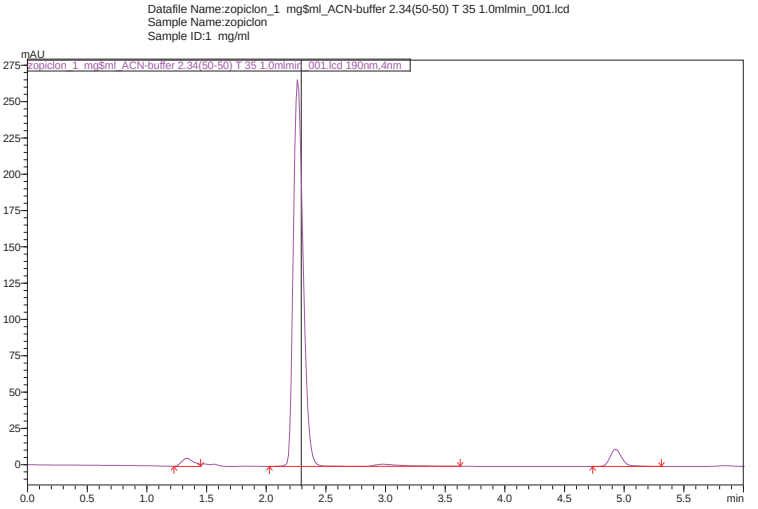


Fig. 3. The chromatogram of zopiclone solution (1.0 mg/ml) with the mobile phase: acetonitrile–buffer (0.05 % phosphoric acid, 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34) at a ratio of 50:50, column temperature 35 °C, flow rate 1 mL/min, detection wavelength 190 nm.

4

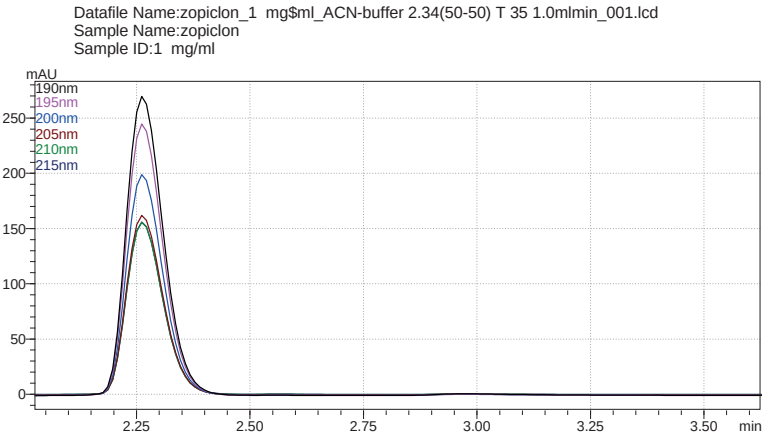


Fig. 4. UV absorption of zopiclone.

5

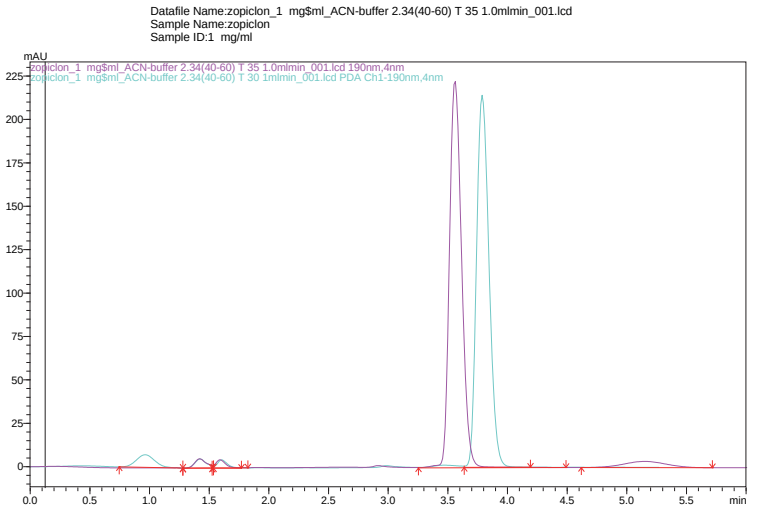


Fig. 5. The chromatogram of zopiclone with the mobile phase acetonitrile–buffer at a ratio of 40:60, temperature (blue) 30 °C and (pink) 35 °C, detection at 190 nm.

6

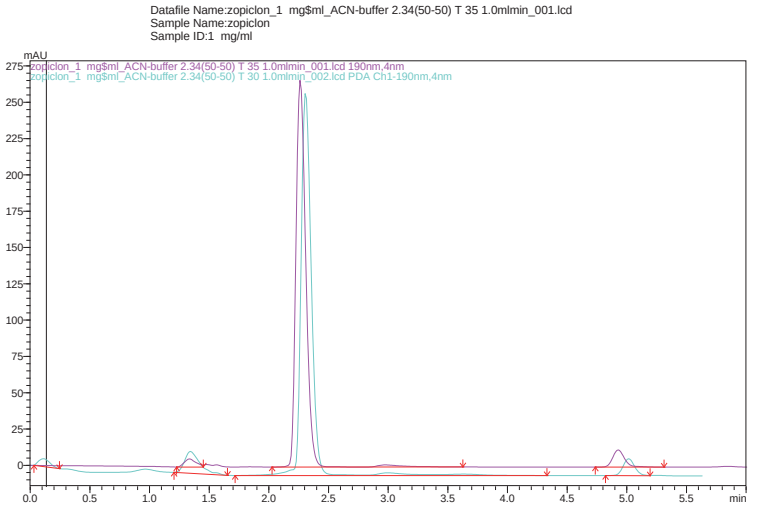


Fig. 6. The chromatogram of zopiclone with the mobile phase acetonitrile–buffer at a ratio of 50:50, temperature (blue) 30 °C and (pink) 35 °C, detection at 190 nm.

To establish the optimal parameters of the chromatographic process, the temperature (30 °C and 35 °C) *(Figs. 5,6)* and flow rate (0.8 mL/min, 1.0 mL/min, and 1.2 mL/min) were studied for both mobile phase component ratios.

Preliminary method validation was carried out with respect to the following validation parameters: linearity, accuracy, precision, and robustness. Robustness was evaluated during method development by introducing deliberate changes to the chromatographic conditions. Linearity was assessed using linear regression analysis (least squares method) over the concentration range of 80–120 μg/mL. The results of the validation study are summarized in *Table 3*.

In future work, full validation of the analytical method is planned.

Discussion

As a result of this study, two variations of a chromatographic method for zopiclone using potassium hexafluorophosphate were developed.

The first approach was based on isocratic elution of the analyte with the mobile phase acetonitrile–buffer solution at a ratio of 40:60 (column temperatures of 30 °C, flow rate of 1.0 mL/min, detection wavelength of 190 nm). The chromatographic system suitability parameters at these conditions were as follows: retention time of 3.78 min, theoretical plate count of 5263, and asymmetry factor of 1.214.

The second variant differed from the first only in the mobile phase composition (acetonitrile–buffer solution at a ratio of 50:50). This led to changes in the system suitability param-

Table 2. Chromatographic conditions for HPLC analysis on a Shimadzu LC-2050C 3D liquid chromatograph

Column	Luna C18 (100 × 4.6 mm 3 µm) manufactured by Phenomenex, length – 100 mm, diameter – 4.6 mm, particle size – 3.0 µm
Mobile phase	A – acetonitrile; B – buffer (0.05 % phosphoric acid and 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34); A:B = 40:60
Mobile phase	A – acetonitrile; B – buffer (0.05 % phosphoric acid and 40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34); A:B = 50:50
Flow rate	0.800 mL/min; 1.000 mL/min; 1.200 mL/min
Detection wavelength, nm	190
Detector	Shimadzu LC-2050C 3D with a diode array detector and LabSolutions software
Injection volume	1 µL

eters: retention time of 2.33 min, theoretical plate count of 2963, and asymmetry factor of 1.284. The obtained values for both chromatographic variants fully comply with the reference acceptance criteria, confirming their suitability for effective use in zopiclone analysis.

The Luna C18 column (100 × 4.6 mm; 3 µm) from Phenomenex proved to be highly suitable for zopiclone determination under various mobile phase modifications. A mobile phase consisting of phosphate buffer and acetonitrile afforded stable, reproducible results with high sensitivity. Due to the high UV transmittance of dilute phosphoric acid and acetonitrile, it was possible to achieve reliable analyte detection in the low-wavelength region (190–215 nm), particularly at 190 nm. Moreover, the inclusion of chaotropic agents in the mobile phase allowed for impurity profiling of zopiclone, as illustrated in the chromatograms above, which opens up a promising avenue for further investigations.

Conclusions

1. Two variants of the HPLC method for the determination of zopiclone in drug substance and dosage forms were developed and verified using a Luna C18 column (100 × 4.6 mm, 3 µm). The mobile phase compositions were acetonitrile–buffer (40 mM potassium hexafluorophosphate, pH 2.34, adjusted with phosphoric acid) at ratios of 40:60 and 50:50, respectively.

2. The system suitability parameters were established under isocratic elution conditions (column temperature of 30 °C, flow rate of 1.0 mL/min, detection wavelength of 190 nm): at a ratio 40:60 – retention time of 3.78 min, a theoretical plate count of 5263, and an asymmetry factor of 1.214; at a ratio 50:50 – retention time of 2.33 min, theoretical plate count of 2963, and asymmetry factor of 1.284. The results obtained for both variants fully comply with the reference acceptance criteria.

3. The chaotropic effect of hexafluorophosphate ions on the chromatographic behavior of zopiclone was studied, and the optimum wavelength for detection (190 nm) was determined experimentally. Preliminary system suitability evaluation was performed; comprehensive validation in accordance with ICH Q2(R2) is planned as a direction for future research.

4. The proposed HPLC method is simple, rapid, accurate, sensitive, and reproducible. The developed analytical procedure can be successfully implemented in quality control laboratories for the routine determination of zopiclone in both the drug substance and finished dosage forms.

Prospects for further research. When developing novel approaches to high-performance liquid chromatography method development, particularly drawing on our own practical experience, attention was drawn to the effectiveness of using salts of chaotropic anions in the mobile phase. Given the limited number of scientific publications over the past 10 years on the analysis of zopiclone in dosage forms, the aim of this work was to substantiate a novel approach and develop a rapid, "green" HPLC method for its determination. Considering the significant advantages of chaotropic agents, the use of potassium hexafluorophosphate in combination with acetonitrile in the mobile phase is advisable. A promising direction for further research is the comprehensive validation of the method and the analysis of zopiclone impurities using the proposed HPLC method.

AI statement

During the preparation of this article, the following artificial intelligence tools was used: Claude. It was applied for language editing. All fragments generated or processed using AI were reviewed and edited by the authors, who bear full responsibility for the content of the article.

Funding

This study was conducted as part of the research project entitled "Development and validation of analytical and bioanalytical methods for the medicines determination; identification of original functional derivatives of theophylline with antiradical properties", state registration No. 0124U000057 (2024–2026).

Acknowledgment

The authors would like to express their gratitude to the head and staff of the scientific laboratory of the Pharmaceutical Chemistry Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, for the opportunity to work with modern analytical equipment.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:
Korobchuk V. M., Head of the Research on Narcotic Drugs, Psychotropic Substances, Their Analogues and Precursors Sector of the Materials, Substances and Products Research Department, State Service of Ukraine on Medicines and Drugs Control in Ternopil Region.
ORCID ID: 0000-0002-7784-3335
Mykhalkiv M. M., PhD, Associate Professor at the Pharmaceutical Chemistry Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-8574-6412
Zahrychuk H. Ya., PhD, Head of the Department of General Chemistry, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4361-1680
Horyn M. M., PhD, Associate Professor at the Pharmaceutical Chemistry Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-0567-4920
Ivanusa I. B., PhD, Associate Professor at the Pharmaceutical Chemistry Department, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.
ORCID ID: 0000-0002-9803-588X

Відомості про авторів:
Коробчук В. М., зав. сектора дослідження наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів та прекурсорів відділу досліджень матеріалів, речовин і виробів, Тернопільський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України.
Михалків М. М., канд. біол. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Загричук Г. Я., канд. хім. наук, зав. каф. загальної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Горин М. М., д-р філософії, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.
Івануса І. Б., канд. біол. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Vasyl Korobchuk (Василь Коробчук)
korob73@ukr.net

References

1. Morin CM, Buysse DJ. Management of Insomnia. N Engl J Med. 2024;391(3):247-58. doi: 10.1056/NEJMcp2305655
2. Riemann D, Espie CA, Altena E, Arnardottir ES, Baglioni C, Bassetti C, et al. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. J Sleep Res. 2023;32(6):e14035. doi: 10.1111/jsr.14035
3. PubChem [Internet]. Zopiclone. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information; [cited 2026 Mar 10]. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zopiclone
4. Japan Pharmacopoeia [Internet]. 18th ed. Tokyo: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; 2021 [cited 2026 Mar 10]. Available from: https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0029.html
5. European Pharmacopoeia [Internet]. 11th ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare; 2022 [cited 2026 Mar 10]. Available from: https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition
6. British Pharmacopoeia [Internet]. London: The Stationery Office; 2021 [cited 2026 Mar 10]. Available from: https://www.pharmacopoeia.com
7. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2016. Vol. 1, Suppl. 1. Ukrainian.
8. Kozlov O, Záhoráková D, Gondová T. Enantioselective separation of zopiclone on immobilized polysaccharide chiral stationary phase by HPLC: Method development and validation. J Pharm Biomed Anal. 2020;190:113549. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113549
9. Zagorodniy SL, Vasyuk SO. [Validation methods quantifying zopiclone tablets by HPLC]. Farmatsevtychnyi Zhurnal. 2015;(2):69-74. Ukrainian. Available from: https://pharmj.org.ua/index.php/journal/article/view/246
10. Zamoshets OP, Bron HM, Barikova OM, Zelenyi PO, Korobchuk VM, Kosmina NM. Doslidzhennia sylnodiiuchykh i otruinykh likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Investigation of potent and toxic medicinal substances: methodical recommendations]. Kyiv: State Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine; 2021. Ukrainian.
11. Zelenyi PO, Bondarenko BV, Voronina AB, Korobchuk VM, Kosmina NM. Metodyka doslidzhennia sylnodiiuchykh i otruinykh likarskykh zasobiv [Methods of research of potent and poisonous medicinal products]. Kyiv; 2026. Ukrainian.
12. Napolitano-Tabares PI, Negrín-Santamaría I, Gutiérrez-Serpa A, Pino V. Recent efforts to increase greenness in chromatography. Curr Opin Green Sustain Chem. 2021;32:100536. doi: 10.1016/j.cogsc.2021.100536
13. Han X, Cheng FJ, Di B, Xu H, Song M, Hang TJ, et al. Identification and characterization of new impurities in zopiclone tablets by LC-QTOF-MS. J Pharm Biomed Anal. 2021;199:114056. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114056
14. Kazakevich YV, LoBrutto R. HPLC for pharmaceutical scientists. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons; 2007. p. 206-28.
15. Abdel Razeq SA, Soliman SM, Mohamed AS. Validated stability-indicating high-performance liquid chromatography and thin-layer chromatography methods for the determination of zopiclone in pharmaceutical formulation. JPC-J Planar Chromatogr Mod TLC. 2018;31(4):297-308. doi: 10.1556/1006.2018.31.4.5
16. Kazakevich YV, LoBrutto R, Vivilecchia R. Reversed-phase high-performance liquid chromatography behavior of chaotropic counteranions. J Chromatogr A. 2005;1064(1):9-18. doi: 10.1016/j.chroma.2004.11.104
17. Dong MW. Perspectives in modern HPLC. LCGC North Am. 2020;38(9):472.
18. Shulyak N, Piponski M, Kovalenko S, Bakovska Stoimenova T, Drapak I, et al. Chaotropic salts impact in HPLC approaches for simultaneous analysis of hydrophilic and lipophilic drugs. J Sep Sci. 2021;44(15):2908-16. doi: 10.1002/jssc.202100168
19. Horyn M, Piponski M, Zaremba T, Kucher T, Balkanov SK, Stoimenova TB, et al. Application of salts of chaotropic anions in the development of HPLC methods for the determination of meldonium in dosage forms. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2023;(1):14-22. doi: 10.15587/2519-4852.2023.274469
20. Piponski M, Druchok M, Horyn M, Zarivna N, Despodov I, Beneta A, et al. Impact of chaotropic salts on separation simplification on liquid chromatographic determination of cisplatin, pheniramine and their related compound. BMC Chem. 2026;20(1):59. doi: 10.1186/s13065-026-01755-8
21. Druchok MI, Logoyda LS. [Development of HPLC method for the determination of enalapril in tablets using salts of chaotropic anions]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(3):244-52. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.3.340923

Дериватографічні дослідження мазі з циміналем для топічної терапії піодермій

І. М. Скупий[A,B,C,D], І. О. Пухальська[E,F]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Питання щодо лікування осіб, які мають проблеми з гнійничковими захворюваннями шкіри (піодермії), як і раніше є одним із найскладніших у практичній дерматології. Клінічно перспективним є комбінування у лікарській формі для зовнішнього застосування активних фармацевтичних речовин, що мають поряд із широким спектром антимікробної активності протизапальну, репаративну та ранозагоювальну дію.

Мета роботи – дослідження впливу термічної обробки композиції, яка обов'язково супроводжує виробництво емульсійної лікарської форми, на її кінцеву структуру.

Матеріали і методи. Фахівці кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету провели комплексні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні, мікробіологічні, фармакологічні дослідження, результатом яких став опрацьований склад мазі для терапії піодермій.Дослідження здійснили за допомогою дериватографічного аналізу з застосуванням дериватографа «Shimadzu DTG-60» (Японія). Цей метод дає змогу провести об'єктивне оцінювання фізико-хімічних процесів, що перебігають у лікарській формі та її складових в умовах змін температурного режиму. Дослідили експериментальну мазь з циміналем, її основу-носій, а також рецептурні складові фармакотерапевтичного засобу (циміналь, гліцерин, твін 80, поліетиленоксид 400, олію соняшникову, моногліцериди дистильовані, емульгатор № 1).

Результати. Отримані дані термогравіметричних досліджень активного фармацевтичного інгредієнта та допоміжних речовин емульсійної мазі для дерматологічної практики підтверджують термічну стійкість основної діючої речовини лікарської форми, зокрема циміналю, в широкому інтервалі температур (31–190 °С) та відносну термічну стабільність допоміжних речовин лікарської форми в температурному діапазоні, зіставному з тим, що використовується на виробництві мазей.

Висновки. Не виявлено взаємодії активних фармацевтичних і допоміжних речовин топічного фармакотерапевтичного засобу з циміналем на емульсійній основі. На підставі цих даних дійшли висновку, що досліджувана мазева композиція являє собою механічну суміш інгредієнтів. Встановлено, що основну частину технологічного процесу виробництва запропонованої мазі, яка передбачає отримання основи-носія та введення в неї циміналю, можливо і доцільно проводити в інтервалі температур 65–75 °С. Пропіленгліколеві фітоекстракти алое, календули, деревію і ромашки раціонально вводити після зниження температури напівфабрикату до 45–50 °С.

Ключові слова: піодермія, дерматологія, лікарські засоби, допоміжні речовини, мазь для зовнішнього застосування, термогравіметричні дослідження, технологічний процес.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 267-273

Derivatographic studies of ointment with ciminal for topical therapy of pyoderma

I. M. Skupyi, I. O. Pukhalska

The issue of the treatment of persons with pustular skin diseases (pyoderma) remains one of the dominant problems in practical dermatology. At the same time, it is clinically promising to combine in a dosage form for external use active pharmaceutical substances having, along with a wide range of antimicrobial activity, anti-inflammatory, reparative and wound-healing effects.

The aim of the work is to study the effect of heat treatment of the composition, which necessarily accompanies the production of the emulsion dosage form on its final structure.

Materials and methods. Specialists of the Department of Medicinal Preparations Technology of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University conducted complex physical and chemical, pharmacotechnological, biopharmaceutical, rheological, microbiological and pharmacological studies, the result of which was a well-developed composition of ointment for the therapy of pyoderma.The solution of the task was realized using derivatographic analysis using the derivatograph "Shimadzu DTG-60" (Japan), which allows for an objective assessment of the physical and chemical processes occurring in the dosage form and its components under the conditions of

ARTICLE INFO

UDC 615.454.1:616.5-002.3].074:543.573
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.366540

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):267-273

Keywords: pyoderma, dermatology, drugs, excipients, ointment for external use, thermogravimetric studies, technological process.

Received: 08.07.2026 // Revised: 07.09.2026 // Accepted: 11.09.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

changes in the temperature regime. The experimental ointment with ciminal, its carrier base, as well as the prescription components of the pharmacotherapeutic agent (ciminal, glycerol, tween 80, polyethylene oxide 400, sunflower oil, distilled monoglycerides, emulsifier No. 1) were subjected to studies.

Results. The obtained data of thermogravimetric studies of the active pharmaceutical ingredient and excipients of the emulsion ointment for dermatological practice prove the thermal stability of the main active substance of the dosage form – ciminal in a wide temperature range (31–190 °C) and the relative thermal stability of the excipients of the dosage form in the temperature range characteristic of those used in the production of ointments.

Conclusions. The absence of interaction of the active pharmaceutical and excipients of the topical pharmacotherapeutic agent with emulsion-based ciminal was revealed, which indicates that the ointment composition under study is a mechanical mixture of ingredients. It has been found that the main part of the technological process for the production of the proposed ointment, which includes the production of a carrier base with the introduction of cyminal into it, can be and is advisable to be carried out in the temperature range 65–75 °C. Introduction of propylene glycol phytoextracts of aloe, calendula, yarrow and chamomile is rational after lowering the temperature of the semi-finished product to 45–50 °C.

Keywords: pyoderma, dermatology, drugs, excipients, ointment for external use, thermogravimetric studies, technological process.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):267-273

Питання щодо лікування осіб, які мають проблеми з гнійничковими захворюваннями шкіри (піодермії), як і раніше є одним із найскладніших у практичній дерматології. Це пов'язано і з різноманіттям збудників патології, серед яких є патогенні і сапрофітні бактерії, і з досить частим підвищенням їхньої стійкості до терапії найпоширенішими антимікробними засобами. Крім того, можливим є приєднання супутньої грибкової інфекції, що ускладнює перебіг захворювання, та іншими чинниками [1,2].

Маніфестація захворювання, хоча зазвичай і не призводить до тяжких наслідків для організму, але все ж завдає певних незручностей і впливає на якість життя пацієнтів. При цьому якщо вжити своєчасних заходів для етіотропного усунення проблеми, то можливо в досить короткі терміни досягти відчутного ефекту, навіть при застосуванні топічного лікування [3,4]. Втім, оптимального результату можливо досягти при застосуванні фармакотерапевтичних засобів, які впливають на всі ланки патологічного процесу. Тому клінічно дуже перспективним є комбінування у лікарській формі для зовнішнього застосування активних фармацевтичних речовин, що мають поряд із широким спектром антимікробної активності протизапальну, репаративну та ранозагоювальну дію [5,6].

Мета роботи

Дослідження впливу термічної обробки композиції, яка обов'язково супроводжує виробництво емульсійної лікарської форми, на її кінцеву структуру.

Матеріали і методи дослідження

Фахівці кафедри технології ліків Запорізького державного медико-фармацевтичного університету провели комплексні фізико-хімічні, фармакотехнологічні, біофармацевтичні, реологічні, мікробіологічні та фармакологічні дослідження, результатом яких став опрацьований склад мазі для терапії піодермій. Розроблена композиція містить антисептичну речовину неспецифічної дії циміналь і рослинні екстракти алое, календули, деревію та ромашки на емульсійній основі-носії 1 роду.

За даними доклінічного дослідження фармакотерапевтичного засобу, визначено його високу антибактеріальну та помірну протигрибкову активність, а також значну протизапальну та антиоксидантну дію [7,8].

Під час дослідження проведено дериватографічний аналіз, який дає змогу здійснити об'єктивне оцінювання фізико-хімічних процесів, що перебігають у лікарській формі та її складових в умовах змін температурного режиму [9,10].

Термогравіметричний аналіз здійснили з застосуванням дериватографа «Shimadzu DTG-60» (Японія), обладнаного платиново-платинородієвою термопарою. Зразки нагрівали з використанням алюмінієвих тиглей в інтервалі температур від 20 °C до 200 °C. Як еталонну речовину використано α-Al_2O_3. Швидкість нагріву приладу – 10 °C на хвилину. Маса зразків, які використано для аналізу, становила 22,49–46,73 мг.

Графічну фіксацію даних дериватографічного аналізу отримали у формі трьох кривих: DTA, TGA і T. Перша крива дає змогу інтеграційно оцінювати процес плавлення речовин шляхом диференціальної оцінки екзотермічних та ендотермічних максимумів.

Дериватографічно дослідили експериментальну мазь з циміналем, її основу-носій, а також рецептурні складові фармакотерапевтичного засобу (цимінаь, гліцерин, твін 80, поліетиленоксид 400, олію соняшникову, моногліцериди дистильовані, емульгатор № 1).

Результати

Результати термогравіметричних досліджень активного фармацевтичного інгредієнта (циміналю) та допоміжних речовин емульсійної мазі для дерматологічної практики, зокрема емульгатора № 1, гліцерину, соняшникової олії, поліетиленоксиду 400, дистильованих моногліцеридів, твіну 80 і суміші пропіленгліколевих екстрактів алое, календули, деревію та ромашки, наведено на *рис. 1–8*.

На *рис. 9* наведено дериватограму експериментальної емульсійної мазі з циміналем для терапії піодермій.

Аналіз дериватограми мазі-плацебо (без циміналю) наведено на *рис. 10*.

1

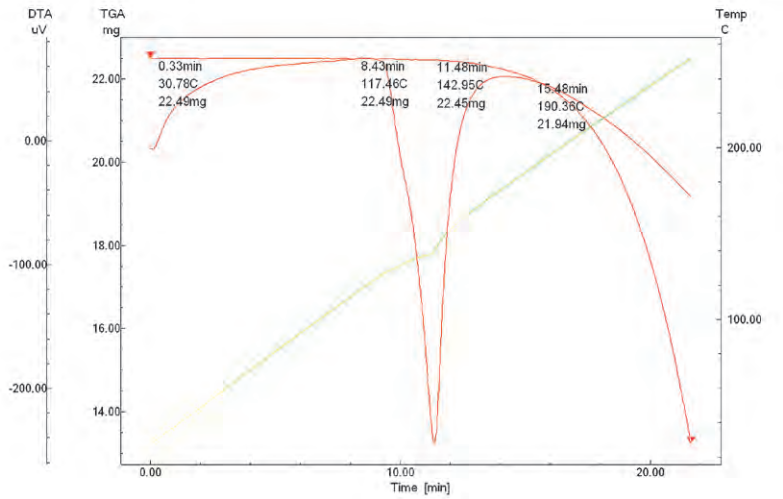


Рис. 1. Дериватограма субстанції циміналю.

2

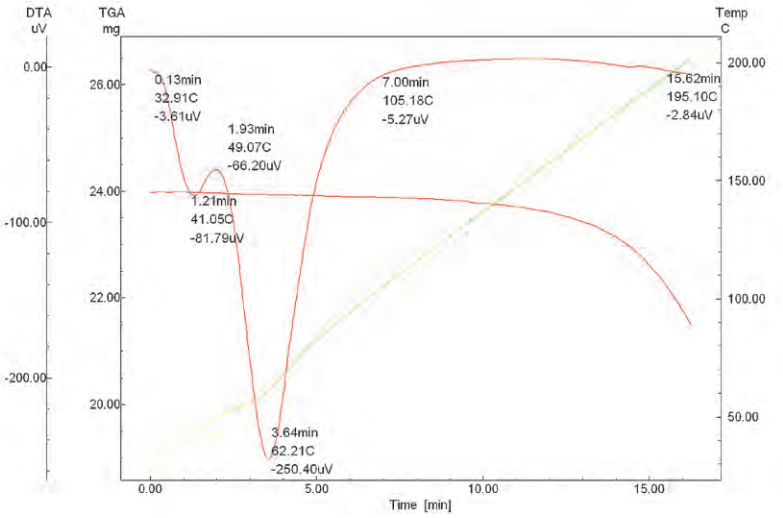


Рис. 2. Дериватограма емульгатора № 1.

3

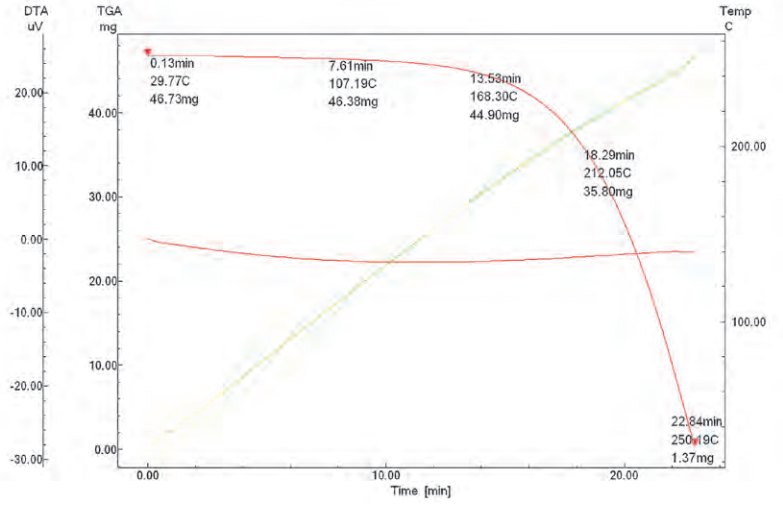


Рис. 3. Дериватограма гліцерину.

4

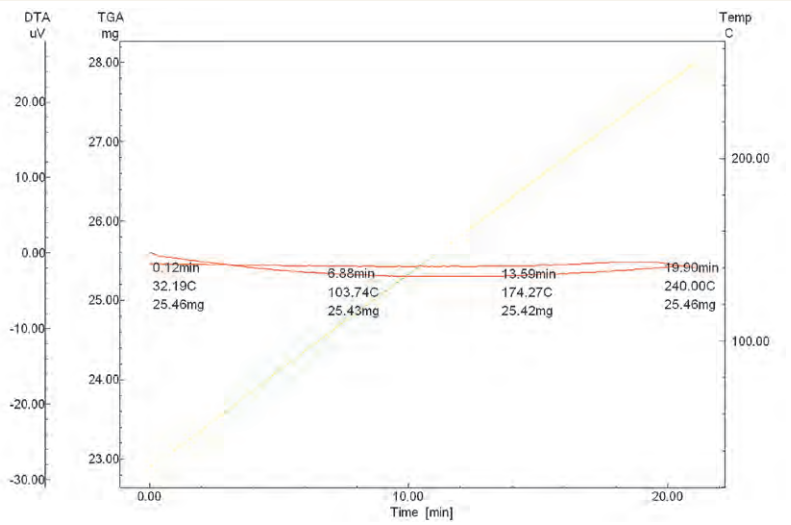


Рис. 4. Дериватограма олії соняшникової.

5

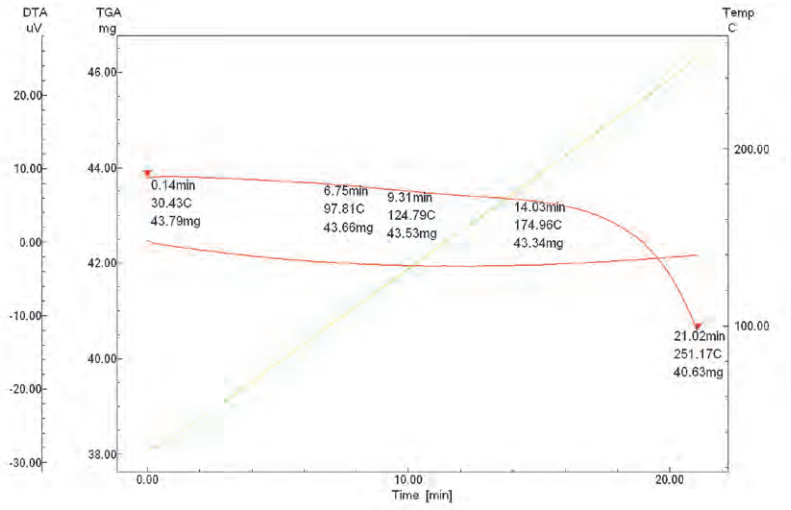


Рис. 5. Дериватограма поліетиленоксиду 400.

6

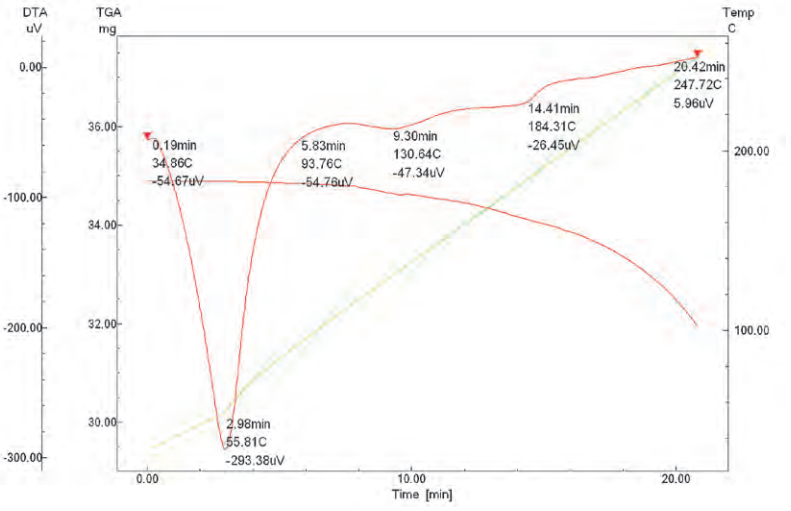


Рис. 6. Дериватограма моногліцеридів дистильованих.

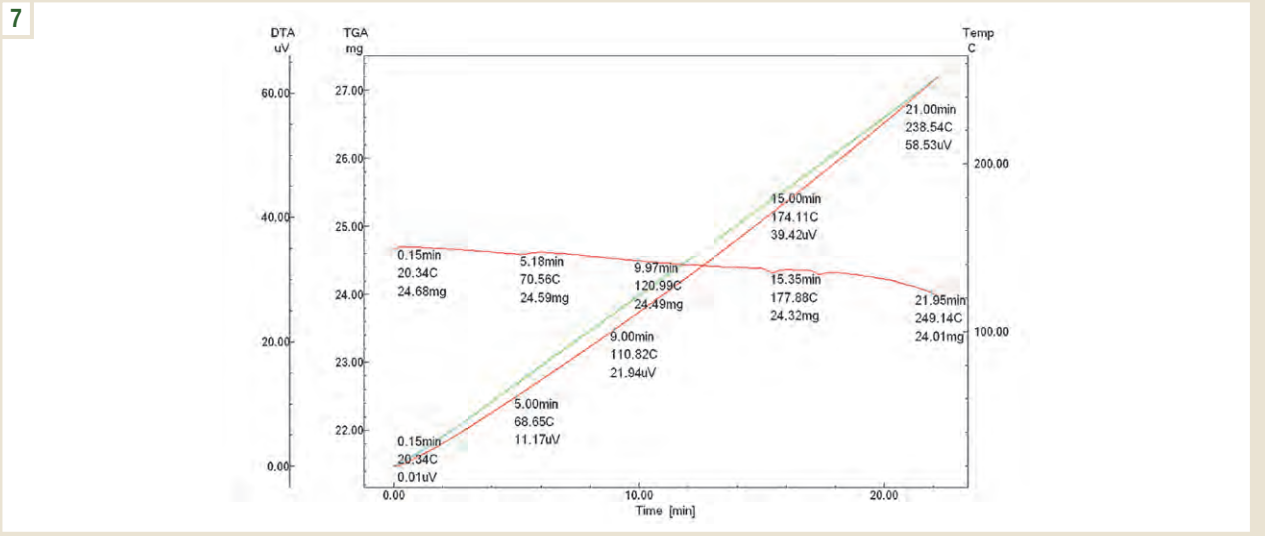


Рис. 7. Дериватограма твіну 80.

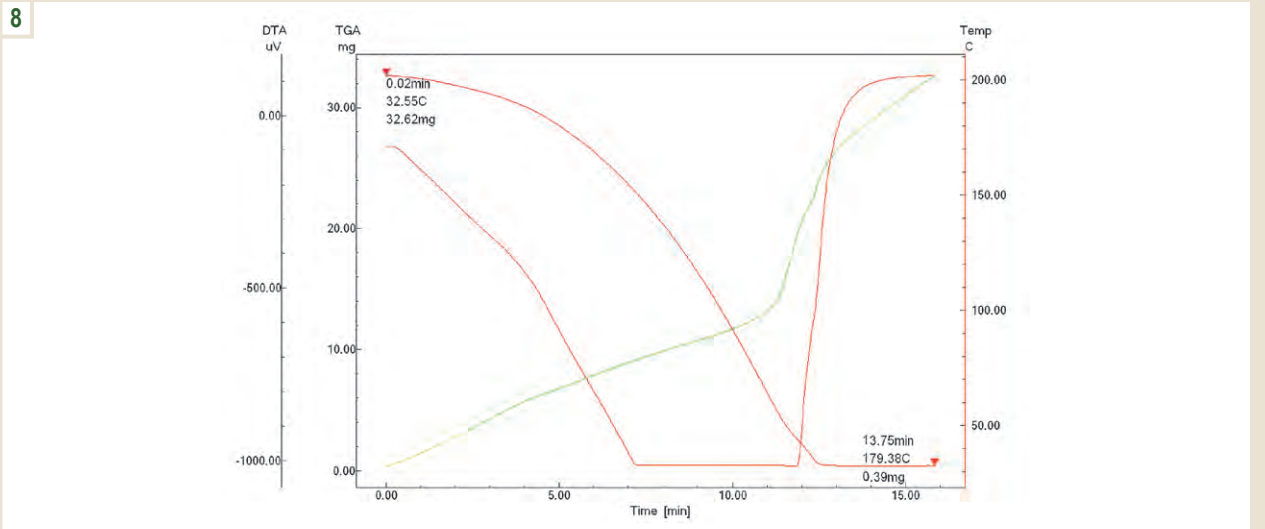


Рис. 8. Дериватограма суміші пропіленгліколевих екстрактів алое, календули, деревію і ромашки.

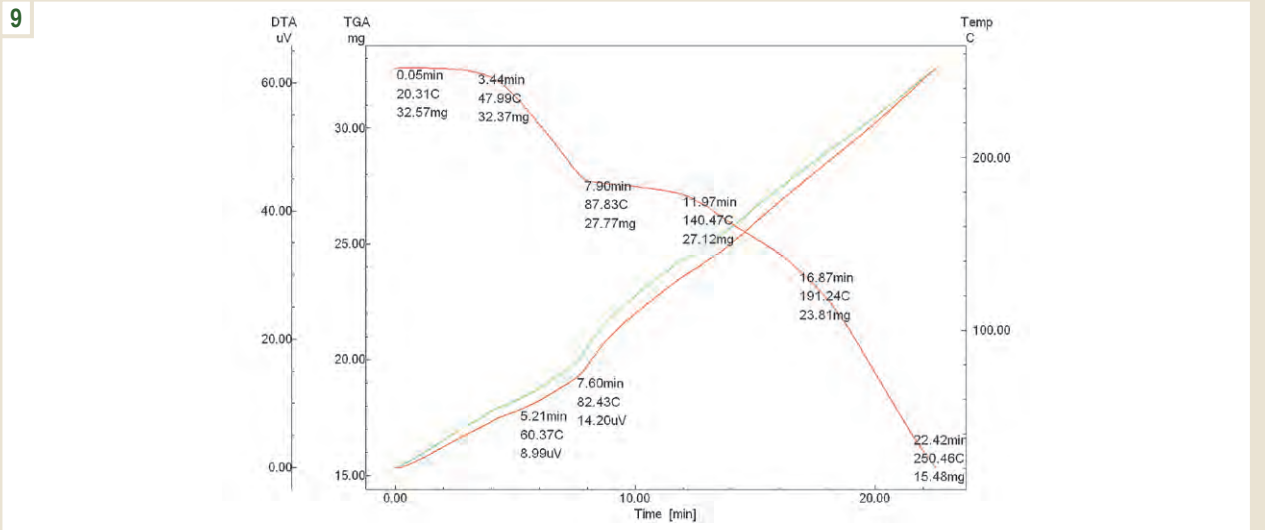


Рис. 9. Дериватограма мазі з циміналем.

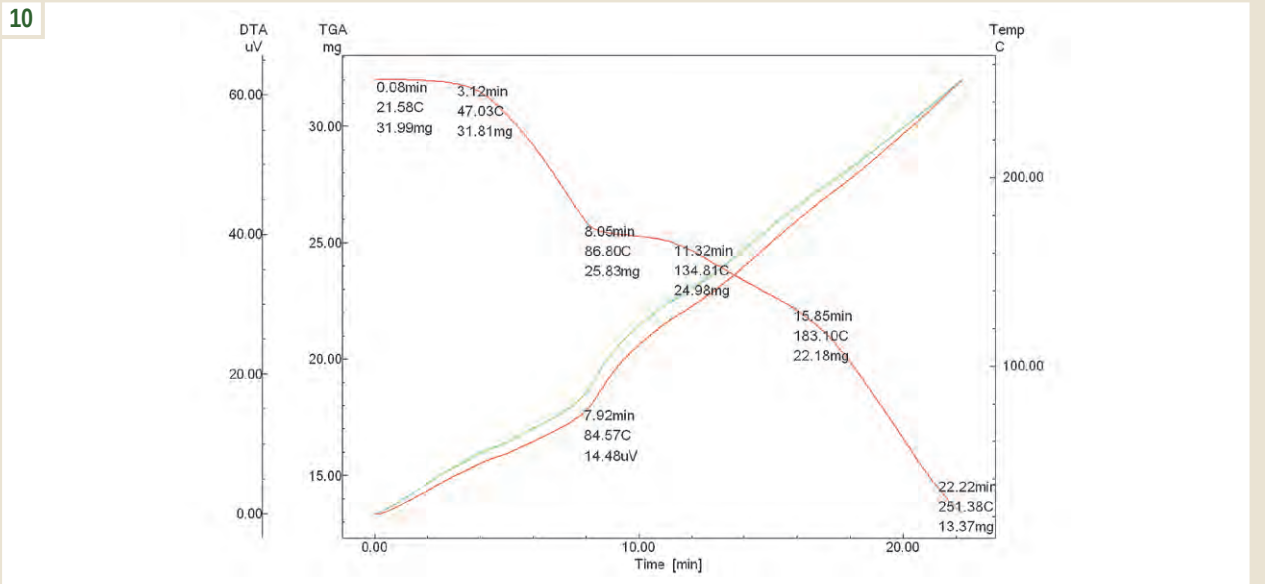


Рис. 10. Дериватограма лікарської форми-плацебо (без циміналю).

Обговорення

Результати термогравіметричного аналізу складових лікарської форми підтверджують термічну стійкість основної діючої речовини лікарської форми – циміналю – в широкому інтервалі температур (31–190 °С). У результаті аналізу встановлено незначну втрату його маси (4,45 %).

Дериватограми допоміжних речовин лікарської форми свідчать про їхню відносну термічну стабільність у температурному діапазоні, аналогічному такому, що використовують під час виробництва мазей.

Результати дериватографії топічної лікарської форми циміналю дали змогу встановити поступову втрату маси при прогресивному підвищенні температури нагріву. При температурі 48 °С маса зразка залишалася практично стабільною (втрата 0,6 %). На 8 хвилині експерименту при температурі 88 °С вона становила 15 %, а при 141 °С – 16 %, що зумовлено випаровуванням вологи з експериментального фармакотерапевтичного засобу. Стрімке зниження маси зразка визначено тільки з 17 хвилини, коли температура зразка досягає 191 °С (-27 %).

Термогравіметричний профіль мазі-плацебо тотожний такому лікарської форми. Зафіксовано також стабільність маси за температури до 50 °С, надалі встановлено зниження маси, спричинене поступовим випаровуванням води. Різке зниження маси системи визначено за температури понад 183 °С.

Теплові ефекти композицій та окремих компонентів (діючих і допоміжних) збігаються. На підставі цих даних дійшли висновку про відсутність хімічної взаємодії між інгредієнтами.

Отримані дані підтверджують термічну стабільність основних компонентів досліджуваної лікарської форми в температурному діапазоні, що використовують під час виробництва мазей (40–75 °С).

Висновки

1. Не виявлено взаємодії активних фармацевтичних і допоміжних речовин топічного фармакотерапевтичного засобу з циміналем на емульсійній основі. На підставі цих даних дійшли висновку, що досліджувана мазева композиція являє собою механічну суміш інгредієнтів.

2. Встановлено, що основну частину технологічного процесу виробництва запропонованої мазі, яка передбачає отримання основи-носія та введення в неї циміналю, можливо і доцільно проводити в інтервалі температур 65–75 °С. Пропіленгліколеві фітоекстракти алое, календули, деревію і ромашки раціонально вводити після зниження температури напівфабрикату до 45–50 °С.

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Скупий І. М., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0000-2072-7387
Пухальська І. О., канд. фарм. наук, доцент каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-4370-6604

Information about the authors:
Skupyi I. M., Postgraduate Student of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Pukhalska I. O., PhD, Associate Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Ірина Пухальська (Iryna Pukhalska)
wellirin@gmail.com

References

1. Reese AM, Haag CK, Jung E, Nauta AC, Swerlick RA, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum underrepresentation in non-dermatological literature. Diagnosis (Berl). 2020;8(1):85-90. doi: 10.1515/dx-2019-0079
2. Hou YL, Lee CH. Pyoderma Gangrenosum. JAMA Dermatol. 2022;158(2):202. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5001
3. Narla S, Silverberg JI. The inpatient burden and comorbidities of pyoderma gangrenosum in adults in the United States. Arch Dermatol Res. 2021;313(4):245-53. doi: 10.1007/s00403-020-02098-7
4. Leal JM, de Souza GH, Marsillac PF, Gripp AC. Skin manifestations associated with systemic diseases – Part II. An Bras Dermatol. 2021;96(6):672-87. doi: 10.1016/j.abd.2021.06.003
5. Sadeghi-Avalshahr A, Nazarnezhad S, Hassanzadeh H, Kazemi Noughabi M, Namaei-Ghasemnia N, Jalali M. Synergistic effects of incorporated additives in multifunctional dressings for chronic wound healing: An updated comprehensive review. Wound Repair Regen. 2025;33(1):e13238. doi: 10.1111/wrr.13238
6. Olteanu G, Neacșu SM, Joița FA, Musuc AM, Lupu EC, Ioniță-Mîndrican CB, et al. Advancements in Regenerative Hydrogels in Skin Wound Treatment: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2024;25(7):3849. doi: 10.3390/ijms25073849
7. Skupyi I, Gladyshev V, Lysianska G, Gladysheva S, Diudiun A, Gnitko I, et al. [Pharmacotechnological justification of topical pharmacotherapeutic agent with ciminal]. Phytotherapy. Journal;2024(4):165-73. Ukrainian. doi: 10.32782/2522-9680-2024-4-165
8. Skupyi I, Gladyshev V, Kolycheva N, Morozova O, Darii V, Kharaponova O, et al. [Pharmacotoxicological studies of topical dosage form of ciminal]. Phytotherapy. Journal;2026(1):331-9. Ukrainian. doi: 10.32782/2522-9680-2026-1-331
9. Tripathi D, Rathour K, Pandey P, Tiwari RK, Rai AK. Basil seed mucilage as a bioadhesive polymer: Development of naproxen sodium microspheres and suppositories with *in-vitro* and *ex-vivo* studies. ADMET DMPK. 2024;12(6):881-901. doi: 10.5599/admet.2372
10. Ramos P, Raczak BK, Silvestri D, Wacławek S. Application of TGA/c-DTA for Distinguishing between Two Forms of Naproxen in Pharmaceutical Preparations. Pharmaceutics. 2023;15(6):1689. doi: 10.3390/pharmaceutics15061689

Щодо визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та п-амінобензойною кислотою

Л. І. Кучеренко[A,D,E,F], Д. В. Окользін[A,B,C,D]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

З початком повномасштабного вторгнення російської федерації в Україну в лютому 2022 року визначено істотне збільшення кількості травм ока і серед військових, і серед цивільних осіб, що пов'язано з артилерійськими обстрілами, а також використанням вибухової зброї, дронів тощо. Поверхня ока є надзвичайно чутливою. На неї припадає понад 13 % усіх пошкоджень під час бойових дій. Загалом огляд літературних джерел вказує на багаторазове збільшення кількості випадків травм ока через інтенсивність військових дій в Україні. Значну загрозу становлять також професійні ураження очей у працівників сільськогосподарського та металургійного секторів. Тому обґрунтованою є потреба в розробленні нових комбінованих лікарських засобів для лікування травм ока, зокрема очних крапель. На першому етапі цих досліджень необхідним є теоретичне обґрунтування та визначення оптимального складу очних крапель з протизапальними, антибактеріальними та протигрибковими властивостями.

Мета роботи – теоретичне визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою, а саме кількості допоміжних речовин.

Матеріали і методи. Як об'єкт досліджень використано фармацевтичні субстанції диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти, а також допоміжні речовини (метилцелюлоза, натрію хлорид і трилон Б). Ці допоміжні речовини застосовують при розробці офтальмологічних лікарських форм, оскільки вони забезпечують необхідні технологічні та стабілізаційні властивості препарату. Під час розроблення складу очних крапель особливу увагу було приділено забезпеченню біофармацевтичних показників якості, зокрема ізотонічності розчину. Для досягнення вимог щодо ізотонічності за законом Вант-Гоффа та розрахунку необхідної кількості натрію хлориду в досліджуваному лікарському засобі було використано рівняння Клапейрона.

Результати. В очних краплях комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти осмотичний тиск формується не лише завдяки натрію хлориду, але й унаслідок наявності іонізованих форм диклофенаку натрію, натрію едетату (у складі з трилоном Б), а також внеску допоміжних речовин. Запропоновано два варіанти складу комбінованих очних крапель із включенням стабілізатора натрію едетату та без нього, надалі розраховано кількість натрію хлориду.

Висновки. Обґрунтовано склад і технологію виготовлення комбінованих очних крапель, що містять диклофенак натрію та *п*-амінобензойну кислоту. Проведено теоретичні розрахунки ізотонічності двох варіантів складу очних крапель (з натрію едетатом та без нього). Встановлено, що всі активні та допоміжні компоненти мають специфічний вплив на загальний осмотичний тиск розчину очних крапель, що необхідно враховувати під час визначення кількості коригента ізотонічності. Отримані результати можуть бути використані як теоретична та практична основа для подальших експериментальних досліджень (оптимізації складу, оцінювання стабільності).

Ключові слова: комбіновані лікарські засоби, диклофенак натрію, *п*-амінобензойна кислота, очні краплі, технологія виготовлення, ізотонічність, метилцелюлоза, натрію едетат, стабільність, виробництво, пролонгована дія, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, фармацевтична розробка.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 274-281

Regarding the determination of the optimal composition of combined eye drops with diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid

L. I. Kucherenko, D. V. Okolzin

With the beginning of the full-scale invasion of the Russian Federation into Ukraine in February 2022, there has been a significant increase in the number of eye injuries among both military and civilians, which is associated with the use of explosive weapons, drones and artillery shelling. The surface of the eye is extremely sensitive. It accounts for more than 13 % of all injuries during hostilities. In general, a review of the literature indicates a multiple increase in eye injuries due to the intensity of military operations in Ukraine. Occupational eye injuries among workers in the agricultural and metallurgical sectors also pose a significant threat. From the above, there is a need to develop

ARTICLE INFO

UDC 615.31:547.46/.47:615.457:615.451
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.352828

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):274-281

Keywords: combined drugs, diclofenac sodium, p-aminobenzoic acid, eye drops, manufacturing technology, isotonicity, methylcellulose, sodium edetate, stability, production, prolonged action, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmaceutical development.

Received: 11.05.2026 // Revised: 13.07.2026 // Accepted: 23.07.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

new combined drugs for the treatment of eye injuries, in particular eye drops. At the first stage of these studies, theoretical justification and determination of the optimal composition of eye drops with anti-inflammatory, antibacterial and antifungal properties are required.

Aim: theoretical determination of the optimal composition of combined eye drops with diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, namely the amount of excipients.

Materials and methods. The pharmaceutical substances of diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, as well as excipients (methylcellulose, sodium chloride and trilon B), were used as the object of research. These excipients are used in the development of ophthalmic dosage forms and provide the necessary technological and stabilizing properties of the drug. When developing the composition of eye drops, special attention was paid in the study to ensuring biopharmaceutical quality indicators, in particular the isotonicity of the solution. To achieve the requirements for isotonicity according to Van't Hoff's law and calculate the required amount of sodium chloride in the studied medicinal product, the Clapeyron equation was used.

Results. In eye drops of a combination of diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid, osmotic pressure is formed not only due to sodium chloride, but also due to the presence of ionized forms of diclofenac sodium, sodium edetate (in combination with Trilon B), as well as the contribution of excipients. Then, two variants of the composition of combined eye drops were proposed with and without the inclusion of the stabilizer sodium edetate, with subsequent calculation of the amount of sodium chloride.

Conclusions. In the course of the work, the composition and manufacturing technology of combined eye drops containing diclofenac sodium and p-aminobenzoic acid were substantiated. Theoretical calculations of the isotonicity of two variants of the composition of eye drops (with and without sodium edetate) were also carried out. It was found that all active and auxiliary components have a specific effect on the overall osmotic pressure of the eye drop solution, which must be considered when determining the amount of isotonicity adjuster in the future. The results obtained can be used as a theoretical and practical basis for further experimental studies (composition optimization and stability assessment).

Keywords: combined drugs, diclofenac sodium, p-aminobenzoic acid, eye drops, manufacturing technology, isotonicity, methylcellulose, sodium edetate, stability, production, prolonged action, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pharmaceutical development.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):274-281

З початком повномасштабного вторгнення російської федерації в Україну в лютому 2022 року визначають істотне збільшення кількості випадків травм ока як серед військових, так і серед цивільних осіб, що пов'язано з артилерійськими обстрілами, а також використанням вибухової зброї, дронів тощо. Тяжкий характер ушкоджень часто спричиняє втрату зору та віддалені ускладнення, лікування яких потребує значних ресурсів системи охорони здоров'я.

У дослідженні, опублікованому польськими авторами K. Jonak et al. в 2025 році, проаналізовано 107 випадків військових травм ока в Україні за період з 2022 до 2024 року. Дослідники встановили, що найпоширенішими були макулярні розлади (49 %), зміни судин сітківки (30,2 %) та розлади зорового нерва (22,4 %). Крім того, зафіксовано відмінності між військовими, у яких було визначено вищий відсоток травм від вибухів, та цивільними пацієнтами. Автори підсумували, що війна спричинила численні травми ока, створивши загрозу масової втрати зору. У дослідженні прогнозують подальше збільшості кількості травм ока в майбутніх конфліктах через розвиток дронових систем і технологічного вдосконалення озброєнь [1].

У 2022 році зареєстровано зростання кількості випадків тяжких травм ока у цивільних осіб внаслідок військових дій. Особливо значущим було збільшення таких травм у цивільного населення на окупованих територіях, а також на територіях активних бойових дій, де обстріли призводили до множинних ушкоджень. Згідно з даними Національного військово-медичного клінічного центру, відсоток бінокулярних травм і руйнування ока зріс до 29,8 %, а множинних бойових травм – до 81,4 %, а отже відбулося різке збільшення порівняно з мирним періодом [2,3].

В огляді, що здійснений за даними військових конфліктів, показано: травми ока становлять близько 10 % усіх бойових ушкоджень в Україні. Визначено переважання осколкових поранень (58,7 %) та бласт-травм ока через дію вибухової хвилі (48,1 %), особливо в урбанізованих зонах з високою щільністю забудови та густотою населення, де частішими були випадки ураження ділянки обличчя та очей [4].

Загалом, за даними фахової літератури, встановлено багаторазове збільшення кількості випадків травм ока через інтенсивність військових дій в Україні.

Незважаючи на те, що глобальні тенденції вказують на певне зниження частоти ушкодження ока завдяки покращенню заходів безпеки у галузях з високим ризиком отримати таку травму, проблема залишається нагальною. На промислових і металургійних підприємствах визначають істотне поширення подібних ушкоджень ока. Це пов'язано з роботою з металами, зварюванням, шліфуванням та іншими процесами. Часто ушкодження органів зору спричиняють металеві частинки, висока температура та хімічні речовини.

Бюро статистики праці США провели дослідження, яке показало, що в 2020 році зареєстровано 18 510 випадків травм і захворювань очей на робочому місці. Результати статистичних досліджень свідчать про значну питому вагу представників металургійної та промислової галузей у структурі виробничого травматизму – на цю категорію припадає 1100 зафіксованих випадків. Провідним механізмом ушкоджень є безпосередній контакт із виробничим обладнанням або об'єктами, що становить 95,2 % від загальної кількості (зокрема, у 59,6 % випадків верифіковано механічне тертя сторонніми тілами, а в 35,6 % – тупі травми внаслідок ударів). Сумарно близько

40 % усіх робочих офтальмотравм локалізовано у сферах промислового виробництва, будівництва та видобувної галузі, причому металургійний сектор характеризується найвищим ступенем ризику через специфіку процесів зварювання та шліфування поверхонь [5,6].

Згідно з даними моніторингу малих промислових підприємств, проведеного в 2020 році, 35 % респондентів мали досвід травмування органа зору, при цьому в 14,3 % випадків діагностовано рецидиви. Найвищий кореляційний зв'язок із ризиком травматизації виявлено під час виконання дугового зварювання (43,4 %), стругання (14,3 %) та свердління (13,7 %). У металургійному виробництві частота імплантації сторонніх тіл (зокрема металевих часток) у тканини ока сягає 28 %, що суттєво перевищує відповідні показники суміжних галузей (наприклад, 7,9 % у мармуровій промисловості), а в 34 % робітників діагностовано супутній синдром сухого ока [7].

За даними ретроспективного аналізу (опубліковано в 2022 році), переважна більшість випадків (96 %) належить до категорій легкого та середнього ступенів тяжкості. Водночас металургійна галузь залишається критичною зоною ризику, оскільки 47 % усіх інцидентів безпосередньо пов'язані з технологічними процесами обробки металів [8]. Загалом у світі щорічно фіксують понад 300 000 робочих травм очей, з яких 40 % припадає на промисловість і металургію; чоловіки віком 25–44 років становлять 80 % жертв. Наприклад, у США реєструють майже 20 000 травм очей на рік, що спричиняють великі економічні втрати для країни (близько 300 млн доларів через втрату продуктивності та лікування). Разом із тим, за результатами новіших досліджень, встановлено критично високий рівень поширеності офтальмологічних ушкоджень серед зварювальників Великої Британії – 92 %. Цей показник пов'язаний із низьким рівнем використання засобів індивідуального захисту очей. Так, лише 43,6 % фахівців дотримуються належних практик безпеки, що є ключовим чинником зростання показників виробничого травматизму органів зору, особливо в країнах, що розвиваються [9,10,11].

За даними фахової літератури, майже 90 % травм органа зору можна запобігти за умови систематичного використання індивідуальних засобів захисту, зокрема захисних окулярів. Водночас у металургійній і суміжних галузях ризик офтальмотравм залишається високим, що пов'язують із недостатнім рівнем використання засобів індивідуального захисту, а також зі зростанням обсягів промислового виробництва, особливо в країнах, що розвиваються. Для зменшення частоти таких ушкоджень необхідно посилювати програми професійного навчання персоналу та забезпечити належне захисне обладнання.

Актуальність розробки нових комбінованих лікарських засобів для лікування травм ока, зокрема очних крапель, зумовлена стрімким зростанням кількості ушкоджень органа зору як у воєнних, так і в промислових умовах. Сучасні підходи в офтальмології все більше орієнтовані на використання комбінованої терапії, що дає змогу одночасно впливати на запалення, інфекційні ускладнення та порушення репаративних процесів; це сприяє покращенню ефективності лікування та комплаєнсу пацієнтів [12,13,14,15,16].

Наведені факти обґрунтовують доцільність створення ефективних багатокомпонентних препаратів, які поєднують протизапальну, антибактеріальну та регенеративну дію.

Мета роботи

Теоретичне визначення оптимального складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою, а саме кількості допоміжних речовин.

Матеріали і методи дослідження

На попередніх етапах досліджень на підставі аналізу сучасних даних фахової літератури та експериментальних напрацювань було обґрунтовано вибір диклофенаку натрію та *n*-амінобензойної кислоти (ПАБК) як оптимальних активних фармацевтичних інгредієнтів для створення комбінованого офтальмологічного лікарського засобу з протизапальною та протекторною дією. Доцільність поєднання обраних речовин зумовлена необхідністю впливу на ключові патогенетичні ланки інфекційно-запальних уражень органів зору, зокрема в умовах травматичних пошкоджень, характерних для бойових дій і професійних ризиків [17].

Для оцінювання можливості їх спільного застосування та підтвердження фізико-хімічної сумісності проведено дериватографічне дослідження індивідуальних субстанцій диклофенаку натрію та ПАБК, а також їх модельної суміші у співвідношенні 1:1. Термічну стабільність і характер можливих взаємодій між компонентами вивчено методом термогравіметричного аналізу [18].

Під час дослідження використовували фармацевтичні субстанції диклофенаку натрію (виробник Амолі Органікс Пвт. Лтд., Індія, серія DS/3/2011/0646A) та *n*-амінобензойної кислоти (виробник Changzhou Sunlight Pharmaceutical, серія F0012309001), а також допоміжні речовини – метилцелюлозу (виробник Sigma-Aldrich, серія 11917MO), натрію хлорид (виробник Sigma-Aldrich, серія 100407) і трилон Б (виробник Synnad, серія 20231010), які застосовують при розробці офтальмологічних лікарських форм та які забезпечують необхідні технологічні й стабілізаційні властивості препарату.

Як відомо, диклофенак натрію належить до класу фенілоцтових кислот, є нестероїдним протизапальним засобом. Диклофенак конкурентно блокує зв'язування арахідонової кислоти з ЦОГ, характеризується приблизно чотириразовою селективністю до ЦОГ-2 порівняно з ЦОГ-1 *in vitro*, що забезпечує потужний протизапальний ефект із мінімальним впливом на фізіологічні функції ЦОГ-1 [19]. Анальгетична дія зумовлена зниженням чутливості ноцицепторів до медіаторів болю, зокрема простагландинів, що підвищують больову чутливість у запалених тканинах [20].

ПАБК – циклічна амінокислота, споріднена з вітамінами групи В, що бере участь у метаболізмі фолієвої

кислоти і характеризується антиоксидантною активністю, оскільки поглинає реактивні форми кисню (гідроксил-радикали та синглетний кисень) [21,22].

Комбінація диклофенаку та ПАБК може мати терапевтичні переваги, оскільки диклофенак зменшує запалення через блокаду ЦОГ, а ПАБК забезпечує антиоксидантний захист і зниження апоптозу. Такий ефект перевищує вплив монотерапії та аналогічний дії диклофенаку в поєднанні з іншими природними антиоксидантами, наприклад апігеніном чи капсаїциноїдами [23].

Технологія виготовлення комбінованих очних крапель ґрунтується на раціональному виборі допоміжних речовин, які забезпечують необхідні біофармацевтичні та технологічні характеристики лікарської форми, зокрема стабільність, ізотонічність, належну в'язкість і безпечність для тканин ока. Згідно з сучасними підходами до локального виробництва офтальмологічних препаратів, дотримання цих вимог є критичним для забезпечення ефективності та переносимості очних крапель при клінічному застосуванні [24,25,26].

Метилцелюлозу використовують у складі очних крапель як в'язкісний агент і пролонгатор дії, що підвищує реологічні властивості розчину та сприяє подовженню часу контакту лікарської форми з поверхнею ока. Збільшення в'язкості дає змогу зменшити швидкість змивання препарату слізною рідиною, подовжити час розриву слізної плівки та покращити зволоження очної поверхні. Мукоадгезивні властивості метилцелюлози забезпечують її взаємодію з компонентами слізної плівки, що стабілізує її структуру, знижує випаровування та захищає епітелій рогівки від висихання [27]. У комбінованих очних краплях з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою це сприяє підвищенню біодоступності активних речовин, зменшенню подразнювальної дії та посиленню терапевтичної ефективності препарату [28,29,30].

Натрію едетат (трилон Б) вводять до складу як хелатувальний агент і стабілізатор, що може зв'язувати двовалентні іони металів, такі як кальцій або залізо, запобігаючи каталізованим ними процесам окиснення та деградації активних компонентів. В офтальмологічних лікарських формах натрію едетат також сприяє зменшенню накопичення вільних металевих іонів у тканинах рогівки та потенціює антимікробну активність консервантів [31].

Натрію едетат у препаратах на основі диклофенаку натрію широко застосовують як стандартний допоміжний інгредієнт, що забезпечує стабільність розчину та покращує проникнення лікарської речовини через очну поверхню [28,30]. У поєднанні з ПАБК, яка характеризується антиоксидантними та цитопротекторними властивостями, використання трилону Б сприяє підвищенню стабільності та безпеки комбінованої лікарської форми, зменшуючи ризик окиснювального стресу та небажаних реакцій з боку органа зору [31].

Під час розроблення складу очних крапель особливу увагу приділяють забезпеченню біофармацевтичних показників якості, зокрема ізотонічності розчину. Ізотонічність є одним із визначальних параметрів для офтальмологічних лікарських форм, оскільки відхилення осмотичного тиску від фізіологічного рівня слізної рідини може призводити до подразнення, больових відчуттів, посиленої сльозотечі та, як наслідок, зниження терапевтичної ефективності препарату [28,32].

Для очних крапель допустимим є осмотичний тиск, еквівалентний 0,6–2,0 % розчину натрію хлориду [32,33]. Для досягнення ізотонічності та визначення необхідної кількості натрію хлориду ізотонічність розроблюваного лікарського засобу розраховували за законом Вант-Гоффа з використанням рівняння Клапейрона: $PV = nRTi$, де P – осмотичний тиск слізної рідини та плазми крові (7,4 атм); V – об'єм розчину, л; n – кількість грам-молів розчиненої речовини; R – газова стала (0,082 атм·л/моль·К); T – абсолютна температура (310 К); i – ізотонічний коефіцієнт, що залежить від кількості часток, які утворюються при дисоціації.

Враховуючи, що $n = m / M$, де m – маса речовини, г/л, а M – її молекулярна маса, осмотичний тиск 1 л розчину, створюваний окремою речовиною, визначають за формулою: $PP = mRTi / M = (m / M) \times 25{,}42 \times i$.

За наведеними формулами розраховано осмотичний тиск, який створюють окремі компоненти складу. На наступному етапі дослідження визначено необхідну кількість натрію хлориду для забезпечення ізотонічності очних крапель.

Результати

Згідно з нормативними документами, процес розробки очних крапель передбачає очищення води, зважування інгредієнтів, приготування розчину, фільтрацію, асептичне наповнення та герметизацію, стерилізацію з контролем на кожному етапі відповідно до стандартів GMP [26].

Диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту розчиняють у воді або буфері з контролем температури та послідовності додавання, щоб уникнути преципітації. Для низькорозчинних компонентів можливе використання циклодекстринів [34].

Термолабільні компоненти стерилізують фільтрацією через 0,22 мкм мембрани, термостабільні – автоклавуванням (121 °C, 15 хв). Асептичне розливання проводять у приміщеннях класу A/B з використанням ізоляторів або систем бар'єрного захисту з обмеженим доступом RABS для мінімізації ризику контамінації.

Крім дотримання вимог щодо стерильності й асептичного виготовлення, критично важливим етапом розробки офтальмологічних лікарських форм є забезпечення їхньої фізіологічної сумісності зі слізною рідиною. Одним із ключових показників якості очних крапель є ізотонічність, оскільки відхилення осмотичного тиску препарату від фізіологічного рівня може призводити до подразнення слизової оболонки ока, посилення сльозотечі, рефлекторного «вимивання» лікарської речовини та зниження біодоступності активних фармацевтичних інгредієнтів.

Слізна рідина людини за осмотичними характеристиками відповідає приблизно 0,9 % розчину натрію хлориду, тому при розробці очних крапель необхідно враховувати

Таблиця 1. Склад 1 очних крапель комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти з натрію едетатом (трилон Б), 100 мл

Компонент	Кількість, г	Функціональне призначення
Диклофенак натрію	0,100	Діюча речовина (протизапальний засіб)
п-Амінобензойна кислота	0,007	Діюча речовина (репаративна, антиоксидантна дія)
Метилцелюлоза (МЦ)	0,1000	Пролонгатор, підвищення в'язкості
Натрію едетат (трилон Б)	0,030	Стабілізатор, хелатувальний агент
Натрію хлорид*	–	Коригент ізотонічності
Вода для ін'єкцій	до 100 мл	Розчинник

***:** кількість натрію хлориду не наведено, має бути обчислена з урахуванням осмотичного впливу всіх компонентів лікарської форми.

Таблиця 2. Склад 2 очних крапель комбінації диклофенаку натрію та *п*-амінобензойної кислоти без натрію едетату (трилон Б), 100 мл

Компонент	Кількість, г	Функціональне призначення
Диклофенак натрію	0,100	Діюча речовина (протизапальний засіб)
п-Амінобензойна кислота	0,007	Діюча речовина (репаративна, антиоксидантна дія)
Метилцелюлоза (МЦ)	1,000	Пролонгатор, підвищення в'язкості
Натрію хлорид*	–	Коригент ізотонічності
Вода для ін'єкцій	до 100 мл	Розчинник

***:** кількість натрію хлориду не наведено, має бути обчислена з урахуванням осмотичного впливу всіх компонентів лікарської форми.

Таблиця 3. Осмотичний тиск компонентів препарату без натрію хлориду, склад 1

Речовина	m, г/л	i	M, г/моль	P, атм
Диклофенак натрію	1,00	1,86	318,13	0,149
п-Амінобензойна кислота	0,07	1,86	137,14	0,024
Натрію едетат (трилон Б)	0,30	1,86	336,21	0,042
Метилцелюлоза (МЦ)	10,0	неелектроліт	–	–
Разом				0,215

Таблиця 4. Очні краплі з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою (без трилон Б), склад 2

Речовина	m, г/л	i	M, г/моль	P, атм
Диклофенак натрію	1,00	1,86	318,13	0,149
п-амінобензойна кислота	0,07	1,86	137,14	0,024
Метилцелюлоза (МЦ)	10,0	неелектроліт	–	–
Разом				0,173

вплив кожного компонента лікарської форми в загальну осмолярність системи. Особливо це актуально для комбінованих препаратів, що містять кілька активних і допоміжних речовин, частина з яких є електролітами або має осмотично активні властивості.

У розроблюваних очних краплях комбінації диклофенаку натрію та ПАБК осмотичний тиск формується не лише завдяки натрію хлориду, але й внаслідок вмісту іонізованих форм диклофенаку натрію, натрію едетату (у складі з трилоном Б), а також через внесок допоміжних речовин. Тому визначення оптимальної кількості коригента ізотонічності потребує попереднього теоретичного розрахунку з урахуванням молекулярної маси, ступеня дисоціації та концентрації кожного компонента.

Зважаючи на це, на наступному етапі дослідження було запропоновано два варіанти складу комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *п*-амінобензойною кислотою – із включенням стабілізатора натрію едетату (трилону Б) і без нього. Надалі розрахували кількість натрію хлориду, що необхідна для забезпечення ізотонічності готового лікарського засобу *(табл. 1, 2)*.

Осмотичний тиск, який створюють діючі та допоміжні речовини, що входять до складу препарату (за винятком натрію хлориду), наведено в *таблицях 3, 4*.

Згідно з законом Дальтона, загальний осмотичний тиск розчину дорівнює сумі парціальних осмотичних тисків усіх компонентів. Отже, осмотичний тиск розчину без натрію хлориду становить 0,215 атм.

Для досягнення ізотонічності необхідно підвищити осмотичний тиск розчину на: $\Delta P = 7,4 - 0,215 = 7,185$ атм.

Кількість натрію хлориду, необхідну для підвищення осмотичного тиску, розраховували за формулою:

$$X_{NaCl} = (\Delta P \cdot M_{NaCl}) / (25,42 \cdot i_{NaCl})$$
$$X_{NaCl} = (7,185 \cdot 58,44) / (25,42 \cdot 1,86) = 8,88 \text{ г/л}.$$

Отже, для досягнення ізотонічності розчину складу 1 необхідно додати натрію хлорид у кількості 8,88 мг/мл.

У підсумку склад 1 очних крапель становить: диклофенак натрію – 0,1000 г, *n*-амінобензойна кислота – 0,007000 г, метилцелюлоза (МЦ) – 1,0000 г, натрію едетат (трилон Б) – 0,03000 г, натрію хлорид – 0,88 г, вода для ін'єкцій – потрібно додати необхідну кількість до 100 мл.

Для порівняльного оцінювання впливу допоміжних речовин на осмотичні характеристики лікарської форми додатково проведено розрахунок ізотонічності комбінованих очних крапель альтернативного складу, який не містить натрію едетату (трилону Б). Для цього визначено сумарний осмотичний тиск компонентів складу 2 без урахування натрію хлориду, надалі обрахували кількість коригента ізотонічності, що необхідна для досягнення фізіологічного рівня осмотичного тиску *(табл. 4)*.

Сумарний осмотичний тиск розчину без натрію хлориду становить $P_{\Sigma} = 0,173$ атм. Необхідне підвищення осмотичного тиску – $\Delta P = 7,4 - 0,173 = 7,227$ атм.

Кількість натрію хлориду:

$$X_{NaCl} = (7,227 \cdot 58,44) / (25,42 \cdot 1,86) = 8,93 \text{ г/л}.$$

У підсумку склад 2 очних крапель становить: диклофенак натрію – 0,1000 г, *n*-амінобензойна кислота – 0,007000 г, метилцелюлоза (МЦ) – 1,0000 г, натрію едетат (трилон Б) – 0,03000 г, натрію хлорид – 0,89 г, вода для ін'єкцій – потрібно додати необхідну кількість до 100 мл.

Обговорення

Під час розробки комбінованих очних препаратів необхідно враховувати фізико-хімічні та біофармацевтичні аспекти, що визначають безпеку й ефективність препарату.

У результаті цього дослідження запропоновано теоретичний склад очних крапель, що містять диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту. Під час дослідження враховано всі вимоги до діючих і допоміжних речовин щодо стабільності та фізичної сумісності з тканинами ока.

Запропонований технологічний процес виготовлення лікарської форми відповідає всім вимогам GMP. Він включає очищення води, контрольоване розведення компонентів, фільтрацію, асептичне наповнення, герметизацію та стерилізацію, а також поетапний контроль якості. Для лікарських форм, які використовують в офтальмології, важливим є дотримання асептичних методик, оскільки навіть невелика кількість мікробного забруднення може призвести до розвитку інфекційних уражень очей, особливо в умовах запального процесу, коли захисні властивості поверхні ока знижені.

Альтернативний підхід до стерилізації є обґрунтованим. Нетермостійкі речовини (*n*-амінобензойна кислота та розчини метилцелюлози) пропускали через стерильний фільтр з мембрани з розміром пор 0,22 мкм, а стабільні компоненти (диклофенак натрію, натрію хлорид, трилон Б) можна стерилізувати автоклавуванням при 121 °С протягом 15 хв. Використання бар'єрних систем під час асептичного розливу знижує ризик вторинного забруднення та відповідає сучасним практикам управління ризиками у виробництві нефармацевтичної продукції.

Згідно з результатами проведеного дослідження, через різні фізичні та хімічні властивості активних фармацевтичних інгредієнтів необхідне вивчення умов їх розчинення. Диклофенак натрію та *n*-амінобензойна кислота характеризуються різною розчинністю та ступенем іонізації. Це може призвести до можливого випадання осаду при порушенні температурного режиму або послідовності змішування.

Контроль температури та поетапне введення компонентів запобігають утворенню нерозчинних продуктів. Вони забезпечують прозорість розчину, а це один з основних показників якості очних крапель. Використання комплексоутворювачів теоретично може збільшити розчинність нерозчинних речовин, що може бути використано на наступних етапах оптимізації складу досліджуваних очних крапель.

Метилцелюлоза як допоміжна речовина у складі препарату не тільки збільшує густоту, але й забезпечує більшу тривалість дії препарату. Збільшення густоти розчину знижує швидкість його розчинення слізною рідиною, активні речовини довше контактують з поверхнею рогівки, а біодоступність може зрости. Такий підхід дає змогу покращити переносимість.

Трилон Б виконує функції хелатувального агента. Він зв'язує іони металів, які можуть прискорити окисні процеси та руйнування молекули диклофенаку натрію. Водночас наявність трилону Б впливає на проникність рогівки. Його взаємодія з іонними компонентами міжклітинних контактів клітин епітелію ока може сприяти підвищенню ефективності активних речовин.

Одним з основних параметрів якості офтальмологічних препаратів є ізотонічність. Відхилення осмотичного тиску очних крапель від осмотичного тиску 0,9 % розчину натрію хлориду призведе до подразнення, надмірної сльозотечі та швидкого виведення препарату з кон'юнктивальної порожнини ока.

Результати досліджень засвідчили, що осмотичний тиск створюється не лише регулюванням ізотонічності, а усіма компонентами лікарської форми. Встановлено, що загальний осмотичний тиск розчину без хлориду натрію становить 0,215 атм для складу 1 та 0,173 атм для складу 2. Основний внесок у формування осмотичного тиску зробили іонізовані форми диклофенаку натрію та едетату натрію.

Стандартний метод додавання 0,9 % хлориду натрію без попереднього розрахунку є неправильним, оскільки це призводить до утворення гіпертонічного розчину. Використовуючи закон Дальтона та ізотонічні коефіцієнти, вдалося визначити необхідну кількість натрію хлориду для коригування ізотонічності очних крапель на основі диклофенаку натрію та *n*-амінобензойної кислоти: 0,88 г хлориду натрію на 100 мл для складу 1 та 0,89 г на 100 мл для складу 2.

Хоча різниця складу 1 та складу 2 становить лише 0,01 г натрію хлориду, це підтверджує вплив стабілізатора на загальну осмолярність системи очних крапель і необхідність індивідуальних розрахунків для різних комбінованих лікарських засобів.

Введення трилону Б до складу очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою незначно знижує кількість натрію хлориду для досягнення ізотонічності, що зумовлено його впливом на загальний осмотичний тиск розчину очних крапель.

Використання теоретичного моделювання властивостей розчину дає змогу прогнозувати характеристики лікарської форми ще на етапі розробки. Такий підхід відповідає сучасній концепції фармацевтичної розробки Quality by Design (ICH Q8). Він дає змогу зменшити кількість експериментальних серій, скоротити витрати реактивів та оптимізувати процес розробки. Проведені розрахунки ґрунтуються на припущенні щодо ідеальності розчинів і не враховують коефіцієнти активності, вплив температури та можливі міжмолекулярні взаємодії. Тому необхідною є подальша експериментальна валідація результатів.

Для підтвердження отриманих теоретичних результатів доцільним є експериментальне дослідження стабільності, контролю pH, прозорості та мікробіологічної чистоти очних крапель із диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою. Необхідно також вивчити реологічні властивості очних крапель (визначити час утримання препарату на поверхні ока та ефективність доставки активних речовин) та дослідити подразнювальну дію препарату на око.

Висновки

1. Здійснено наукове обґрунтування складу та технології виготовлення комбінованих очних крапель, що містять диклофенак натрію та *n*-амінобензойну кислоту, враховуючи сучасні вимоги до якості, безпеки та ефективності офтальмологічних лікарських форм. Актуальність розробки такого препарату зумовлена зростанням частоти травматичних і запальних уражень органа зору, особливо в умовах воєнних дій та промислового травматизму, а також потребою у засобах, які поєднують протизапальну, анальгетичну та репаративну дію.

2. Обґрунтовано вибір допоміжних речовин, зокрема метилцелюлози як в'язкісного агента та пролонгатора дії, а також натрію едетату (трилону Б) як хелатувального агента і стабілізатора, що підвищує фізико-хімічну стабільність лікарської форми та безпеку її застосування. Показано, що введення натрію едетату сприяє зменшенню ризику окисної деградації активних компонентів і потенційно покращує їхню біодоступність.

3. Проведено теоретичні розрахунки ізотонічності двох варіантів складу очних крапель – з натрію едетатом та без нього – з використанням закону Вант-Гоффа і рівняння Клапейрона. Встановлено, що всі активні та допоміжні компоненти чинять специфічний вплив на загальний осмотичний тиск розчину, який необхідно враховувати при визначенні кількості коригента ізотонічності. Результати розрахунків засвідчили, що включення натрію едетату до складу незначно знижує потребу в натрію хлориді для досягнення фізіологічного рівня осмотичного тиску, що є позитивним чинником з позицій переносимості препарату.

4. Розроблений підхід до формування складу та технології виготовлення комбінованих очних крапель з диклофенаком натрію та *n*-амінобензойною кислотою є науково обґрунтованим і відповідає сучасним біофармацевтичним і фармакопейним вимогам.

Перспективи подальших досліджень. Результати можуть бути використані як теоретична та практична основа для подальших експериментальних досліджень, для оптимізації складу, оцінювання стабільності та впровадження цієї лікарської форми в аптечне та промислове виробництво.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту: GPT-5.3 Instant. Цю модель було застосовано для пошуку літератури та мовного редагування. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Відомості про авторів:
Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0003-2229-0232
Окользін Д. В., аспірант каф. фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0009-0009-4864-1468

Information about the authors:
Kucherenko L. I., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Okolzin D. V., PhD student at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Людмила Кучеренко (Liudmyla Kucherenko)
pharm.chem.mphu@gmail.com

References
1. Jonak K, Matysiak M, Choragiewicz T, Nowakowska D, Zimenkovsky A, Shybinskyi V, et al. War-related eye trauma: a study of

civilian and military cases from Ukraine's ongoing conflict. Front Public Health. 2025;13:1489445. doi: 10.3389/fpubh.2025.1489445
2. Zhupan B, Lurin I, Medvedovska N, Khramov I. Experience of providing eye care to the wounded at the NMMCC "Main Military Clinical Hospital" during the defense of Kyiv in February-April 2022. Ukrainian Journal of Ophthalmology. 2023;(1):68-74. doi: 10.31288/oftalmolzh202316873
3. Pavlenko D, Shultz JM, Kaler CJ, Johnson TE. Ocular Health and Eye Care Services During the Full-Scale War in Ukraine. Am J Ophthalmol. 2022;242:A1-A3. doi: 10.1016/j.ajo.2022.06.004
4. Tsai SH, Liao WI, Peng CT, Young ZH, Lin CY, Hsu YJ, et al. Insights and lessons from recent conflicts: A narrative review from the military medicine perspective. J Formos Med Assoc. 2025:S0929-6646(25)00488-7. doi: 10.1016/j.jfma.2025.09.006
5. Bureau of Labor Statistics, U.S. Department of Labor. 18,510 eye-related injuries and illnesses in 2020 [Internet]. The Economics Daily. 2023 Mar 31 [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://www.bls.gov/opub/ted/2023/workers-suffered-18510-eye-related-injuries-and-illnesses-in-2020.htm
6. Vought V, Zarbin F, Vought R, Khouri AS. Patterns and Prevention of Occupational Eye Injuries: A Narrative Review. Clin Ophthalmol. 2025;19:4257-68. doi: 10.2147/OPTH.S556838
7. AlMahmoud T, Elkonaisi I, Grivna M, AlNuaimi G, Abu-Zidan FM. Eye Injuries and Related Risk Factors among Workers in Small-scale Industrial Enterprises. Ophthalmic Epidemiol. 2020;27(6):453-9. doi: 10.1080/09286586.2020.1770302
8. Ay İE, Demirezen M, Şenol Y, Til A. Ocular health among industrial workers: a prevalence study of foreign body injury, refractive error, dry eye, pterygium and pingueculae. Med Lav. 2022;113(5):e2022044. doi: 10.23749/mdl.v113i5.13350
9. Birhan GS, Wossoro HE, Admassu NF, Eticha BL. Ocular protection practice and associated factors among welders in small-scale industries in Hosanna town, Southern Ethiopia, 2023. Inj Prev. 2025;31(6):554-60. doi: 10.1136/ip-2024-045246
10. Workplace eye injury statistics [Internet]. HexArmor. [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://www.hexarmor.com/posts/workplace-eye-injury-statistics
11. Dang S. Workplace eye injuries cost time, money, and vision [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2024 [cited Mar Apr 4]. Available from: https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/injuries-work
12. Peyman GA, Hosseini K. Combination therapies in ophthalmology: implications for intravitreal delivery. J Ophthalmic Vis Res. 2011;6(1):36-46.
13. Chen C, Wang Z, Yan W, Lan Y, Yan X, Li T, et al. Anti-VEGF combined with ocular corticosteroids therapy versus anti-VEGF monotherapy for diabetic macular edema focusing on drugs injection times and confounding factors of pseudophakic eyes: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2023;196:106904. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106904
14. Olvera-Montaño O, Mejia-Morales C, Jauregui-Franco RO, Gomez-Mendez SC, Muñoz-Villegas P. Maximum Tolerated Medical Therapy for Glaucoma: Fixed-Dose Combinations of Timolol, Dorzolamide, Brimonidine with Latanoprost Versus Timolol, Dorzolamide with Latanoprost. Clin Ophthalmol. 2025;19:2913-25. doi: 10.2147/OPTH.S540312
15. Niu J, Straubinger RM, Mager DE. Pharmacodynamic Drug-Drug Interactions. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(6):1395-406. doi: 10.1002/cpt.1434
16. Jumelle C, Gholizadeh S, Annabi N, Dana R. Advances and limitations of drug delivery systems formulated as eye drops. J Control Release. 2020;321:1-22. doi: 10.1016/j.jconrel.2020.01.057
17. Kucherenko LI, Okolzin DV. [The relevance of creating a new combined ophthalmic drug with anti-inflammatory and antibacterial effects]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2025;18(2):215-22. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2025.2.325216
18. Kucherenko L, Okolzin D, Burlaka B, Borsuk S, Bihdan O, Parchenko V, et al. Study of thermogravimetric profile of a mixture of diclofenac sodium and para-aminobenzoic acid as a basis for pharmaceutical development. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2025;(6):37-44. doi: 10.15587/2519-4852.2025.347089
19. Alfaro RA, Davis DD. Diclofenac. [Updated 2023 May 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557879/
20. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, Shiono T, Nishida K. Diclofenac prevents temporal increase of intraocular pressure after uneventful cataract surgery with longer operation time. Clin Ophthalmol. 2009;3:95-101.
21. Galbinur T, Obolensky A, Berenshtein E, Vinokur V, Chowers I, Chevion M, et al. Effect of para-aminobenzoic acid on the course of retinal degeneration in the rd10 mouse. J Ocul Pharmacol Ther. 2009;25(6):475-82. doi: 10.1089/jop.2009.0020
22. He M, Xia M, Yang Q, Chen X, Li H, Xia X. P-aminobenzoic acid promotes retinal regeneration through activation of Ascl1a in zebrafish. Neural Regen Res. 2024;19(8):1849-56. doi: 10.4103/1673-5374.389646
23. Cho H, Wolf KJ, Wolf EJ. Management of ocular inflammation and pain following cataract surgery: focus on bromfenac ophthalmic solution. Clin Ophthalmol. 2009;3:199-210. doi: 10.2147/opth.s4806
24. Davies NM. Biopharmaceutical considerations in topical ocular drug delivery. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2000;27(7):558-62. doi: 10.1046/j.1440-1681.2000.03288.x
25. Baranowski P, Karolewicz B, Gajda M, Pluta J. Ophthalmic drug dosage forms: characterisation and research methods. ScientificWorldJournal. 2014;2014:861904. doi: 10.1155/2014/861904
26. Mohamed-Ahmed AHA, Kuguminkiriza D. Local production of eye drops in the hospital or pharmacy setting: considerations and safety tips. Community Eye Health. 2023;36(118):17-8.
27. Mysen O, Hynnekleiv L, Magnø MS, Vehof J, Utheim TP. Review of Hydroxypropyl Methylcellulose in Artificial Tears for the Treatment of Dry Eye Disease. Acta Ophthalmol. 2024;102(8):881-96. doi: 10.1111/aos.16753
28. Farkouh A, Frigo P, Czejka M. Systemic side effects of eye drops: a pharmacokinetic perspective. Clin Ophthalmol. 2016;10:2433-41. doi: 10.2147/OPTH.S118409
29. Eye, Ear Foundation of Pittsburgh. Eye drops and the future of drug delivery in the eye [Internet]. The Eye & Ear Foundation; 2021 [cited 2026 Mar 4]. Available from: https://eyeandear.org/2021/08/eye-drops-and-the-future-of-drug-delivery-in-the-eye/
30. Arribada RG, Rodrigues-Braz D, Silva-Cunha A, Behar-Cohen F. Excipients in drug delivery systems: A comprehensive review of approved inactive ingredients for human ophthalmic formulations. Eur J Pharm Biopharm. 2025;208:114637. doi: 10.1016/j.ejpb.2025.114637
31. Zand A, Falavarjani KG, Kanavi MR, Habibi A, Anvari P, Alemzadeh SA. Ocular safety of intravitreal ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA): An experimental feasibility study. Toxicol Rep. 2023;10:463-8. doi: 10.1016/j.toxrep.2023.04.002
32. Ting JY, Barns KJ, Holmes JL. Management of Ocular Trauma in Emergency (MOTE) Trial: A pilot randomized double-blinded trial comparing topical amethocaine with saline in the outpatient management of corneal trauma. J Emerg Trauma Shock. 2009;2(1):10-4. doi: 10.4103/0974-2700.44676
33. Code of Federal Regulations. Title 21, Part 349: Ophthalmic Drug Products for Over-the-Counter Human Use. Available from: https://www.ecfr.gov/current/title-21/chapter-I/subchapter-D/part-349#349.12
34. Gawin-Mikołajewicz A, Nartowski KP, Dyba AJ, Gołkowska AM, Malec K, Karolewicz B. Ophthalmic Nanoemulsions: From Composition to Technological Processes and Quality Control. Mol Pharm. 2021;18(10):3719-40. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.1c00650

Analysis of the range of anxiolytic medicinal products on the pharmaceutical market of Ukraine and prospects for the development of a nasal dosage form of a benzodiazepine derivative

V. O. Chmyr[A,B,C,D,E], B. S. Burlaka[A,F]

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Post-traumatic stress disorder and concomitant anxiety disorders constitute significant medical and social problems, particularly under martial law. Standard pharmacotherapy often lacks sufficient clinical efficacy, while oral drugs present limitations such as delayed onset of action and systemic adverse reactions. The nasal route is promising for targeted delivery to the central nervous system. An analysis of the Ukrainian anxiolytics market is essential to rationalize the development of a new dosage form.

The aim of the study was to analyze the range of anxiolytic medicinal products on the pharmaceutical market of Ukraine and to determine the prospects for developing a nasal dosage form based on a benzodiazepine derivative.

Materials and methods. The assortment of anxiolytic drugs on the Ukrainian pharmaceutical market was analyzed as of April 15, 2026. Structural-logical, comparative, and analytical methods were utilized. Data were sourced from the State Register of Medicines of Ukraine (http://www.drlz.com.ua), Compendium (https://compendium.com.ua/), and Tabletki.ua (https://tabletki.ua/).

Results. An assortment analysis of ATC group N05B (anxiolytics) showed that diazepam had the highest representation (9 products), followed by 1-(hydrazinocarbonyl)-methyl-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one / gidazepam (benzodiazepine derivative; 7 products). Other active substances included buspirone and lorazepam (6 each), alprazolam (5), hydroxyzine and phenazepam (3 each), etifoxine and fabomotizole (2 each), and Lavandulae aetheroleum (1). Tablets predominated among the dosage forms (29 products, including 16 produced domestically). Overall, Ukraine was identified as the leading manufacturing country (27 products), and prescription drugs predominated (41 products).

Conclusions. The analysis of the range of anxiolytic medicinal products in ATC group N05B on the pharmaceutical market of Ukraine showed that diazepam had the highest representation (20.5 %), followed by the benzodiazepine derivative (gidazepam – 15.9 %). Solid dosage forms predominated (81.8 %), while no nasal dosage forms were identified within the analyzed range. The absence of nasal formulations indicates a potential market opportunity for further pharmaceutical development of a nasal dosage form based on a benzodiazepine derivative. Its technological feasibility, safety, pharmacokinetic characteristics, and potential clinical advantages require further investigation.

Keywords: pharmaceutical development, dosage form, pharmaceutical market, marketing research, active pharmaceutical ingredient.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):282-287

Аналіз асортименту анксіолітичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України та перспективи розроблення назальної лікарської форми похідного бензодіазепіну

В. О. Чмирь, Б. С. Бурлака

Посттравматичний стресовий розлад і супутні тривожні розлади становлять значну медико-соціальну проблему, особливо в умовах воєнного стану. Стандартна фармакотерапія не завжди забезпечує достатній клінічний ефект, а пероральні препарати можуть мати обмеження, пов'язані з повільним початком дії та системними побічними реакціями. Назальний шлях введення є перспективним для доставки активних речовин до центральної нервової системи. Аналіз асортименту анксіолітичних засобів в Україні є необхідним етапом обґрунтування нової лікарської форми.

Мета роботи – проведення аналізу асортименту анксіолітичних лікарських засобів на фармацевтичному ринку України та визначення перспективи розроблення назальної лікарської форми на основі похідного бензодіазепіну.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – асортимент анксіолітичних лікарських засобів, представлених на фармацевтичному ринку України станом на 15.04.2026 року. Використано структурно-логічний, порівняльний, аналітичний та узагальнювальний

ARTICLE INFO

UDC 615.451.3-032:611.21]:615.214]-043.83-047.54
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.365134

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):282-287

Keywords: pharmaceutical development, dosage form, pharmaceutical market, marketing research, active pharmaceutical ingredient.

Received: 30.06.2026 // Revised: 20.08.2026 // Accepted: 28.08.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

методи. Дані отримано з Державного реєстру лікарських засобів України (http://www.drlz.com.ua), Компендіум (https://compendium.com.ua/), Tabletki.ua (https://tabletki.ua/).

Результати. За результатами аналізу асортименту анксіолітичних лікарських засобів групи АТС N05B встановлено, що найбільша кількість препаратів зареєстрована для МНН diazepam – 9 найменувань. Категорія 1-(hydrazinocarbonyl)-methyl-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one / гідазепам (похідне бензодіазепіну – 7 найменувань). Buspirone та lorazepam – по 6 найменувань. Alprazolam наявний у 5 найменуваннях, Hydroxyzine та Phenazepam – по 3 найменування Etifoxine та Fabomotizole – по 2 найменування. *Lavandulae aetheroleum* – 1 найменування. У структурі лікарських форм найбільшу частку асортименту становлять таблетки – 29 найменувань, серед них переважають препарати українського виробництва – 16 найменувань. У загальній структурі за країнами-виробниками домінує Україна – 27 найменувань. За умовами відпуску переважають рецептурні препарати – 41 найменування.

Висновки. Проведено аналіз асортименту анксіолітичних лікарських засобів групи АТС N05B на фармацевтичному ринку України. Встановлено, що найбільшу частку становлять препарати з діючою речовиною diazepam (20,5 %), далі – препарати на основі похідного бензодіазепіну (гідазепам – 15,9 %). У структурі асортименту переважають тверді лікарські форми (81,8 %), а назальних лікарських форм у проаналізованому сегменті не виявлено. Це свідчить про наявність потенційно незайнятого сегмента фармацевтичного ринку та визначає перспективність подальшої фармацевтичної розробки назальної лікарської форми на основі похідного бензодіазепіну. Її технологічна здійсненність, безпека, фармакокінетичні характеристики та потенційні клінічні переваги потребують продовження вивчення.

Ключові слова: фармацевтична розробка, лікарська форма, фармацевтичний ринок, маркетингові дослідження, АФІ.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 282-287

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and co-occurring anxiety disorders represent one of the most complex challenges in modern psychiatry and neurology. Over the past five years, the paradigm for understanding these conditions has undergone significant transformation. Historically, PTSD was first included in the DSM-III classification in 1980, which sparked debate due to the requirement of an external etiological factor: a “trauma”. The clinical course of PTSD resulting from armed conflicts has demonstrated that the classical cognitive model, which views PTSD exclusively as a disorder of memory and threat appraisal, is incomplete [1,2].

Under conditions of martial law, a significant proportion of anxiety disorders arise not only from psychological stress but also against the background of organic brain injury, specifically blast-induced neurotrauma or acoustic trauma. This has led to the identification of the phenomenon of “blast-induced PTSD”, which is characterized by a high level of resistance to standard pharmacotherapy, systemic neuroinflammation, and a complex interplay of somatic and psychopathological symptoms [3,4].

The global prevalence of anxiety disorders has risen sharply amid military actions, particularly following the full-scale invasion of Ukraine. According to the World Health Organization (WHO) estimates, one in five people in a conflict zone is at risk of developing a mental disorder. According to the National Health Service of Ukraine (NHSU), the number of patients with PTSD increased fourfold between 2021 and 2023, creating a critical burden on the healthcare system. Among the civilian population in combat zones, the prevalence of anxiety disorders reaches 38.6 %, and that of post-traumatic stress is 25.7 % [5,6].

The situation is even more critical among military personnel. Within the structure of battle casualties, acoustic trauma accounts for 6.6 % to 7.1 % of documented injuries. Meanwhile, researchers report that blast wave exposure causes 56 % to 78 % of all combat injuries, with mild blast-induced traumatic brain injury frequently remaining undiagnosed [7,8].

Despite the existence of approved clinical protocols and the widespread use of first-line drugs, developing new dosage forms for the treatment of PTSD remains a highly urgent task. Current standard baseline pharmacotherapy, represented by selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (specifically sertraline, paroxetine, and venlafaxine), demonstrates only moderate efficacy: the therapeutic response rate is approximately 39 %, and no more than 30 % of patients achieve full remission [9,10].

Standard pharmacotherapy for PTSD is based primarily on the use of antidepressants and other medicinal products in accordance with current clinical guidelines. At the same time, patients with PTSD may experience pronounced anxiety states, panic symptoms, and episodes of acute psychoemotional agitation, which supports interest in medicinal products with a rapid onset of action. In this context, the intranasal administration of benzodiazepine derivatives may be considered a promising direction for pharmaceutical development in specific clinical situations requiring a rapid anxiolytic effect. Current baseline therapy with oral medications is frequently accompanied by gastrointestinal disorders and systemic adverse effects, which cause patients to discontinue treatment [11,12]. In contrast, the nasal route of administration ensures direct delivery of the active substance to the central nervous system via olfactory and trigeminal nerve pathways, effectively bypassing the blood-brain barrier and avoiding first-pass metabolism in the liver and gastrointestinal tract [13,14]. This guarantees an exceptionally rapid onset of therapeutic action, which is critical for the swift management of acute hyperarousal, panic attacks, and intrusive flashbacks.

Analyzing the range of medicinal products of the domestic pharmaceutical market is an essential stage preceding the development of a new dosage form, as it justifies the feasibility of its creation from the standpoint of real therapeutic and market needs. Studying existing drugs allows for evaluating the level of competition in the relevant pharmacotherapeutic segment, determining the representation

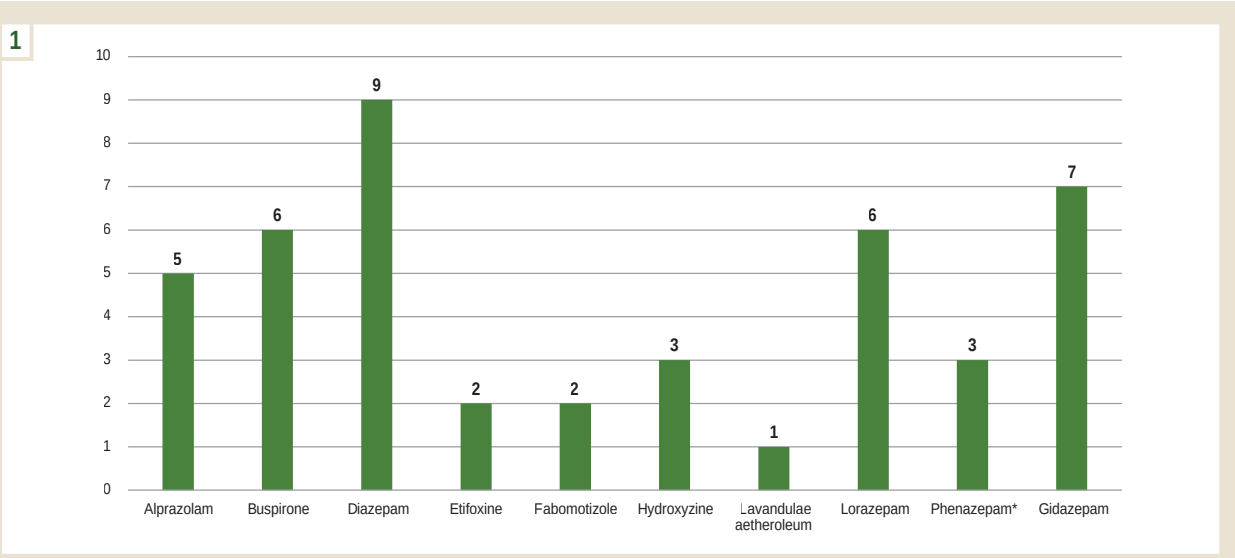


Fig. 1. Structure of the range of medicinal products in ATC group N05B on the pharmaceutical market of Ukraine by active substance.

of international nonproprietary names (INNs), assessing the frequency of use of specific active pharmaceutical ingredients (APIs), and establishing the dominant dosage forms and their manufacturing formats.

Aim

The aim of the study was to analyze the range of anxiolytic medicinal products on the pharmaceutical market of Ukraine and to determine the prospects for developing a nasal dosage form based on a benzodiazepine derivative.

Materials and methods

In the course of analyzing the range of medicinal products of the domestic pharmaceutical market, structural-logical, comparative, analytical, and generalizing methods were applied, alongside methods for the systematization and interpretation of the obtained data. The information baseline of the study comprised data from the State Register of Medicines of Ukraine (http://www.drlz.com.ua) as of April 15, 2026, supplemented by information from the reference resource Compendium – Medicinal Products (https://compendium.com.ua/), .and the online platform Tabletki.ua (https://tabletki.ua/).

The analysis included medicinal products classified within ATC group N05B that had valid registration in Ukraine on the specified date. Medicinal products not belonging to ATC group N05B or without valid registration status as of April 15, 2026, were excluded. The Compendium and Tabletki.ua resources were used to verify and supplement information on trade names, dosage forms, manufacturers, countries of origin, and dispensing status. Actual availability of medicinal products in individual pharmacies was not used as an inclusion criterion and was not assessed in the present study.

The analysis was performed according to the following criteria: active substance, trade name, dosage form, country of origin, manufacturing enterprise, and dispensing status.

Results

The analysis of the range of medicinal products was performed according to the ATC classification: N – Nervous system; N05 – Psycholeptics; N05B – Anxiolytics. The analyzed segment comprised 44 medicinal products *(Fig. 1)*.

The largest number of medicinal products is registered for diazepam, with 9 items, which accounts for 20.5 % of the total number of products analyzed. A significant share is also held by the category (active substance: 1-(hydrazinocarbonyl)-methyl-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one, or gidazepam), with 7 items (15.9 %). Buspirone and lorazepam are represented by an equal number of products – 6 items each, corresponding to 13.6 % for each position. The share of alprazolam stands at 11.4 %, as there are 5 product items with this international nonproprietary name available on the market.

Hydroxyzine and phenazepam were represented by 3 medicinal products each, accounting for 6.8 % of the total number of products analyzed. Etifoxine and fabomotizole were represented by 2 products each (4.5 %). *Lavandulae aetheroleum* had the lowest representation, with 1 medicinal product (2.3 %).

Based on the results of the dosage form, the range of medicinal products analysis *(Fig. 2)*, it was established that the largest share consists of products in tablet form, with 29 items, which corresponds to 65.9 % of the total count. Solutions for injection occupy the second position with 5 items (11.4 %). Sublingual tablets are represented by 4 items (9.1 %), while capsules and film-coated tablets have an equal number of entries – 3 items each (6.8 %).

Within the structure of oral tablet dosage forms, products of Ukrainian manufacture predominate, accounting for 16 out of 29 items, which represents 55.2 % within this group. Manufacturers from Latvia and Hungary (4 items each), England (3 items), and Slovenia (2 items) also produce tablets

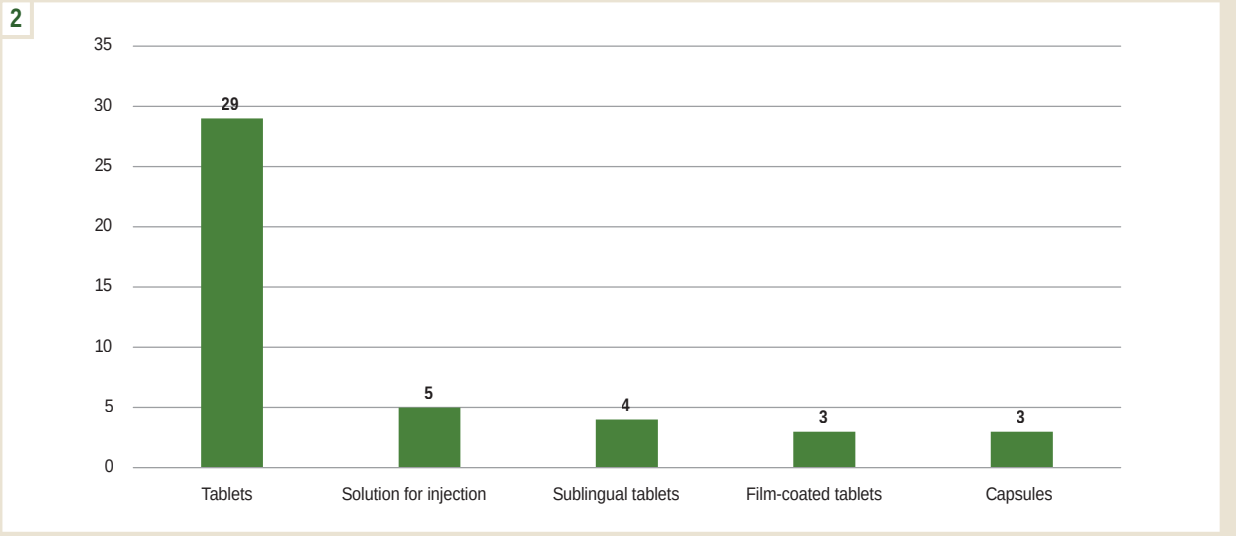


Fig. 2. Structure of the range of medicinal products in ATC group N05B on the pharmaceutical market of Ukraine by dosage form.

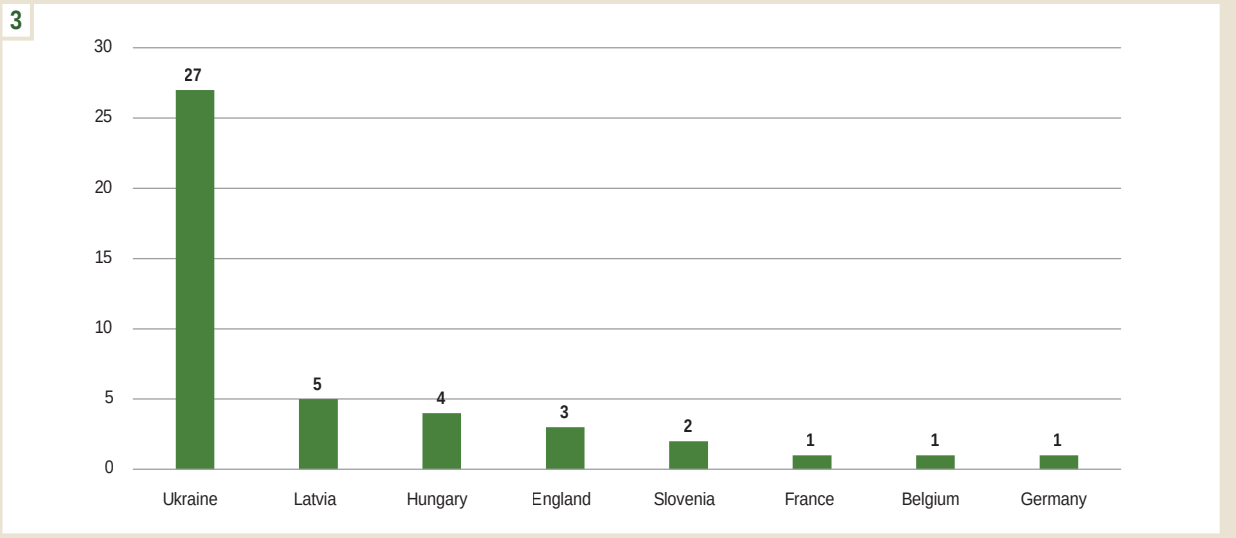


Fig. 3. Structure of the domestic market of the range of medicinal products for the ATC group N05B by manufacturing country.

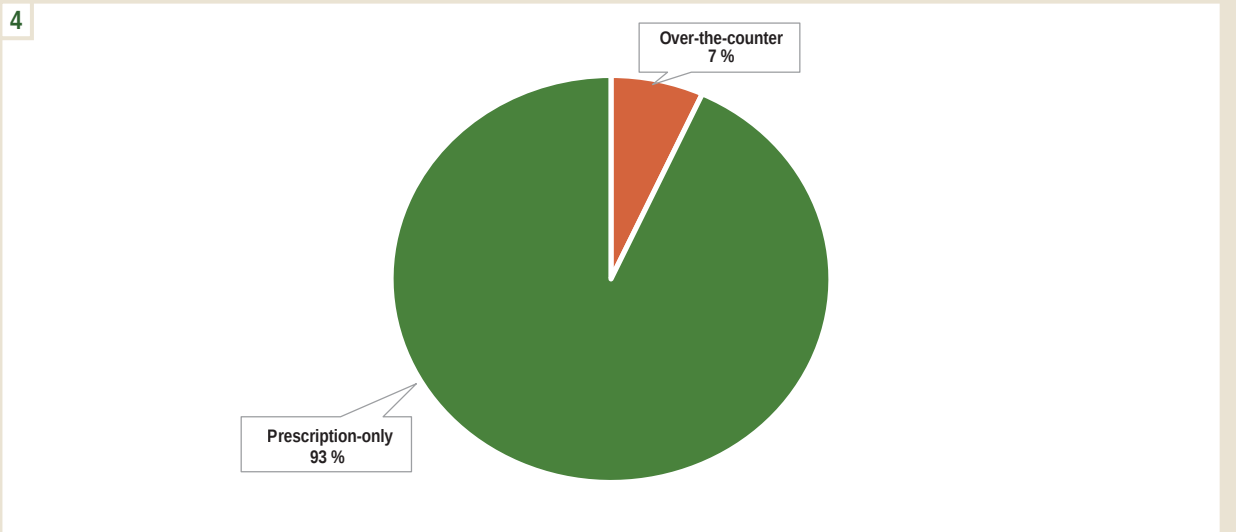


Fig. 4. Structure of the domestic market of the range of medicinal products for the ATC group N05B by dispensing status.

(Fig. 3). Solutions for injection are likewise predominantly represented by domestic products, which comprise 4 out of 5 items, while 1 entry is from Latvia. Sublingual tablets are fully supplied by Ukrainian manufacturers (4 items). Among capsules, one item each is recorded from Germany, Ukraine, and France. Film-coated tablets are represented by two items of Ukrainian manufacture and one from Belgium.

In the overall structure by manufacturing country, Ukraine dominates with 27 items (61.4 %). The share of Latvia stands at 11.4 % (5 items), Hungary at 9.1 % (4 items), England at 6.8 % (3 items), and Slovenia at 4.5 % (2 items). Germany, France, and Belgium are represented by one entry each, corresponding to 2.3 % for each country.

Based on the analysis by dispensing status *(Fig. 4)*, prescription-only medicines predominated, with 41 products accounting for 93.2 % of the total number of products analyzed. Over-the-counter (OTC) medicinal products were represented by 3 products (6.8 %).

Among the over-the-counter (OTC) medicinal products, fabomotizole was represented by 2 products, accounting for 4.5 % of the total number of products analyzed and 66.7 % of the OTC group. Lavandulae aetheroleum was represented by 1 product, corresponding to 2.3 % of the total number of products analyzed and 33.3 % of the OTC group.

Among prescription-only medicinal products, diazepam had the highest representation, with 9 products, accounting for 20.5 % of the total number of products analyzed and 22.0 % of the prescription-only group. The benzodiazepine derivative 1-(hydrazinocarbonyl)-methyl-7-bromo-5-phenyl-1,2-dihydro-3*H*-1,4-benzodiazepin-2-one(gidazepam), was represented by 7 products (15.9 % of the total number of products analyzed). Buspirone and lorazepam have 6 items each (13.6 % for each position). Alprazolam is represented by 5 items (11.4 %). Hydroxyzine and phenazepam account for a smaller share – 3 items each (6.8 % respectively). Etifoxine is represented by 2 items, which constitutes 4.

Discussion

The obtained results indicate an uneven structure of the anxiolytic drug market in Ukraine by INN. The range of medicinal products is predominantly formed by diazepam, buspirone, lorazepam, and alprazolam products, whereas other active substances are represented by a smaller number of items. Comparing these data with the ATC classification allows us to consider the investigated segment as pharmacotherapeutically heterogeneous, since the N05B group encompasses both benzodiazepine derivatives and anxiolytics of other chemical groups.

Within the structure of dosage forms, a pronounced predominance of tablet products was established. The combined share of conventional tablets, sublingual tablets, and coated tablets accounts for 81.8 % of the total range of medicinal products. This indicates the market's orientation primarily toward oral and oromucosal administration. At the same time, no nasal dosage forms were identified in the investigated segment, which is fundamental for justifying further pharmaceutical development.

Comparison with international experience [15,16,17] shows that the nasal route of administration for benzodiazepines has already been implemented in medicinal products for emergency therapy. Specifically, diazepam nasal spray is used for the acute management of seizure episodes in patients with epilepsy, while midazolam nasal spray is used for the short-term treatment of seizure clusters. Although these products are not direct analogs of anxiolytic drugs in terms of indications, they confirm the technological feasibility and practical significance of the nasal delivery of benzodiazepines.

It should be emphasized that a nasal dosage form of a benzodiazepine derivative is not considered an alternative to standard maintenance pharmacotherapy for PTSD. Its potential application may be associated with specific clinical situations accompanied by pronounced anxiety symptoms and requiring a rapid anxiolytic effect. Therefore, the present market analysis should be regarded as a preliminary pharmaceutical rationale for further investigation of this dosage form rather than evidence of its clinical efficacy in PTSD.

The predominance of products of Ukrainian manufacture (61.4 %) highlights the significant role of domestic enterprises in shaping this segment. At the same time, the predominance of traditional dosage forms indicates that the potential of domestic manufacturing could be directed toward expanding the range of medicinal products through the introduction of innovative drug delivery systems.

The rationale for further development of a nasal dosage form should be considered from several distinct perspectives. From a market perspective, the absence of nasal dosage forms in the analyzed range of anxiolytic medicinal products indicates an unoccupied segment of the pharmaceutical market of Ukraine. From a technological perspective, the existence of approved nasal benzodiazepine products for other indications confirms the feasibility of formulating and administering compounds of this class intranasally. From a clinical perspective, the potential advantages of the nasal route, including a faster onset of action and possible enhancement of systemic or nose-to-brain delivery, require separate pharmacokinetic and clinical evaluation and cannot be inferred from the present market analysis alone.

The high proportion of prescription-only medicines (93.2 %) is expected for the anxiolytic segment, particularly for benzodiazepine-class drugs. This should be taken into account in further pharmaceutical development, with particular attention to dosing accuracy, safety, dosage form stability, and the control of misuse risks.

Conclusions

1. A market analysis of the range of anxiolytic medicinal products in Ukraine belonging to the ATC group N05B was conducted. It was established that the largest share consists of products containing the API diazepam – 20.5 %, as well as products based on a benzodiazepine derivative – 15.9 %.

2. Solid dosage forms predominated in the analyzed range of medicinal products (81.8 %), whereas no nasal dosage forms were identified. This indicates a limited representation

of alternative drug delivery systems among anxiolytic medicinal products. Products manufactured in Ukraine accounted for 61.4 % of the total number analyzed, while prescription-only medicines constituted 93.2 %.

3. The obtained market data indicate a potential opportunity for further pharmaceutical development of a nasal dosage form based on a benzodiazepine derivative. Its technological feasibility and potential clinical advantages require further formulation, pharmacokinetic, safety, and clinical studies.

Prospects for further research. It is advisable to conduct an analysis of pharmacy availability, price range, and the cost per unit dose of the products.

AI statement

During the preparation of this article, ChatGPT (OpenAI) and Grammarly were used for language editing, translation, and improvement of the clarity and grammatical correctness of the manuscript. All text fragments generated or processed using these tools were critically reviewed and edited by the authors, who bear full responsibility for the accuracy, integrity, and final content of the article.

Funding

The study was performed without financial support.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.
Конфлікт інтересів: відсутній.

Information about the authors:

Chmyr V. O., Postgraduate Student of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0009-0004-3901-5493

Burlaka B. S., PhD, DSc, Professor of the Department of Medicinal Preparations Technology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
ORCID ID: 0000-0003-4539-7331

Відомості про авторів:

Чмирь В. О., аспірант каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Бурлака Б. С., д-р фарм. наук, професор каф. технології ліків, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

Bogdan Burlaka (Богдан Бурлака)
burlakabogdan@gmail.com

Referenses

1. Billings J, Nicholls H. PTSD and complex PTSD, current treatments and debates: a review of reviews. Br Med Bull. 2025;156(1):ldaf015. doi: 10.1093/bmb/ldaf015
2. Ooi R. The Psycho-Somatic-Noetic Paradigm in Trauma Treatment: A Critical Review of Gaps and Integrative Solutions. J Biomed Res Environ Sci. 2025;6(12):1929-50. doi: 10.37871/jbres2241
3. Perez-Garcia G, Gama Sosa MA, De Gasperi R, Tschiffely AE, McCarron RM, Hof PR, et al. Blast-induced "PTSD": Evidence from an animal model. Neuropharmacology. 2019;145(Pt B):220-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.09.023
4. Prysiazhniuk O, Palyvoda R, Chepurnyi Y, Pavlychuk T, Chernogorskyi D, Fedirko I, et al. War-related maxillofacial injuries in Ukraine: a retrospective multicenter study. Arch Craniofac Surg. 2025;26(2):51-8. doi: 10.7181/acfs.2024.0074
5. Brackstone K, Head MG, Perelli-Harris B. Effects of blast exposure on anxiety and symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) among displaced Ukrainian populations. PLOS Glob Public Health. 2024;4(4):e0002623. doi: 10.1371/journal.pgph.0002623
6. Nationalnyi instytut stratehichnykh doslidzhen. Polipshennia psykholohichnoho stanu naselennia v umovakh dovhotryvaloi viiny [Improving population during a prolonged war] [Internet]. Kyiv: Nationalnyi instytut stratehichnykh doslidzhen; 2025 Mar 19 [cited 2026 Jun 28]. Ukrainian. Available from: https://niss.gov.ua/doslidzhennya/sotsialna-politika/polipshennya-psykholohichnoho-stanu-naselennia-v-umovakh
7. Husieva SA, Osyodlo GV, Goncharov IP, Antonyuk OY, Kotyk YY, Gusev AV, et al. Hematological features of mine-blast trauma, accompanied by acubarotrauma, among servicemen – participants in high-intensity combat operations. Ukrainian. Journal of Military Medicine. 2024;5(4):118-27. doi: 10.46847/ujmm.2024.4(5)-118
8. Biloshytsky VV, Zavaliy YV, Pachevska AV, Biloshytskyi IV. [Post-concussion syndrome: Part 1. Overview of the epidemiology and pathophysiology of mild blast-related traumatic brain injury]. Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(4):20-5. Ukrainian. doi: 10.25305/unj.333267
9. Alorfi NM. Pharmacological Management of Post-Traumatic Stress Disorder; A Qualitative Analysis of ClinicalTrials.gov. Drug Des Devel Ther. 2025;19:9697-708. doi: 10.2147/DDDT.S550371
10. Jia Y, Ye Z, Yang F, Chai J, Xu H, Yang J, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. Ther Adv Psychopharmacol. 2025;15:20451253251342628. doi: 10.1177/20451253251342628
11. DeBattista C, Schatzberg AF. The Black Book of Psychotropic Dosing and Monitoring. Psychopharmacol Bull. 2024;54(3):8-59. doi: 10.64719/pb.4493
12. Hertenstein E, Trinca E, Wunderlin M, Schneider CL, Züst MA, Fehér KD, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia in patients with mental disorders and comorbid insomnia: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2022;62:101597. doi: 10.1016/j.smrv.2022.101597
13. Huang Q, Chen X, Yu S, Gong G, Shu H. Research progress in brain-targeted nasal drug delivery. Front Aging Neurosci. 2024;15:1341295. doi: 10.3389/fnagi.2023.1341295
14. Belenichev I, Aliyeva O, Burlaka B, Burlaka K, Kuchkovskyi O, Savchenko D, et al. Development and Optimization of Nasal Composition of a Neuroprotective Agent for Use in Neonatology after Prenatal Hypoxia. Pharmaceuticals. 2024;17(8):990. doi: 10.3390/ph17080990
15. Higdon LM, Sperling MR. A review of a diazepam nasal spray for the treatment of acute seizure clusters and prolonged seizures. Expert Rev Neurother. 2021;21(11):1207-12. doi: 10.1080/14737175.2021.1965880
16. Niraj N, Mahajan S, Prakash A, Sarma P, Medhi B. The Evaluation of the Efficacy and Safety of Midazolam Nasal Spray in Patients With Seizure Clusters: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cureus. 2023;15(1):e34064. doi: 10.7759/cureus.34064
17. Wang H, Huang J, Yang S, Zhang XF, Yang X, Cui C, et al. Bioavailability and Safety of a New Highly Concentrated Midazolam Nasal Spray Compared to Buccal and Intravenous Midazolam Treatment in Chinese Healthy Volunteers. Neurol Ther. 2022;11(2):621-2. doi: 10.1007/s40120-022-00329-9

Дорожня карта оптимізації медико-фармацевтичної допомоги у лікуванні раку передміхурової залози

М. В. Парченко[A,B,C,D], О. О. Малюгіна[D,E,F]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Рак передміхурової залози (РПЗ) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Залучення фармацевтів до роботи з пацієнтами зменшує кількість проблем, пов'язаних з ліками, та покращує обізнаність про хворобу, прихильність до лікування і якість життя. Це зумовлює необхідність оптимізації допомоги при РПЗ, яка має передбачати обов'язкове залучення фармацевтів.

Мета роботи – розробити дорожню карту медико-фармацевтичного супроводу хворих на рак передміхурової залози та обґрунтувати напрями підвищення фармацевтичної грамотності фахівців галузі охорони здоров'я та пацієнтів.

Матеріали і методи. Для досягнення поставленої мети та формування комплексної дорожньої карти було застосовано інтегрований підхід, що включав аналіз наукових і практичних матеріалів за допомогою хронологічного, системного та графічного методів.

Результати. Хронологічний аналіз еволюції онкологічної допомоги при РПЗ з 1960-х років до сьогодення дав змогу визначити чотири ключові етапи: гормональної терапії (1960–1970-ті роки), ПСА та ЛГРГ-агоністів (1980–1990-ті роки), біопсії, геноміки та таргетної терапії (2000–2010-ті роки) та персоналізованої медицини й імунотерапії (2020-ті роки). Для системного аналізу факторів, що впливають на ефективність і безпеку протипухлинних препаратів, використано діаграму Ісікави. За її допомогою візуалізували та класифікували головні причини проблеми недостатньої ефективності або високої токсичності протипухлинних препаратів за категоріями: «Пацієнт», «Лікарські засоби», «Лікар», «Методи», «Обладнання» та «Середовище». У результаті підтверджено багатофакторну природу проблеми, що потребує комплексних рішень. На основі цих даних розроблено дорожню карту з пріоритетом на фармацевтичну опіку та грамотність пацієнтів.

Висновки. Ефективність і безпека протипухлинної терапії залежать від складних багатофакторних взаємодій, що потребують системного підходу. Історичний прогрес в онкології обґрунтовує потенціал персоналізованої медицини. Вирішальне значення має роль фармацевта та фармацевтичної грамотності пацієнтів, що забезпечує комплаєнс, контроль побічних ефектів і раціональне використання препаратів. Оптимізація допомоги при РПЗ є безперервним процесом, що потребує постійного моніторингу, адаптивних стратегій і тісної міждисциплінарної співпраці для максимізації ефективності та безпеки лікування.

Ключові слова: новоутворення передміхурової залози, фармацевтична допомога, надання медичної допомоги, управління захворюванням, поліпшення якості, фармацевтична грамотність, аналіз причинно-наслідкових зв'язків, дорожня карта.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 288-298

Roadmap of the strategy for optimizing medical and pharmaceutical care in prostate cancer management

M. V. Parchenko, O. O. Maliuhina

Prostate cancer (PCa) is a major global healthcare challenge. Involving pharmacists in patient care reduces drug-related problems and improves disease awareness, treatment adherence, and quality of life. This highlights the need to optimize care for prostate cancer, considering the mandatory involvement of pharmacists.

The aim of the study was to develop a roadmap for the medical and pharmaceutical support of patients with prostate cancer and to substantiate directions for improving pharmaceutical literacy among healthcare professionals and patients.

Materials and methods. To achieve this goal and to develop a comprehensive roadmap, an integrated approach was used. This included the analysis of scientific and practical materials using chronological, systematic, and graphical methods.

Results. A chronological analysis of oncological care for PCa from the 1960s to the present day allowed us to highlight four key eras: hormonal therapy (1960s – 1970s), PSA and LHRH agonists (1980s – 1990s), biopsy, genomics, and targeted therapy (2000s – 2010s), and personalized medicine and immunotherapy (2020s). For the systematic analysis of factors influencing the efficacy and safety of anti-

ARTICLE INFO

UDC 615.277:616.65-006.6-085]-048.34:005.21
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.367329

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):288-298

Keywords: prostate neoplasms, pharmaceutical care, healthcare delivery, disease management, quality improvement, pharmaceutical literacy, cause-and-effect analysis, roadmap.

Received: 21.07.2026 // Revised: 10.09.2026 // Accepted: 25.09.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

cancer drugs, an Ishikawa diagram was used. It allowed us to visualize and classify the root causes of the problem of low efficacy or high toxicity of anticancer drugs into the following categories: “Patient”, “Medicines”, “Physician”, “Methods”, “Equipment”, and “Environment”. This confirmed the problem’s multifactorial nature, necessitating comprehensive solutions. Based on these data, practical guidelines prioritizing pharmaceutical care and patient literacy were developed.

Conclusions. Anticancer therapy’s efficacy and safety depend on complex, multifactorial interactions requiring a systematic approach. Historical progress highlights personalized medicine’s potential. The role of the pharmacist and the pharmaceutical literacy of patients are crucial, ensuring compliance, side effect management, and the rational use of medicines. Optimizing PCa care is a continuous process demanding ongoing monitoring, adaptable strategies, and close interdisciplinary cooperation to maximize treatment efficacy and safety.

Keywords: prostate neoplasms, pharmaceutical care, healthcare delivery, disease management, quality improvement, pharmaceutical literacy, cause-and-effect analysis, roadmap.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):288-298

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим за частотою діагностованим видом раку в чоловіків та становить складну проблему охорони здоров’я в усьому світі. Частота захворювання зростає з віком: воно мало поширене у віці до 30 років (близько 5 %), але підвищується до 59 % у віці понад 79 років [1,2]. В Україні РПЗ характеризувався найбільшим щорічним приростом захворюваності на 100 тис. чоловічого населення у 2020–2021 роках. Діагностично-лікувальна допомога хворим на РПЗ при цьому характеризується високим рівнем занедбаності та летальності у строк до 1 року [1].

У клінічній настанові, заснованій на доказах, «Рак передміхурової залози», що затверджена Наказом МОЗ України від 22.06.2023 року № 1141, наголошено на індивідуалізації терапії для збереження якості життя пацієнтів під час та після терапії. Лікування РПЗ може вплинути на фізичний і психічний стан пацієнта, його роботу чи близькі стосунки. Надання якісної допомоги потребує роботи мультидисциплінарної команди підготованих фахівців [1].

За даними наукової літератури, залучення фармацевтів до роботи з пацієнтами пов’язане зі зменшенням частоти проблем, що зумовлені прийманням ліків, підвищенням обізнаності про хворобу, прихильності до лікування, поліпшенням якості життя та задоволеності терапією [3]. Це зумовлює необхідність оптимізації допомоги при РПЗ, яка має передбачати обов’язкове залучення фармацевтів.

Мета роботи

Розробити дорожню карту медико-фармацевтичного супроводу хворих на рак передміхурової залози та обґрунтувати напрями підвищення фармацевтичної грамотності фахівців галузі охорони здоров’я та пацієнтів.

Матеріали і методи дослідження

Для формування дорожньої карти було застосовано комплексний підхід, який передбачав системний пошук, вивчення та аналіз наукових джерел і нормативних документів за період з 1960 до 2026 року. Пошук інформаційних матеріалів здійснили в міжнародних та національних електронних базах даних: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також у Державному реєстрі лікарських засобів України та репозиторіях контролюючих органів МОЗ України, DEC, EMA, FDA).

До дослідження залучали джерела тільки українською та англійською мовами. Загалом за пошуковими запитами (prostate cancer therapy evolution, pharmaceutical care in oncology, Ishikawa diagram in healthcare, health literacy prostate cancer) було ідентифіковано та первинно вивчено 124 джерела інформації [4]. До остаточного аналізу та систематизації за критеріями релевантності було залучено 31 публікацію та нормативний документ. Під час роботи було використано хронологічний, системний і графічний (побудова діаграми Ісікави, створення дорожньої карти) методи аналізу.

Під час дослідження застосовано такі методи: хронологічний – для систематизації історичних етапів еволюції онкологічної допомоги при РПЗ від 1960-х років до сьогодення; системний аналіз – для комплексного оцінювання факторів, які впливають на результати лікування та інтеграції клінічних, фармакологічних і пацієнт-орієнтованих аспектів у єдину концептуальну модель; графічний – для візуалізації причинно-наслідкових зв’язків і розробки дорожньої карти. Зокрема, діаграму Ісікави (діаграму «риб’ячої кістки») застосовано для систематизації та класифікації головних причин проблеми недостатньої ефективності або високої токсичності протипухлинних препаратів за 6 основними категоріями: «Пацієнт» (фармакогенетика, супутні стани, комплаєнс), «Лікарські засоби» (фармакокінетика, біодоступність, резистентність), «Лікар» (точність діагностики, вибір схем), «Методи» (стандарти та оцінка токсичності), «Обладнання» (точність діагностичної та терапевтичної техніки) та «Середовище» (доступність лікарських засобів (ЛЗ), логістика, підтримка пацієнтів).

Дослідження передбачало три послідовні етапи:

1. Ретроспективний аналіз еволюції онкологічної допомоги при РПЗ із визначенням ключових діагностичних і терапевтичних досягнень;

2. Систематизація головних причин неефективності чи токсичності фармакотерапії РПЗ за допомогою діаграми Ісікави;

3. Синтез доказових даних, розробка практичних настанов з фармацевтичної опіки та конструювання дорожньої карти оптимізації медико-фармацевтичної допомоги.

Результати

За результатами комплексного аналізу науково-практичних джерел і нормативно-правової бази розроблено

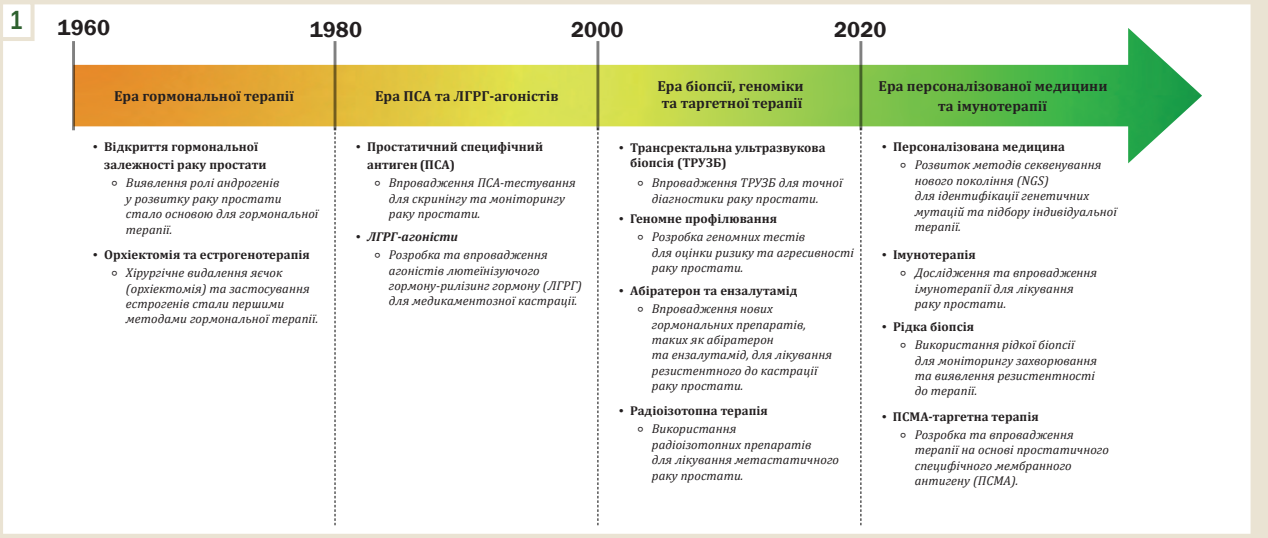


Рис. 1. Етапи еволюції медико-фармацевтичної допомоги у лікуванні РПЗ (1960–2020-ті роки; власна розробка).

концептуальні засади оптимізації медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам з раком передміхурової залози.

Хронологічний аналіз еволюції медико-фармацевтичної допомоги при РПЗ. У результаті систематизації наукових даних щодо розвитку онкологічної допомоги за період з 1960-х років до сьогодення виділено та охарактеризовано чотири ключових історичних етапи:

– 1960–1970-ті роки («Ера гормональної терапії»): відкриття гормональної залежності РПЗ, застосування хірургічної кастрації (орхіектомії) та естрогенотерапії;

–1980–1990-ті роки («Ера ПСА та ЛГРГ-агоністів»): впровадження тестування на простатичний специфічний антиген (ПСА) для скринінгу й моніторингу та агоністів лютеїнізуючого гормону-рилізинг гормону (ЛГРГ; luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) / гонадотропін-рилізинг-гормону (ГнРГ; gonadotropin-releasing hormone, GnRH) для медикаментозної кастрації;

– 2000–2010-ті роки («Ера біопсії, геноміки та таргетної терапії»): впровадження трансректальної ультразвукової біопсії, геномного профілювання, інгібіторів андрогенових рецепторів другого покоління (абіратерон, ензалутамід) і радіоізотопної терапії;

– 2020-ті роки («Ера персоналізованої медицини та імунотерапії»): застосування секвенування нового покоління (NGS), рідинної біопсії, а також методів діагностики та лікування, спрямованих на простат-специфічний мембранний антиген (ПСМА), зокрема таргетної та радіолігандної терапії.

В еволюції онкологічної допомоги при РПЗ за досліджуваний період можна умовно виокремити чотири основних етапи, пов'язані із впровадженням нових методів і технологій. На *рис. 1* наведено хронологію цих змін від 1960-х років до сьогодення.

Еволюція медико-фармацевтичної допомоги у лікуванні онкологічних захворювань – це динамічний процес, тісно пов'язаний із науковим і технологічним прогресом. Історично спроби лікування РПЗ сягають XIX століття. Так, першу часткову простатектомію виконав Більдрот у 1867 році. Після операції Янга (1904 рік) часткова простатектомія стала стандартом лікування на наступні чотири десятиліття. У 1940-х роках представлено ретропубічну простатектомію, що була спрямована на зменшення побічних ефектів від попередніх методик втручання. Разом із тим, до 1970-х років оперативне втручання все ще було пов'язане зі значною крововтратою та іншими тяжкими наслідками. Відлік сучасної ери оперативної терапії РПЗ починають від 1960–1970-х років і досліджень дорсального венозного комплексу та тазових нервів П. Волша та Х. М. Хіль-Верне, які забезпечили засоби для контролю хірургічних кровотеч і дали змогу виконувати операції зі збереженням нервових структур [5].

Перші спроби радіотерапії РПЗ зроблено у 1900-х роках шляхом введення трубок, що містять радій, через уретральні або надлобкові катетери. Але ранні методи були складними для виконання та болючими для пацієнта, тому така терапія не була поширеною протягом кількох десятиліть. Лише з 1950-х років стала можливою зовнішня променева терапія. Про перші успішні випадки променевої терапії РПЗ повідомили у 1965 році [6]. Фармакотерапія РПЗ тривалий час лишалась недосяжною.

«Ера гормональної терапії» (1960–1970-ті роки) характеризувалася активним розвитком і вдосконаленням андрогендеприваційної терапії. Після того, як в 1941 році вперше було повідомлено про те, що ріст пухлини стимулюють андрогени, та продемонстровано зниження активності РПЗ при зменшенні рівня тестостерону, настала ера гормональної терапії. Основними способами лікування на той час були хірургічна кастрація (орхіектомія) та призначення естрогенів, що стали першими ефективними методами гормонального впливу [6,7,8].

«Ера ПСА та агоністів ЛГРГ або ГнРГ» припала на 1980–1990-ті роки. Цей період позначений істотними досягненнями у діагностиці та медикаментозній терапії. Запровадження тестування на ПСА стало важливим досягненням у скринінгу та моніторингу РПЗ. Після впровадження визначення півня ПСА діагностика раку простати істотно покращилася, досягши піку після 1986 року. Таке тестування сприяло ранньому виявленню хвороби та об'єктивному оцінюванню ефективності лікування [6,9]. Паралельна розробка та впровадження агоністів ЛГРГ/ГнРГ надала медикаментозну альтернативу хірургічній кастрації, суттєво розширивши спектр гормональної терапії [6,7,8].

«Епоха біопсії, геноміки та таргетної терапії» (2000–2010-ті роки) позначена появою принципово нових діагностичних і терапевтичних підходів. Трансректальна ультразвукова біопсія істотно підвищила точність діагностики РПЗ. Запровадження геномних тестів дало змогу проводити геномне профілювання, що дало підстави для прогнозування ризиків та агресивності захворювання [10]. У фармацевтичній сфері було розроблено нові гормональні препарати, такі як абіратерон та ензалутамід, що дали змогу ефективніше впливати на резистентність до попередніх видів терапії. Крім того, застосування радіоізотопів стало новим методом лікування метастатичного РПЗ [6,11].

«Епоха персоналізованої медицини та імунотерапії» припала на 2020-ті роки, коли сучасні методи діагностики, а саме секвенування нового покоління (Next-Generation Sequencing, NGS) забезпечило можливість ідентифікувати генетичні мутації для індивідуального підбору лікування, а рідинна біопсія – для моніторингу та виявлення резистентності [12].

Розробка простат-специфічного мембранного антигена (ПСМА) стала одним із найбільш перспективних напрямів. Завдяки специфічності ПСМА стали можливими такі методи лікування, як радіолігандна терапія та терапія на основі антитіл. Терапія на основі ПСМА має значні клінічні переваги, оскільки покращує виживаність і якість життя пацієнтів. Втім, варіабельність експресії ПСМА, резистентність до лікування та побічні ефекти залишаються перешкодами для широкого впровадження [6,13].

У цей самий час активно розвивається напрямок імунотерапії, що відкриває нові перспективи у лікуванні РПЗ. Підходи таргетної (цільової) терапії стали ключовими в персоналізованій медицині, оскільки дали змогу лікувати пацієнта, враховуючи унікальні характеристики його пухлини [6,14].

Незважаючи на значні досягнення та інновації в онкології, проблема ефективності та безпеки протипухлинних препаратів залишається одним із найскладніших напрямів сучасної медико-фармацевтичної практики.

Дослідження підтверджують, що терапевтичний результат формується під впливом різних факторів: біології пухлини, фармакокінетики / фармакодинаміки, генетики пацієнта, мішені препарату та схеми лікування [1,2].

Як фактори ризику розвитку раку простати визначено старіння, сімейний анамнез (15 % випадків – спадкові) та генетичні особливості (мутації BRCA1, BRCA2 тощо), а також численні фактори довкілля та способу життя (можуть чинити певний вплив ожиріння та хронічні запальні процеси) [2,15]. Встановлено, що суттєвий вплив мають стійкий оксидативний стрес та асоційоване з ним запалення, тривала гормональна стимуляція; крім того, важливу роль у розвитку РПЗ відіграють кумулятивні генетичні пошкодження [1,16,17].

Важливим аспектом сучасних досліджень є гормональний вплив. Тривалий час вважали, що андрогени стимулюють розвиток пухлини, а естрогени пригнічують, і тому естрогени у тканинах передміхурової залози було визначено як захисний фактор. Однак сьогодні відомо, що естрогени в передміхуровій залозі можуть діяти також як проканцерогени через вплив на рецептори ERα. Важливу роль відіграють також фактори росту, як-от трансформуючий фактор GF-β (TGF-β1) [2,16].

Клітини РПЗ мають гібридний фенотип, поєднуючи гліколіз та окисне фосфорилювання. Під впливом сигналів андрогенних рецепторів посилюється синтез NADPH (нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату) та прекурсорів для нуклеотидів, необхідних для росту пухлинних клітин [16]. Пухлина також посилено поглинає жирні кислоти (ампліфікація CD36 пов'язана з поганим прогнозом і ризиком метастазування), синтезує ліпіди *de novo* та аномально накопичує холестерин у ліпідних краплях, що не характерно для нормальних клітин [16,18]. Перехід від окисного фосфорилювання до аеробного гліколізу, синтез і накопичення жирних кислот і холестерину забезпечують клітини енергією та підтримують ріст пухлини. Визначено особливості амінокислотного обміну, зокрема обміну глутаміну, триптофану, саркозину. Встановлено, що рівень саркозину підвищується при переході до метастатичного раку [16,19]. В умовах агресивного середовища протипухлинної терапії клітини РПЗ використовують механізм автофагії, що прямо асоційований із резистентністю до антиандрогенів і доцетакселу [16,20].

Дослідження показують, що ракові клітини досягають стійкості до лікування при тривалому впливі препаратів. Це є однією з найнебезпечніших властивостей клітин РПЗ, бо такі пухлини стають повністю нечутливими до гормональної терапії [21].

Діагностика раку передміхурової залози значною мірою залежить від онкомаркерів, серед яких найчастіше використовують ПСА. Підвищений рівень ПСА часто стає причиною подальших діагностичних досліджень, включаючи візуалізацію та біопсію для гістопатологічного підтвердження. Додаткові біомаркери, такі як PCA3 (антиген раку передміхурової залози 3) та злиття генів TMPRSS2-ERG, виявилися перспективними для покращення діагностичної точності та стратифікації ризику [1,15,22].

Вибір препаратів або їх комбінації здебільшого залежить від типу (генетичний профіль пухлини, чутливість до гормонів) та стадії раку. Основною метою застосування цих ЛЗ є нейтралізація ракових клітин і зменшення стресу, спричиненого ростом пухлини. У стандарті ме-

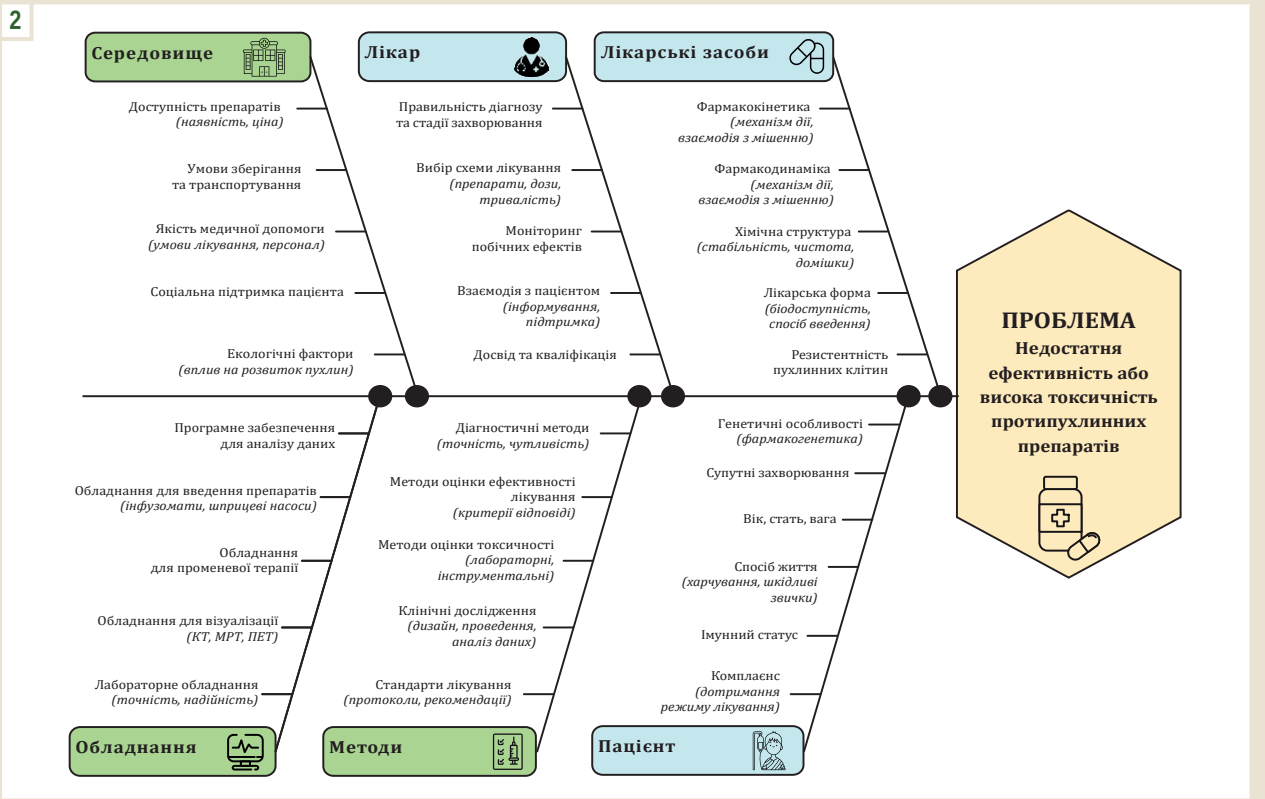


Рис. 2. Причинно-наслідкова діаграма (діаграма Ісікави) факторів, що впливають на ефективність і безпеку протипухлинних препаратів (власна розробка).

дичної допомоги «Рак передміхурової залози» задекларовано, що призначення препаратів має бути обґрунтоване стадією захворювання, враховувати наявність супутньої патології, вік пацієнта та очікувану тривалість життя і стан здоров'я [1,15,21].

Сучасна терапія раку передміхурової залози включає широкий спектр препаратів, зокрема андроген-депривацію терапію – агоністи (гозерелін, нафарелін тощо) та антагоністи (дегарелікс, абарелікс тощо) ГнРГ та антиандрогени першого покоління (бікалутамід, нілутамід); інгібітори андрогенових рецепторів нового покоління (абіатерон, ензалутамід тощо), хіміотерапію (доцетаксел, кабазитаксел); таргетну імунотерапію (олапариб, пембролізумаб тощо) та радіофармпрепарати (радій-223, лютецій-177) [1,16,20]. Доцетаксел широко використовують під час лікування метастатичного кастраційно-резистентного раку передміхурової залози, що пов'язано насамперед із його відносно низькою вартістю. Втім, застосування цього ЛЗ пов'язане з побічними ефектами та нижчою ефективністю в окремих випадках порівняно з іншими препаратами (абіратерон та ензалутамід). Новіші методи лікування, такі як радій-223, призначені передусім для пацієнтів із метастазами у кістках [2,15,22].

Вкрай важливими аспектами є дозування та тривалість лікування. Зазвичай ЛЗ призначають у дуже великих дозах, що пов'язано зі значними побічними ефектами та ушкодженням здорових клітин [1,15,21].

Велика кількість факторів, що впливають на терапевтичний результат і складність їх взаємодії, потребують глибокого системного аналізу. Для детального вивчення, ідентифікації та систематизації причин, що впливають на критичні аспекти, побудовано діаграму Ісікави (діаграму причинно-наслідкових зв'язків) *(рис. 2)*.

Діаграма Ісікави («риб'яча кістка») дає змогу візуалізувати та класифікувати потенційні причини, що призводять до недостатньої ефективності лікування або підвищеної токсичності, розглядаючи їх у контексті обраних категорій [23,24]. Такий підхід є фундаментальним для розробки цілеспрямованих стратегій оптимізації онкологічної медико-фармацевтичної допомоги [25].

Діаграма Ісікави структурує проблему, визначаючи шість основних категорій факторів, що можуть впливати на кінцевий результат.

Категорія «Пацієнт» включає індивідуальні біологічні та поведінкові особливості пацієнта, такі як генетичні поліморфізми (фармакогенетика), супутні захворювання, вік, стать, маса тіла, спосіб життя (харчування, шкідливі звички), імунний статус і комплаєнс (дотримання режиму лікування). Кожен з цих факторів може модифікувати відповідь на терапію та профіль токсичності.

Категорія «Лікарські засоби» є «кісткою» діаграми, що описує властивості фармацевтичних препаратів. До них належать фармакокінетика (всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення), фармакодинаміка (механізм дії,

Таблиця 1. Практичні настанови, орієнтовані на фармацевтичну опіку та інтегровані з положеннями доказової медицини для пацієнтів із раком передміхурової залози

Практична установка	Формулювання конкретних кроків практичної реалізації	Фармацевтична відповідальність
Дотримання режиму терапії	Пацієнти повинні приймати призначені препарати (наприклад, гормональні препарати, хіміотерапевтичні засоби) без пропусків. Доказова медицина підтверджує, що безперервна терапія є ключовою для контролю над захворюванням	Інформувати про важливість безперервного прийому препаратів, пояснюючи ризики переривання лікування. Рекомендувати створення запасу ЛЗ на 1–2 місяці в умовах воєнного часу
Моніторинг побічних ефектів	Можливі побічні ефекти лікування РПЗ (наприклад, припливи, зниження лібідо, втома від гормональної терапії; нудота, випадіння волосся від хіміотерапії). Важливо своєчасно їх виявляти та повідомляти лікаря	Інформувати про можливі побічні ефекти, пояснюючи їхній тимчасовий характер і методи пом'якшення. Рекомендувати консультацію лікаря при виражених або незвичайних реакціях
Профілактика ускладнень	Дотримання рекомендацій щодо підтримки кісткового здоров'я (кальцій, вітамін D, бісфосфонати), профілактика анемії та інших ускладнень, пов'язаних з основним захворюванням і лікуванням	Надавати поради щодо нутритивної підтримки, важливості контролю загального стану здоров'я та пояснювати роль підтримувальної терапії
Регулярні обстеження та візити до лікаря	Важливість регулярних обстежень (рівень ПСА, візуалізаційні методи) та візитів до онколога для оцінювання ефективності лікування та своєчасної корекції терапії	Консультувати про важливість дотримання графіка обстежень, пояснювати значення показників. Призначати телемедичні консультації за необхідності
Індивідуальний підхід у воєнний час	Адаптація рекомендацій до умов воєнного стану, забезпечення доступу до препаратів для вразливих груп (тимчасово переміщених осіб)	Надавати психологічну підтримку, роз'яснювати особливості зберігання ЛЗ у польових умовах і призначати телемедичні консультації для отримання медичної допомоги
Дієтичні рекомендації та спосіб життя	Дотримання збалансованої дієти, помірна фізична активність (за погодженням з лікарем) та відмова від шкідливих звичок для покращення загального стану здоров'я та переносимості терапії	Надавати загальні рекомендації щодо здорового способу життя, адаптовані до стану пацієнта, підкреслюючи їхню роль у підтримці організму під час лікування
Інформаційна підтримка та психологічний комфорт	Забезпечення пацієнтів та їхніх родин достовірною інформацією про захворювання, лікування та можливості отримання допомоги	Уважно слухати пацієнтів, надавати об'єктивну та зрозумілу інформацію, рекомендувати звернення до груп підтримки або психолога
Дозування (орієнтовно)	Дотримання чіткого дозування, призначеного лікарем. Самостійна зміна дози або припинення лікування неприпустимі	Перевіряти рецепти, консультувати щодо дозування, графіка прийому та пояснювати важливість чіткого дотримання призначень для забезпечення ефективності лікування РПЗ

взаємодія з мішенню), хімічна структура (стабільність, чистота, домішки), лікарська форма (біодоступність, спосіб введення) та розвиток резистентності пухлинних клітин.

Категорія «Лікар» характеризує вплив медичного персоналу та включає правильність діагнозу та стадії захворювання, вибір схеми лікування (препарати, дози, тривалість), моніторинг побічних ефектів, взаємодію з пацієнтом (інформованість, підтримка), загальний досвід і кваліфікацію лікаря.

Категорія «Методи» містить групу факторів, що зумовлені застосованими методиками та протоколами лікування. До них належать діагностичні методи (точність, чутливість), методи оцінки ефективності лікування (критерії відповіді) та токсичності (лабораторні, інструментальні), клінічні дослідження (дизайн, проведення, аналіз даних) та стандарти лікування (протоколи, рекомендації).

Категорія «Обладнання» визначає технічне забезпечення, яке використовують у процесі лікування. Зокрема, йдеться про програмне забезпечення для аналізу даних, обладнання для введення препаратів (інфузомати, шприцеві насоси), обладнання для променевої терапії, обладнання для візуалізації (комп'ютерна томографія (КТ), магнітно-резонансна томографія (МРТ), позитронно-емісійна томографія (ПЕТ)) та лабораторне обладнання, що гарантує точність і надійність.

Категорія «Середовище» визначає зовнішні фактори, що можуть впливати на процес лікування, як-от доступність препаратів (наявність, ціна), умови зберігання та транспортування, якість медичної допомоги (умови лікування, персонал), соціальна підтримка пацієнта та екологічні фактори (вплив на розвиток пухлин).

Побудова діаграми Ісікави не лише дає змогу провести ретроспективний аналіз проблем, але й є важливим інструментом для формування стратегічних перспектив у медико-фармацевтичній (онкологічній) допомозі. Така діаграма дає чітку структуру для ідентифікації та усунення визначальних причин неефективності та токсичності, відкриваючи багато можливостей [24,25].

За допомогою побудови діаграми можна точно визначити, які саме фактори (конкретні генетичні мутації, проблеми з логістикою препаратів або недоліки у моніторингу пацієнтів тощо) є найбільш істотними. Отримані дані є підґрунтям для розробки цілеспрямованих та ефективних стратегій втручання [24,26]. Наприклад, якщо виявлено, що основною причиною токсичності є генетичні особливості пацієнта, то пріоритетом стає впровадження фармакогенетичного тестування [22].

Чітке розуміння причинно-наслідкових зв'язків сприяє раціональному розподілу фінансових, людських і матеріальних ресурсів. Замість витрачання коштів на менш

Таблиця 2. Ключові аспекти фармацевтичної грамотності пацієнта з раком передміхурової залози

Практичний аспект	Формулювання конкретних аспектів фармацевтичної грамотності
Знайте свої ЛЗ	
Назва	Завжди знайте повну назву кожного препарату (міжнародну та торгову)
Призначення	Чітко розумійте, для чого призначений кожен препарат
Дозування та графік приймання	Чітко дотримуйтесь призначеної дози та графіка приймання, не пропускайте прийоми і не змінюйте дозу самостійно. Якщо пропустили, зверніться до лікаря / фармацевта
Побічні ефекти та як із ними впоратися	
Будьте поінформовані	Запитайте лікаря або фармацевта про можливі побічні ефекти кожного препарату, прочитайте інструкцію
Повідомляйте	Негайно повідомляйте лікаря або фармацевта про будь-які незвичні або тяжкі побічні ефекти
Взаємодія та зберігання ЛЗ	
Список усіх препаратів	Ведіть список усіх ЛЗ (включаючи вітаміни, добавки, трави), завжди надавайте його лікарю та фармацевту
Їжа та інші ЛЗ	Запитайте, чи можна поєднувати ваш препарат з певними продуктами харчування, алкоголем, чи іншими ЛЗ
Зберігання ЛЗ	Дотримуйтесь умов зберігання (температура, вологість, захист від світла)
	Зберігайте ЛЗ у недоступному для дітей місці, не використовуйте після закінчення терміну придатності
Додаткові рекомендації	
Дієтичні рекомендації та спосіб життя	
Збалансоване харчування	Прагніть до різноманітного, здорового раціону з великою кількістю овочів, фруктів, цільнозернових продуктів і нежирних білків; обмежте споживання червоного м'яса, перероблених продуктів, насичених жирів і цукру
Гідратація	Пийте достатньо води протягом дня, якщо немає інших рекомендацій лікаря
Фізична активність	Помірна регулярна фізична активність (за погодженням з лікарем) може покращити самопочуття, зменшити втому та підтримати м'язову масу, навіть короткі прогулянки можуть бути корисними
Відмова від шкідливих звичок	Уникайте паління та надмірного вживання алкоголю, оскільки вони можуть негативно впливати на стан здоров'я та ефективність лікування
Психологічна підтримка	
Не залишайтеся наодинці	Поділіться своїми почуттями та переживаннями з близькими, друзями або довіреними особами
Медико-фармацевтична (професійна) допомога	Не соромтеся звернутися до психолога або психотерапевта. Спеціаліст допоможе впоратися зі стресом, тривогою, депресією, які часто супроводжують лікування онкологічних захворювань
Групи підтримки	Розгляньте можливість приєднання до груп підтримки для онкологічних пацієнтів. Спілкування з людьми, які проходять через подібний досвід, може бути дуже цінним
Техніки релаксації	Практикуйте дихальні вправи, медитацію, йогу або інші техніки, що сприяють зниженню стресу
Де отримати інформацію та допомогу	
Лікар	Головне джерело інформації про захворювання та лікування
Фармацевт	Надасть детальну інформацію про ЛЗ, їх застосування та взаємодії; може проконсультувати, як отримати доступ до необхідних препаратів
Надійні джерела	Під час пошуку інформації онлайн треба обирати лише перевірені джерела (сайти МОЗ, профільних медичних асоціацій тощо)

значущі аспекти, можна сфокусуватися на тих «кістках» діаграми, які мають найбільший вплив на результат лікування. Це сприяє підвищенню економічної ефективності системи охорони здоров'я.

Крім того, побудована діаграма Ісікави є оптимальним інструментом для впровадження циклів PDCA (Plan – Do – Check – Act, плануй – виконуй – перевіряй – дій) у клінічній практиці [27,28]. З її допомогою можна здійснювати постійний моніторинг виявлених проблем, впроваджувати зміни, оцінювати їхню ефективність та коригувати стратегії. Це сприяє безперервному вдосконаленню якості (continuous quality improvement).

Структура діаграми, що включає різні аспекти (пацієнт, лікар, обладнання тощо), сприяє тісній міждисциплінарній комунікації та співпраці. Вона допомагає фахівцям із різних галузей (онкологи, клінічні фармацевти, генетики, адміністратори, хіміки, біотехнологи, біоінженери) бачити загальну картину проблеми та спільно працювати над її вирішенням. Побудовану діаграму Ісікави можна використовувати як дорожню карту для майбутніх наукових досліджень. Вона дає змогу виявити «прогалини» у знаннях або недостатньо вивчені фактори, які потребують подальшого дослідження для розробки нових препаратів, діагностичних методів або клінічних протоколів [24].

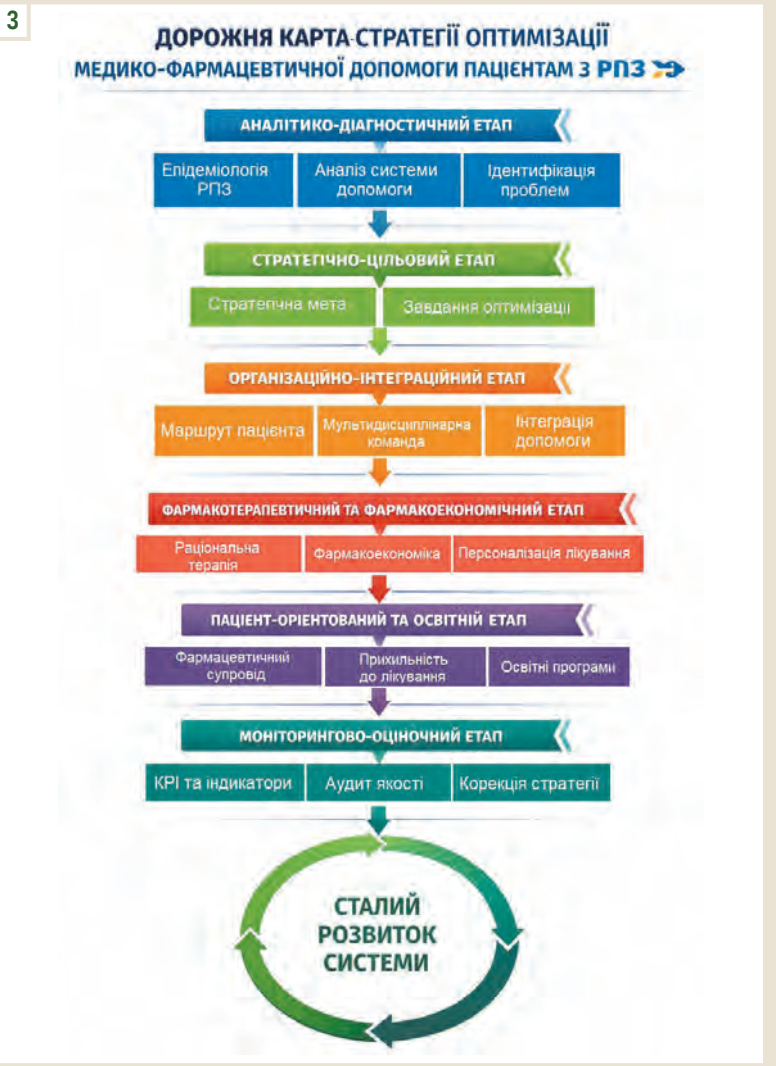


Рис. 3. Дорожня карта оптимізації медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам з РПЗ (власна розробка).

Результати аналізу за допомогою діаграми Ісікави можуть бути використані для обґрунтування змін у медичній політиці, розробки національних програм і впровадження нових регуляторних стандартів, спрямованих на підвищення якості та безпеки онкологічної медико-фармацевтичної допомоги на державному рівні.

Для ефективного вирішення цих питань та інтеграції фармацевтичної опіки в загальну стратегію лікування РПЗ запропоновано практичні настанови, орієнтовані на фармацевтичну допомогу та інтегровані з положеннями доказової медицини для пацієнтів із РПЗ *(табл. 1)*.

Розуміння пацієнтом із РПЗ особливостей призначеної медикаментозної терапії є важливою умовою підвищення ефективності й безпеки лікування, а також поліпшення якості життя. Так, правильне приймання лікарських засобів гарантує їхню максимальну дію, а обізнаність щодо можливих побічних реакцій і лікарських взаємодій дає змогу знизити ризик ускладнень. Розуміння впливу лікарських засобів на організм також допомагає пацієнтові краще контролювати свій стан.

Ключові аспекти фармацевтичної грамотності пацієнта з РПЗ наведено у *таблиці 2.*

Чіткі настанови щодо дотримання режиму терапії та деталізація дозування мінімізують пропуски приймання препаратів. Це гарантує підтримання необхідної терапевтичної концентрації діючої речовини в організмі, що є вкрай важливим чинником для досягнення очікуваного терапевтичного ефекту та ефективного контролю над захворюванням [29]. Інформування про умови зберігання ЛЗ забезпечує їхню стабільність та ефективність протягом усього терміну придатності. Рекомендації щодо ведення списку всіх препаратів і консультації щодо взаємодій з їжею чи іншими ЛЗ знижують ризик небезпечних комбінацій. Поради з профілактики ускладнень підтримують загальний стан здоров'я пацієнта [1,29]. Настанови щодо моніторингу та інформування про побічні ефекти дають пацієнтам знання, необхідні для своєчасного виявлення небажаних реакцій. Це дає змогу оперативно повідомити лікаря та скоригувати терапію, а отже запобігти розвитку тяжких ускладнень [1,29].

Розуміння впливу ЛЗ на організм та знання про можливі побічні ефекти дають змогу пацієнтам ефективніше керувати своїм станом, зменшувати дискомфорт і покращувати переносимість терапії [1,29]. Інформаційна підтримка та рекомендації щодо психологічної допомоги сприяють зменшенню стресу, тривоги та депресії, що часто супроводжують онкологічні захворювання [15]. Особливі рекомендації для умов воєнного часу забезпечують безперервність допомоги та психологічну підтримку в складних обставинах.

Результати проведених досліджень стали підґрунтям для створення Дорожньої карти оптимізації медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із РПЗ *(рис. 3)*.

Створена Дорожня карта *(рис. 3)* ілюструє поетапну модель формування та впровадження оптимізації медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із РПЗ, що включає:

– аналітико-діагностичний етап (оцінка епідеміологічної ситуації, аналіз чинної системи допомоги та ідентифікація ключових проблем);

– стратегічно-цільовий етап (визначення мети та завдань оптимізації);

– організаційно-інтеграційний етап (удосконалення маршруту пацієнта та формування мультидисциплінарної моделі надання допомоги);

– фармакотерапевтичний і фармакоекономічний етап (раціоналізація та персоналізація фармакотерапії з урахуванням клінічної ефективності й економічної доцільності);

– пацієнт-орієнтований та освітній етап (фармацевтичний супровід, підвищення прихильності до лікування, інформаційно-освітні заходи);

– моніторингово-оціночний етап (оцінка результатів лікування, якості життя пацієнтів та корекція стратегії).

Зворотні зв'язки між етапами забезпечують безперервність удосконалення системи та її сталий розвиток.

Результати дослідження підтверджують важливість постійного наукового пошуку, міждисциплінарної співпраці (медиків, фармацевтів, генетиків, біоінженерів, хіміків, технологів) і впровадження інноваційних технологій, що відіграють визначальну роль у підвищенні ефективності лікування, створенні інноваційних лікарських засобів і покращенні якості життя пацієнтів.

Обговорення

Розвиток медико-фармацевтичної допомоги при РПЗ пов'язаний із переходом від травматичних хірургічних втручань, кастрації та емпіричних фармакотерапевтичних підходів до високотехнологічних, індивідуалізованих стратегій. Кожен історичний період характеризується розширенням діагностичних можливостей та арсеналу терапевтичних засобів. Цей безперервний розвиток підтверджує важливість подальших досліджень та інтеграції новітніх технологій для досягнення максимальної ефективності, безпеки лікування і покращення якості життя пацієнтів.

Розуміння історичних етапів у лікуванні раку передміхурової залози дає змогу оцінити досягнення, які змінили парадигму терапії, та визначити напрями для наступних досліджень. Це сприятиме поліпшенню обізнаності та фармацевтичної грамотності як медичних, фармацевтичних працівників, так і пацієнтів щодо розвитку та актуального стану онкологічної допомоги [30].

Сформована хронологія розвитку дає змогу оцінити досягнення науки в діагностиці та лікуванні онкологічних захворювань і визначити перспективні напрями подальших досліджень.

Причинно-наслідкова діаграма структурує складну проблему у керовану систему, надаючи чіткі орієнтири для стратегічного планування та реалізації заходів, спрямованих на оптимізацію медико-фармацевтичної допомоги та покращення результатів лікування РПЗ [24].

Побудова діаграми Ісікави дала змогу визначити, що нині особливого значення набуває роль фармацевтичної грамотності пацієнтів та медичного персоналу. Незважаючи на впровадження інноваційних препаратів і методів лікування, їхня ефективність може бути суттєво знижена через недостатнє розуміння пацієнтами важливості дотримання режиму терапії, моніторингу побічних ефектів, профілактики ускладнень та інших аспектів [31].

У цьому контексті аптеки є ключовими центрами надання фармацевтичної допомоги, що забезпечують не лише доступ до препаратів, але й комплексне консультування. Фармацевти як невід'ємна частина медичної команди відіграють визначальну роль у підвищенні обізнаності пацієнтів та оптимізації їхнього комплаєнсу [29,32].

Впровадження наведених настанов підкреслює ключову роль фармацевта як фахівця, який не лише відпускає ЛЗ, але й надає вичерпну інформацію, консультує та підтримує пацієнта на всіх етапах лікування. Вони також наголошують на важливості активної участі пацієнта у власному лікувальному процесі, перетворюючи його з пасивного отримувача послуг на поінформованого партнера.

Загалом, впровадження цих настанов і рекомендацій сприятиме створенню більш безпечної, ефективної та пацієнтоорієнтованої системи медико-фармацевтичної допомоги в онкології, що є запорукою кращих результатів лікування та підвищення якості життя пацієнтів.

Синтез усіх етапів дослідження дав змогу сформувати цілісну Дорожню карту оптимізації медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із РПЗ. Наявність зворотних зв'язків між етапами гарантує системну адаптивність, дає змогу своєчасно коригувати тактику лікування та забезпечувати сталий розвиток якості медико-фармацевтичної допомоги пацієнтам із РПЗ.

Висновки

1. В історичному аспекті виявлено поступовий перехід від загальних до індивідуалізованих підходів у лікуванні РПЗ. Тенденції сучасного етапу, що включають розвиток секвенування нового покоління та таргетної терапії, свідчать про те, що перспективним напрямом в онкології є максимально точний підбір лікування з урахуванням

унікальних генетичних і молекулярних характеристик пухлини та пацієнта. Це сприятиме оптимізації ефективності та мінімізації токсичності.

2. Ефективність і безпека протипухлинної терапії є результатом складної взаємодії численних факторів, що належать до категорій «Пацієнт», «Лікарські засоби», «Лікар», «Методи», «Обладнання» та «Середовище». Діаграма Ісікави дала змогу підсумувати, що проблема не може бути вирішена ізольовано, а потребує комплексного, системного підходу, що враховує всі ці взаємопов'язані аспекти.

3. Підтверджено критичну важливість фармацевтичної грамотності пацієнтів та активної участі фармацевтів на всіх етапах лікувального процесу. Практичні настанови та рекомендації, орієнтовані на фармацевтичну опіку, є ключовими для забезпечення комплаєнсу пацієнтів, моніторингу побічних ефектів, профілактики ускладнень і раціонального використання лікарських засобів. Фармацевти є не лише посередниками доступу до ЛЗ, але й ключовими консультантами пацієнтів, сприяючи покращенню результатів лікування та якості життя.

4. Побудована Дорожня карта та результати аналізу за допомогою циклу PDCA вказують на те, що оптимізація медико-фармацевтичної допомоги є безперервним процесом. Вона потребує постійного моніторингу, адаптації стратегій, впровадження інновацій та тісної міждисциплінарної співпраці між лікарями, фармацевтами, науковцями, адміністраторами та пацієнтами. Лише інтегрований підхід, що враховує динаміку наукового прогресу та виклики реальної клінічної практики, дасть змогу досягти максимальної ефективності та безпеки лікування РПЗ.

Перспективи подальших досліджень передбачають клініко-економічну оцінку ефективності впровадження Дорожньої карти в онкологічних закладах (аналіз cost-effectiveness, cost-utility), персоналізацію алгоритмів фармацевтичної опіки, розробку цифрових інструментів для дистанційного моніторингу комплаєнсу та побічних реакцій, а також удосконалення стандартних операційних процедур для забезпечення безперервності терапії в умовах воєнного стану.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки статті використано такий інструмент штучного інтелекту, як мовна модель Gemini (Google). Її застосовано для перевірки граматики, стилістичного редагування відповідно до академічних стандартів та оптимізації обсягу тексту анотації, а також для технічної перевірки й форматування списків використаних джерел (відповідно до вимог стилю Vancouver). Крім того, інструменти ШІ застосовано для візуального покращення та оптимізації дизайну авторської графічної схеми (рисунок 3). Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування

Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Парченко М. В., аспірант каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-7380-040X

Малюгіна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. управління і економіки фармації та фармацевтичної технології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-4909-4250

Information about the authors:

Parchenko M. V., Graduate student of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Maliuhina O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Олена Малюгіна (Olena Maliuhina)
maluginaea@gmail.com

References

1. Dubrov SO, Mashkevych OH, Stakhovskyi EO, Voilenko OA, Vitruk YV, Stakhovskyi OE, et al. Rak peredmikhurovoi zalozy: klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh [Prostate cancer: evidence-based clinical guideline] [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, State Enterprise "State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine", National Cancer Institute; 2023. 214 p. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/2023_06_14_kn-_rpz-compressed.pdf
2. Al-Ghazawi M, Salameh H, Amo-Afful S, Khasawneh S, Ghanem R. An In-Depth Look Into the Epidemiological and Etiological Aspects of Prostate Cancer: A Literature Review. Cureus. 2023;15(11):e48252. doi: 10.7759/cureus.48252
3. Zhang X, Shao S, Lin C, Hong L. Impact of Pharmaceutical Services on Elderly Prostate Cancer: Drug-Related Problems, Disease Knowledge, Health-Related Quality of Life, and Satisfaction. Arch Esp Urol. 2025;78(3):325-33. doi: 10.56434/j.arch.esp.urol.20257803.44
4. Bushuieva IV, Parchenko MV, Maliuhina OO. [Bibliometric analysis of scientific literature on the use of suppositories in the treatment of prostate cancer patients]. Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2024;17(3):297-304. Ukrainian. doi: 10.14739/2409-2932.2024.3.308709
5. Salamone V, Mazzola L, Conte FL, Conte F, Giustozzi B, Saladino M, et al. Surgical Treatment for Localized Prostate Cancer: A Narrative Review of Literature. J Clin Med. 2025;14(22):8144. doi: 10.3390/jcm14228144
6. Lehtonen M, Kellokumpu-Lehtinen PL. The past and present of prostate cancer and its treatment and diagnostics: A historical review. SAGE Open Med. 2023;11:20503121231216837. doi: 10.1177/20503121231216837
7. Choi E, Buie J, Camacho J, Sharma P, de Riese W. Evolution of Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Its New Emerging Modalities in Prostate Cancer: An Update for Practicing Urologists, Clinicians and Medical Providers. Res Rep Urol. 2022;14:87-108. doi: 10.2147/RRU.S303215
8. Zhang X, Zhang G, Wang J, Wang Y. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists versus orchiectomy in the treatment of prostate cancer: A systematic review. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1131715. doi: 10.3389/fendo.2023.1131715
9. Carlsson SV, Lilja H. Perspective on Prostate Cancer Screening. Clin Chem. 2019;65(1):24-7. doi: 10.1373/clinchem.2018.293514
10. Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Castro-Marin M, Barret E, Guillot-Tantay C, Prapotnich D, et al. Evolution of prostate biopsy techniques. Looking back on a meaningful journey. Actas Urol Esp. 2016 Oct;40(8):492-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2016.02.011
11. Huang L, He W, Guo Y. From Androgen Deprivation to Precision Therapy: A Bibliometric Review of Global Research Trends (2008-2023). Am J Mens Health. 2025;19(3):15579883251346819. doi: 10.1177/15579883251346819

12. Mediavilla-Medel P, García-Simón N, González-Del-Alba A, Romero A. Liquid Biopsy in Advanced Prostate Cancer. Cancers (Basel). 2026;18(9):1366. doi: 10.3390/cancers18091366
13. Ayzman A, Pachynski RK, Reimers MA. PSMA-based Therapies and Novel Therapies in Advanced Prostate Cancer: The Now and the Future. Curr Treat Options Oncol. 2025;26(5):375-84. doi: 10.1007/s11864-025-01317-5
14. Altunay B, Schäfer L, Morgenroth A, Peña Q, Lammers T, Saar M, et al. Combining PSMA-Targeted Radiopharmaceutical Therapy with Immunotherapy. J Nucl Med. 2025;66(10):1522-7. doi: 10.2967/jnumed.125.270317
15. Dubrov SO, Mashkevych OH, Stakhovskyi EO, Voilenko OA, Vitruk YV, Stakhovskyi OE, et al. Rak peredmikhurovoi zalozy: standart medychnoyi dopomogy [Prostate cancer: standard of medical care] [Internet]. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2023. 31 p. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/06/47410-dn_1141_22062023_dod.pdf
16. Pejčić T, Todorović Z, Đurašević S, Popović L. Mechanisms of Prostate Cancer Cells Survival and Their Therapeutic Targeting. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2939. doi: 10.3390/ijms24032939
17. Parchenko MV, Bushuieva IV. Marketynhovi doslidzhennia metodiv diahnostyky raku peredmikhurovoi zalozy [Marketing research of prostate cancer diagnostic methods]. In: Perspektyvy rozvytku suchasnoi nauky ta osvity [Prospects for the development of modern science and education] [Internet]; 2024 Jun 9-10; Lviv, Ukraine. Lviv: Lvivskyi naukovyi forum; 2024. p. 84-6. Ukrainian. Available from: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/22268
18. Siltari A, Syvälä H, Lou YR, Gao Y, Murtola TJ. Role of Lipids and Lipid Metabolism in Prostate Cancer Progression and the Tumor's Immune Environment. Cancers (Basel). 2022;14(17):4293. doi: 10.3390/cancers14174293
19. Scheinberg T, Mak B, Butler L, Selth L, Horvath LG. Targeting lipid metabolism in metastatic prostate cancer. Ther Adv Med Oncol. 2023;15:17588359231152839. doi: 10.1177/17588359231152839
20. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, Gillessen S, Van der Kwast T, Bristow RG. Prostate cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0
21. Anand U, Dey A, Chandel A, Sanyal R, Mishra A, Pandey DK, et al. Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. Genes Dis. 2022;10(4):1367-401. doi: 10.1016/j.gendis.2022.02.007
22. Malau J, Rohmah S, Meilani ND, Hermosaningtyas AA, Kasasiah A, Rahmasari R, et al. Towards personalized prostate cancer treatment with docetaxel in Indonesia: a pharmacogenomics perspective. Egypt J Med Hum Genet. 2025;26(1):63. doi: 10.1186/s43042-025-00702-x
23. Suárez-Barraza MF, Rodríguez-González FG. Cornerstone root causes through the analysis of the Ishikawa diagram, is it possible to find them?: A first research approach. Int J Qual Serv Sci. 2019;11(2):302-16. doi: 10.1108/ijqss-12-2017-0113
24. Kumah A, Nwogu CN, Issah AR, Obot E, Kanamitie DT, Sifa JS, et al. Cause-and-Effect (Fishbone) Diagram: A Tool for Generating and Organizing Quality Improvement Ideas. Glob J Qual Saf Healthc. 2024;7(2):85-7. doi: 10.36401/JQSH-23-42
25. Labs SI. Ishikawa diagram: step-by-step workshop guide (with free template). SI Labs [Internet]. SI Labs GmbH; 2026. Available from: https://www.si-labs.com/en/articles/ishikawa-diagram
26. Champiat S, Ouali K, Laparra A, Charalambous A, Di Palma M, Jordan K, et al. From toxicity assessment to adaptive safety care: implementing comprehensive fast-track safety evaluation for anticancer drug development. ESMO Open. 2025;10(10):105796. doi: 10.1016/j.esmoop.2025.105796
27. EBSCO. PDSA cycle. EBSCO [Internet]. [2024] [cited 2026 Jul 16]. Available from: https://www.ebsco.com/research-starters/health-and-medicine/pdsa-cycle
28. Picarillo AP. Introduction to quality improvement tools for the clinician. J Perinatol. 2018;38(7):929-35. doi: 10.1038/s41372-018-0100-4
29. Higano CS, Hafron J. Adherence with oral anticancer therapies: clinical trial versus real-world experiences with a focus on prostate cancer. J Urol. 2022;209(3):485-93. doi: 10.1097/ju.0000000000003081
30. Bushuieva IV, Parchenko MV. Validatsiia metodolohii zabezpechennia farmatsevtychnoi hramotnosti patsiientiv z RPZ shliakhom naukovo obgruntovanoi informatsiinoi pidtrymky farmatsevtychnoi dopomohy [Validation of the methodology for ensuring pharmaceutical literacy of patients with prostate cancer through evidence-based informational support of pharmaceutical care] [information sheet]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University; 2025. 7 p. Ukrainian.
31. Moritz AK, Fehrmann W, Schuler MK, Stock S, Jaehde U, Ernstmann N. Unmet information needs and knowledge gaps in cancer patients undergoing oral anticancer therapy. Explor Res Clin Soc Pharm. 2025;20:100678. doi: 10.1016/j.rcsop.2025.100678
32. Parchenko MV, Bushuieva IV. Bezpeka patsiientiv, khvorykh na rak prostaty, pid chas nadannia farmatsevtychnoi dopomohy [Safety of prostate cancer patients during pharmaceutical care]. In: Sotsialna farmatsiia: stan, problemy ta perspektyvy [Social pharmacy: state, problems and prospects] [Internet]; 2025 May 25; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2025. p. 667-9. Available from: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/23749

Теоретичні аспекти визначення сутності фармацевтичних відходів

Б. П. Громовик[1,A,E,F], О. Б. Панькевич[1,A,B,C,D], Н. О. Ткаченко[2,C,E,F], І. В. Гадяк[3,B,E]

[1]Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна;
[2]Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна; [3]Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Формування в Україні сучасної системи управління відходами та гармонізація національного законодавства із законодавством Європейського Союзу зумовлюють необхідність уточнення підходів до визначення сутності фармацевтичних відходів. Відсутність єдиного підходу до трактування та нормативні неузгодженості ускладнюють їх належну класифікацію та управління.

Мета роботи – проаналізувати й узагальнити концептуальні підходи до розуміння сутності фармацевтичних відходів та обґрунтувати їх уточнене визначення.

Матеріали і методи. Матеріал для дослідження – міжнародні та вітчизняні нормативно-правові документи. Використано методи системного та контент-аналізу, порівняльно-правовий і формально-логічний методи.

Результати. Проаналізовано підходи ВООЗ, положення Базельської конвенції та національного законодавства України щодо визначення та класифікації фармацевтичних відходів. Встановлено відсутність єдиного підходу до трактування фармацевтичних відходів і розбіжності щодо їх змістового охоплення. Виявлено концептуальні та нормативні неузгодженості у класифікації фармацевтичних відходів, зокрема щодо віднесення окремих видів відходів до відповідних кодів Національного переліку відходів, а також дублювання та недостатньої актуалізації окремих нормативних переліків. Обґрунтовано доцільність визначення сутності фармацевтичних відходів через непридатність або втрату потреби в подальшому використанні лікарських засобів за призначенням із включенням упаковки та матеріалів, що містять їх залишки або забруднені ними.

Висновки. Запропоновано авторське трактування поняття «фармацевтичні відходи» та визначено основні коди Національного переліку відходів, за якими вони можуть бути класифіковані. Отримані результати можуть бути використані для удосконалення нормативно-правового регулювання та гармонізації підходів до класифікації фармацевтичних відходів в Україні.

Ключові слова: фармацевтичні відходи, лікарські засоби, медичні відходи, управління відходами, класифікація відходів, Національний перелік відходів, нормативно-правове регулювання, фармацевтичне законодавство.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 299-304

Theoretical aspects of defining the essence of pharmaceutical waste

B. P. Hromovyk, O. B. Pankevych, N. O. Tkachenko, I. V. Hadiak

The development of a modern waste management system in Ukraine and the harmonization of national legislation with European Union legislation necessitate clarification of approaches to defining the nature of pharmaceutical waste. The absence of a unified approach to its interpretation and regulatory inconsistencies complicate its proper classification and management.

The aim of the study was to analyse and generalise conceptual approaches to understanding the nature of pharmaceutical waste and to substantiate a refined definition thereof.

Materials and methods. The research materials included international and national regulatory documents in the fields of medicinal products and waste management. The study employed methods of systematic and content analysis, comparative legal analysis, and formal logical analysis.

Results. The approaches of the World Health Organization, the provisions of the Basel Convention, and the Ukrainian regulatory framework concerning the definition and classification of pharmaceutical waste were analysed. The absence of a unified approach to its interpretation and differences in its conceptual scope were established. Conceptual and regulatory inconsistencies in the classification of pharmaceutical waste were identified, particularly regarding its assignment to the relevant codes of the National List of Waste, as well as duplication and

ARTICLE INFO

UDC 615.012:628.544
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.370455

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):299-304

Keywords: pharmaceutical waste, medicinal products, medical waste, waste management, waste classification, National list of waste, regulatory framework, pharmaceutical legislation.

Received: 25.08.2026 // Revised: 06.10.2026 // Accepted: 19.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

insufficient updating of certain regulatory lists. The appropriateness of defining the nature of pharmaceutical waste through the unsuitability of medicinal products for further intended use or the loss of the need for such use was substantiated, including packaging and materials containing residues of medicinal products or contaminated with them.

Conclusions. A refined definition of the concept of pharmaceutical waste was proposed, taking into account its origin, functional unsuitability, and potential hazardous properties. The need to improve the regulatory framework and classification of pharmaceutical waste in Ukraine was substantiated, considering international approaches and the processes of European integration.

Keywords: pharmaceutical waste, medicinal products, medical waste, waste management, waste classification, National list of waste, regulatory framework, pharmaceutical legislation.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):299-304

Прийняття Закону України «Про управління відходами» [1], затвердження Кабінетом Міністрів України Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з управління небезпечними відходами [2] і Національного переліку відходів (НПВ) [3], ухвалення наказу Міністерства охорони здоров'я України щодо порядку управління медичними відходами [4] започаткувало якісно новий етап формування та розвитку системи управління відходами, що пов'язані з лікарськими засобами (ЛЗ), у контексті євроінтеграції.

Попри наявність цих правових норм, питання щодо управління фармацевтичними відходами (ФВ) залишаються актуальними з наукового погляду. Зокрема, досліджено стан запровадження системи поводження з ФВ у діяльність закладів охорони здоров'я (ЗОЗ) [5], визначено наявні проблеми щодо управління ФВ і запропоновано ефективні напрями їх подолання [6]. Розглянуто сучасні підходи до управління ФВ (зокрема і з побутовими) з урахуванням Європейського зеленого курсу, стратегій ЄС щодо ЛЗ у довкіллі [7], а також обґрунтовано можливість і механізми інтеграції принципів циркулярної економіки та зеленої хімії в систему управління ФВ [8].

У сучасній фаховій літературі запропоновано визначення ФВ [9], яке, на нашу думку, є громіздким і концептуально дискусійним унаслідок змішування сутності ФВ, способів їх потрапляння до системи управління й принципів поводження з ними.

Результати зазначених досліджень свідчать про фрагментованість і недостатню концептуальну узгодженість нормативно-правової бази у сфері управління ФВ.

Мета роботи

Проаналізувати й узагальнити концептуальні підходи до розуміння сутності ФВ та обґрунтувати їх уточнене визначення.

Матеріали і методи дослідження

Методологічною основою дослідження став комплекс загальнонаукових і спеціальних методів наукового пізнання. Інформаційну базу дослідження становили наукові публікації та чинні або історично значущі в контексті євроінтеграції України нормативно-правові акти за період з 1999 до 2026 року, відібрані станом на 25.08.2026 року з офіційних баз даних Верховної Ради України, ВООЗ та EUR-Lex. Критеріями включення документів до аналізу були наявність у них прямих нормативних приписів або дефініцій щодо медичних чи фармацевтичних відходів. З масиву дослідження виключали методичні рекомендації вузькоспеціалізованого характеру, що не мають нормативно-правової сили, а також проєкти документів, які не пройшли процедуру офіційного затвердження.

Провідним методологічним підходом під час дослідження став системний метод, який застосовано для комплексного аналізу поняття ФВ як складової системи управління відходами та їх нормативно-правового обігу. Контент-аналіз застосовано для дослідження змісту міжнародних і вітчизняних нормативно-правових документів для виявлення ключових дефініцій, критеріїв класифікації та концептуальних підходів до визначення ФВ. За допомогою порівняльно-правового методу зіставлено міжнародні нормативні документи із законодавством України щодо визначення та класифікації ФВ. Формально-логічний метод використано для логічного аналізу змісту нормативних дефініцій, узагальнення результатів дослідження, обґрунтування авторського підходу до визначення поняття про фармацевтичні відходи та сформульовано його уточнене визначення. Крім того, цей метод використано для систематизації основних кодів Національного переліку відходів, за якими можлива класифікація ФВ.

Дослідження передбачало кілька етапів *(рис. 1)*, що забезпечило логічність і послідовність у виявленні концептуальних суперечностей у чинному нормативно-правовому регулюванні та формулюванні науково обґрунтованого поняття про ФВ.

Результати

Встановлено, що, відповідно до підходу ВООЗ, ФВ включають протерміновані, невикористані, розлиті та забруднені фармацевтичні продукти, ЛЗ, вакцини та сироватки, які більше не потрібні та підлягають належній утилізації [10]. Ця категорія також включає відпрацьовані предмети, що були використані під час поводження з ЛЗ: флакони або коробки з залишками речовин, рукавички, маски, з'єднувальні трубки та ампули з-під ЛЗ.

В оновленому документі ВООЗ ФВ визначено як відходи, що утворюються у процесі діяльності ЗОЗ [11]. До сфери дії документа належать невикористані та пошкоджені ЛЗ, а також ЛЗ, що зазнали температурного впливу через порушення холодового ланцюга.

У Базельській конвенції про контроль за транскордонним перевезенням небезпечних відходів та їх видаленням,



Рис. 1. Алгоритм дослідження.

яка набрала чинності для України 23.07.1999 року, ФВ включають такі групи Додатку I, як Y2 «Відходи виробництва та переробки фармацевтичної продукції» та Y3 «Відходи фармацевтичних товарів, ліків та препаратів», а також такі групи небезпечних відходів, як A4010 «Відходи виробництва, одержання і застосування фармацевтичних препаратів, за винятком відходів, наведених у переліку Б», та A4130 «Відходи упаковок та контейнерів, які містять сполуки, наведені у додатку I, в кількості, достатній для виявлення небезпечних властивостей, наведених у додатку III, який містить перелік властивостей, що роблять відходи небезпечними» [12]. Водночас медичні відходи (МВ), що утворюються внаслідок лікувального догляду за пацієнтами в лікарнях, поліклініках і клініках, класифіковано до окремої групи Y1, що свідчить про розмежування ФВ і МВ у системі Базельської конвенції.

Відповідно до Наказу МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827, ФВ є складником МВ, тобто відходів, пов'язаних із доглядом за новонародженими, діагностикою, лікуванням чи профілактикою захворювань у людей (підгрупа 18 01 НПВ). Згідно з положеннями цього нормативного акта, до МВ віднесено такі види ФВ:

– 18 01 03* «Відходи, збирання та видалення яких обумовлено спеціальними вимогами для запобігання виникненню інфекції» – у частині імунобіологічні ЛЗ з первинною упаковкою ЛЗ, яка не втратила цілісність: із закінченим терміном придатності; тих, що зберігалися із порушенням холодового ланцюга; з візуальними характеристиками, що змінилися і не визначені в інструкції для медичного застосування (наприклад, наявність осаду та/або сторонніх домішок, зміна кольору і прозорості);

– 18 01 06* «Хімічні препарати, що складаються або містять небезпечні речовини» – у вигляді первинної упаковки отруйних і сильнодіючих ЛЗ, перелік яких затверджений Наказом МОЗ України від 17.08.2007 року № 490 [13];

– 18 01 08* «Цитотоксичні та цитостатичні лікарські препарати»;

– 18 01 09 «Лікарські препарати інші, ніж зазначені за кодом 18 01 08».

Слід зазначити, що Наказ МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827 посилається на Перелік отруйних і сильнодіючих ЛЗ, затверджений Наказом МОЗ України від 17.08.2007 року № 490. З огляду на тривалий строк чинності, який становить майже два десятиліття, проаналізували відповідність цього нормативного документа сучасній нормативно-правовій базі. Перші та останні зміни до Наказу було внесено у 2008 році, зокрема із переліку отруйних ЛЗ було виключено трамадол. При цьому станом на 25.08.2026 року в Україні немає державної реєстрації тетракаїну та векуронію – з переліку отруйних ЛЗ, а також метандієнону, нандролону та прометазину – з переліку сильнодіючих ЛЗ (відповідно до Державного реєстру лікарських засобів України – http://www.drlz.com.ua/).

З іншого боку, державну реєстрацію має ескетамін калцекс розчин для ін'єкцій та інфузій в ампулах, який, на відміну від кетаміну, що є рацемічною сумішшю двох дзеркальних молекул (R- та S-енантіомерів), містить лише S-енантіомер. За паспортом безпеки ескетамін, відповідно до Регламенту (ЄС) № 1272/2008 [CLP], класифікується як речовина з гострою токсичністю при пероральному надходженні (категорія 4 – H302) та зі специфічною токсичністю для органів-мішеней при одноразовому впливі (категорія 3, наркотична дія – H336). [14]. Наведена класифікація підтверджує наявність в ескетаміну документально встановлених небезпечних властивостей і водночас засвідчує відмінності європейського підходу до класифікації речовин за їх небезпечними властивостями від національного підходу, що ґрунтується на нормативному визначенні переліку отруйних і сильнодіючих ЛЗ.

Необхідно також зазначити наявність нормативного дублювання щодо Переліків отруйних і сильнодіючих ЛЗ, позаяк наказом МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827 затверджено Перелік сильнодіючих, отруйних, радіоактивних та імунобіологічних лікарських засобів, електронна роздрібна торгівля та доставка кінцевому споживачу яких заборонена [15]. Порівняння двох чинних нормативних документів дало змогу встановити, що до отруйних ЛЗ у новішому Переліку віднесено тригексифенідил, атракурій, піпекуроній, рокуроній, суксаметоній; водночас у ньому не наведено атропін та його солі у порошку та кетамін (населенню не реалізується), а також тетракаїн у порошку (не має державної реєстрації). Щодо сильнодіючих ЛЗ, то Наказом МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827 нормативно закріплено буторфанол, дифенгідрамін таблетки, зопіклон, клонідин розчин і нандролон. Водночас метандієнону та прометазину у новішому Переліку немає. Щодо нандролону важливо зазначити, що термін державної реєстрації торговельної назви «Ретаболіл» закінчився 04.01.2018 року.

За результатами аналізу НПВ виявлено, що до ФВ необхідно визначити також такі види, як 18 02 07* «Цитотоксичні та цитостатичні лікарські препарати», а також 18 02 08 «Лікарські препарати інші, ніж зазначені за кодом 18 02 07», що належать до підгрупи 18 02 «Відходи, пов'язані з дослідженнями, діагностикою, лікуванням чи профілактикою захворювань, включаючи тварин».

ФВ характеризуються утворенням і накопиченням у фармацевтичній промисловості, ЗОЗ гуманної та ветеринарної медицини, а також в аграрному та побутовому секторах. Зокрема, це передбачено в НПВ, де у підгрупі 20 01 «Окремо зібрані фракції (крім зазначених за кодом 15 01)» групи 20 «Побутові відходи» виділено такі види, як 20 01 31* «Цитотоксичні та цитостатичні медикаменти» й 20 01 32 «Медикаменти інші, ніж зазначені за кодом 20 01 31».

Окремо слід наголосити на таких видах відходів, як 16 12 46* «Змішані медичні та фармацевтичні відходи», які належать до підгрупи 16 12 «Відходи, що утворилися через пошкодження (руйнування) будівель та споруд внаслідок бойових дій, терористичних актів, диверсій або проведення робіт з ліквідації їх наслідків».

Обговорення

Виникає питання щодо доречності долучення упаковки до коду 18 01 06* – одного із кодів дзеркальної пари. Оскільки Наказ МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827, як Закон України «Про управління відходами» та НПВ, не визначає фіксованого набору конкретних хімічних назв щодо дзеркальних кодів відходів 18 01 06* та 18 01 07 «Хімічні препарати інші, ніж зазначені за кодом 18 01 06», важливо уточнити зміст цих кодів.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ щодо поводження з медичними відходами, хімічні відходи складаються з твердих, рідких і газоподібних хімічних речовин, що утворюються, зокрема, під час діагностичних та експериментальних робіт, а також від процедур очищення, прибирання та дезінфекції [10]. При цьому хімічні відходи у ЗОЗ можуть бути небезпечними або безпечними. Розмежування здійснюють з урахуванням даних Паспорта безпеки речовини / суміші (SDS) та класів небезпечності згідно з Регламентом ЄС № 1272/2008 (CLP) [16]. Відходи хімічних речовин і сумішей, що мають одну або більше властивостей небезпечності (HP1–HP15), класифікують за кодом 18 01 06*, а за кодом 18 01 07 – відходи хімічних речовин і сумішей, які не мають таких властивостей.

Наведені факти підтверджено у п. 19 ст. 1 Закону України «Про управління відходами», де наведено: небезпечні відходи – це відходи, що мають одну чи більше властивостей, що роблять їх небезпечними, наведених у Переліку властивостей, що роблять відходи небезпечними (додаток 3 до Закону).

Зважаючи на наведені факти та відповідно до рекомендацій ВООЗ [10], до коду 18 01 06* належать розчини формаліну / формальдегіду (>2,5 %), органічні розчинники (ксилол, толуол, хлороформ), концентровані кислоти та луги, відпрацьовані фіксажі та проявники для аналогової рентгенографії, відпрацьовані органічні миючі розчинники для очищення обладнання тощо. Код 18 01 07 присвоюють водним розчинам барвників низької концентрації без метанолу та важких металів, розведеним розчинам амінокислот, глюкози, солей, відпрацьованим робочим розчинам нейтральних миючих засобів та ферментних очищувачів без небезпечних речовин, контактним гелям для УЗД та ЕКГ (водна основа, без небезпечних речовин) тощо.

Отже, визначення Наказом МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827 первинної упаковки отруйних і сильнодіючих ЛЗ до коду 18 01 06* є нормативно дискусійним, позаяк не відповідає буквальному змісту та структурі цього коду. Для позначення упаковки, що містить залишки або забруднена небезпечними речовинами, у НПВ існує окремий код 15 01 10* «Упаковка, що містить залишки або забруднена небезпечними речовинами». Іншими словами, НПВ принципово допускає класифікацію видів упаковки за категорією упаковки, а не за категорією хімічних речовин. Оскільки визначення первинної упаковки отруйних і

сильнодіючих ЛЗ до коду 18 01 06* не випливає безпосередньо з його змісту і є специфічним для національного нормативного регулювання, то, на нашу думку, такий підхід потребує узгодження та систематизації.

У результаті аналізу відомостей фахових джерел встановлено, що в міжнародних нормативних підходах немає усталеного розподілу ЛЗ на отруйні та сильнодіючі. З погляду контролю за обігом ЛЗ розрізняють наркотичні і психотропні ЛЗ та прекурсори (Controlled Substances), рецептурні ЛЗ (Prescription Only) та ЛЗ безрецептурного відпуску (Over-the-Counter Drugs). Тому збереження наведеної національної категоризації потребує окремого нормативного обґрунтування та оцінки її відповідності сучасним підходам до регулювання обігу ЛЗ.

З огляду на виявлене перетинання нормативного регулювання, недостатню актуалізацію нормативних переліків і необхідність гармонізації фармацевтичного законодавства України із законодавством ЄС, доцільним вважаємо розгляд питання щодо комплексного перегляду та актуалізації Наказу МОЗ України від 17.08.2007 року № 490, а також внесення відповідних змін до Наказу МОЗ України від 31.10.2024 року № 1827, що є логічним наслідком проведеного аналізу.

Зважаючи на змістове охоплення ФВ у НПВ, їх класифікація не обмежується відходами, що утворюються у ЗОЗ. ФВ можуть утворюватися та накопичуватися у фармацевтичній промисловості, закладах ветеринарної медицини, а також в аграрному та побутовому секторах.

Враховуючи характер 16 12 46* «Змішані медичні та фармацевтичні відходи», їх варто класифікувати або до МВ, або до ФВ залежно від місця їхнього утворення. Така дуальність додатково підтверджує, що місце утворення є важливим для класифікації конкретного потоку відходів, але не може бути єдиною визначальною ознакою сутності ФВ. Засадничою має бути їхня функціональна та матеріальна характеристика – непридатність або відсутність потреби у подальшому використанні ЛЗ, а також забруднення ними упаковки чи матеріалів.

Підсумовуючи, пропонуємо таке трактування: ФВ – це непридатні або непотрібні для подальшого використання за призначенням ЛЗ, а також упаковка та матеріали, що містять їх залишки або забруднені ними, які залежно від складу та небезпечних властивостей можуть бути класифіковані за відповідними кодами НПВ.

До основних кодів НПВ, за якими можуть бути класифіковані ФВ, належать: 15 01 10*, 16 12 46*, 18 01 03*, 18 01 08*, 18 01 09, 18 02 07*, 18 02 08, 20 01 31* та 20 01 32. При цьому ФВ можуть бути складниками МВ (у ЗОЗ та ветеринарії) або утворювати самостійний потік відходів в аграрному та побутовому секторах.

Новизна запропонованого визначення полягає у чіткому розмежуванні сутності ФВ та умов їх утворення. На відміну від концепції ВООЗ [11], яка пов'язує ФВ переважно з діяльністю ЗОЗ, та підходу Базельської конвенції [12], за яким відходи класифікують за виробничо-товарним принципом, запропоноване визначення ґрунтується на універсальній функціонально-матеріальній характеристиці – втраті ЛЗ свого цільового призначення та забрудненні матеріалів первинного паковання.

Порівняно з раніше запропонованими вітчизняними визначеннями [9], усунуто нормативно-методологічне дублювання та концептуальну перевантаженість завдяки узгодженню запропонованого визначення із системою кодифікації НПВ незалежно від джерела утворення ФВ.

Висновки

1. Встановлено відсутність єдиного концептуального підходу до трактування ФВ у міжнародних і національних нормативних документах, що може обмежувати правозастосування, облік та адміністрування.

2. Виявлено ключові нормативні неузгодженості в українському регулюванні, зокрема розбіжності між кодифікацією НПВ та Наказом МОЗ України № 1827 щодо класифікації первинної упаковки небезпечних ЛЗ до хімічних речовин (код 18 01 06* замість 15 01 10*), а також застарілість списків отруйних / сильнодіючих ЛЗ (Наказ МОЗ № 490).

3. Обґрунтовано та сформульовано уточнене авторське визначення ФВ як непридатних або непотрібних за призначенням ЛЗ, а також матеріалів і паковання, забруднених їхніми залишками. На відміну від підходів ВООЗ та Базельської конвенції, таке трактування ґрунтується на універсальній функціонально-матеріальній характеристиці відходів і, порівняно з сучасними вітчизняними аналогами, усуває концептуальну перевантаженість завдяки чіткій інтеграції з кодифікацією НПВ незалежно від джерела утворення.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні нормативно-правового регулювання та гармонізації класифікації ФВ.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті використано такі інструменти штучного інтелекту: ChatGPT, Microsoft Copilot, Google Gemini. Їх застосовано для мовної коректури, стилістичного редагування україномовного тексту, перевірки якості англомовного перекладу. Усі фрагменти, опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Виконано у межах НДР ДКП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на тему: «Розроблення екологічно-економічної концепції хімічної трансформації непридатних лікарських засобів у реагенти для фармацевтичного синтезу», державний реєстраційний № 0126U001771, що фінансується МОЗ України коштом державного бюджету (наказ МОЗ України від 27.01.2026 р. № 98).

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Громовик Б. П., д-р фарм. наук, професор каф. організації і економіки фармації, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6459-6021

Панькевич О. Б., д-р філософії, доцент каф. організації і економіки фармації, ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-1702-8689
Ткаченко Н. О., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. управління та економіки фармації, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8566-5938
Гадяк І. В., канд. фарм. наук, доцент каф. хімії, фармацевтичного аналізу та післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-8818-4868

Information about the authors:
Hromovyk B. P., PhD, DSc, Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.
Pankevych O. B., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.
Tkachenko N. O., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Management and Pharmacy Economics, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.
Hadiak I. V., PhD, Associate Professor of the Department of Chemistry, Pharmaceutical Analysis and Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Богдан Громовик (Bohdan Hromovyk)
hromovyk@gmail.com

References

1. Verkhovna Rada of Ukraine. Pro upravlinnia vidkhodamy. Law of Ukraine dated 2022 Jun 20, no. 2320-IX. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2320-20#Text
2. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro zatverdzhennia Litsenziinykh umov provadzhennia hospodarskoi diialnosti z upravlinnia nebezpechnymy vidkhodamy. Resolution dated 2023 Dec 5, no. 1278. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1278-2023-%D0%BF#Text
3. Cabinet of Ministers of Ukraine. Pro zatverdzhennia Poriadku klasyfikatsii vidkhodiv ta Natsionalnoho pereliku vidkhodiv. Resolution dated 2023 Oct 20, no. 1102. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1102-2023-%D0%BF#Text
4. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Derzhavnykh sanitarnykh norm ta pravyl «Poriadok upravlinnia medychnymy vidkhodamy, u tomu chysli vymohy shchodo bezpechnosti dlia zdorovia liudyny pid chas utvorennia, zbyrannia, zberihannia, perevezennia, obroblennia takykh vidkhodiv. Order dated 2024 Oct 31, no. 1827. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1938-24#Text
5. Vinohradskyi VV, Kovalenko SM. [The research on factors influencing the state of the implementation of the pharmaceutical waste management system in healthcare institutions]. Social Pharmacy in Health Care. 2025;11(1):64-71. Ukrainian. doi: 10.24959/sphhcj.25.345
6. Vinohradskyi VV, Kovalenko SM, Lisna AG, Portynko TM. [Analysis of trends in the generation and disposal of pharmaceutical waste in domestic healthcare institutions]. Social Pharmacy in Health Care. 2025;11(2):41-54. Ukrainian. doi: 10.24959/sphhcj.25.359
7. Pankevych O. [Trends in pharmaceutical waste management as an important element of pharmaceutical safety]. Annals of Mechnikov Institute. 2025;(1):67-72. Ukrainian. Available from: https://zenodo.org/records/15011440
8. Pankevych OB, Hromovyk BP. [Integration of the principles of circular economy and green chemistry into the pharmaceutical waste management system]. Social Pharmacy in Health Care. 2026;(2):26-35. Ukrainian. doi: 10.24959/sphhcj.26.395
9. Panfilova HL, Hala LO. [The pharmaceutical waste handling as an important component of the effective implementation of the social function of pharmacies in the context of introduction of Good Pharmacy Practice]. Social Pharmacy in Health Care. 2018;4(1):40-52. Ukrainian. doi: 10.24959/sphhcj.18.109
10. Prüss-Üstün A, Giroult E, Rushbrook P, World Health Organization. Safe management of wastes from health-care activities / edited by A. Prüss, E. Giroult, P. Rushbrook. World Health Organization; 1999. Available from: https://iris.who.int/handle/10665/42175
11. World Health Organization. Safe management of pharmaceutical waste from health care facilities: global best practices. World Health Organization; 2025 [cited 2026 Sep 8]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240106710
12. Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of Hazardous Wastes and their Disposal. Available from: https://www.basel.int/Implementation/MercuryWastes/Overview/tabid/3890/
13. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance). Available from: https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj/eng
14. EDQM Esketamine SDS. Ukrainian. Available from: https://sds.edqm.eu/pdf/SDS/EDQM_201600352_1.0_SDS_EN.pdf?ref=1670498441
15. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Pereliku sylnodiiuchykh, otruinykh, radioaktyvnykh ta imunobiolohichnykh likarskykh zasobiv, elektronna rozdribna torhivlia ta dostavka kintsevomu spozhyvachu yakykh zaboronenaю Order dated 2022 Nov 14, no. 2061. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1488-22#Text
16. Ministry of Health of Ukraine. Pro zatverdzhennia Perelikiv otruinykh ta sylnodiiuchykh likarskykh zasobiv. Order dated 2007 Aug 17, no. 490. Ukrainian. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1007-07#Text

Валідація великої мовної моделі для класифікації наукової літератури у фармаконагляді: власний досвід розроблення GxP-орієнтованого підходу

А. В. Горілик[A,B,C,D,E], О. Р. Левицька[E,F]

Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – розробити й апробувати підхід до валідації великої мовної моделі (ВММ) для класифікації наукових публікацій за релевантністю до фармаконагляду відповідно до вимог належних практик (GxP) та оцінити його на незалежних наборах даних.

Матеріали і методи. Завдання сформульовано як бінарну класифікацію. Критерії прийнятності визначено апріорі: чутливість (recall) ≥0,96, частка хибнонегативних результатів (false-negative results, FNR) ≤0,04, точність (precision) ≥0,65. Оцінювання проведено на трьох незалежних наборах по 500 статей, кожен із подвійною експертною розміткою. Валідовано доналаштовану (fine-tuned) модель GPT-4o-mini; обчислено 95 % довірчі інтервали методом Вілсона.

Результати. Поточний промпт відповідав усім критеріям прийнятності на всіх трьох наборах: чутливість (recall) становила 0,974 (95 % ДІ 0,950–0,987), 0,971 (95 % ДІ 0,942–0,986) та 0,976 (95 % ДІ 0,948–0,989) відповідно, частка хибнонегативних результатів (FNR) – 0,026, 0,029 та 0,024, точність – 0,959, 0,829 та 0,886. Перспективний промпт оцінювали в межах тієї самої рамки; вона забезпечувала зіставну чутливість за нижчої точності та специфічності, тому досі не впроваджена. Повторні запуски підтвердили відтворюваність результатів за фіксованих налаштувань.

Висновки. Запропонований підхід дає змогу валідувати ВММ для скринінгу літератури у фармаконагляді відповідно до вимог GxP. Пріоритет чутливості, оцінювання на незалежних наборах і збереження людського контролю є ключовими принципами безпечного впровадження великих мовних моделей у практику фармаконагляду.

Ключові слова: фармаконагляд, моніторинг літератури, велика мовна модель, штучний інтелект, валідація, чутливість, безпека лікарських засобів.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 305-310

Validation of a large language model for pharmacovigilance literature classification: experience in developing a GxP-aligned approach

A. V. Horilyk, O. R. Levytska

The aim of the work. To develop and validate a GxP-compliant approach based on a large language model (LLM) for classifying scientific publications by their relevance to pharmacovigilance, and to evaluate it on independent datasets.

Materials and methods. The task was framed as a binary classification. Acceptance criteria were defined a priori: recall ≥0.96, false negative rate (FNR) ≤0.04, precision ≥0.65. Evaluation was performed on three independent datasets of 500 articles each with double expert labelling. A fine-tuned GPT-4o-mini model was validated; 95 % confidence intervals were computed using the Wilson method.

Results. The model met all acceptance criteria on all three datasets: recall was 0.987, 0.980 and 0.984; FNR 0.013, 0.020 and 0.016; precision was 0.889, 0.681 and 0.804, respectively. Prompt structure materially affected sensitivity, with a rationale-first design yielding the best performance. Stable recall across three independent datasets confirms the model's generalisability.

Conclusions. The proposed approach enables LLM validation for pharmacovigilance literature screening in accordance with GxP requirements. Prioritisation of sensitivity, evaluation on independent datasets and retention of human oversight are key principles of the safe implementation of large language models in pharmacovigilance practice.

Keywords: pharmacovigilance, literature monitoring, large language model, artificial intelligence, validation, sensitivity, drug safety.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):305-310

ARTICLE INFO

UDC 615.03/.06:614.35:519.766:004.8
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.366907

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):305-310

Keywords: pharmacovigilance, literature monitoring, large language model, artificial intelligence, validation, sensitivity, drug safety.

Received: 13.08.2026 // Revised: 06.10.2026 // 14.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Безпека лікарських засобів після виходу на ринок забезпечується системою фармаконагляду, для якої наукова періодика є одним із обов'язкових джерел важливої інформації. Публікації в профільних періодичних виданнях нерідко першими сигналізують про раніше невідомі побічні реакції, а також містять окремі описи клінічних випадків, що потребують реєстрації. Регуляторні вимоги, зокрема настанова з належної практики фармаконагляду (Good pharmacovigilance practices, GVP) Модуль VI, зобов'язують власників реєстраційних посвідчень щонайменше щотижня переглядати провідні бібліографічні бази та локальні медичні та фармацевтичні журнали для виявлення такої інформації [1].

Обсяги, які при цьому доводиться опрацьовувати, є значними. Для портфеля з кількох лікарських засобів один цикл моніторингу може давати тисячі й десятки тисяч записів кількома мовами, причому лише незначна їх частка виявляється справді важливою. Перегляд усього масиву вручну потребує багато ресурсів і неминуче супроводжується похибкою: за оцінкою, що ґрунтується на аналізі сотень тисяч рішень рецензентів у систематичних оглядах, сумарна частка помилок на етапі відбору статей за анотаціями становить близько 11 % [2]. Іншими словами, навіть ретельний ручний відбір не є безпомилковим, що робить часткову автоматизацію виправданою.

Інструментом такої автоматизації дедалі частіше стають великі мовні моделі (ВММ). Узагальнювальні огляди останніх років описують їх застосування на різних ділянках фармаконагляду – від розпізнавання побічних реакцій у текстах до підтримки управління сигналами [3,4]. Для завдання саме відбору публікацій показано, що мовні моделі можуть досягати високої повноти виявлення релевантних матеріалів, хоча й шляхом певної кількості зайвих спрацювань [5]. За результатами окремих праць, цільове доналаштування моделі під конкретне завдання помітно перевершує універсальні рішення [6], а спосіб адаптації моделі суттєво позначається на якості [7].

Застосування ВММ у фармацевтичній сфері відбувається в умовах регуляторного нагляду за програмними системами. Вимога валідувати комп'ютеризовані системи є наскрізною для всієї сукупності належних практик (GxP): вона однаково стосується належної виробничої (GMP), клінічної (GCP), лабораторної (GLP) та фармаконаглядової (GVP) практик, оскільки в кожній із них рішення, що впливають на якість продукції та безпеку пацієнта, не можуть покладатися на невалідоване програмне забезпечення. Предметна сфера цієї роботи належить до GVP, а використаний підхід до валідації спирається на загальні для GxP принципи.

Базові вимоги до валідації комп'ютеризованих систем регламентовані Додатком 11 до належної виробничої практики Європейського Союзу та настановою GAMP 5 (Good Automation Manufacturing Practice, Належна автоматизована виробнича практика) у редакції 2022 року [8,9]. Спеціально для штучного інтелекту у фармаконагляді Рада міжнародних організацій медичних наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) у 2025 році сформулювала консенсусні засади, що включають ризик-орієнтований підхід, прозорість, валідність та обов'язковий людський нагляд [10].

В Україні функціонування системи фармаконагляду координує Державний експертний центр МОЗ України, який, зокрема, рекомендує перелік джерел для моніторингу інформації з безпеки лікарських засобів [11]. Інтерес вітчизняної фармацевтичної науки до інтелектуальних технологій підтверджують і публікації останніх років. Так, запропоновано систему на основі ВММ для структурно-контекстної валідації лікарських призначень з оцінюванням ризиків поліфармації [12].

Раніше було досліджено етап автоматизованого збору публікацій: систему, яка регулярно здійснює моніторинг сотень українських медичних і фармацевтичних видань і виявляє згадки лікарських засобів за ключовими словами замість ручного щотижневого перегляду кожного джерела. Встановлено, що такий підхід скорочує час опрацювання фахової літератури приблизно всемеро порівняно з ручним [13]. Проте автоматичне виявлення згадок лише формує масив статей-кандидатів, який далі потребує оцінювання релевантності до фармаконагляду. Наступний етап цього дослідження передбачає автоматизовану класифікацію зібраних публікацій за релевантністю.

Наведені факти підтверджують актуальність впровадження штучного інтелекту у вітчизняну фармацевтичну практику та потребу в обґрунтованих підходах до валідації відповідних рішень.

Проте технічні можливості моделей поки що не відповідають рівню документального підтвердження їхньої готовності до впровадження. Опубліковані оцінки зазвичай містять лише числові показники якості, але рідко супроводжуються процедурою валідації, яку прийняли б підрозділ якості чи інспектор регуляторного органу (із заздалегідь зафіксованими критеріями, перевіркою на окремих даних і керуванням змінами).

Наукова новизна цієї роботи полягає в тому, що вперше запропоновано й апробовано цілісну валідаційну рамку для ВММ у фармаконагляді – з апріорі визначеними критеріями прийнятності, перевіркою на трьох незалежних наборах даних і надійною подвійною розміткою, – а не лише наведено показники якості моделі.

Мета роботи

Розробити й апробувати підхід до валідації ВММ для класифікації наукових публікацій за релевантністю до фармаконагляду відповідно до вимог належних практик (GxP) та оцінити його на незалежних наборах даних.

Матеріали і методи дослідження

Робота є валідаційним дослідженням програмної системи класифікації.

Матеріал для дослідження – три незалежні набори повнотекстових наукових публікацій з експертною розміткою та доналаштована ВММ як об'єкт валідації. Методи дослідження включали формулювання завдання бінарної

Таблиця 1. Критерії прийнятності мовної моделі за показниками класифікації

Показник	Поріг	Пріоритет та обґрунтування
Чутливість (recall)	≥0,96	Первинний: пропущена релевантна стаття – потенційно втрачений сигнал з безпеки
Частка хибнонегативних (FNR)	≤0,04	Первинний: доповнення до чутливості, визначає залишковий ризик пропущеної релевантної інформації
Точність (precision)	≥0,65	Вторинний: характеризує навантаження на ручний перегляд; хибнопозитивні усуваються далі

класифікації, апріорне визначення критеріїв прийнятності з ризик-орієнтованим обґрунтуванням, порівняння двох конфігурацій запиту до моделі, обчислення показників якості класифікації з довірчими інтервалами та оцінювання відтворюваності за повторними запусками.

Завдання сформульовано як віднесення бібліографічного запису (повного тексту статті, опублікованої в медичному або фармацевтичному журналі) до одного з двох класів: релевантний для фармаконагляду або нерелевантний. Як релевантні визначали записи, що містять відомості про безпеку лікарських засобів, біологічного препарату, вакцини, дієтичної добавки, косметичного продукту чи медичного виробу, застосованих у клінічному контексті в людей або тварин. Як нерелевантні – записи про дослідження *in vitro*, про лабораторних тварин без наведеної клінічної значущості чи проблем безпеки або про перебіг захворювань без згадки будь-якого засобу тощо.

Об'єкт валідації – доналаштована (fine-tuned) ВММ на основі GPT-4o-mini (мультимодальної моделі штучного інтелекту). На вході ВММ отримує повний текст статті, на виході повертає структуровану відповідь із позначкою релевантності, текстовим обґрунтуванням рішення та коротким резюме.

За класифікацією GAMP 5 систему визначено до Категорії 5 (програмне забезпечення на замовлення) [9]. Оцінювання проведено в період з 27 травня до 3 червня 2026 року. Обчислення виконано мовою програмування Python із застосуванням бібліотек наукових обчислень.

Сформовано три незалежні набори по 500 повнотекстових статей англійською, німецькою, іспанською, польською, українською мовами. Перший набір сформовано як довільну вибірку публікацій із потоку моніторингу без попереднього вирівнювання класів, внаслідок чого його розподіл виявився нерівним – 317 релевантних і 183 нерелевантні записи. Другий і третій набори цілеспрямовано формували збалансованими: із попередньо розмічених статей обирали релевантні й нерелевантні в однаковій кількості – по 250 у кожному класі. Такий дизайн дав змогу оцінити модель як на природно нерівномірному, так і на збалансованих наборах.

Еталонні позначки присвоювали чотири фахівці з фармаконагляду, які мають вищу фармацевтичну освіту. Кожну публікацію незалежно оцінювали два фахівці. У разі розбіжності оцінок між ними остаточне рішення ухвалювали колегіально, шляхом обговорення спірних випадків за участі трьох – чотирьох фахівців до досягнення консенсусу. Такий двоетапний порядок (незалежна подвійна розмітка з подальшим консенсусним вирішенням розбіжностей) підвищує надійність еталонних позначок порівняно з розміткою одним оцінювачем. Перевірку якості розмітки проводили незалежно від прогнозів моделі, що виключає підлаштування еталона під відповіді системи. Об'єктом класифікації були повні тексти опублікованих статей. Дослідження не передбачало опрацювання персональних даних пацієнтів.

Критерії прийнятності зафіксовано заздалегідь (до початку тестування) і задокументовано у запиті на зміну та оцінці ризиків – це принципова умова GxP-валідації, що унеможливлює підлаштування критеріїв під отримані результати.

Чутливість і частку хибнонегативних результатів визначено первинними критеріями, оскільки вони безпосередньо стосуються безпеки пацієнта; точність – вторинним, оскільки вона характеризує лише обсяг подальшого ручного перегляду *(табл. 1)*.

Поріг чутливості встановлено на рівні 0,96 на трьох підставах. По-перше, він перевищує типову результативність ручного відбору, сумарна похибка якого сягає майже 11 % [2]. По-друге, він узгоджується з діапазоном чутливості, повідомленим для подібних систем відбору на основі ВММ [5]. По-третє, залишковий ризик, який він припускає, керується конфігурованим користувачем обсягом ручного перегляду. Вищі пороги (0,98–0,99) розглядали, проте відхилили, бо під час попереднього тестування вони спонукали модель включати майже все поспіль, руйнуючи точність.

Конфігурації запиту (промпту). Порівнювали дві конфігурації структурованого запиту на одній і тій самій доналаштованій моделі. Поточний промпт – це впроваджена у виробничу експлуатацію конфігурація, що містить визначення релевантності, правила включення й виключення та схему вихідних даних. Перспективний промпт – досліджувана конфігурація з ширшими критеріями включення та розміщенням текстового обґрунтування перед позначкою релевантності (підхід «ланцюжка міркувань»). Обидві конфігурації оцінювали за однакових умов, що дає змогу об'єктивно порівняти їх у межах єдиної валідаційної рамки.

Показники якості та статистичний аналіз. Для кожного набору будували матрицю невідповідностей із чотирма величинами:

– істинно позитивні (true positives, TP) – релевантні записи, правильно визначені як релевантні;

– істинно негативні (true negatives, TN) – нерелевантні, правильно відхилені;

Таблиця 2. Показники доналаштованої моделі (поточний промпт) на трьох незалежних наборах

Показник	Набір 1 (317/183)	Набір 2 (250/250)	Набір 3 (250/250)
Чутливість	0,974 (0,950–0,987)	0,971 (0,942–0,986)	0,976 (0,948–0,989)
FNR	0,026	0,029	0,024
Точність	0,959 (0,933–0,975)	0,829 (0,780–0,869)	0,886 (0,843–0,918)
Специфічність	0,929	0,803	0,874
Правильність	0,958	0,886	0,925
TP / TN / FP / FN	305 / 170 / 13 / 8	237 / 200 / 49 / 7	241 / 216 / 31 / 6

Таблиця 3. Порівняння поточного та перспективного промптів за ключовими показниками

Промпт, набір	Чутливість	FNR	Точність	Специфічність
Поточний, набір 1	0,974	0,026	0,959	0,929
Перспективний, набір 1	0,972	0,028	0,906	0,825
Поточний, набір 2	0,971	0,029	0,829	0,803
Перспективний, набір 2	0,948	0,052	0,700	0,598
Поточний, набір 3	0,976	0,024	0,886	0,874
Перспективний, набір 3	0,980	0,020	0,840	0,810

– хибно позитивні (false positives, FP) – нерелевантні, помилково визначені як релевантні;

– хибно негативні (false negatives, FN) – релевантні, помилково відхилені.

На їхній основі обчислювали показники якості класифікації за стандартними означеннями.

Чутливість (recall) – частка релевантних записів, які модель правильно визначила як релевантні, визначена за формулою: recall = TP / (TP + FN). Вона показує, яку частку справді важливих публікацій система не пропускає, і є первинним показником для завдання фармаконагляду.

Частка хибнонегативних результатів (FNR) є доповненням чутливості й характеризує частку пропущених релевантних записів: FNR = FN / (TP + FN) = 1 – recall.

Точність (precision) – частка справді релевантних записів серед усіх, які модель позначила як релевантні: precision = TP / (TP + FP). Вона характеризує, наскільки «чистим» є відібраний масив, тобто скільки зайвих записів потрапляє на подальший ручний перегляд.

Специфічність – частка нерелевантних записів, які модель правильно відхилила: specificity = TN / (TN + FP).

Правильність (accuracy) – загальна частка правильних рішень: accuracy = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN).

Усі показники набувають значень від 0 до 1, де вищі значення відповідають кращій якості класифікації. Для чутливості та точності обчислювали 95 % довірчі інтервали (95 % ДІ) методом Вілсона для біноміальних часток. З огляду на стохастичну природу мовних моделей оцінювання поточного та перспективного промптів проводили за фіксованих налаштувань (температура генерації 0). Для перевірки відтворюваності перспективний промпт на кожному наборі запускали тричі незалежно, а поточний промпт – один раз.

Наведені для перспективного промпту показники подано як медіану трьох запусків із зазначенням діапазону. Обчислення виконано в середовищі promptfoo; загалом отримано 6000 класифікаційних рішень. Записи, для яких модель не повертала придатної для аналізу відповіді, обліковували окремо. Аналіз виконано мовою програмування Python із застосуванням бібліотек наукових обчислень.

Набори даних, використані для оцінювання, можуть бути надані за обґрунтованим запитом. Повний відкритий доступ обмежений вимогами конфіденційності щодо даних, опрацьованих у межах комерційної платформи моніторингу літератури.

Результати

Доналаштована модель GPT-4o-mini з поточним промптом задовольнила всі три критерії прийнятності на всіх трьох незалежних наборах даних *(табл. 2)*. Чутливість (recall) становила 0,974 (95 % ДІ 0,950–0,987) на першому наборі, 0,971 (95 % ДІ 0,942–0,986) – на другому, 0,976 (95 % ДІ 0,948–0,989) – на третьому. Отже, на всіх наборах встановлено перевищення порогового значення 0,96.

Частка хибнонегативних результатів (FNR) не перевищувала 0,029, що відповідає первинному критерію (≤0,04). Точність (precision) становила 0,959, 0,829 та 0,886 відповідно, перевищуючи вторинний поріг 0,65 на всіх наборах.

Точність (precision) становила від 0,829 до 0,959 залежно від складу набору, проте на всіх наборах перевищувала вторинний поріг 0,65. Дещо нижча точність на другому наборі узгоджується з вищою часткою нерелевантних записів специфічного складу.

Стабільність чутливості в межах 0,971–0,976 на трьох незалежних наборах є ключовим результатом: вона свід-

чить про узагальнювальну здатність системи та відсутність ознак перенавчання на конкретні дані. У межах тієї самої рамки оцінено перспективний промпт, результати якого наведено для порівняння *(табл. 3)*.

Обговорення

Перспективний промпт розроблено як спробу підвищити чутливість шляхом розширення критеріїв включення: він містив прямі вказівки враховувати регуляторні документи, медичні вироби та препарати в клінічному контексті. Порівняння двох конфігурацій у межах єдиної рамки дало показовий результат. У зведенні по всіх трьох наборах (n = 1500) перспективний промпт забезпечив чутливість 0,971 за точності 0,813 і специфічності 0,733, а поточний – чутливість 0,974 за точності 0,894 і специфічності 0,863.

Отже, розширення критеріїв включення не підвищило чутливості (вона залишилася майже незмінною), проте помітно знизило точність і специфічність, збільшивши кількість хибнопозитивних спрацювань. Найвиразніше це позначилося на другому наборі. Отриманий результат має самостійну наукову цінність, адже емпірично окреслює межу, за якою подальше розширення інклюзивності промпту перестає давати переваги за чутливістю та лише збільшує навантаження на ручний перегляд. Саме здатність рамки виявити цю межу до впровадження, а не після нього, і становить її практичну користь – вона дає змогу об'єктивно порівнювати конфігурації та ухвалювати обґрунтовані рішення.

З огляду на отримані дані рішення про впровадження перспективного промпту нині відкладено. Втім, його розбіжності зосереджені на вузькому та ідентифікованому класі межових записів (регуляторні документи й медичні вироби), що робить їх придатною мішенню для подальшої цілеспрямованої оптимізації.

Отримані результати узгоджуються з попередніми повідомленнями про те, що ВММ досягають високої чутливості за більш варіабельної специфічності у скринінгу фахової літератури [5]. Відмінною рисою цієї роботи є не демонстрація ефективності моделі як така, а підхід до валідації, у якому ця ефективність встановлюється (критерії, зафіксовані до тестування, оцінювання на трьох незалежних наборах, надійна подвійна розмітка досвідченими фахівцями з консенсусним вирішенням розбіжностей і документований контроль змін). Такий підхід узгоджує технічне оцінювання з вимогами Належної виробничої практики (Додаток 11) і GAMP 5 та з принципами CIOMS Робочої групи XIV [1,8,9,10].

Практичне значення підходу полягає у його відтворюваності та незалежності від конкретної моделі. Організація може застосувати ту саму структуру до будь-якої обраної моделі та повторно валідувати її в разі оновлення. Залишковий ризик, пов'язаний з обраним порогом чутливості, керується конфігурованим користувачем переглядом, що зберігає людський контроль над процесом і відповідає принципу людського нагляду [10].

Обмеження дослідження

Оцінювання обмежене однією родиною моделей та одним постачальником; отримані результати не обов'язково придані для інших архітектур. Еталонні позначки, попри подвійну розмітку та консенсусне вирішення розбіжностей, зберігають певну суб'єктивність, особливо для граничних записів. Через стохастичну природу ВММ доцільне подальше оцінювання відтворюваності при повторних запусках. Підхід валідує лише етап визначення релевантності та не включає подальшого причиново-наслідкового оцінювання, що залишається завданням експерта.

Висновки

1. Розроблено й апробовано відтворюваний, GxP-орієнтований підхід до валідації великої мовної моделі для класифікації наукової літератури за релевантністю до фармаконагляду, що ґрунтується на апріорі визначених критеріях прийнятності з пріоритетом чутливості.

2. Доналаштована модель GPT-4o-mini з поточним промптом задовольнила всі критерії прийнятності (чутливість ≥0,96, FNR ≤0,04, точність ≥0,65) на трьох незалежних наборах даних по 500 статей, показавши стабільну чутливість у межах 0,971–0,976.

3. Структура запиту (промпту) істотно впливає на профіль помилок класифікатора. Запропонована рамка дала змогу об'єктивно порівняти дві конфігурації та обґрунтувати збереження поточного промпту, який забезпечив вищу точність за зіставної чутливості.

4. Порівняння поточної та перспективної конфігурацій запиту в межах єдиної рамки показало, що розширення критеріїв включення не підвищує чутливості, але знижує точність. Цей негативний результат емпірично окреслює межу корисного розширення інклюзивності промпту та демонструє здатність рамки обґрунтовувати рішення про впровадження до його здійснення.

5. Ключовими принципами безпечного впровадження ВММ у фармаконагляді є пріоритет чутливості, оцінювання на незалежних наборах із надійною розміткою, збереження людського контролю та повне документування процесу валідації. Робота над удосконаленням класифікатора триває та передбачає цілеспрямовану оптимізацію промпту на межових записах із повторною валідацією, розширення на додаткові набори даних і валідацію вторинного етапу категоризації.

Перспективи подальших досліджень. Робота над удосконаленням класифікатора триває. Найближчі напрями включають цілеспрямовану оптимізацію промпту на ідентифікованому класі межових записів (регуляторні документи та медичні вироби) з повторною валідацією за тією самою рамкою, розширення оцінювання на додаткові набори даних, а також валідацію вторинного етапу – категоризації вже відібраних релевантних записів. Перспективним є також систематичне оцінювання відтворюваності при повторних запусках і ширше багатомовне тестування. Запропонована рамка залишається придатною для повторного застосування до кожної нової

конфігурації, що дає змогу впроваджувати вдосконалення контрольовано й без втрати відповідності вимогам належних практик.

Фінансування
Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Декларація щодо використання ШІ
У цій роботі інструменти штучного інтелекту відіграють дві різні ролі, які слід чітко розмежувати. По-перше, велика мовна модель (OpenAI, GPT-4o-mini) є безпосереднім об'єктом дослідження; її розроблення, конфігурування та валідація описані в розділі «Матеріали і методи дослідження» та становлять наукову суть роботи.
По-друге, під час підготовки самого рукопису автори використовували генеративний інструмент штучного інтелекту (Anthropic, Claude Opus 4.8) як допоміжний засіб, зокрема для структурування чернетки, редагування окремих фрагментів тексту та оформлення таблиць. Усі результати дослідження, їх аналіз та інтерпретація, а також остаточні висновки належать авторам, які переглянули, перевірили та за необхідності відредагували текст і несуть повну відповідальність за зміст публікації.

Подяки
Автори висловлюють подяку фахівцям з фармаконагляду, які брали участь у розмітці наборів даних.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Горілик А. В., канд. фарм. наук, доцент каф. організації і економіки фармації, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-6214-9156
Левицька О. Р., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. організації і економіки фармації, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8113-2587

Information about the authors:
Horilyk A. V., PhD, Associate Professor of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.
Levytska O. R., DSc, Professor, Head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy, State Nonprofit Company "King Danylo Lviv National Medical University", Ukraine.

Артем Горілик (Artem Horilyk)
horilyk@gmail.com

References
1. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) – Module VI (Rev 2). EMA/873138/2011 Rev 2*. 2017 Jul 28. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports-suspected-adverse-reactions-medicinal-products-rev-2_en.pdf
2. Wang Z, Nayfeh T, Tetzlaff J, O'Blenis P, Murad MH. Error rates of human reviewers during abstract screening in systematic reviews. PLoS One. 2020;15(1):e0227742. doi: 10.1371/journal.pone.0227742
3. Salas M, Petracek J, Yalamanchili P, Aimer O, Kasthuril D, Dhingra S, et al. The Use of Artificial Intelligence in Pharmacovigilance: A Systematic Review of the Literature. Pharmaceut Med. 2022;36(5):295-306. doi: 10.1007/s40290-022-00441-z
4. Warner J, Prada Jardim A, Albera C. Artificial Intelligence: Applications in Pharmacovigilance Signal Management. Pharmaceut Med. 2025;39(3):183-98. doi: 10.1007/s40290-025-00561-2
5. Li D, Wu L, Zhang M, Shpyleva S, Lin YC, Huang HY, et al. Assessing the performance of large language models in literature screening for pharmacovigilance: a comparative study. Front Drug Saf Regul. 2024;4:1379260. doi: 10.3389/fdsfr.2024.1379260
6. Li Y, Li J, He J, Tao C. AE-GPT: Using Large Language Models to extract adverse events from surveillance reports-A use case with influenza vaccine adverse events. PLoS One. 2024;19(3):e0300919. doi: 10.1371/journal.pone.0300919
7. Sicard J, Montastruc F, Achalme C, Jonville-Bera AP, Songue P, Babin M, et al. Can large language models detect drug-drug interactions leading to adverse drug reactions? Ther Adv Drug Saf. 2025;16:20420986251339358. doi: 10.1177/20420986251339358
8. European Commission. EudraLex – Volume 4. Good Manufacturing Practice. Annex 11: Computerised Systems. Brussels: European Commission; 2011. Available from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/annex11_01-2011_en_0.pdf
9. International Society for Pharmaceutical Engineering. GAMP 5: a risk-based approach to compliant GxP computerized systems. 2nd ed. Tampa: ISPE; 2022. Available from: https://guidance-docs.ispe.org/doi/book/10.1002/9781946964571
10. Council for International Organizations of Medical Sciences. Artificial intelligence in pharmacovigilance: report of CIOMS Working Group XIV. Geneva: CIOMS; 2025. Available from: 10.56759/cdob6397
11. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Farmakonahliad [State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Pharmacovigilance]. Kyiv: DEC; 2024. Ukrainian. Available from: https://www.dec.gov.ua/pharmacovigilance/
12. Kryvenko EV. [An artificial intelligence system for structural-contextual validation of medical prescriptions with polypharmacy risk assessment]. Pharmaceutical review. 2026;(2):50-5. Ukrainian. doi: 10.11603/2312-0967.2026.2.16186
13. Horilyk AV, Lysiuk OM. [Exploring the possibilities of automated monitoring of medical and pharmaceutical scientific literature for pharmacovigilance purposes]. Pharmaceutical review. 2025;(1):39-43. Ukrainian. doi: 10.11603/2312-0967.2025.1.15206

Гібридні похідні індолу та 1,2,4-тріазолу: синтез, біологічна активність і взаємозв'язок «структура – активність»

С. О. Федотов[A–D], А. С. Гоцуля[E,F]

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Поєднання індольного та 1,2,4-тріазольного гетероциклічних фрагментів є перспективним напрямом конструювання біологічно активних сполук. Різноманітність структурних модифікацій і широкий спектр встановлених фармакологічних ефектів зумовлюють доцільність систематизації експериментальних даних і визначення основних закономірностей взаємозв'язку «структура – активність».

Мета роботи – узагальнити відомості щодо синтезу та біологічної активності індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, встановити вплив структурних особливостей на їхні фармакологічні властивості та визначити перспективні напрями подальшої хімічної модифікації.

Матеріали і методи. Проведено структурований аналіз оригінальних наукових публікацій, відібраних із баз даних Scopus, Web of Science та PubMed. Проаналізовано синтетичні підходи, результати експериментальних досліджень біологічної активності, особливості взаємодії сполук із молекулярними мішенями та закономірності впливу структурних модифікацій на їхню дію.

Результати. Встановлено, що провідним напрямом досліджень індоліл-1,2,4-тріазольних похідних є пошук протипухлинних агентів, що можуть впливати на VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, ароматазу та полімеризацію тубуліну. Окремі сполуки характеризувалися вираженою цитотоксичною активністю щодо пухлинних клітинних ліній із субмікромолярними значеннями IC_{50}. Встановлено також антиоксидантну, протизапальну, протигрибкову, антибактеріальну та фермент-інгібувальну активність. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» підтвердив істотний вплив S-заміщення тріазольного фрагмента, N-заміщення індольного ядра, природи ароматичних замісників і просторової організації молекули. Виявлені закономірності мають мішень-залежний характер і не можуть бути екстрапольовані на всі структурні класи. Інтерпретацію результатів обмежують відмінності експериментальних моделей, недостатність даних щодо селективності та переважно розрахункове обґрунтування окремих механізмів дії.

Висновки. Індоліл-1,2,4-тріазольні похідні становлять перспективну платформу для створення сполук із різноспрямованою біологічною активністю. Наступна оптимізація цих структур потребує врахування специфічності молекулярних мішеней, експериментального підтвердження механізмів дії та комплексного оцінювання селективності, фармакокінетичних характеристик і безпеки.

Ключові слова: індол, 1,2,4-тріазол, гетероциклічні сполуки, протипухлинна активність, протигрибкова активність, молекулярний докінг, взаємозв'язок «структура – активність».

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 311-323

Indole–1,2,4-triazole hybrids: synthesis, biological activity, and structure–activity relationships

S. O. Fedotov, A. S. Hotsulia

The combination of indole and 1,2,4-triazole heterocyclic moieties represents a promising approach to the design of biologically active compounds. The structural diversity of these derivatives and their broad spectrum of reported pharmacological activities warrant a comprehensive evaluation of experimental findings and associated structure–activity relationships.

Aim. To summarize the available evidence on the synthesis and biological activity of indolyl-1,2,4-triazole derivatives, elucidate how structural features influence their pharmacological properties, and identify promising directions for further chemical modification.

Materials and methods. A structured analysis of original research articles retrieved from Scopus, Web of Science, and PubMed was conducted. Synthetic approaches, experimental findings on biological activity, molecular target interactions, and the influence of structural modifications on pharmacological effects were examined.

Results. Anticancer drug discovery was identified as the predominant research direction, with indolyl-1,2,4-triazole derivatives exhibiting activity associated with VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, aromatase, and tubulin polymerization. Selected compounds demonstrated pronounced cytotoxic effects against malignant cell lines, including submicromolar IC_{50} values. Antioxidant, anti-inflammatory,

ARTICLE INFO

UDC 547.758+547.79].057:615.015.011
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.373899

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):311-323

Keywords: indoles, triazoles, heterocyclic compounds, antineoplastic agents, antifungal agents, molecular docking simulation, structure-activity relationship.

Received: 18.08.2026 // 05.10.2026 // 15.10.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

antifungal, antibacterial, and enzyme-inhibitory activities were also reported. Structure–activity relationship analysis revealed substantial effects of sulfur substitution within the triazole moiety, nitrogen substitution of the indole nucleus, the nature of aromatic substituents, and molecular conformation. These relationships were strongly dependent on the molecular target and could not be generalized across distinct structural classes. Interpretation of the available evidence is constrained by differences in experimental models, limited selectivity data, and the predominantly computational characterization of certain proposed mechanisms of action.

Conclusions. Indolyl-1,2,4-triazole derivatives represent a promising structural scaffold for the development of compounds with diverse biological activities. Further optimization requires consideration of molecular target specificity, experimental validation of proposed mechanisms, and comprehensive assessment of selectivity, pharmacokinetic properties, and safety to identify candidates suitable for subsequent preclinical investigation.

Keywords: indoles, triazoles, heterocyclic compounds, antineoplastic agents, antifungal agents, molecular docking simulation, structure-activity relationship.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):311-323

Похідні 1,2,4-тріазолу та індолу характеризуються широким спектром біологічних властивостей, що підтверджено постійним впровадженням інноваційних лікарських засобів, створених на їхній основі, у практику. Науковий інтерес викликає поєднання в межах цільового продукту зазначених гетероциклів, про що свідчать опубліковані оригінальні статті та огляди [1,2].

Окремим напрямом досліджень є систематизація та узагальнення результатів дослідження біологічної активності гібридів 1,2,4-тріазолу та індолу. Дослідження цього питання є багатовекторним, адже кожен із цих циклів створює сприятливі передумови для формування відповідної фармакологічної активності.

Підтверджено, що 1,2,4-тріазол входить до структури протигрибкових, противірусних, антимігренозних, протиракових, анксіолітичних, кардіо- та гепатопротекторних засобів, а похідні індолу містяться в структурі протизапальних, противірусних, бронхолітичних, протиракових, нейролептичних, протипаркінсонічних, протиблювотних і гіпотензивних засобів [3,4,5].

Мета роботи

Узагальнити відомості щодо синтезу та біологічної активності індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, встановити вплив структурних особливостей на їхні фармакологічні властивості та визначити перспективні напрями подальшої хімічної модифікації.

Матеріали і методи дослідження

Проведено наративний огляд наукової літератури, присвяченої синтезу, біологічній активності та закономірностям взаємозв'язку «структура – активність» похідних, що поєднують індольний і 1,2,4-тріазольний гетероциклічні фрагменти. Для пошуку релевантних наукових публікацій використано бази даних Scopus, Web of Science та PubMed.

Основний критерій відбору джерел – наявність у досліджених сполуках індольного та 1,2,4-тріазольного структурних фрагментів, а також висвітлення експериментальних даних щодо їхньої біологічної активності. До огляду залучали оригінальні наукові праці, у яких наведено відомості про одержання відповідних похідних, результати біологічних випробувань та особливості впливу хімічної структури на фармакологічні властивості.

Систематизацію відомостей фахової літератури здійснили за напрямами біологічної активності, враховуючи особливості синтезу та структурної модифікації досліджених сполук. Порівняльний аналіз передбачав оцінювання впливу природи та положення замісників, типу лінкерів, S- та N-заміщення і конденсації гетероциклічних систем на показники біологічної активності. Окрему увагу приділено результатам ферментних і клітинних досліджень, характеристиці молекулярних мішеней і даним молекулярного моделювання.

Під час узагальнення результатів враховували відмінності експериментальних моделей, методик визначення біологічної активності та використаних референтних сполук, що обмежує можливість безпосереднього кількісного порівняння результатів незалежних досліджень.

Результати

Біологічна активність індоліл-1,2,4-тріазольних похідних

Антиоксидантна активність. Турецькі науковці Hanif Shirinzadeh, Elif Ince, Hande Gurer-Orhan & Sibel Suzen разом із британським дослідником Andrew D. Westwell синтезували 31 індольний аналог мелатоніну шляхом заміни ацетиламіноетильного фрагмента у положенні 3 індольного ядра на гідразинкарботіоамідний з наступним перетворенням на 1,3,4-тіадіазольний та 1,2,4-тріазол-3-тіольний. Гідразинкарботіоаміди одержано взаємодією індолілацетогідразиду з ізотіоціанатами; циклізація в кислому середовищі дала змогу отримати тіадіазоли, а в лужному – 1,2,4-тріазол-3-тіоли, які додатково *S*-алкілували [6].

Антиоксидантну активність дослідники оцінили в клітинах CHO-K1 та за допомогою DPPH-тесту. Найактивнішими в клітинній моделі були *N*-пропілгідразинкарботіоамід 1b і 2,4-дифторофенілзаміщений тіадіазол **2e,** дія яких у концентраціях 1 мкМ і 10 мкМ перевищувала ефект мелатоніну. Сполуки з гідразинкарботіоамідним й 1,2,4-тріазол-3-тіольним фрагментами загалом характеризувалися вираженою радикалпоглинальною активністю, а *S*-алкілпохідні виявились найменш активними. Це підтверджує сприятливу роль вільної тіоамідної або тіольної групи та негативний вплив її блокування на безпосереднє зв'язування радикалів *(рис. 1)* [6].

Протизапальна активність. Колектив авторів під керівництвом Pramod K. Sharma синтезував серію 1,2,4-тріазоліл-ізатинових гібридів, у яких ізатинове ядро поєднували

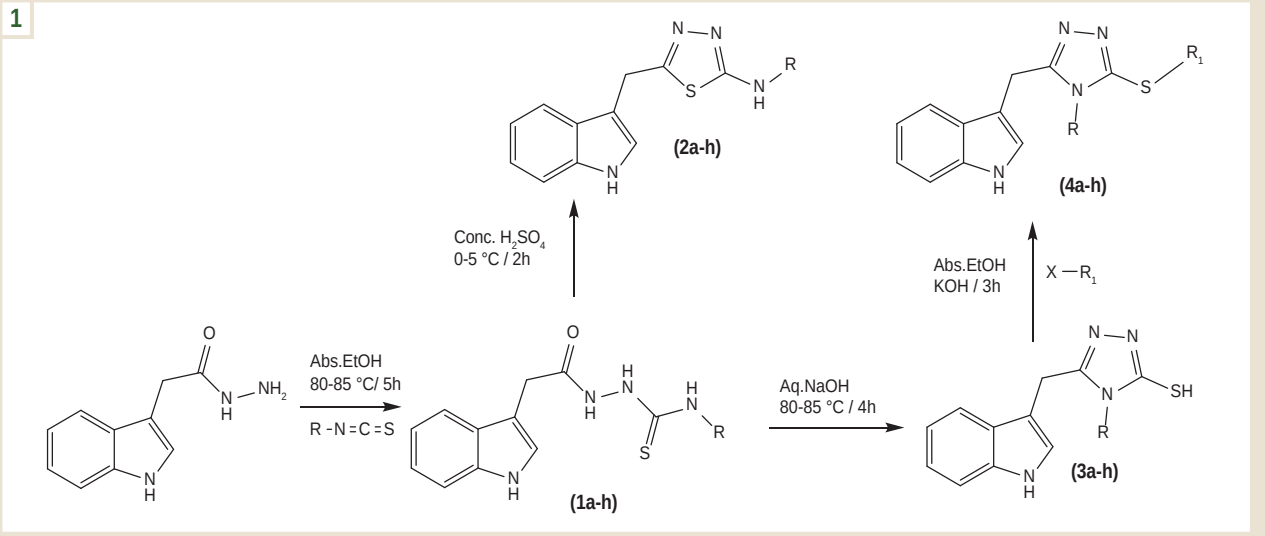


Рис. 1. Синтез індольних аналогів мелатоніну (адаптовано за [6], Scheme 1 оригінальної статті).

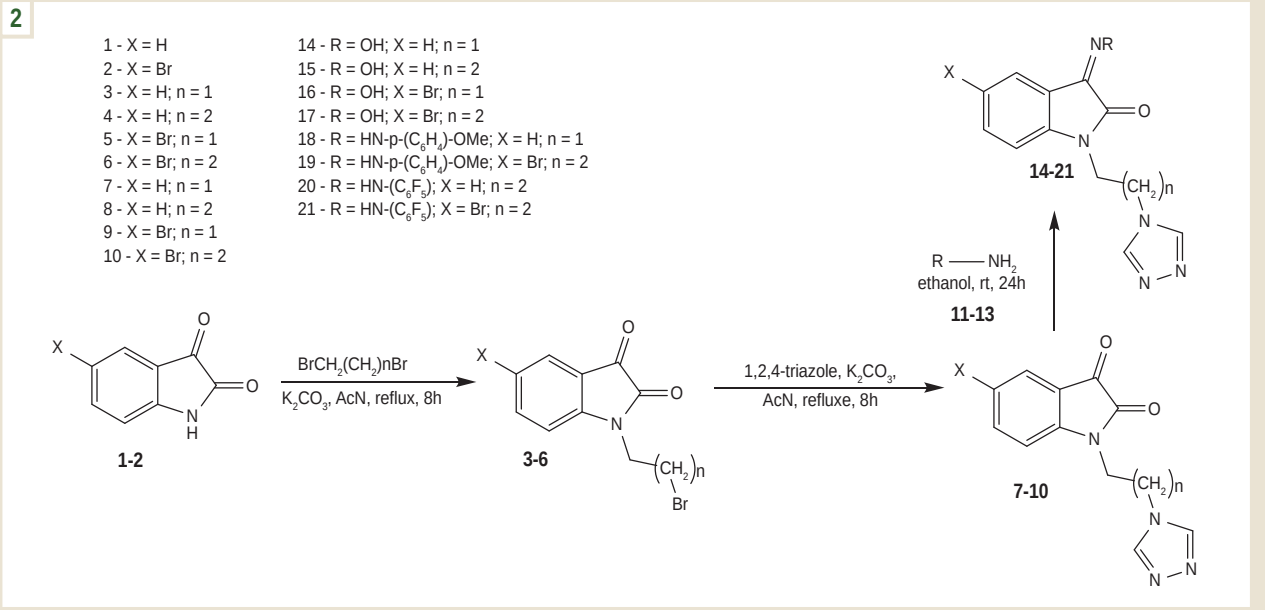


Рис. 2. Синтез ізатинових похідних 1,2,4-тріазолу (адаптовано за [7], Scheme 1 оригінальної статті).

з 1,2,4-тріазольним фрагментом етиленовим або пропіленовим лінкером. Подальша взаємодія тріазолілізатинів із гідроксиламіном і заміщеними фенілгідразинами дала відповідні оксими та арилгідразони **14–21** із виходами 68–72 %. Спектральні дані підтвердили переважне утворення *Z*-ізомерів, стабілізованих внутрішньомолекулярним водневим зв'язком [7].

Протизапальну активність 16 сполук оцінено за їхньою здатністю пригнічувати TNF-α-індуковану експресію ICAM-1 в ендотеліальних клітинах людини. Найактивнішим був 5-бромозаміщений 4-метоксифенілгідразон **19**, який інгібував експресію ICAM-1 на 89 % з IC_{50} 20 мкМ і перевищував піперин. Посиленню активності сприяли атом Брому в положенні 5 ізатинового ядра, пропіленовий лінкер, 1,2,4-тріазольний цикл і метоксигрупа в арилгідразонному залишку; пентафторофенільний замісник, навпаки, знижував дію *(рис. 2)* [7].

Протипухлинна активність

Інгібітори протеїнкіназ, ангіогенезу та сигнальних каскадів. Колектив дослідників під керівництвом Sami A. Al-Hussain і Thoraya A. Farghaly синтезував серію індоліл-1,2,4-тріазольних гібридних сполук як потенційних інгібіторів VEGFR-2. Вихідний 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіон конденсували з *пара*-заміщеними бензальдегідами з утворенням ариліденпохідних **5a–d**, які далі піддавали *S*-алкілуванню гідразоноїлхлоридами або заміщеними фенацилбромідами, з утворенням відповідних похідних **8a–d**, **9a–d**, **11a–d** та **12a–c** [8].

Усі досліджені похідні характеризувалися субмікромолярною інгібувальною активністю щодо VEGFR-2.

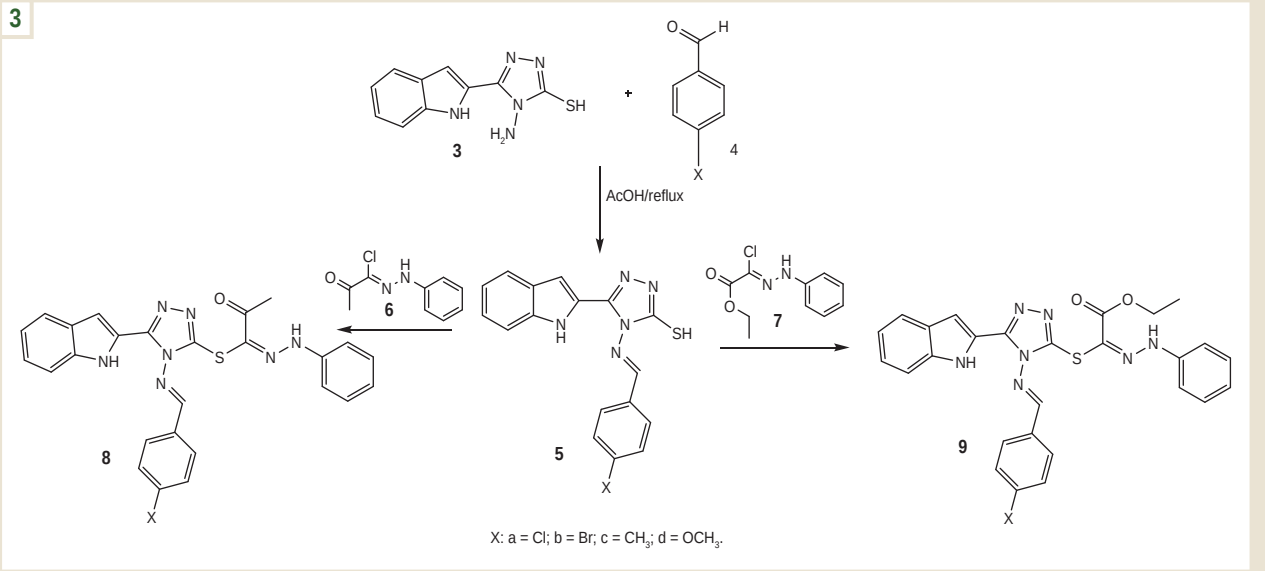


Рис. 3. Синтез сполук **5a–d**, **8a–d** і **9a–d** (адаптовано за [8], Scheme 2 оригінальної статті).

Найвищу активність виявлено для сполук **5c**, **5d** та **9b** зі значеннями IC_{50} 0,034 мкМ, 0,064 мкМ та 0,046 мкМ відповідно, що перевищувало інгібувальну активність референтного препарату сунітинібу. У дослідженнях на клітинній лінії CAKI-1 найвищу цитотоксичну активність мали сполуки **12c** та **5b**, а щодо клітинної лінії A498 найбільш активною виявилася сполука **9d**. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» показав, що введення ариліденового фрагмента сприяло підвищенню інгібувальної активності щодо VEGFR-2, тоді як подальша *S*-заміщена модифікація переважно супроводжувалася її зниженням. Водночас у низці випадків *S*-заміщення спричиняло підвищення цитотоксичної активності щодо пухлинних клітинних ліній. Результати молекулярного докінгу додатково підтвердили потенційну здатність досліджених сполук взаємодіяти з ключовими залишками Glu917 та Cys919 активного центру VEGFR-2 *(рис. 3)* [8].

Mohamed S. Nafie & Ahmed T. A. Boraei синтезували серію з 11 індоліл-1,2,4-тріазольних похідних, спрямованих на інгібування VEGFR-2. На першому етапі шляхом конденсації 4-аміно-5-(1*H*-індол-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіону з індол-3-карбальдегідом та похідними піридинкарбальдегіду було одержано відповідні основи Шиффа **6–9**. Подальша функціоналізація сполуки **6** за реакціями глікозилювання, Міхаеля та алілювання дала низку *S*- та *N*-заміщених похідних, зокрема *S*- і *N*-глікозиди, ціаноетильний, *S*-алільний і поліалільний продукти [9].

За результатами цитотоксичних досліджень, сполуки **6**, **17** та **18** характеризувалися вибірковою активністю щодо клітинної лінії MCF-7 зі значеннями IC_{50} 3,06 мкМ, 1,18 мкМ та 3,02 мкМ відповідно. Найбільш перспективною виявилася сполука **17**, яка мала виражену інгібувальну активність щодо VEGFR-2 зі значенням IC_{50} 19,8 нМ та перевищувала за цим показником активність референтних препаратів сорафенібу і сунітинібу. Аналіз взаємозв'язку «структура – активність» показав, що наявність *S*-алільного фрагмента спричиняє формування гідрофобних взаємодій у ліпофільній ділянці активного центру VEGFR-2, тоді як вільні NH-групи індольних фрагментів мають важливе значення для реалізації високої інгібувальної активності. Натомість додаткове *N*-алілювання та глікозилювання супроводжувалися зниженням активності сполук. Для сполуки **17** також було встановлено здатність індукувати апоптоз, а в ксенографтній моделі вона спричиняла пригнічення росту пухлини на 54,2 % *(рис. 4)* [9].

Mohamed F. Youssef et al. синтезували індоліл-1,2,4-тріазольні гібриди з глікозильними й гідроксиалкільними замісниками. Глікозилювання 4-арилтріазолтіонів за наявності K_2CO_3 давало суміші β-S- і β-N-глікозидів, а $NaHCO_3$ забезпечував хемоселективне S-глікозилювання. Термічна обробка спричиняла міграцію вуглеводного залишку S→N. *S*-Алкілування 2-бромоетанолом і 1-бромопропан-2-олом дало змогу отримати похідні **12a,b** та **13a,b** [10].

Найактивнішим був 4-хлорофенілзаміщений вторинний спирт **13b**, який пригнічував MCF-7 і HepG2 з IC_{50} 1,07 мкМ та 0,32 мкМ. Він інгібував EGFR і PARP-1 з IC_{50} 62,40 нМ та 1,24 нМ, перевершуючи ерлотиніб і олапариб. Поєднання *пара*-хлорофенільного замісника із S-зв'язаним вторинним спиртовим фрагментом було сприятливішим за первинний гідроксиетильний або глікозидний залишок. Сполука індукувала апоптоз, блокувала клітинний цикл і пригнічувала ріст пухлини *in vivo* на 66,7 % *(рис. 5)* [10].

У спільному дослідженні науковців з Єгипту, ОАЕ, Саудівської Аравії та Японії синтезовано функціоналізовані S-заміщені індоліл-1,2,4-тріазоли. Алкілування вихідного тріазол-3-тіону різними галогенопохідними дало сполуки **2a–e**. Естер **2a** послідовно перетворювали на

4

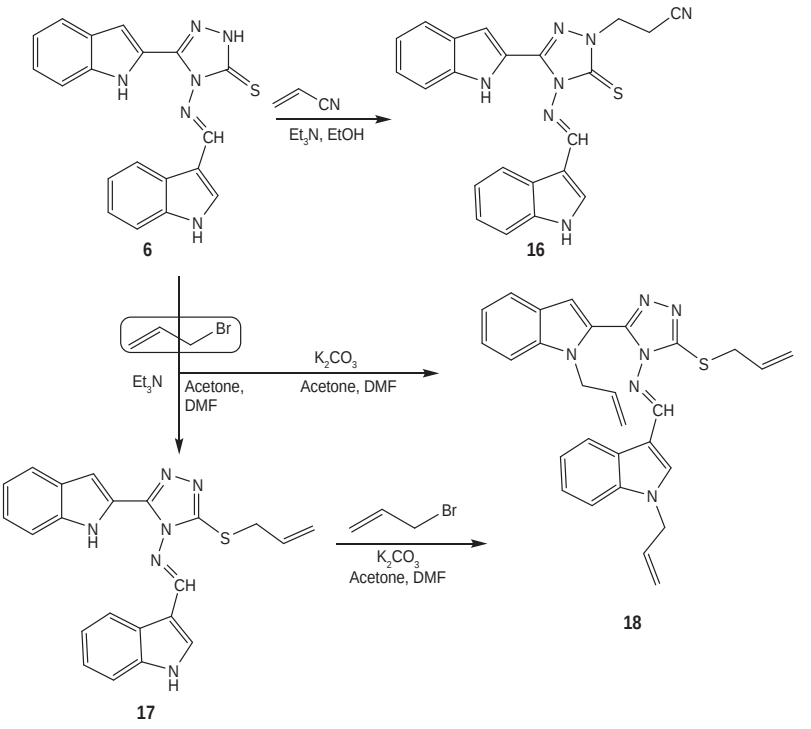
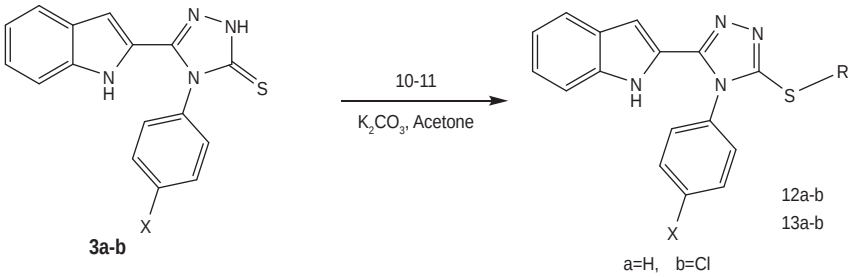


Рис. 4. Реакція Міхаеля та алілування індоліл-тріазольної основи Шиффа **6** (адаптовано за [9], Scheme 3 оригінальної статті).

5



10 = 3-bromopropan-1-ol
11 = 4-bromobutan-2-ol
12a-b, R = 1-methyl-3-hydroxypropyl
13a-b, R = 2-hydroxy-1-methylpropyl

Рис. 5. *S*-Алкілування сполук **3a,b** бромоалканолами з утворенням похідних **12a,b** та **13a,b** (адаптовано за [10], Scheme 2 оригінальної статті).

гідразид **3**, тіосемікарбазид **4** і *біс*-1,2,4-тріазольний тіон **5**, *S*-алкілуванням якого етилхлороацетатом одержували сполуку **6** [11].

Біс-тріазольна сполука **6** пригнічувала клітини A549 і Jurkat з IC_{50} 11,0 мкМ та 8,5 мкМ і характеризувалася низькою токсичністю щодо WI-38. Поєднання двох тріазольних циклів, *S*-метиленових лінкерів, 4-хлорофенільного та естерного фрагментів істотно посилювало активність. Сполука збільшувала апоптоз, блокувала клітинний цикл у *S*-фазі й пригнічувала сигнальний каскад EGFR/AKT/ERK/p38-MAPKα. Докінг підтвердив мультимішеневе зв'язування з відповідними кіназами [11].

Mohamed G. Abouelenein, Yasmin K. Elsersy et al. синтезували структурно різноманітні похідні індол-1,2,4-тріазолу як потенційні інгібітори ERK. Вихідний 5-(2-(1*H*-індол-3-іл)етил)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол модифікували з утворенням *S*-ацетамідних похідних **3a–d**, *біс*-індолілтріазолу **4**, тріазолотіадіазолів **5–7** і тріазолотіадіазинів **8a,b** [12].

Лідером став 4-метоксифенілацетамід **3b** з IC_{50} 2,3 мкМ щодо MCF-7 і 2,6 мкМ щодо HCT-116, що перевищувало доксорубіцин; IC_{50} щодо нормальних BJ-1 становила 23,7 мкМ. Сприятливим було поєднання індольного ядра, *S*-ацетамідного лінкера та 4-метоксифенільного заміс-

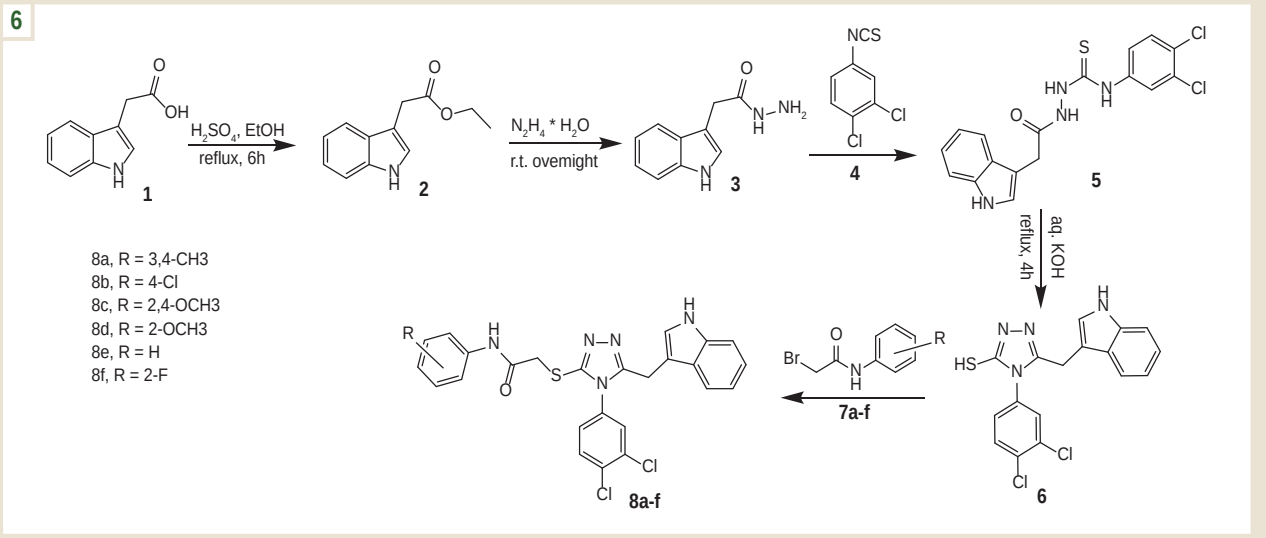


Рис. 6. Синтетичний маршрут до *S*-алкілованих N-арилацетамідів **8a–f** (адаптовано за [14], Scheme 1 оригінальної статті).

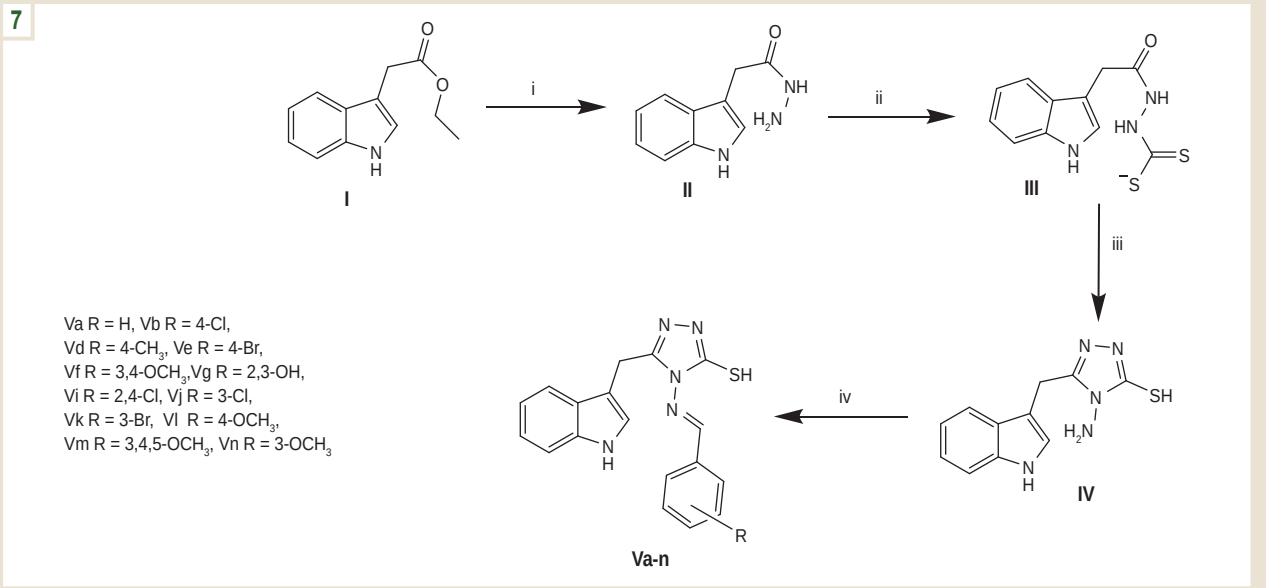


Рис. 7. Синтез ариліденпохідних **Va–n** (адаптовано за [15], Scheme 1 оригінальної статті).

ника. Сполука **3b** найбільш виражено знижувала рівень фосфорильованого ERK, а докінг показав зв'язування з Cys164, Ser151 і Asp16 та енергію -9,0 ккал/моль [12].

Науковці із Саудівської Аравії, Єгипту та США синтезували індоловмісні системи, що поєднують 1,2,4-тріазольні, 1,3,4-оксадіазольні та тіадіазинові фрагменти. *S*-Алкілування вихідного індоліл-тріазол-3-тіону дало змогу отримати естери **2**, **3** і кислоту **4**; безрозчинниковим сплавленням одержали тріазолотіадіазин **5**. Гідразид **6** циклізували з карбон дисульфідом до оксадіазолтіону **7**, а через тіосемікарбазид **9** отримували *біс*-тріазольну похідну сполуку **10** [13].

Найактивнішими проти HepG2 були сполуки **4**, **5** і **9** з IC_{50} 0,27 мкМ, 0,32 мкМ та 0,41 мкМ, а щодо MCF-7 – **5** і **10** з IC_{50} 0,24 мкМ та 0,25 мкМ. Кислота **4** і тіосемікарбазид **9** пригнічували VEGFR-2 на 97,9 % і 96,4 % з IC_{50} 0,59 мкМ та 1,23 мкМ. Похідні **5** і **9** спричиняли накопичення клітин у G0/G1, підвищували експресію BAX і знижували Bcl-2, що свідчить про активацію мітохондріального шляху апоптозу [13].

Пакистанські дослідники Ameer Fawad Zahoor, Sadaf Saeed, Azhar Rasul, Razia Noreen et al. у співпраці з науковцями інших країн синтезували *S*-алкіловані індол-1,2,4-тріазольні N-арилацетаміди **8a–f**. Індол-3-оцтову кислоту послідовно перетворювали на естер, гідразид і 4-(3,4-дихлорофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, який алкілували 2-бромо-N-арилацетамідами в дихлорометані за наявності піридину. Виходи цільових продуктів становили 69–82 % [14].

Найактивнішим щодо HepG2 був 4-хлорофенілацетамід **8b**, який при концентрації 100 мкг/мл знижував життєздатність клітин до 10,99 %, перевершуючи еліптицин

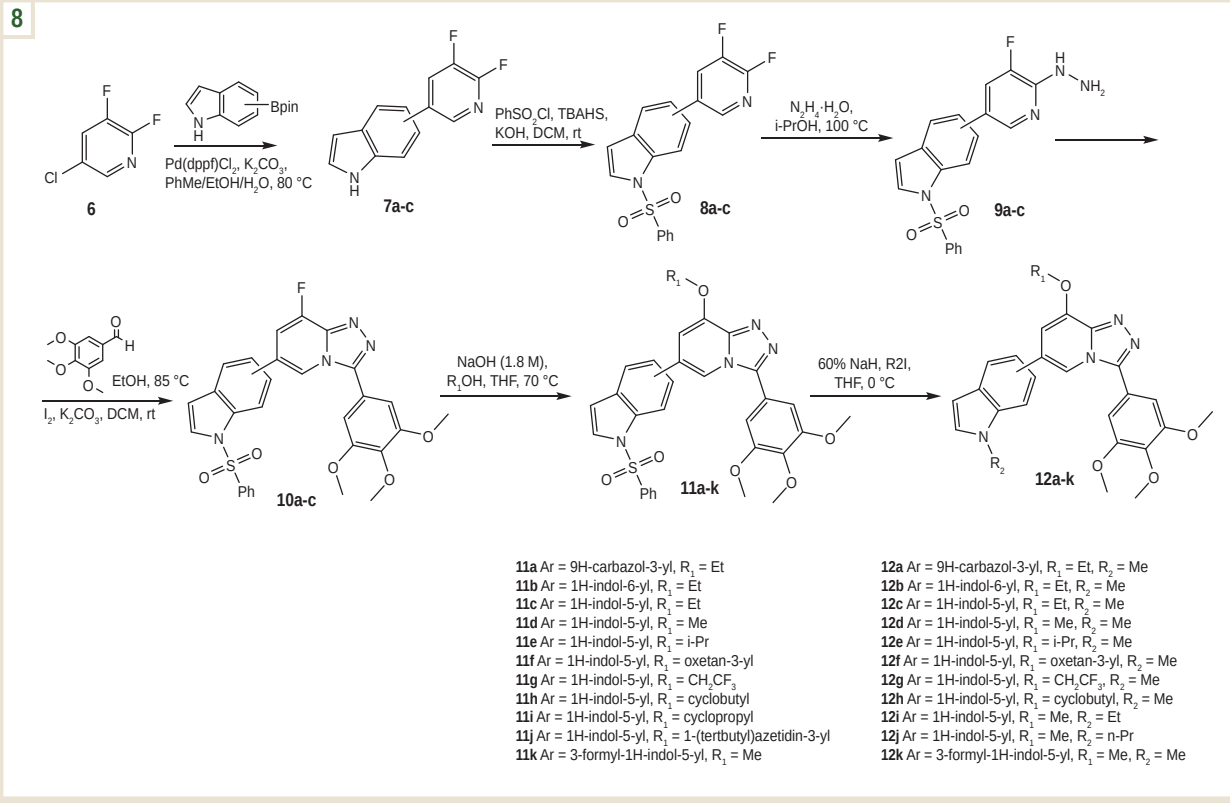


Рис. 8. Синтез індол-вмісних [6,7,9]тріазоло[4,3-a]піридинів **11a–k** та **12a–k** (адаптовано за [16], Scheme 1 оригінальної статті).

і демонструючи зіставну з доксорубіцином дію. Високу активність мали 3,4-диметил- і 2-фторозаміщені аналоги, а незаміщений N-фенілацетамід був неактивним. Докінг визначив AKT1 як найбільш імовірну мішень; молекулярна динаміка, DFT і ADMET-прогнозування підтримали вибір **8b** як сполуки-лідера *(рис. 6)* [14].

Інгібітори CDK4/6 і регулятори клітинного циклу. Sarah A. Ghobish, Khaled O. Mohamed, Nahla Farag & Doaa B. Farag синтезували 14 ариліденпохідних індоліл-1,2,4-тріазолу **Va–n** як інгібітори CDK4/6. Індол-3-карбогідразид перетворювали на калієву сіль гідразинкарбодитіоату та 4-аміно-5-(1*H*-індол-3-іл)-1,2,4-тріазол-3-тіол, конденсацією якого з ароматичними альдегідами одержували основи Шиффа. Дизайн відповідав моделі «гетероциклічна головка – тріазольний лінкер – ароматичний хвіст» [15].

Найактивнішими інгібіторами CDK4 були **Vk**, **Vb** і **Vm** з IC_{50} 0,049–0,073 мкМ, а CDK6 – **Vd** і **Vh** з IC_{50} 0,075 мкМ та 0,095 мкМ. Найкращою цитотоксичністю щодо MCF-7 і MDA-MB-231 характеризувалися 3,4-диметоксипохідна сполука **Vf** і 2,3-дигідроксипохідна **Vg**. Електронно-донорні групи в термінальному арильному фрагменті були сприятливими, тоді як об'ємне потрійне заміщення переважно знижувало дію. **Vf** і **Vg** індукували апоптоз і блокували клітинний цикл *(рис. 7)* [15].

Інгібітори полімеризації тубуліну. Cheng-Jun Wu, Jia-Qiang Wu, Yunfei Hu et al. синтезували 24 індоловмісні [6,7,9]тріазоло[4,3-a]піридини як інгібітори полімеризації тубуліну. Дизайн передбачав конформаційне обмеження структури комбретастатину A-4 шляхом заміни нестабільного лінкера на конденсований гетероцикл. Синтез включав реакцію Сузукі, гідразиноліз, конденсацію з 3,4,5-триметоксибензальдегідом, окиснювальну циклізацію I_2 та N-алкілування індольного фрагмента [16].

Сполукою-лідером став N-метил-5-індолілзаміщений аналог **12d** з IC_{50} 15–69 нМ щодо HeLa, A549, MCF-7 і HCT116. Він інгібував полімеризацію тубуліну з IC_{50} 1,64 мкМ, зв'язувався з колхіциновою ділянкою, спричиняв блокування клітинного циклу у фазі G2/M, апоптоз, руйнування мікротрубочкової мережі та пригнічення міграції. Сприятливими були 5-індольний фрагмент, метоксигрупа при C-8, N-метилювання і 3,4,5-триметоксифенільний замісник; об'ємні групи та формілювання знижували активність *(рис. 8)* [16].

Дослідники з Єгипту, Саудівської Аравії та Німеччини синтезували 20 індол-1,2,4-тріазольних гібридів як інгібітори полімеризації тубуліну. *S*-Алкілування 4-аліл- або 4-фенілзаміщених тріазол-3-тіолів похідними фенацилброміду дало змогу отримати кетони **6a–j**, які взаємодією з гідроксиламіном перетворювали на оксими **7a–j**. Молекули відтворювали фармакофорні елементи комбретастатину A-4: індольне кільце, заміщений фенільний фрагмент і тріазольний лінкер [17].

Оксими загалом перевищували вихідні кетони, а N-фенілзаміщені тріазоли були активнішими за N-алільні. Сполука **7i** мала GI_{50} 2,10–3,23 мкМ і найсильніше пригнічувала полімеризацію тубуліну – IC_{50} 3,03 мкМ проти

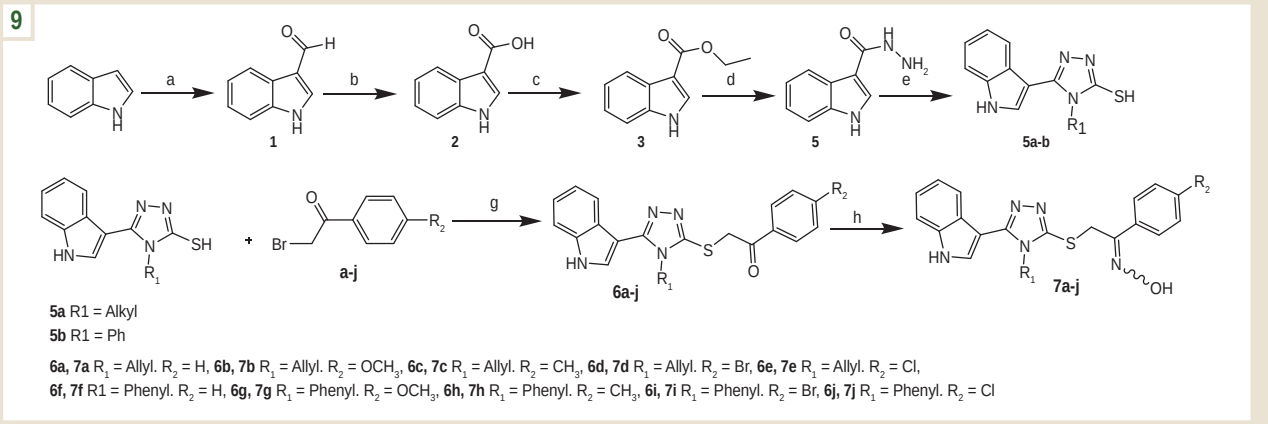


Рис. 9. Синтез кетонів **6a–j** та відповідних оксимів **7a–j** (адаптовано за [17], Scheme 1 оригінальної статті).

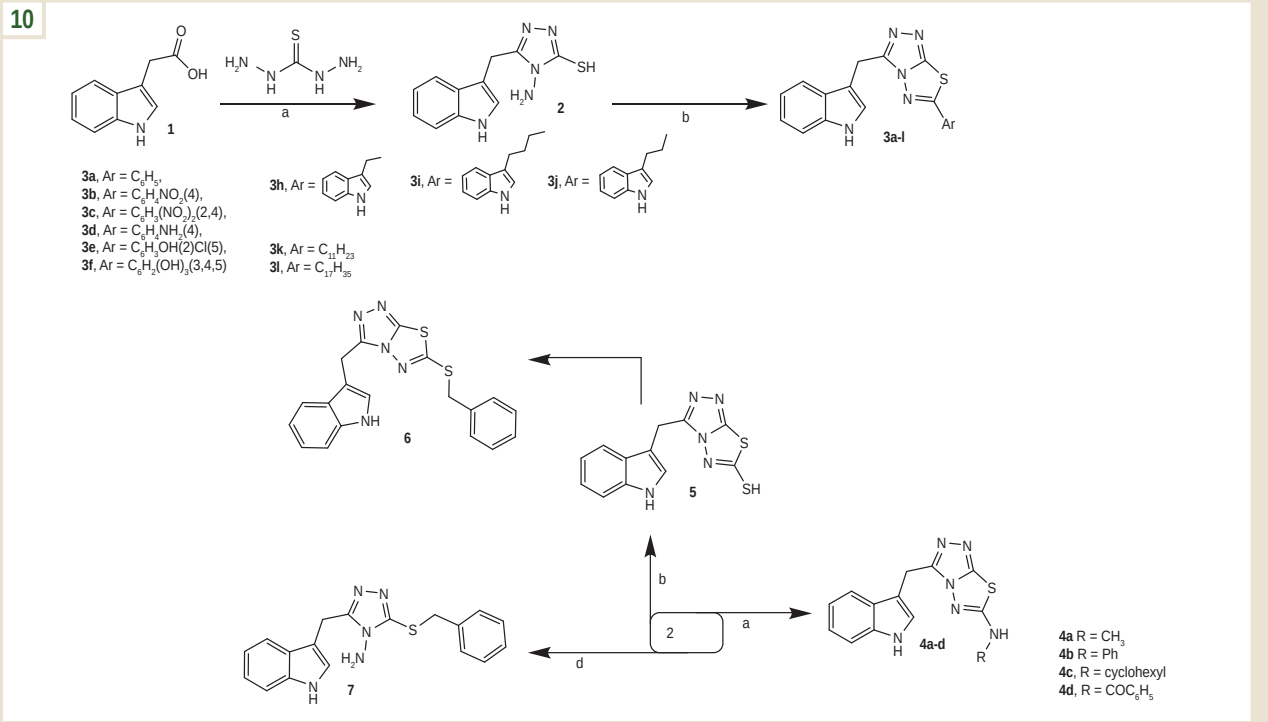


Рис. 10. Синтез тріазолотіадіазольних похідних **3a–l**, **4a–d** і сполуки **5** (адаптовано за [18], Schemes 1–2 оригінальної статті).

8,33 мкМ для комбретастатину А-4. Сприятливими були оксимна група, N-фенільний замісник і *пара*-бромофенільний фрагмент; активність змінювалася Br > Cl > CH_3. Сполука **7i** індукувала апоптоз і накопичення 83 % клітин MDA-MB-231 у G0/G1 *(рис. 9)* [17].

Інгібітори ароматази. Ahmed Elrashedy, Noha E. Ibrahim, Heba Abo-Salem, Mahmoud Mohamed Elaasser & Eslam R. El-Sawy синтезували індол-1,2,4-тріазольні похідні як потенційні інгібітори ароматази. Вихідний 4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіол одержано сплавленням індол-3-оцтової кислоти з тіокарбогідразидом. Його циклоконденсацією синтезували тріазолотіадіазоли **3a–l**, реакціями з ізотіоціанатами й ізоціанатом – амінопохідні **4a–d**, а взаємодією з CS_2 у лужному середовищі – тріазолотіадіазол-6-тіол 5 [18].

Найвираженішою цитотоксичністю щодо MCF-7 характеризувалися бензамід **4d** і тіол **5** з IC_{50} 17,67 мкМ та 17,01 мкМ, що було зіставним із цисплатином. Сполука **5** інгібувала ароматазу з IC_{50} 0,026 мкМ, майже не поступаючись летрозолу (0,024 мкМ). SAR засвідчив важливість вільної SH-групи, конденсованого тріазолотіадіазольного циклу та гідрофобного індольного фрагмента. Молекулярна динаміка підтвердила стабільність комплексу **5** з ароматазою та участь Leu433 у зв'язуванні *(рис. 10)* [18].

Інші цитотоксичні та гетероарильні похідні. Ahmed T. A. Boraei, Mohamed S. Gomaa & El Sayed H. El Ashry спільно з Axel Duerkop синтезували три серії алкілованих і глікозильованих індоліл-1,2,4-тріазолів. Піридин забезпечував селективне *S*-алкілування вихідного тріазол-3-тіону, а K_2CO_3 дав змогу отримати суміш *S*,*N*-діалкілованих

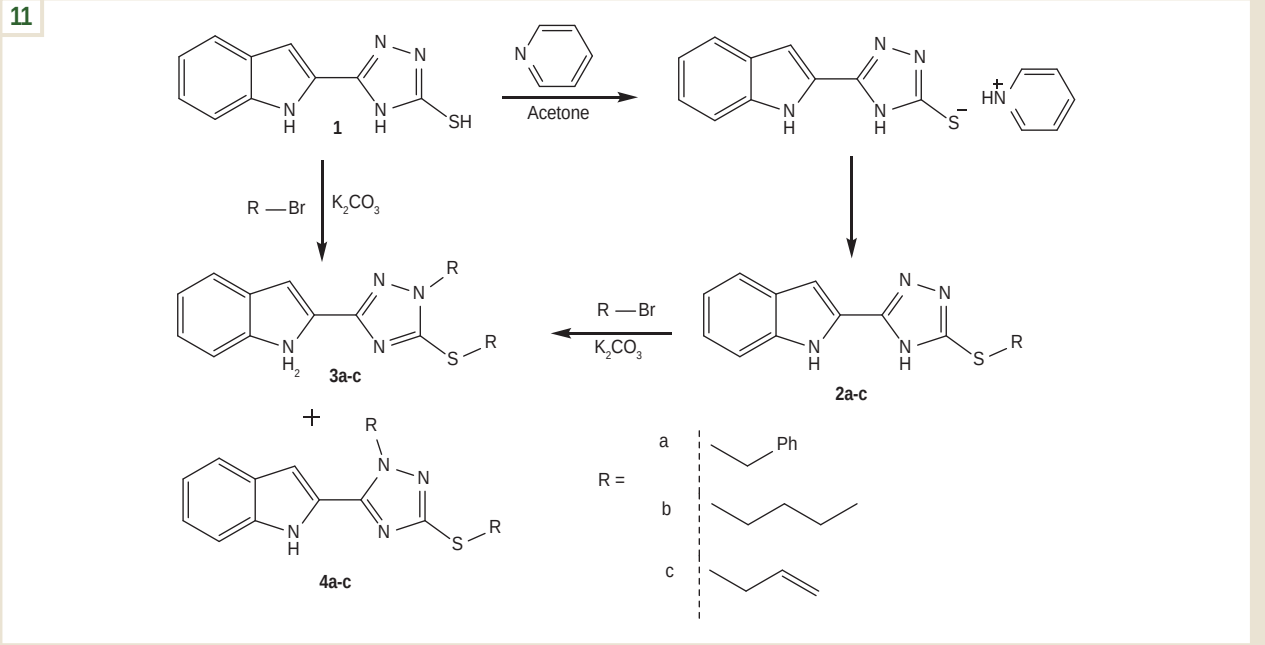


Рис. 11. Алкілування індоліл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його S-бензильних похідних (адаптовано за [19], Scheme 1 оригінальної статті).

ізомерів. Двовимірна ЯМР-спектроскопія та рентгеноструктурний аналіз показали переважне утворення S,2-N-заміщених похідних із вищими виходами порівняно з S,1-N-ізомерами [19].

Найактивнішим був 3-бензилсульфанілпохідний **2a** з IC_{50} 3,58 мкг/мл щодо HEPG-2 і 4,53 мкг/мл щодо MCF-7, що було зіставним із доксорубіцином. Заміщення атомів Нітрогену тріазольного циклу та введення вуглеводних фрагментів не посилювали активність; глікозид **7** був найменш активним. Докінг дав змогу встановити можливу взаємодію з Akt і EGFR, а збереження вільної NH-групи тріазольного фрагмента спричиняло водневе зв'язування та цитотоксичність *(рис. 11)* [19].

Abdou O. Abdelhamid, Sobhi M. Gomha, Nadia A. Abdelriheem & Saher M. Kandeel синтезували серії 3-гетероариліндолів, представлених арилдіазенілтіазолами **12a–e**, піридо[3,2-e][6,7,9]тріазоло[4,3-a]піримідинонами **19a–l** та 1,3,4-тіадіазолами **27a–c**. Як вихідну сполуку використано 3-ацетиліндол, який через піразолкарботіоамідні, піридопіримідинтіонові й ціаноацетогідразидні інтермедіати перетворювали на цільові гетероциклічні системи [20].

Протипухлинну активність оцінювали щодо MCF-7. Найактивнішим був 4-метилфенілдіазенілтіазол **12b** з IC_{50} 0,95 мкМ, близьким до доксорубіцину. Високу активність також виявили тіадіазоли **27b** і **27c** з IC_{50} 1,01 мкМ та 1,27 мкМ. Електроннодонорні метильні та метоксильні замісники посилювали цитотоксичність, тоді як атом Хлору її знижував. Для тіадіазольної серії активність змінювалася в ряду COOEt > CONHPh > $COCH_3$ [20].

Протигрибкова та антибактеріальна активність

Протигрибкові похідні та інгібування CYP51. Nicolas Lebouvier, Fabrice Pagniez, Patrice Le Pape, Marc Le Borgne et al. синтезували 20 2-арил-3-азоліл-1-індолілпропан-2-олів як аналоги флуконазолу, в яких один азольний цикл замінено індольним фрагментом. Перший семистадійний маршрут включав одержання кетонів, епоксидування та розкриття оксиранового циклу імідазолом або 1,2,4-тріазолом. Оптимізований тристадійний мікрохвильовий метод скоротив синтез і підвищив загальний вихід **8g** з 5 % до 29 % [21].

Тринадцять похідних пригнічували *Candida albicans* за MIC <0,027 мкг/мл. Найактивнішим був 2,4-дихлорофенілзаміщений тріазол **8g**; його (S)-енантіомер мав MIC 0,000256 мкг/мл і майже у 80 разів перевищував флуконазол. 1,2,3-Тріазольні аналоги були неактивними через нездатність координувати гемове залізо CYP51. Докінг показав розташування (S)-**8g** у гемовій і вхідній ділянках ферменту, а слабке інгібування людських CYP підтвердило селективність *(рис. 12)* [21].

Французька група науковців, очолювана Fabrice Pagniez, провела поглиблене біологічне дослідження індол-1,2,4-тріазольного аналога флуконазолу **8g** з 2,4-дихлорофенільним замісником. Протигрибкову активність оцінено щодо 81 клінічного ізоляту п'яти видів *Candida*. Сполука мала широкий спектр дії та перевищувала флуконазол щодо слабкочутливих і резистентних *C. glabrata* та *C. krusei*; MIC_{90} становили 0,25 мкг/мл і 0,125 мкг/мл проти 64 мкг/мл для флуконазолу [22].

Сполука **8g** блокувала CYP51, зменшуючи вміст ергостеролу та спричиняючи накопичення ланостеролу й токсичних 14α-метилстеролів. У чутливого штаму *C. albicans* аналогічний до флуконазолу ефект визначено при нижчій у 1000 разів концентрації. У моделі системного кандидозу введення 20 мг/кг тричі на добу забезпечувало 100 % виживаність інфікованих мишей. Помірна

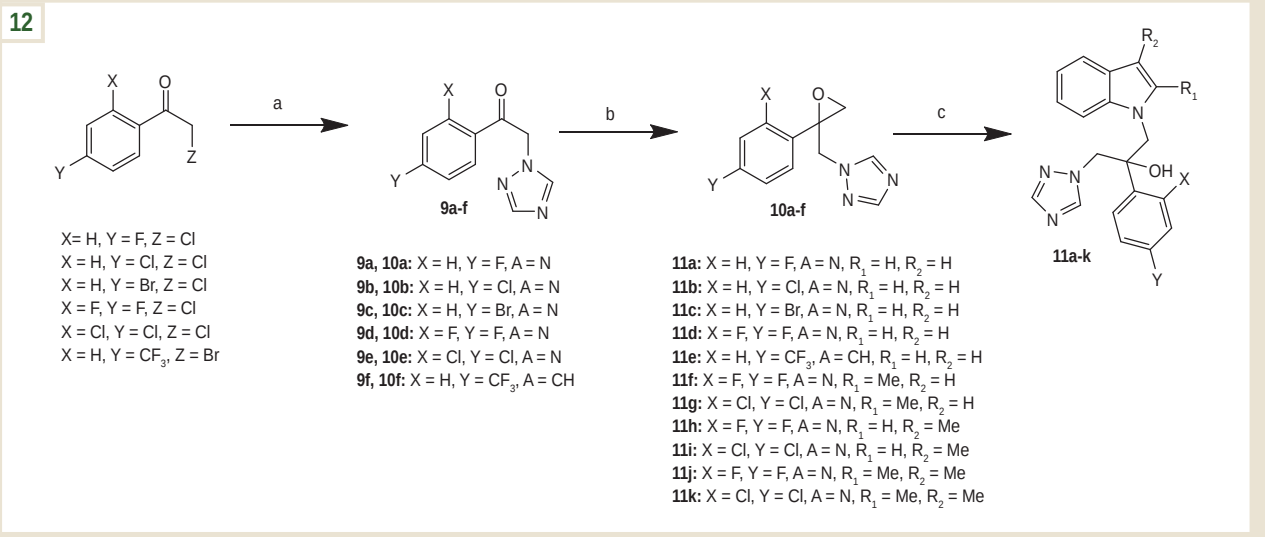


Рис. 12. Оптимізований маршрут одержання сполук **8g** та **11a–k** (Route 2; адаптовано за [21], Scheme 2 оригінальної статті).

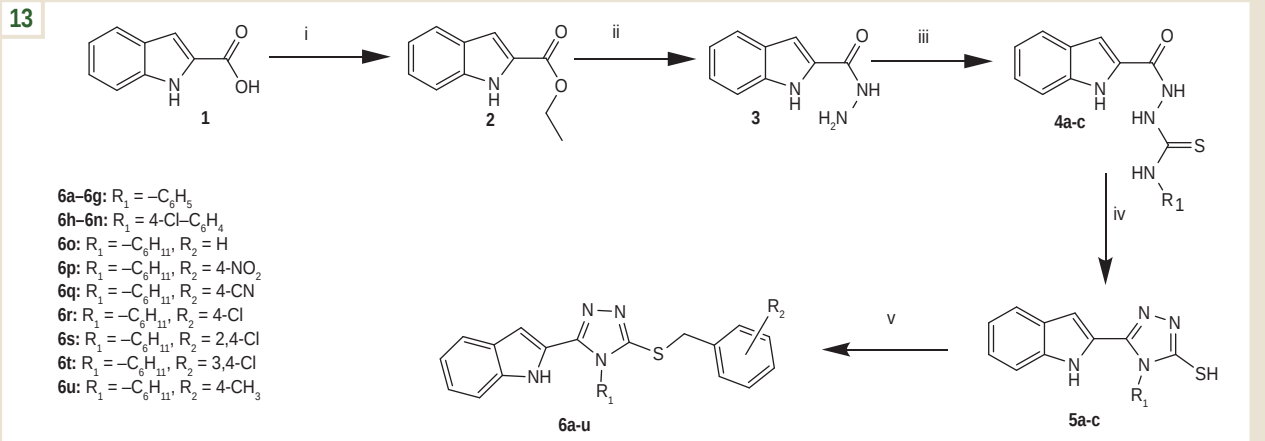


Рис. 13. Синтез індол-1,2,4-тріазольних кон'югатів **6a–u** (адаптовано за [23], Scheme 1 оригінальної статті).

цитотоксичність щодо MRC5 і високий терапевтичний індекс підтвердили перспективність **8g** [22].

Антимікробні кон'югати широкого спектра. Reem I. Al-Wabli, Mona A. Alsulami, Sarah I. Bukhari et al. синтезували 21 індол-1,2,4-тріазольний кон'югат **6a–u**. Індол-2-карбонову кислоту послідовно перетворювали на естер, гідразид і N-заміщені тіосемікарбазиди, циклізацією яких у 10 % NaOH одержували 4-феніл-, 4-(4-хлорофеніл)- та 4-циклогексилзаміщені тріазол-3-тіоли. *S*-Алкілування бензилгалогенідами в сухому ацетоні за наявності K_2CO_3 давало цільові кон'югати [23].

Встановлено, що антибактеріальна активність переважно помірна, а протигрибкова дія значно вираженіша. Для більшості сполук MIC щодо *C. tropicalis* становила 2–16 мкг/мл. Найактивнішим проти *C. albicans* була N-фенілзаміщена 3,4-дихлоробензильна похідна сполука **6f** з MIC 2 мкг/мл, а для флуконазолу – 250 мкг/мл. Дихлорозаміщені бензильні фрагменти були сприятливими, а 4-хлорофенільна група при N_4 тріазолу знижувала активність щодо *C. albicans* та *C. glabrata (рис. 13)* [23].

Турецькі науковці Hanif Shirinzadeh, Sibel Suzen і Nurten Altanlar спільно з Andrew D. Westwell дослідили 31 індольну похідну сполуку: гідразинкарботіоаміди, 1,3,4-тіадіазоли, 1,2,4-тріазол-3-тіоли та *S*-алкілпохідні. Антибактеріальну та протигрибкову активність визначено методом серійних розведень щодо *S. aureus*, MRSA, *E. coli*, *B. subtilis*, *C. albicans* і *C. krusei* [24].

Значення MIC становили 3,125–50 мкг/мл. Індол-тріазол **3d** пригнічував MRSA та *C. krusei* при MIC 3,125 мкг/мл і *S. aureus* при 6,25 мкг/мл; тіадіазол **2c** був активним щодо MRSA і *B. subtilis*. Майже всі похідні перевищували флуконазол щодо *C. krusei*. Найперспективнішими були тріазольні похідні, а хлорофенільні й інші галогеновані замісники загалом сприяли посиленню антимікробної дії [24].

Антидіабетична фермент-інгібувальна активність

Ramesh S. Gani et al. синтезували 11 *біс*-гетероциклічних похідних **5a–k**, у яких індольне ядро поєднано з арилзаміщеним 1,2,4-тріазольним фрагментом. Цільові сполуки одержували конденсацією індолвмісного гідра-

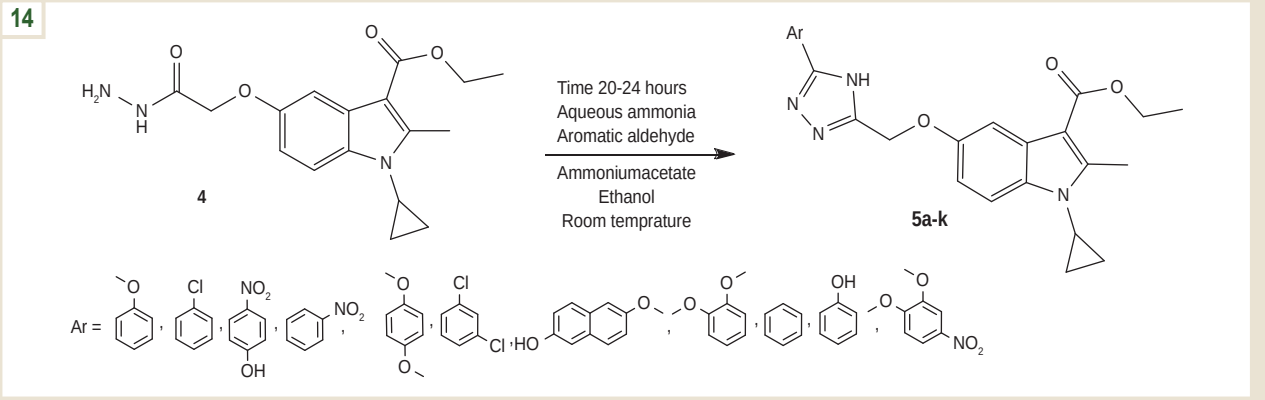


Рис. 14. Синтез індол-1,2,4-тріазольних похідних **5a–k** (адаптовано за [25], Scheme 1 оригінальної статті).

зиду з ароматичними альдегідами за наявності амоній ацетату та водного аміаку в етанолі. Реакція відбувалася за кімнатної температури протягом 20–24 год і забезпечувала помірні та високі виходи [25].

Найвираженіше інгібування α-амілази та α-глюкозидази виявляли **5e** і **5j**. За концентрації 100 мкг/мл вони пригнічували α-глюкозидазу на 70,24 % і 71,02 %, а α-амілазу – приблизно на 63 % і 71 % відповідно, поступаючись акарбозі. Докінг із мальтаза-глюкоамілазою підтвердив розміщення обох похідних у зв'язувальній ділянці ферменту. 2,5-Диметоксифенільний фрагмент у **5e** та гідроксиарильний замісник у **5j** сприяли активності сполук *(рис. 14)* [25].

Обговорення

Узагальнення проаналізованих досліджень свідчить, що біологічний потенціал індоліл-1,2,4-тріазольних похідних визначається сукупним впливом індольного ядра, 1,2,4-тріазольного циклу, характеру заміщення атома Сульфуру, природи ароматичних замісників, типу лінкерів і ступеня конденсації гетероциклічної системи. Індольний фрагмент у більшості серій виконує роль гідрофобного та ароматичного якоря, бере участь у π–π-, π-катіонних і гідрофобних взаємодіях із ділянками зв'язування біомішеней, тоді як незаміщена NH-група може формувати водневі зв'язки. Водночас вплив N-заміщення індольного атома Нітрогену є мішень-залежним: у деяких серіях N-алкілування сприяло підвищенню афінності до тубуліну, а у VEGFR-2-орієнтованих похідних блокування NH-групи супроводжувалося зниженням активності [9,16].

Важливе значення для реалізації біологічної дії має також 1,2,4-тріазольний цикл. Атоми Нітрогену цього гетероциклу формують акцепторні центри для воднев их зв'язків і можуть брати участь у координаційній взаємодії з гемовим залізом ферментів, зокрема CYP51 та ароматази. Саме здатність азольного Нітрогену до координації може бути одним із чинників, що визначають високу протигрибкову активність 1,2,4-тріазольних аналогів порівняно з відповідними 1,2,3-тріазольними похідними. У протеїнкіназних інгібіторах 1,2,4-тріазольний цикл виконує функцію жорсткого полярного лінкера, який забезпечує просторову орієнтацію індольного та арильного фрагментів у межах активного центру [8,9,10,11,12,18,21,22].

Одним із найпоширеніших напрямів структурної модифікації досліджених сполук є *S*-заміщення 1,2,4-тріазол-3-тіольного фрагмента. *S*-Алкілування дає змогу вводити бензильні, алільні, ацетамідні, гідроксиалкільні, естерні та інші фармакофорні залишки, змінюючи ліпофільність, просторову організацію молекули та характер її взаємодій із біомішенню. Разом з тим ефект такого заміщення не є універсальним. Блокування SH-групи супроводжувалося зниженням радикалпоглинальної активності, а для окремих інгібіторів ароматази саме наявність вільної тіольної групи була важливою для високої активності. Натомість у низці протипухлинних і протигрибкових серій введення ліпофільних S-замісників асоціювалося з підвищенням активності. Отже, доцільність S-модифікації визначається конкретним механізмом дії та характером взаємодії з відповідною біомішенню [6,10,11,14,18,19,23].

Аналіз впливу ароматичних замісників також показав виражену залежність ефекту від їхньої природи та положення в молекулі. Галогензаміщення нерідко сприяло підвищенню протигрибкової та протипухлинної активності: 2,4-дихлорофенільний фрагмент був сприятливим для інгібування CYP51, 3,4-дихлоробензильні залишки підвищували активність щодо представників роду *Candida*, а *пара*-бромофенільний фрагмент позитивно впливав на активність оксимних інгібіторів тубуліну. В інших серіях сприятливий ефект мали метокси-, диметокси- та гідроксизамісники. Водночас не виявлено універсальної залежності між введенням певного замісника та підвищенням активності: атом Хлору в окремих 3-гетероариліндолах супроводжувався її зниженням, а надмірно об'ємне або множинне заміщення могло погіршувати взаємодію з CDK4/6. Важливим структурним фактором є також довжина та гнучкість лінкера: пропіленовий місток в окремих серіях був сприятливішим для протизапальної активності, тоді як жорсткі конденсовані системи забез-

печували більш вигідну орієнтацію молекул у ділянці зв'язування тубуліну [7,15,16,17,20,21,22,23,24].

Окрему групу становлять конденсовані та *біс*-гетероциклічні системи, у яких анелювання тіадіазольного, тіадіазинового, оксадіазольного або тріазолопіридинового циклу обмежує конформаційну рухливість молекули та може сприяти підвищенню афінності до певної біомішені. Такі похідні продемонстрували виражену активність щодо тубуліну, ERK, ароматази та пухлинних клітин. Водночас збільшення структурної складності саме по собі не гарантує покращення фармакологічного профілю, оскільки може супроводжуватися змінами розчинності, селективності та метаболічної стабільності [12,13,16,18,20].

Загалом результати проаналізованих робіт свідчать, що для індоліл-1,2,4-тріазольних похідних неможливо сформулювати єдине універсальне правило взаємозв'язку «структура – активність». Ефект окремих модифікацій значною мірою залежить від типу біологічної мішені, способу зв'язування та загальної просторової організації молекули. Одна й та сама структурна зміна може бути сприятливою для однієї групи мішеней і небажаною для іншої. Це особливо чітко простежується на прикладі N-заміщення індольного фрагмента та *S*-алкілування тріазол-3-тіолів.

Разом із тим слід враховувати обмеження доказової бази. Зокрема, у проаналізованих дослідженнях використовували різні клітинні лінії, ферментні системи та експериментальні протоколи, тому пряме порівняння значень IC_{50}, MIC та інших показників між окремими серіями має бути обережним. Не для всіх сполук наведено дані щодо селективності до нормальних клітин, а механізм дії частини похідних обґрунтований переважно результатами молекулярного докінгу. Тому результати *in silico* досліджень доцільно визначити як такі, що підтримують запропонований механізм взаємодії, але потребують експериментальної верифікації.

Подальша оптимізація індоліл-1,2,4-тріазольних похідних має бути спрямована не лише на підвищення біологічної активності, але й на комплексне оцінювання селективності щодо нормальних клітин, метаболічної стабільності, розчинності, проникності та потенційних міжлікарських взаємодій. Для сполук, механізм дії яких обґрунтований переважно результатами молекулярного докінгу, необхідне експериментальне підтвердження відповідних біомішеней за допомогою ферментних, клітинних або біофізичних методів. Найперспективніші сполуки-лідери потребують подальших *in vivo* досліджень, фармакокінетичного профілювання та розширеного оцінювання безпеки.

Висновки

1. Найбільш поширеними синтетичними підходами є циклізація тіосемікарбазидів або тіокарбогідразидів, *S*-алкілування тріазол-3-тіолів, конденсація аміногрупи з альдегідами та формування конденсованих гетероциклічних систем.

2. Провідним напрямом біологічних досліджень є протипухлинна активність, пов'язана з інгібуванням VEGFR-2, EGFR, PARP-1, CDK4/6, ERK, AKT1, тубуліну й ароматази.

3. Протигрибковий потенціал найбільш активних азольних аналогів зумовлений координацією гемового заліза CYP51; особливо сприятливим є 2,4-дихлорофенільний фрагмент і визначена стереохімічна конфігурація.

4. Модифікація атома Сульфуру має мішень-залежний характер: *S*-алкілування часто посилює протипухлинну та протигрибкову дію, а вільна SH-група є важливою для антиоксидантної активності й інгібування ароматази.

5. Галогенні, метокси- та гідроксизамісники можуть істотно впливати на активність, проте їхній ефект визначається розташуванням у молекулі та особливостями конкретної біомішені.

6. Індоліл-1,2,4-тріазольний каркас є перспективною платформою для раціонального дизайну лікарських кандидатів, але перехід до доклінічної розробки потребує системного оцінювання селективності, ADME-параметрів і безпеки.

Декларація щодо використання ШІ

Під час підготовки рукопису автори використовували інструменти штучного інтелекту (ChatGPT) для мовного та стилістичного редагування тексту, перевірки граматики, уніфікації бібліографічних посилань і технічного оформлення матеріалу. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування

Дослідження виконано в межах НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на тему: «Створення похідних 1,2,4-триазолу з поліфармакологічною активністю для потреб військової медицини та постраждалих від бойових дій», державний реєстраційний № 0126U001480 (2026–2028), що фінансується за договором (замовленням) з міністерством, іншим центральним органом виконавчої влади, академією наук (головним розпорядником бюджетних коштів на проведення ДіР) коштом загального фонду державного бюджету.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Федотов С. О., старший викладач каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0002-0421-5303

Гоцуля А. С., д-р фарм. наук, професор каф. токсикологічної та неорганічної хімії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9696-221X

Information about the authors:

Fedotov S. O., Senior Lecturer of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hotsulia A. S., PhD, DSc, Professor of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Андрій Гоцуля (Andrii Hotsulia)
andrey.goculya@gmail.com

References

1. Dovbnia D, Kaplaushenko A, Panasenko O, Panasenko M, Salionov V, Ihnatova T, Georgiev K, Slavov I. Structural modification of the 1,2,4-triazole core as a strategy for the design of biologically active compounds (literature review). ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2026;(2):14-44. doi: 10.15587/2519-4852.2026.356807
2. Dovbnia DV, Kaplaushenko AG, Shcherbyna RO, Solomenna OO, Belozerova OV, Trokhymchuk VV. Searching for antioxidants and antihypoxants among 1,2,4-triazole-3-thione derivatives as promising agents for the correction of pathological conditions induced by military hostilities. Ukrainian Journal of Military Medicine. 2026;7(1):133-45. doi: 10.46847/ujmm.2026.1(7)-133
3. Kalchenko VV, Shcherbyna RO. [Analysis of biological potential of 1,2,4-triazole derivatives (literature review)]. Ukrainian Medical News. 2023;(3-4):19-24. Ukrainian. doi: 10.32782/umv-2023.2.4
4. Kalchenko VV, Shcherbyna RO. Modern approaches to the synthesis and biological screening of 1,2,4-triazole-3-thiol derivatives (literature review). Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(2):184-9. doi: 10.14739/2409-2932.2026.2.357016
5. Khilkovets AV, Parchenko VV. Analysis of biological properties of 1,2,4-triazole-containing compounds (literature review). Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2022;15(1):102-6. doi: 10.14739/2409-2932.2022.1.252392
6. Shirinzadeh H, Ince E, Westwell AD, Gurer-Orhan H, Suzen S. Novel indole-based melatonin analogues substituted with triazole, thiadiazole and carbothioamides: studies on their antioxidant, chemopreventive and cytotoxic activities. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(6):1312-21. doi: 10.3109/14756366.2015.1132209
7. Sharma PK, Balwani S, Mathur D, Malhotra S, Singh BK, Prasad AK, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of novel triazolyl-isatin hybrids. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(6):1520-6. doi: 10.3109/14756366.2016.1151015
8. Al-Hussain SA, Farghaly TA, Zaki M, Abdulwahab HG, Al-Qurashi NT, Muhammad ZA. Discovery of novel indolyl-1,2,4-triazole hybrids as potent vascular endothelial growth factor receptor-2 (VEGFR-2) inhibitors with potential anti-renal cancer activity. Bioorg Chem. 2020;105:104330. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104330
9. Nafie MS, Boraei A. Exploration of novel VEGFR2 tyrosine kinase inhibitors via design and synthesis of new alkylated indolyl-triazole Schiff bases for targeting breast cancer. Bioorg Chem. 2022;122:105708. doi: 10.1016/j.bioorg.2022.105708
10. Youssef MF, Nafie MS, Salama EE, Boraei A, Gad EM. Synthesis of new bioactive indolyl-1,2,4-triazole hybrids as dual inhibitors for EGFR/PARP-1 targeting breast and liver cancer cells. ACS Omega. 2022;7(49):45665-77. doi: 10.1021/acsomega.2c06531
11. Boraei A, Nafie MS, Barakat A, Tanaka T, Kawano K, Tojo T, et al. Synthesis of new functionalized bioactive S-substituted indolyl-triazoles as cytotoxic and apoptotic agents through multi-targeted kinase inhibition. Bioorg Chem. 2025;156:108154. doi: 10.1016/j.bioorg.2025.108154
12. Abouelenein MG, Elsersy YK, Abd El Salam HA, Awad HM, El-Shahid ZA, Abdel-Aal MT, et al. Indole-1,2,4-triazole hybrids as selective ERK inhibitors: synthesis, anticancer evaluation, and molecular modeling. Curr Chem Lett. 2025;14(4):851-66. doi: 10.5267/j.ccl.2025.7.003
13. Salama EE, Alrayes AA, Alrashdi S, Boraei A, Ahmed NI, Eid S, et al. Exploration of novel indole compounds with potential activity against breast cancer: synthesis, characterization and anti-cancer activity evaluation. Pharmaceuticals. 2026;19(3):418. doi: 10.3390/ph19030418
14. Zahoor AF, Saeed S, Rasul A, Noreen R, Irfan A, Ahmad S, et al. Synthesis, cytotoxic, and computational screening of some novel indole-1,2,4-triazole-based S-alkylated N-aryl acetamides. Biomedicines. 2023;11(11):3078. doi: 10.3390/biomedicines11113078
15. Ghobish SA, Mohamed KO, Farag N, Farag DB. Novel indolyl 1,2,4-triazole derivatives as potential anti-proliferative agents: in silico studies, synthesis, and biological evaluation. RSC Med Chem. 2024;15(1):293-308. doi: 10.1039/d3md00524k
16. Wu CJ, Wu JQ, Hu Y, Pu S, Lin Y, Zeng Z, et al. Design, synthesis and biological evaluation of indole-based [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridine derivatives as novel microtubule polymerization inhibitors. Eur J Med Chem. 2021;223:113629. doi: 10.1016/j.ejmech.2021.113629
17. Mahmoud E, Abdelhamid D, Mohammed AF, Almarhoon ZM, Brase S, Youssif BGM, et al. Design, synthesis, and antiproliferative activity of novel indole/1,2,4-triazole hybrids as tubulin polymerization inhibitors. Pharmaceuticals. 2025;18(2):275. doi: 10.3390/ph18020275
18. Elrashedy A, Ibrahim NE, Abo-Salem H, Elaasser MM, El-Sawy ER. Design, synthesis, and molecular modeling of new 1,2,4-triazole-containing indole compounds as aromatase antagonists for the treatment of breast cancer. Bioorg Chem. 2025;163:108677. doi: 10.1016/j.bioorg.2025.108677
19. Boraei A, Gomaa MS, El Ashry E, Duerkop A. Design, selective alkylation and X-ray crystal structure determination of dihydro-indolyl-1,2,4-triazole-3-thione and its 3-benzylsulfanyl analogue as potent anticancer agents. Eur J Med Chem. 2017;125:360-371. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.09.046
20. Abdelhamid AO, Gomha SM, Abdelriheem NA, Kandeel SM. Synthesis of new 3-heteroarylindoles as potential anticancer agents. Molecules. 2016;21(7):929. doi: 10.3390/molecules21070929
21. Lebouvier N, Pagniez F, Na YM, Shi D, Pinson P, Marchivie M, et al. Synthesis, optimization, antifungal activity, selectivity, and CYP51 binding of new 2-aryl-3-azolyl-1-indolyl-propan-2-ols. Pharmaceuticals. 2020;13(8):186. doi: 10.3390/ph13080186
22. Pagniez F, Lebouvier N, Na YM, Ourliac-Garnier I, Picot C, Le Borgne M, et al. Biological exploration of a novel 1,2,4-triazole-indole hybrid molecule as antifungal agent. J Enzyme Inhib Med Chem. 2020;35(1):398-403. doi: 10.1080/14756366.2019.1705292
23. Al-Wabli RI, Alsulami MA, Bukhari SI, Moubayed N, Al-Mutairi MS, Attia MI. Design, synthesis, and antimicrobial activity of certain new indole-1,2,4 triazole conjugates. Molecules. 2021;26(8):2292. doi: 10.3390/molecules26082292
24. Shirinzadeh H, Suzen S, Altanlar N, Westwell AD. Antimicrobial activities of new indole derivatives containing 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole and carbothioamide. Turk J Pharm Sci. 2018;15(3):291-7. doi: 10.4274/tjps.55707
25. Gani RS, Timanagouda K, Madhushree S, Joshi SD, Hiremath MB, Mujawar S, et al. Synthesis of novel indole, 1,2,4-triazole derivatives as potential glucosidase inhibitors. J King Saud Univ Sci. 2020;32(8):3388-99. doi: 10.1016/j.jksus.2020.09.026

Фізіологічні та технологічні аспекти розробки комбінованого назального спрею з нітрофуралом і декспантенолом: огляд літератури

Г. І. Кузьміна[1,A,E,F], О. М. Роїк[1,A,E,F], О. В. Іщенко[1,A,E,F], О. В. Петренко[1,B,C,D], О. М. Глущенко[2,E]

[1]Київський національний університет технологій та дизайну, Україна; [2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – провести комплексний аналіз даних наукової літератури щодо фізіологічних параметрів якості комбінованого назального спрею на основі нітрофуралу та декспантенолу (водневого показника (pH), осмоляльності та мікробіологічної стабільності), а також систематизувати сучасні підходи до забезпечення мікробіологічної чистоти багатодозових назальних форм без використання традиційних антимікробних консервантів.

Матеріали і методи. Оглядове дослідження виконано на основі систематичного пошуку наукової літератури в базах даних PubMed / MEDLINE та Google Scholar за період з 1976 до 2026 року. Основний масив джерел включає публікації за останні 7 років (2019–2026); окремі фундаментальні роботи більш раннього періоду включено з огляду на їхнє базове значення. Пошук здійснено за комбінаціями ключових слів, що відповідають тематиці дослідження. Нормативну основу склали Державна Фармакопея України, Європейська Фармакопея, настанови Європейського агентства з лікарських засобів» (EMA) та ICH Q1B (Дослідження фотостабільності нових лікарських субстанцій і препаратів).

Результати. На підставі аналізу даних фахової літератури визначено цільовий діапазон pH 5,5–7,5, що відповідає вимогам до збереження функції мукоциліарного кліренсу (циліостаз виникає за pH нижче ніж 5,0), хімічної стабільності нітрофуралу (гідролітична деградація відбувається за pH вище ніж 8,0) і декспантенолу, а також фізіологічним параметрам назального секрету. Встановлено, що осмотичний внесок активних фармацевтичних інгредієнтів у зазначених концентраціях (переважно декспантенолу 5,0 %) становить приблизно 240–245 мОсм/кг, що наближається до фізіологічного рівня; залишковий дефіцит до ізотонічності визначається типом і концентрацією буферної системи. За даними наукової літератури встановлено суттєві обмеження стандартних антимікробних консервантів для назальних форм через їхню цитотоксичність (бензалконію хлорид, хлоргексидин), технологічну несумісність (сорбат калію) або регуляторну неприйнятність (тіомерсал). Описано технологічну альтернативу, що поєднує антибактеріальний потенціал нітрофуралу з системою первинного пакування закритого типу (клапан tip-seal, стерильний фільтр 0,22 мкм).

Висновки. Результати огляду формують теоретичну основу для проведення подальших преформуляційних і технологічних досліджень комбінованого назального спрею з нітрофуралом і декспантенолом, зокрема щодо вибору буферної системи, інструментального визначення осмоляльності та верифікації мікробіологічної стабільності безконсервантної формуляції.

Ключові слова: назальний спрей, нітрофурал, декспантенол, мукоциліарний кліренс, осмоляльність, водневий показник, бензалконію хлорид, фармацевтична розробка, первинне пакування, активний фармацевтичний інгредієнт, фармацевтична технологія, контроль якості.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 324-332

Physiological and technological aspects of developing a combined nitrofural and dexpanthenol nasal spray: a literature review

G. I. Kuzmina, O. M. Roik, O. V. Ishchenko, O. V. Petrenko, O. M. Glushchenko

Aim. To conduct a comprehensive analysis of literature data on the physiological quality parameters of a combined nasal spray based on nitrofural and dexpanthenol (hydrogen ion concentration (pH), osmolality, and microbiological stability) and to systematize modern approaches to ensuring the microbiological purity of multidose nasal formulations without the use of traditional antimicrobial preservatives.

Materials and methods. A narrative review was conducted following a systematic search of the PubMed / MEDLINE and Google Scholar databases covering the period from 1976 to 2026. The main body of sources comprises publications from the last 7 years (2019–2026);

ARTICLE INFO

UDC 615.453.3.014.4:579.61
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.364912

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):324-332

Keywords: nasal spray, nitrofural, dexpanthenol, mucociliary clearance, osmolality, hydrogen ion concentration, benzalkonium chloride, pharmaceutical development, primary packaging, active pharmaceutical ingredient, pharmaceutical technology, quality control.

Received: 17.06.2026 // Revised: 19.08.2026 // Accepted: 29.08.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

fundamental earlier works were included for their baseline significance. The search was performed using keyword combinations relevant to the topic. The regulatory framework comprised the State Pharmacopoeia of Ukraine, European Pharmacopoeia, EMA guidelines, and ICH Q1B.

Results. Based on the literature analysis, a target pH range of 5.5–7.5 was established to maintain mucociliary clearance function (ciliostasis occurs at pH below 5.0), ensure the chemical stability of nitrofural and dexpanthenol (hydrolytic degradation of nitrofural occurs at pH above 8.0), and remain within the physiological pH range of nasal secretions. According to the literature, the osmotic contribution of active pharmaceutical ingredients at the specified concentrations (predominantly dexpanthenol 5.0 %) amounts to approximately 240–245 mOsm/kg, approaching the physiological level; the residual deficit is determined by the buffer system type and concentration. Literature analysis indicates significant limitations of traditional antimicrobial preservatives for nasal formulations due to their cytotoxicity (benzalkonium chloride, chlorhexidine), technological incompatibility (potassium sorbate), or regulatory unacceptability (thiomersal). A technological alternative combining the antibacterial potential of nitrofural with a closed-type primary packaging system (tip-seal valve, sterile 0.22 μm filter) is described.

Conclusions. The review results provide a theoretical basis for further preformulation and technological studies of the combined nitrofural and dexpanthenol nasal spray, particularly regarding buffer system selection, instrumental osmolality determination, and verification of microbiological stability of the preservative-free formulation.

Keywords: nasal spray, nitrofural, dexpanthenol, mucociliary clearance, osmolality, hydrogen ion concentration, benzalkonium chloride, pharmaceutical development, primary packaging, active pharmaceutical ingredient, pharmaceutical technology, quality control.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):324-332

Інфекційно-запальні захворювання верхніх дихальних шляхів, як-от гострі та хронічні бактеріальні риносинусити, посідають одне з провідних місць у структурі захворюваності населення і в Україні, й у світі. За даними Європейського позиційного документа EPOS 2020, поширеність хронічного риносинуситу в європейській популяції сягає 11 % [1], а глобальні систематичні огляди вказують на стійку тенденцію до підвищення захворюваності [2]. Серед чинників, що посилюють цю тенденцію, особливе місце посідає глобальне поширення антибіотикорезистентності серед типових збудників риносинуситів: *Staphylococcus aureus* (у тому числі метицилін-резистентні штами, MRSA), *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* [3,4]. Збільшення частки резистентних штамів обмежує ефективність системної антибіотикотерапії та формує запит на альтернативні стратегії місцевої антимікробної терапії [5,6].

Топічний шлях введення лікарських засобів у порожнину носа має очевидні клінічні переваги: він дає змогу досягти терапевтичної концентрації активної речовини безпосередньо в осередку ураження при мінімальній системній абсорбції та низькому ризику системних побічних ефектів [7,8]. Патогенетичний підхід до терапії бактеріальних риносинуситів передбачає одночасне вирішення двох взаємопов'язаних завдань: елімінацію збудника та відновлення структурної і функціональної цілісності слизової оболонки носа, ушкодженої внаслідок інфекційного процесу [1,5].

Антисептик нітрофурал характеризується широким спектром бактерицидної активності та повільним розвитком набутої резистентності [9,10], а репаративний агент декспантенол має здатність стимулювати проліферацію та регенерацію епітеліоцитів, що підтверджена як у дерматологічних [11,12], так і в інтраназальних дослідженнях [13,14]. Комбінація цих агентів відповідає наведеному патогенетичному принципу.

Втім, практична реалізація такої комбінації у формі рідкого назального спрею пов'язана з вирішенням низки технологічних і нормативних завдань. Слизова оболонка носа та її мукоциліарний апарат надзвичайно чутливі до фізико-хімічних параметрів середовища, що контактує з нею [15,16]. Будь-який багатодозовий інтраназальний препарат повинен одночасно відповідати трьом критичним параметрам якості: мати фізіологічно прийнятні значення водневого показника (pH) та осмоляльності, що не порушують функцію мукоциліарного кліренсу, а також забезпечувати мікробіологічну стабільність протягом усього терміну використання [17,18,19].

Кожен із наведених параметрів є предметом активних досліджень у фармацевтичній науці: встановлено, що навіть незначні відхилення pH від фізіологічного діапазону можуть пригнічувати циліарну активність [20], порушення ізотонічності чинить прямий вплив на клітинний гомеостаз епітелію [16], а традиційні антимікробні консерванти, як-от бензалконію хлорид (БАХ), характеризуються дозозалежною цитотоксичністю щодо миготливого епітелію [21,22,23]. Комплексного аналізу цих параметрів якості щодо конкретної комбінації нітрофуралу та декспантенолу в науковій літературі досі немає. Саме це і визначає актуальність проведеного огляду.

Мета роботи

Провести комплексний аналіз даних наукової літератури щодо фізіологічних параметрів якості комбінованого назального спрею на основі нітрофуралу та декспантенолу (водневого показника (pH), осмоляльності та мікробіологічної стабільності), а також систематизувати сучасні підходи до забезпечення мікробіологічної чистоти багатодозових назальних форм без використання традиційних антимікробних консервантів.

Матеріали і методи дослідження

Робота є оглядовим дослідженням (narrative review), що виконане на основі систематичного пошуку та аналізу даних наукової літератури.

Пошук джерел здійснено в електронних базах даних PubMed / MEDLINE та Google Scholar за період з 1976

по 2026 рік. Останній пошук літератури проведено 01.05.2026 року. Основний масив обраних джерел охоплює публікації за останні 7 років (2019–2026); окремі фундаментальні роботи більш раннього періоду включено до огляду, зважаючи на їхнє базове значення для розуміння фізіології мукоциліарного кліренсу та фармакології досліджуваних активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Пошук проведено за такими ключовими словами та їх комбінаціями (з використанням операторів AND та OR): nasal spray formulation, nitrofural, nitrofurazone, dexpanthenol nasal, dexpanthenol intranasal, nasal pH, mucociliary clearance, ciliary beat frequency, nasal osmolality, tonicity nasal, benzalkonium chloride nasal toxicity, preservative-free nasal spray, tip-seal nasal device, container closure integrity.

Критерії залучення джерел до огляду: публікація в рецензованому науковому виданні; дизайн дослідження – оригінальне дослідження, систематичний огляд або метааналіз; безпосередня релевантність щодо фізіологічних параметрів назальних лікарських форм, фармакології та фізико-хімічних властивостей досліджуваних АФІ або технологічних аспектів розробки назальних спреїв.

До огляду не включали тези конференцій без повного тексту; дисертації, автореферати, патенти та інші праці на правах рукопису; публікації, що не пройшли рецензування; роботи, присвячені виключно пероральним або парентеральним лікарським формам нітрофуралу чи декспантенолу.

Нормативну основу дослідження становили Державна Фармакопея України 2-го видання (ДФУ), гармонізована з Європейською Фармакопеєю 12-го видання (Ph. Eur.), зокрема загальні статті щодо назальних лікарських засобів, визначення pH (2.2.3), осмоляльності (2.2.35), мікробіологічної чистоти (5.1.4) та вимог до контейнерів (3.2.1, 3.2.2) [18]; Настанова Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) щодо фармацевтичної якості інгаляційних і назальних лікарських засобів (EMEA / C HMP / QWP / 49313 / 2005, Rev.1) [17]; Настанова Міжнародної ради з гармонізації (ICH) Q1B щодо фотостабільності лікарських речовин і препаратів [24].

За результатами пошуку ідентифіковано понад 300 публікацій. Після застосування критеріїв залучення та виключення до аналізу обрано 64 джерела, що становили основу проведеного огляду.

Результати

Цільовий діапазон pH комбінованого назального спрею. Вибір цільового значення pH для інтраназального препарату потребує балансування між трьома групами вимог: фізіологічними параметрами слизової оболонки носа, хімічною стабільністю активних інгредієнтів і нормативними вимогами фармакопеї. Ці вимоги не є тотожними, і визначення їхнього перетину є ключовим завданням під час розробки назальних лікарських форм.

pH назального середовища та його фізіологічне значення. Слизова оболонка носа функціонує у слабокислому середовищі. За даними різних авторів, нормальний pH назального секрету здорової людини становить у діапазоні 5,5–6,5 [16,25]. Таке середовище почасти виконує захисну функцію, створюючи несприятливі умови для більшості патогенних мікроорганізмів [16]. Слід зазначити, що pH назального секрету не є сталою величиною і може змінюватися залежно від фізіологічного стану пацієнта. Так, при інфекційно-запальних процесах визначають тенденцію до зсуву pH [16,26], що необхідно враховувати під час обґрунтування цільового діапазону pH препарату, призначеного для лікування риносинуситів.

Вплив pH на мукоциліарний кліренс. Функціональний стан мукоциліарного кліренсу є одним із ключових механізмів неспецифічного захисту дихальних шляхів і визначається узгодженою взаємодією війчастого епітелію, властивостей слизу та фізико-хімічних параметрів середовища.

Згідно з результатами сучасних досліджень, важливу роль у регуляції цього процесу відіграє кислотно-лужний стан поверхневого шару дихальних шляхів. Зокрема, показано, що навіть помірне зниження pH призводить до зменшення частоти биття війок (ciliary beat frequency, CBF), що безпосередньо знижує ефективність транспорту слизу [20]. Крім прямого впливу на активність війок, pH середовища визначає функціонування CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), який забезпечує транспорт іонів хлору та бікарбонату. Зниження pH асоціюється з пригніченням CFTR-залежних процесів, що призводить до дегідратації слизу, підвищення його в'язкості та, як наслідок, порушення мукоциліарного кліренсу [27].

Отже, за сучасними уявленнями, вплив pH є комплексним фактором, що регулює мукоциліарний транспорт через зміни активності війок і фізико-хімічних властивостей слизу. Результати різних досліджень збігаються у тому, що нижня межа безпечного pH для збереження функції мукоциліарного кліренсу становить приблизно 5,0 [16,20,27]. Таким чином, будь-який назальний лікарський засіб, значення pH якого виходить за нижню межу цього діапазону, може ушкоджувати саме той механізм захисту, відновлення якого є однією з терапевтичних цілей.

Вимоги хімічної стабільності АФІ. Хімічна стабільність активних інгредієнтів пов'язана з додатковими обмеженнями під час вибору pH. За даними фахової літератури, молекула нітрофуралу є відносно стабільною в нейтральному та слабокислому середовищі, проте зсув pH у лужний бік вище від значення 8,0 суттєво прискорює гідролітичну деградацію семікарбазонового фрагмента молекули, що супроводжується потемнінням розчину та втратою антимікробної активності [28,29]. Дослідження кінетики деградації споріднених нітрофуранових похідних підтверджують значне зростання швидкості гідролізу в лужному середовищі [30].

Декспантенол є хімічно значно стабільнішою сполукою і зберігає свою структуру в широкому діапазоні pH. Так, за даними фармацевтичної літератури, кінетика його гідролізу залишається вкрай низькою в усьому нейтраль-

Таблиця 1. Вимоги до pH комбінованого назального спрею за фізіологічними та фізико-хімічними чинниками

Чинник	Вимога до pH	Обґрунтування
Нормальний pH назального секрету	5,5–6,5	Фізіологічне середовище слизової оболонки носа [16,25]
Оптимальна функція мукоциліарного кліренсу	≥5,0 (оптимально – 7,0–9,0)	Необоротний циліостаз при pH <5,0 [20,27]
Хімічна стабільність нітрофуралу	≤8,0	Гідролітична деградація семікарбазонового фрагмента при pH >8,0 [28,29]
Хімічна стабільність декспантенолу	4,0–8,5	Низька швидкість гідролізу в нейтральному діапазоні [31]
Вимоги ДФУ до контролю pH	Встановлюється специфікацією	Потенціометричне визначення pH (ДФУ 2.2.3) [18]
Цільовий діапазон	5,5–7,5	Компромісне узгодження всіх обмежень

ному діапазоні (pH 4,0–8,5) [31]. Узагальнення цих трьох груп вимог наведено в *таблиці 1*.

За даними аналізу наукової літератури, діапазон pH 5,5–7,5 може бути визначений як найбільш обґрунтований цільовий інтервал, що одночасно відповідає усім наведеним вимогам. Зокрема, він перевищує критичну межу циліостазу (5,0), нижчий за межу хімічної деградації нітрофуралу (8,0) та корелює з фізіологічними параметрами назального секрету. Контроль цього показника в готовому препараті здійснюють потенціометричним методом відповідно до загальної статті ДФУ 2.2.3 [18].

Для підтримання pH у заданих межах протягом терміну придатності до складу препарату необхідне введення буферної системи. Ані нітрофурал у концентрації 0,02 %, ані декспантенол, що є нейтральним спиртом без виражених кислотно-основних властивостей при фізіологічних значеннях pH, не мають достатньої буферної ємності для протидії зміні pH під впливом зовнішніх факторів (поглинання CO_2, часткова деградація АФІ) [32].

У фармацевтичній практиці для назальних та інших мукозальних лікарських форм найчастіше використовують фосфатний буфер (робочий діапазон pH 6,0–8,0) та цитратний буфер (pH 3,0–6,2) [33,34]. Слід зазначити, що жодна окрема буферна система не забезпечує рівномірного буферного покриття всього цільового діапазону pH 5,5–7,5. Це додатково обґрунтовує необхідність ретельного вибору буфера на етапі преформуляції. Важливим критерієм при виборі буферної системи є також її осмотичний внесок, який може суттєво впливати на кінцеву осмоляльність препарату [32,34].

Осмоляльність назального спрею: фізіологічне значення та фактори впливу. Осмоляльність є вкрай важливим параметром фізіологічної сумісності будь-якого рідкого назального препарату, оскільки вона безпосередньо визначає осмотичний стрес, якого зазнають клітини миготливого епітелію при контакті з лікарською формою. Фізіологічна осмоляльність назального секрету та плазми крові становить 280–300 мОсм/кг [16,33].

Ізотонічні розчини є найбільш прийнятними для тривалого інтраназального застосування, оскільки вони не спричиняють деформації епітеліоцитів [16]. Гіпотонічні розчини призводять до надмірного припливу води до клітин, їх набухання та потенційного лізису, а гіпертонічні – до зневоднення і порушення функціонування клітин [16,35,36,37,38].

Разом із тим питання щодо оптимальної тонічності назальних препаратів не є однозначним. У науковій літературі наведено дані про терапевтичне застосування помірно гіпертонічних сольових розчинів (2–3 % NaCl) при риносинуситах. Зокрема, в систематичних оглядах і метааналізах показано їхню здатність стимулювати мукоциліарний кліренс і зменшувати набряк слизової оболонки [39,40]. Проте ці дані стосуються нетривалих іригаційних процедур і не можуть бути безпосередньо екстрапольовані на багатодозові лікарські засоби для тривалого застосування, де перевагу слід надавати ізотонічним розчинам [16,39].

Дослідження фізико-хімічних параметрів комерційних назальних спреїв свідчать про значну варіабельність осмоляльності препаратів, що представлені на ринку. Це підтверджує важливість контролю цього показника на етапі розробки [40].

Під час розроблення багатокомпонентних назальних формуляцій кінцева осмоляльність визначається сукупним внеском усіх розчинених компонентів. За даними фармацевтичної літератури, неелектроліти з молекулярною масою близько 200 Да у концентрації 5 % мають значний осмотичний внесок, що може становити майже 240–245 мОсм/кг, тобто наближатися до 80–85 % фізіологічного рівня [31,32,34].

Отже, для формуляцій, які містять декспантенол у такій концентрації, залишковий дефіцит до ізотонічності є відносно невеликим. Водночас низькоконцентровані компоненти (як-от нітрофурал у концентрації 0,02 %) мають вкрай малий осмотичний внесок [31,34].

Слід зауважити, що наведені дані є теоретичними оцінками, які базуються на моделі ідеальних розведених розчинів. Для розчинів з концентрацією декспантенолу 5 % реальна осмоляльність може дещо відрізнятися від теоретичної через міжмолекулярні взаємодії [33].

Реальна осмоляльність готового препарату визначається також допоміжними речовинами, зокрема солюбілізатором та буферною системою. Для забезпечення фізичної стабільності розчину нітрофуралу, розчинність якого суттєво залежить від температури [28], до складу вводять солюбілізатор.

За даними наукової літератури, неіонні сурфактанти з великою молекулярною масою (понад 1000 Да), такі як полісорбат 80 або полоксамери, що утворюють міцели вище критичної міцелярної концентрації, чинять

Таблиця 2. Цитотоксичні ефекти бензалконію хлориду на миготливий епітелій носової порожнини

Рівень впливу	Спостережуваний ефект	Джерело
Мембранний	Дестабілізація ліпідного біошару клітинних мембран (неселективний механізм)	L. A. Keller et al. [21]; B. Marple et al. [46]
Мітохондріальний	Деполяризація мітохондріальних мембран, пригнічення окисного фосфорилювання, оксидативний стрес	L. A. Keller et al. [21]; S. H. Kim et al. [47]
Клітинний	Дозозалежне зниження частоти биття війок і життєздатності клітин при хронічному впливі	L. Tratnjek et al. [22]; H. Y. Choi et al. [48]
Тканинний	Апоптоз миготливих клітин, необоротний циліостаз	L. Tratnjek et al. [22]; H. Riechelmann et al. [23]
Секреторний	Порушення ліпідного складу назального секрету, хронічна сухість слизової	H. Riechelmann et al. [23]

мінімальний вплив на осмоляльність розчину, оскільки міцелярні агрегати не беруть повноцінної участі у формуванні осмотичного тиску [31,41]. Натомість буферні системи, необхідні для стабілізації pH, є електролітами і можуть вносити суттєвий осмотичний внесок, що значно варіює залежно від типу та концентрації буфера [33,34]. У фармацевтичній практиці відомо, що саме вибір буферної системи та її концентрації може бути визначальним фактором у формуванні кінцевої осмоляльності багатокомпонентних назальних розчинів [19].

Незалежно від складу, остаточне визначення осмоляльності готового розчину та, за потреби, її коригування за допомогою ізотонуючого агента (натрію хлориду) є обов'язковим етапом преформуляційних досліджень. Фармакопейним методом визначення осмоляльності є кріоскопія (ДФУ 2.2.35) [18], де контрольним показником є зниження температури замерзання розчину [32,34].

Мікробіологічна стабільність назальних спреїв: проблема консервантів та альтернативні підходи. Згідно з загальною монографією ДФУ «Назальні лікарські засоби» та статтею 5.1.4, до препаратів для назального застосування встановлено чіткі обмеження щодо мікробного забруднення: загальна кількість аеробних мікроорганізмів (ТАМС) не повинна перевищувати 10^2 колонієутворювальних одиниць на 1 мл (КУО/мл), загальна кількість дріжджових і пліснявих грибів (ТУМС) – 10^1 КУО/мл; неприпустимим є виявлення *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa* [18].

Аналогічні вимоги наведено в Європейській Фармакопеї [42]. Для багатодозових препаратів підтримання цих параметрів є особливо складним завданням, оскільки кожне введення наконечника спрею у носову порожнину створює потенційний ризик ретроградної мікробної контамінації вмісту флакона [43,44]. Дослідження мікробіологічної чистоти багатодозових назальних форм підтверджують реальність цього ризику та обґрунтовують необхідність ефективних стратегій захисту [45]. Традиційним рішенням цієї проблеми є введення до складу препарату антимікробних консервантів, і найпоширенішим серед них є бензалконію хлорид у концентрації 0,01–0,02 % [21].

Проте накопичені за останні десятиліття дані ставлять під сумнів доцільність використання БАХ у назальних формах. БАХ є четвертинною амонієвою сполукою з неселективним механізмом дії: його протимікробна активність ґрунтується на здатності дестабілізувати ліпідний біошар клітинних мембран, проте цей механізм поширюється як на бактеріальні клітини, так і на фосфоліпідні мембрани епітеліоцитів людини [21,46].

Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* дали змогу встановити дозозалежну цитотоксичність і циліотоксичність БАХ щодо миготливого епітелію. У дослідженні щодо хронічного повторного впливу, яке здійснили L. Tratnjek et al., встановлено статистично значуще зниження частоти биття війок і зменшення життєздатності клітин назального епітелію при концентраціях БАХ, типових для комерційних препаратів [22]. За даними, які отримали H. Riechelmann et al., БАХ порушує ліпідний склад назального секрету та спричиняє хронічну сухість слизової оболонки [23]. У систематичному огляді, проведеному B. Marple et al., проаналізовано суперечливі дані щодо безпеки БАХ в інтраназальних розчинах і підтверджено докази його циліотоксичності [46].

За результатами сучасних досліджень, БАХ чинить виражену цитотоксичну дію на епітелій дихальних шляхів, індукуючи оксидативний стрес, апоптоз клітин і порушення бар'єрної функції слизової оболонки [47]. На молекулярному рівні токсичність БАХ пов'язана з деполяризацією мітохондріальних мембран, порушенням окисного фосфорилювання та розвитком оксидативного стресу, що зрештою призводить до апоптозу епітеліальних клітин [21,46]. Наведені дані узагальнено в *таблиці 2*.

Для препарату, терапевтична концепція якого передбачає одночасну елімінацію збудника та відновлення функції слизової оболонки, використання консерванта з доведеною циліотоксичністю є контрпродуктивним, оскільки воно може нівелювати репаративний ефект декспантенолу.

Аналіз даних наукової літератури щодо альтернативних антимікробних консервантів свідчить, що жоден із них не забезпечує одночасно задовільного поєднання трьох ключових критеріїв: безпеки для миготливого епітелію, технологічної сумісності з параметрами назальної форми та регуляторної прийнятності.

Хлоргексидину біглюконат, незважаючи на широкий антимікробний спектр, характеризується вираженою циліотоксичністю щодо назального епітелію, що було підтверджено в дослідженнях *in vitro* та *in vivo* [22].

Підтверджено алергенний потенціал парабенів (метилпарабен, пропілпарабен) і здатність оборотно пригнічувати мукоциліарний транспорт [22,49,50]. Крім того, дискусія щодо ендокринних ефектів парабенів, хоча й стосується переважно косметичної продукції, створює додаткову регуляторну невизначеність для їх застосування у препаратах для тривалого інтраназального використання [51]. Сорбат калію є менш циліотоксичним порівняно з БАХ [22], однак його антимікробна ефективність значною мірою обмежена кислим середовищем (pH <6,0) [31,52], що робить його технологічно несумісним із цільовим діапазоном pH розроблюваного препарату (5,5–7,5). Тіомерсал, що виявився відносно найменш циліотоксичним серед порівнюваних консервантів у дослідженнях *in vitro* [22], як ртутьвмісна сполука підпадає під обмеження Регламенту ЄС 2017/852 і є неприйнятним з токсикологічних міркувань [53,54]. Бензиловий спирт, котрий використовують як консервант в окремих парентеральних і назальних формах, також може мати подразнювальну дію на слизові оболонки [55].

Отже, дані фахової літератури дали змогу встановити, що для назальних форм, де пріоритетом є збереження функції мукоциліарного кліренсу, стандартні антимікробні консерванти мають суттєві обмеження. Це обґрунтовує пошук альтернативних технологічних рішень.

У сучасній фармацевтичній літературі описано підходи, що дають змогу забезпечити мікробіологічну стабільність багатодозових назальних форм без введення традиційних консервантів. Ці підходи ґрунтуються на комбінації хімічного та конструктивного рівнів захисту [17,43].

У низці лікарських форм, зокрема, в очних краплях і назальних спреях на основі антисептиків, мікробіологічна стабільність частково або повністю забезпечена антимікробною активністю самого діючого інгредієнта, що підтверджено у фармацевтичній і регуляторній практиці [17,18,56]. За даними фахової літератури, нітрофурал у концентрації 0,02 % є бактерицидним агентом широкого спектра дії. Для типових назальних патогенів, як-от *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae,* мінімальні бактерицидні концентрації нітрофуралу знаходяться в межах або нижчі цього значення [9,10].

Механізм бактерицидної дії нітрофуралу відрізняється від механізму дії БАХ: він пов'язаний з інгібуванням бактеріальних флавопротеїнів і порушенням біосинтезу нуклеїнових кислот, а не з руйнуванням ліпідних мембран, що пояснює відсутність аналогічної цитотоксичності щодо епітеліальних клітин [9].

Отже, у контексті розроблюваної формуляції нітрофурал потенційно може сприяти пригніченню бактеріального росту у разі контамінації, паралельно виконуючи основну терапевтичну функцію.

Водночас важливо зазначити суттєве обмеження цього рівня захисту – нітрофурал не має фунгіцидної активності [10,28]. Відповідно, захист від грибкової контамінації (*Candida albicans*, *Aspergillus brasiliensis*) не може бути забезпечений хімічним шляхом і потребує конструктивного рішення.

Сучасні регуляторні настанови ЕМА [17] та дані фахової літератури [43,57] визначають використання спеціалізованих систем дозування закритого типу як основний технологічний підхід до забезпечення мікробіологічної чистоти безконсервантних багатодозових назальних форм.

Такі системи, як правило, включають два ключові конструктивні елементи. Перший – зворотний клапан у наконечнику (типу tip-seal), який герметизує сопло розпилювача одразу після вивільнення дози, фізично унеможливлюючи зворотний потік рідини та мікробно забрудненого повітря з носової порожнини назад у флакон [43,57]. Другий – інтегрований мікрофільтр із розміром пор не більше ніж 0,22 мкм у системі забору компенсаційного повітря, що запобігає потраплянню бактерій і спор грибів у флакон при вирівнюванні тиску після вивільнення дози [43]. Ефективність таких систем підтверджена мікробіологічними дослідженнями, що дали змогу підтвердити збереження мікробіологічної чистоти вмісту флакона протягом тривалого періоду багаторазового використання [58,59].

У науковій літературі описано й інші конструктивні підходи до безконсервантних багатодозових форм, зокрема системи типу blow-fill-seal та колапсовані контейнери без забору зовнішнього повітря [60]. Порівняльний аналіз різних конструктивних рішень дав змогу встановити, що системи з tip-seal клапаном і стерильним фільтром є перспективним варіантом для назальних спреїв, що поєднує ефективність захисту зі зручністю для пацієнта [43,57]. Втім, остаточний вибір конструктивного рішення визначається на етапі фармацевтичної розробки з урахуванням специфіки конкретного препарату.

Слід зауважити, що описані системи пакування забезпечують захист від контамінації лише під час застосування препарату пацієнтом. Початкова мікробіологічна чистота розчину на етапі виробництва досягається незалежно, шляхом стерильної фільтрації через мембрани 0,22 мкм та асептичного наповнення в умовах чистих приміщень відповідно до вимог GMP [61].

Для описаної системи захисту класичний тест ефективності консервантів (Ph. Eur. 5.1.3), що передбачає інокуляцію розчину стандартними тест-штамами, включаючи гриби, не є релевантним методом оцінки, оскільки хімічний рівень захисту не поширюється на грибкову контамінацію. Відповідними інструментами підтвердження мікробіологічної стабільності є мікробіологічне моделювання умов використання (in-use microbial simulation test) та випробування на цілісність системи пакування (Container Closure Integrity Testing, CCIT) [62,63].

Вимоги до матеріалу контейнера: фотозахист. Окремою технологічною вимогою, що зумовлена фізико-хімічними властивостями нітрофуралу, є захист препарату від світлового випромінювання. За даними фармацевтичної літератури, нітрофуранові похідні зазнають фотокаталітичної деградації під впливом ультрафіолетового та видимого випромінювання, що призводить до утворення

вільних радикалів і незворотної втрати антимікробної активності [28,64].

Відповідно до вимог Настанови ICH Q1B [24], препарати на основі фотолабільних речовин потребують первинного пакування, що забезпечує надійний захист від світла. У фармацевтичній практиці для таких цілей використовують контейнери з темного скла або непрозорих полімерних матеріалів відповідно до загальних вимог до контейнерів фармацевтичного застосування (ДФУ, статті 3.2.1, 3.2.2) [18].

Висновки

1. На підставі аналізу даних наукової літератури щодо фізіологічних параметрів слизової оболонки носа, впливу pH на функцію мукоциліарного кліренсу та хімічної стабільності активних фармацевтичних інгредієнтів визначено, що діапазон pH 5,5–7,5 є найбільш обґрунтованим цільовим інтервалом для комбінованого назального спрею з нітрофуралом і декспантенолом. Цей діапазон забезпечує збереження циліарної активності (pH >5,0), хімічну стабільність нітрофуралу (pH <8,0) та декспантенолу, а також корелює з фізіологічними значеннями pH назального секрету. Для підтримання pH протягом терміну придатності необхідне введення буферної системи, вибір якої визначатиметься на етапі преформуляційних досліджень.

2. Осмотичний внесок АФІ у зазначених концентраціях (переважно завдяки декспантенолу 5,0 %) становить приблизно 240–245 мОсм/кг, що наближається до фізіологічного рівня. Залишковий дефіцит до ізотонічності є відносно невеликим, проте його величина суттєво залежить від типу та концентрації обраної буферної системи, яка може мати значний додатковий осмотичний внесок. Остаточне коригування осмоляльності потребує інструментального визначення методом кріоскопії (ДФУ 2.2.35).

3. Визначено суттєві обмеження традиційних антимікробних консервантів для назальних форм, терапевтична концепція яких передбачає збереження функції мукоциліарного кліренсу: БАХ має доведену циліотоксичність, альтернативні консерванти мають обмеження за критеріями безпеки (хлоргексидин, парабени), технологічної сумісності (сорбат калію) або регуляторної прийнятності (тіомерсал). У фаховій літературі описано технологічну альтернативу, що ґрунтується на поєднанні антибактеріального потенціалу активного інгредієнта (нітрофуралу) з системою первинного пакування закритого типу (клапан tip-seal, стерильний фільтр 0,22 мкм). Додатковою вимогою є використання світлонепроникних матеріалів контейнера з огляду на фотолабільність нітрофуралу.

Перспективи подальших досліджень. Результати проведеного аналізу наукової літератури формують теоретичну основу для подальших експериментальних досліджень. Першочерговим етапом є преформуляційні дослідження, що мають включати обґрунтований вибір буферної системи (фосфатний або цитратний буфер) та оптимізацію її концентрації, враховуючи вплив на pH, буферну ємність та осмоляльність розчину; підбір типу та концентрації солюбілізатора для забезпечення фізичної стабільності нітрофуралу при зберіганні; інструментальне визначення осмоляльності готового розчину методом кріоскопії та, за потреби, її коригування ізотонуючим агентом. Наступний етап дослідження передбачає визначення стабільності розробленого складу, включаючи оцінку фотостабільності відповідно до вимог ICH Q1B. Окремим напрямом є верифікація мікробіологічної стабільності безконсервантної формуляції шляхом мікробіологічного моделювання умов використання (in-use test) та випробування цілісності системи пакування (CCIT).

Декларація щодо використання ШІ
Автори не використовували інструменти штучного інтелекту під час підготовки рукопису.

Фінансування
Дослідження виконано без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:
Кузьміна Г. І., канд. хім. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: 0000-0002-0691-8563
Роїк О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5988-6577
Іщенко О. В., д-р техн. наук, професор каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: 0000-0002-9510-6005
Петренко О. В., здобувач вищої освіти каф. промислової фармації, Київський національний університет технологій та дизайну, Україна. ORCID ID: 0009-0008-1948-2528
Глущенко О. М., канд. фарм. наук, доцент каф. аптечної та промислової технології ліків, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна. ORCID ID: 0000-0002-5423-3737

Information about the authors:
Kuzmina G. I., PhD, Associate Professor, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Roik O. M., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Ishchenko O. V., DSc, Associate Professor, Professor at the Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Petrenko O. V., Graduate Student, Department of Industrial Pharmacy, Kyiv National University of Technologies and Design, Ukraine.
Glushchenko O. M., PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Industrial Technology of Medicines, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Олена Іщенко (Olena Ishchenko)
ishhenko.ov@knutd.edu.ua

References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology. 2020;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.

2. Min HK, Lee S, Kim S, Son Y, Park J, Kim HJ, et al. Global Incidence and Prevalence of Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review. Clin Exp Allergy. 2025;55(1):52-66. doi: 10.1111/cea.14592
3. Liu M, Sun F, Qi Y, Qi W, Li J. Investigation into Antibiotic Resistance Profiles of *Staphylococcus aureus* Among Chronic Rhinosinusitis Patients and Multifaceted Analysis of Factors Influencing Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. Infect Drug Resist. 2025;18:4363-71. doi: 10.2147/IDR.S546894
4. Sfeir MM. Haemophilus influenzae global epidemiology and antimicrobial susceptibility patterns including ampicillin and amoxicillin-clavulanate resistance based on β-lactamase production, 2013-2022. BMC Infect Dis. 2025;25(1):1391. doi: 10.1186/s12879-025-11438-9
5. Huang F, Liu F, Zhen X, Gong S, Chen W, Song Z. Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Infectious Rhinosinusitis. Microorganisms. 2024;12(8):1690. doi: 10.3390/microorganisms12081690
6. Caetano J, Valera F, Anselmo-Lima WT, Tamashiro E. Non-antibiotic antimicrobial agents for chronic rhinosinusitis: a narrative review. Braz J Otorhinolaryngol. 2024;90(4):101436. doi: 10.1016/j.bjorl.2024.101436
7. Tai J, Han M, Lee D, Park IH, Lee SH, Kim TH. Different Methods and Formulations of Drugs and Vaccines for Nasal Administration. Pharmaceutics. 2022;14(5):1073. doi: 10.3390/pharmaceutics14051073
8. Djupesland PG. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective-a review. Drug Deliv Transl Res. 2013;3(1):42-62. doi: 10.1007/s13346-012-0108-9
9. Vass M, Hruska K, Franek M. Nitrofuran antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis. Vet Med (Praha). 2008;53(9):469-500. doi: 10.17221/1979-vetmed
10. Le V, Rakonjac J. Nitrofurans: Revival of an "old" drug class in the fight against antibiotic resistance. PLoS Pathog. 2021;17(7):e1009663. doi: 10.1371/journal.ppat.1009663
11. Proksch E, de Bony R, Trapp S, Boudon S. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. J Dermatolog Treat. 2017;28(8):766-73. doi: 10.1080/09546634.2017.1325310
12. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpanthenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). Pharmaceuticals (Basel). 2020;13(7):138. doi: 10.3390/ph13070138
13. Thieme U, Müller K, Bergmann C, Bock B, Wurzer-Materna N, Shahab T, et al. Randomised trial on performance, safety and clinical benefit of hyaluronic acid, hyaluronic acid plus dexpanthenol and isotonic saline nasal sprays in patients suffering from dry nose symptoms. Auris Nasus Larynx. 2020;47(3):425-34. doi: 10.1016/j.anl.2020.01.008
14. Mösges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, Joisten MJ. Dexpanthenol: An Overview of its Contribution to Symptom Relief in Acute Rhinitis Treated with Decongestant Nasal Sprays. Adv Ther. 2017;34(8):1850-8. doi: 10.1007/s12325-017-0581-0
15. Beule AG. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2010;9:Doc07. doi: 10.3205/cto000071
16. Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. Eur J Clin Pharmacol. 2021;77(9):1275-93. doi: 10.1007/s00228-021-03102-3
17. European Medicines Agency. Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal medicinal products – Revision 1. EMEA/CHMP/QWP/49313/2005 Rev. 1. London: EMA; 2006.
18. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The State Pharmacopoeia of Ukraine]. 2nd ed. Kharkiv, (UA): State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality; 2015. Ukrainian.
19. Trows S, Wuchner K, Spycher R, Steckel H. Analytical challenges and regulatory requirements for nasal drug products in Europe and the U.S. Pharmaceutics. 2014;6(2):195-219. doi: 10.3390/pharmaceutics6020195
20. Jackson CL, Bottier M. Methods for the assessment of human airway ciliary function. Eur Respir J. 2022;60(1):2102300. doi: 10.1183/13993003.02300-2021
21. Keller LA, Merkel O, Popp A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development. Drug Deliv Transl Res. 2022;12(4):735-57. doi: 10.1007/s13346-020-00891-5
22. Tratnjek L, Sibinovska N, Kristan K, Kreft ME. In Vitro Ciliotoxicity and Cytotoxicity Testing of Repeated Chronic Exposure to Topical Nasal Formulations for Safety Studies. Pharmaceutics. 2021;13(11):1750. doi: 10.3390/pharmaceutics13111750
23. Riechelmann H, Deutschle T, Stuhlmiller A, Gronau S, Bürner H. Nasal toxicity of benzalkonium chloride. Am J Rhinol. 2004;18(5):291-9. 10.1177/194589240401800506
24. International Council for Harmonisation (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B. Geneva: ICH; 1996.
25. Hernandez AK, Biguerdi S, Lantzsch K, Schindowski K, Gunder N, Sekine R, et al. Intranasal pH and Olfactory Function Among Healthy Adults. Laryngoscope. 2025;135(11):4317-23. doi: 10.1002/lary.32247
26. Kim BG, Kim JH, Kim SW, Kim SW, Jin KS, Cho JH, et al. Nasal pH in patients with chronic rhinosinusitis before and after endoscopic sinus surgery. Am J Otolaryngol. 2013;34(5):505-7. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.04.015
27. Berkebile AR, McCray PB Jr. Effects of airway surface liquid pH on host defense in cystic fibrosis. Int J Biochem Cell Biol. 2014;52:124-9. doi: 10.1016/j.biocel.2014.02.009
28. Martindale: The Complete Drug Reference. 40th ed. London: Pharmaceutical Press; 2020.
29. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Pharmaceutical Drugs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1990. (IARC Monographs, No. 50).
30. Biošić M, Škorić I, Beganović J, Babić S. Nitrofurantoin hydrolytic degradation in the environment. Chemosphere. 2017;186:660-8. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.08.011
31. Sheskey PJ, Hancock BC, Moss GP, Goldfarb DJ, editors. Handbook of pharmaceutical excipients: Edition 9. 9th ed. London, England: Pharmaceutical Press; 2020.
32. Aulton ME, Taylor K, editors. Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2021.
33. Adeyeye MC, Katsamakis AP, editors. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 23rd ed. London: Academic Press; 2020.
34. Sinko PJ. Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
35. Min YG, Lee KS, Yun JB, Rhee CS, Rhyoo C, Koh YY, et al. Hypertonic saline decreases ciliary movement in human nasal epithelium in vitro. Otolaryngol Head Neck Surg. 2001;124(3):313-6. doi: 10.1067/mhn.2001.113145
36. Boek WM, Keleş N, Graamans K, Huizing EH. Physiologic and hypertonic saline solutions impair ciliary activity in vitro. Laryngoscope. 1999;109(3):396-9. doi: 10.1097/00005537-199903000-00010
37. Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Chitsuthipakorn W, Snidvongs K. Hypertonic Saline Versus Isotonic Saline Nasal Irrigation: Systematic Review and Meta-analysis. Am J Rhinol Allergy. 2018;32(4):269-79. doi: 10.1177/1945892418773566
38. Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Glew S, Scadding G, et al. Saline irrigation for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4(4):CD011995. doi: 10.1002/14651858.CD011995.pub2
39. Park DY, Choi JH, Kim DK, Jung YG, Mun SJ, Min HJ, et al. Clinical Practice Guideline: Nasal Irrigation for Chronic Rhinosinusitis in Adults. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2022;15(1):5-23. doi: 10.21053/ceo.2021.00654
40. Verse T, Sikora C, Rudolph P, Klöcker N. Die Verträglichkeit von Nasalia unter besonderer Berücksichtigung des Einflusses von Konservierungsmitteln und physikalisch-chemischen Parametern [The tolerability of nasal drugs with special regard to preservatives and physico-chemical parameters]. Laryngorhinootologie. 2003;82(11):782-9. German. doi: 10.1055/s-2003-44548
41. Florence AT, Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2015.
42. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 5.1.4. Microbiological quality of non-sterile pharmaceutical preparations. In: European Pharmacopoeia. 12th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2023.
43. Guillard B, Farjas P, Chandra A. Patient Safety: Key Driver to Preservative-Free Nasal Spray Development. ONdrugDelivery. 2019;(102):18-21. Available from: https://ondrugdelivery.com/patient-safety-key-driver-to-preservative-free-nasal-spray-development/
44. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products. Washington: CDER; 2002.
45. Sun Y, Wang Y, Zhou J, Zhou Q, Dong S. Screening of Concentration and Antimicrobial Effectiveness of Antimicrobial Preservative in Betastatin Besylate Nasal Spray. Biomed Res Int. 2020;2020:1315069. doi: 10.1155/2020/1315069
46. Marple B, Roland P, Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(1):131-41. doi: 10.1016/j.otohns.2003.07.005

47. Kim SH, Kwon D, Lee S, Son SW, Kwon JT, Kim PJ, et al. Concentration- and Time-Dependent Effects of Benzalkonium Chloride in Human Lung Epithelial Cells: Necrosis, Apoptosis, or Epithelial Mesenchymal Transition. Toxics. 2020;8(1):17. doi: 10.3390/toxics8010017
48. Choi HY, Lee YH, Lim CH, Kim YS, Lee IS, Jo JM, et al. Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats. Part Fibre Toxicol. 2020;17(1):5. doi: 10.1186/s12989-020-0339-8
49. Yasuda M, Inui TA, Hirano S, Asano S, Okazaki T, Inui T, et al. Intracellular Cl- Regulation of Ciliary Beating in Ciliated Human Nasal Epithelial Cells: Frequency and Distance of Ciliary Beating Observed by High-Speed Video Microscopy. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4052. doi: 10.3390/ijms21114052
50. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on Propylparaben (SCCS/1623/20). Brussels : European Commission, 2021.
51. Nowak K, Ratajczak-Wrona W, Górska M, Jabłońska E. Parabens and their effects on the endocrine system. Mol Cell Endocrinol. 2018;474:238-51. doi: 10.1016/j.mce.2018.03.014
52. Nemes D, Kovács R, Nagy F, Tóth Z, Herczegh P, Borbás A, et al. Comparative biocompatibility and antimicrobial studies of sorbic acid derivates. Eur J Pharm Sci. 2020;143:105162. doi: 10.1016/j.ejps.2019.105162
53. Regulation (EU) 2017/852 of the European Parliament and of the Council of 17 May 2017 on mercury. Official Journal of the European Union. 2017;L137:1-21.
54. European Medicines Agency (EMA). EMEA Public Statement on thiomersal in vaccines for human use. EMEA/CPMP/VEG/1194/04. London: EMA; 2004.
55. Johnson W, Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, Klaassen CD, Liebler DC, et al. Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid and its Salts, and Benzyl Benzoate. Int J Toxicol. 2017;36(3_suppl):5S-30S. doi: 10.1177/1091581817728996
56. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010;29(4):312-34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
57. Bommer R, Kern J, Hennes K, Zwisler W. Preservative-free nasal drug-delivery systems. Med Device Technol. 2004;15(9):14-6, 18.
58. Bagel S, Wiedemann B. Extension of in-use stability of preservative-free nasalia. Eur J Pharm Biopharm. 2004;57(2):353-8. doi: 10.1016/j.ejpb.2003.10.009
59. Klöcker N, Kramer A, Verse T, Sikora C, Rudolph P, Daeschlein G. Antimicrobial safety of a preservative-free nasal multiple-dose drug administration system. Eur J Pharm Biopharm. 2004;57(3):489-93. doi: 10.1016/j.ejpb.2003.12.005
60. Akers MJ. Sterile drug products: Formulation, packaging, manufacturing and quality. London, England: CRC Press; 2024.
61. Sandle T. EU GMP Annex 1: Manufacture of Sterile Medicinal Products. European Commission: Brussels, Belgium; 2022.
62. United States Pharmacopeial Convention. <1207> Package integrity evaluation – sterile products. In: USP 46-NF 41. Rockville: USP; 2023.
63. Mathaes R, Mahler HC, Roggo Y, Huwyler J, Eder J, Fritsch K, et al. Influence of Different Container Closure Systems and Capping Process Parameters on Product Quality and Container Closure Integrity (CCI) in GMP Drug Product Manufacturing. PDA J Pharm Sci Technol. 2016;70(2):109-19. doi: 10.5731/pdajpst.2015.005918
64. Smułek W, Bielan Z, Pacholak A, Zdarta A, Zgoła-Grześkowiak A, Zielińska-Jurek A, et al. Nitrofurazone Removal from Water Enhanced by Coupling Photocatalysis and Biodegradation. Int J Mol Sci. 2021;22(4):2186. doi: 10.3390/ijms22042186

Спектрофотометричні методи аналізу антиоксидантної активності: принципи та перспективи

Т. І. Чабан[A,C,D], М. І. Лелюх[B,D,E], О. Ю. Касянчук[B,C,D], У. Б. Чуловська[B,C,E], І. Г. Чабан[C,D,E], В. В. Огурцов[A,C,F]

Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – проаналізувати та узагальнити дані сучасної наукової літератури щодо спектрофотометричних методів визначення антиоксидантної активності, оцінити їхні аналітичні можливості, а також встановити сучасні тенденції та перспективи розвитку і застосування під час наукових досліджень.

Матеріали і методи. Інформаційно-аналітичну основу роботи сформовано шляхом систематизованого пошуку наукових публікацій у міжнародних базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed / MEDLINE та Google Scholar за період 2016–2026 рр. із пріоритетом досліджень на останні 5 років. До аналізу залучали повнотекстові оригінальні публікації англійською мовою, що містили валідовані експериментальні дані, опис принципів та методів, аналітичних характеристик, переваг, обмежень і перспектив застосування у фармацевтичному аналізі. Аналітичне узагальнення даних фахової літератури здійснили шляхом порівняльного аналізу чутливості, селективності та сфер практичного застосування спектрофотометричних підходів до визначення антиоксидантної активності.

Результати. Антиоксидантна активність є однією з ключових інтегральних характеристик біологічно активних сполук, яка визначає їхню здатність інгібувати окиснювальні процеси, нейтралізувати вільні радикали та знижувати інтенсивність окиснювального стресу. У сучасній біомедичній і фармацевтичній науці дослідження антиоксидантів набувають особливої актуальності у зв'язку з пошуком ефективних сполук для профілактики та корекції патологічних станів, асоційованих із надмірним утворенням реактивних форм кисню. Визначення антиоксидантної активності є складним аналітичним завданням, оскільки цей показник залежить від хімічної природи досліджуваних сполук, механізмів їх дії та умов проведення аналізу. Серед широкого спектра методів спектрофотометричні підходи посідають провідне місце завдяки простоті виконання, доступності апаратурного забезпечення, високій чутливості та відтворюваності результатів. Вони дають змогу оперативно оцінювати відновні та радикал-поглинальні властивості різноманітних об'єктів дослідження.

Висновки. Узагальнено та систематизовано сучасні спектрофотометричні методи аналізу антиоксидантної активності. Розглянуто фізико-хімічні принципи методів DPPH, ABTS, FRAP та CUPRAC, проаналізовано їхні аналітичні можливості, переваги та обмеження. Окрему увагу приділено порівняльному оцінюванню методів та сучасним тенденціям їх розвитку, а також перспективам застосування спектрофотометричних підходів у фармацевтичній і біомедичній галузі, а також для дослідження харчових продуктів.

Ключові слова: антиоксидантна активність, спектрофотометрія, DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2026. Т. 19, № 3(52). С. 333-344

Spectrophotometric methods for analyzing antioxidant activity: principles and perspectives

T. I. Chaban, M. I. Lelyukh, O. Yu. Kasianchuk, U. B. Chulovska, I. H. Chaban, V. V. Ogurtsov

The aim of the work: to analyze and summarize current literature data on spectrophotometric methods for determining antioxidant activity, to assess their analytical capabilities, as well as to outline current trends and prospects for further development and application in scientific research.

Materials and methods. The information and analytical basis of the work was formed through a systematic search of scientific publications in the international databases Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed / MEDLINE and Google Scholar for the period 2016–2026 with priority given to research from the last 5 years. The analysis included full-text original publications in English containing validated experimental data, a description of principles and methods, analytical characteristics, advantages, limitations and prospects for application in pharmaceutical analysis. Analytical generalization of the literature data was carried out by comparative analysis of sensitivity, selectivity and areas of practical application of spectrophotometric approaches for determining antioxidant activity.

ARTICLE INFO

UDC 543.42:615.272.4.014.425
DOI: 10.14739/2409-2932.2026.3.360868

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):333-344

Keywords: antioxidant activity, spectrophotometry, DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC.

Received: 14.05.2026 // Revised: 16.07.2026 // Accepted: 24.07.2026

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license

Results. Antioxidant activity is a key integral characteristic of biologically active compounds, reflecting their ability to inhibit oxidative processes, neutralize free radicals, and reduce the intensity of oxidative stress. In modern biomedical and pharmaceutical science, studies of antioxidants are gaining particular relevance in connection with the search for effective compounds for the prevention and correction of pathological conditions associated with excessive formation of reactive oxygen species. Determination of antioxidant activity is a complex analytical task, since this indicator depends on the chemical nature of the studied compounds, the mechanisms of their action and the conditions of the analysis. Among the wide range of existing methods, spectrophotometric approaches occupy a leading place due to their simplicity of implementation, availability of hardware, high sensitivity and reproducibility of results. They allow for rapid assessment of the reducing and radical-absorbing properties of various research objects.

Conclusions. This article summarizes and systematizes modern spectrophotometric methods for the analysis of antioxidant activity. The physicochemical principles of the DPPH, ABTS, FRAP and CUPRAC methods are reviewed, their analytical capabilities, advantages and limitations are analyzed. Special attention is paid to the comparative assessment of the methods and current trends in their development, as well as the prospects for the application of spectrophotometric approaches in pharmaceutical, biomedical and food research.

Keywords: antioxidant activity, spectrophotometry, DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice. 2026;19(3):333-344

Антиоксиданти є ключовими біологічними молекулами, які виконують захисну функцію проти окиснювального стресу, зумовленого надлишком вільних радикалів та активних форм кисню [1]. Надмірна генерація таких молекул асоціюється з розвитком численних патологій, включаючи серцево-судинні, нейродегенеративні та онкологічні захворювання [2]. Ендогенні антиоксиданти, як-от ферменти супероксиддисмутаза, каталаза та глутатіонпероксидаза, забезпечують базовий захист клітин [3], а екзогенні сполуки, включно з вітамінами С, Е, А та поліфенолами, суттєво підсилюють антиоксидантний потенціал організму [4,5,6].

Визначення антиоксидантної активності є критично важливим у медичній і фармацевтичній науці, оскільки дає змогу оцінювати потенціал нових лікарських сполук, стандартизувати препарати та прогнозувати їхню терапевтичну ефективність [7]. Антиоксидантний потенціал сполук часто корелює з протизапальною, нейропротекторною, кардіопротекторною та онкопротекторною активністю, що робить його одним із ключових параметрів під час розробки лікарських форм [8,9,10]. Оцінювання антиоксидантної активності дає можливість порівнювати ефективність різних молекул, оптимізувати їх композиції та забезпечувати стабільність і безпеку препаратів [11].

Серед аналітичних методів спектрофотометричні посідають провідне місце, оскільки забезпечують швидке, точне та економне визначення антиоксидантної активності у широкому діапазоні концентрацій [12]. Спектрофотометричні методи дають змогу оцінювати як механізм передачі електронів (ET), так і перенесення атому водню (HAT), що забезпечує комплексну характеристику антиоксидантного потенціалу сполук [13]. Класичні методи спектрофотометрії, такі як DPPH, ABTS, FRAP і CUPRAC, а також їх модифікації і комбіновані методики, дають можливість досліджувати швидкі та повільні реакції антиоксидантів, а також оцінювати їхню стабільність і відтворюваність у різних фармацевтичних матрицях [14,15]. Ці методики широко застосовують для контролю якості лікарських форм, оцінювання біодоступності та прогнозування фармакологічної активності нових сполук [16].

Переваги спектрофотометричних методів включають простоту виконання, високу відтворюваність і сумісність з автоматизованими системами та мікропланшетними форматами, що дає змогу проводити високопродуктивний аналіз зразків [17]. Інтеграція спектрофотометричних методів з хемометричними та мультианалітичними підходами забезпечує точніший аналіз складних фармацевтичних композицій, підвищує об'єктивність і відтворюваність даних [18].

Останні дослідження висвітлюють розвиток стандартизованих протоколів і методик, що забезпечують зіставність результатів, отриманих у різних лабораторіях, та підвищують надійність даних у міжнародних дослідженнях [19].

Отже, спектрофотометричні методи визначення антиоксидантної активності є необхідними для сучасної фармацевтичної науки, оскільки вони забезпечують комплексне оцінювання біологічного потенціалу природних і лікарських сполук, прогнозування терапевтичної ефективності та стандартизацію лікарських форм.

Мета роботи

Проаналізувати та узагальнити дані сучасної наукової літератури щодо спектрофотометричних методів визначення антиоксидантної активності, оцінити їхні аналітичні можливості, а також встановити сучасні тенденції та перспективи розвитку і застосування під час наукових досліджень.

Матеріали і методи дослідження

Інформаційно-аналітичну основу роботи сформовано шляхом систематизованого пошуку наукових публікацій у міжнародних базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed / MEDLINE та Google Scholar за період 2016–2026 рр. із пріоритетом досліджень за останні 5 років. До аналізу включали повнотекстові оригінальні дослідження щодо експериментального застосування спектрофотометричних методів оцінювання антиоксидантної активності, зокрема DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC та інших підходів, заснованих на механізмах перенесення електрона (ET) або атома водню (HAT).

Пошук наукової літератури проведено з використанням комбінацій ключових слів: antioxidant activity, spectrophotometric methods, DPPH assay, ABTS assay, FRAP, CUPRAC, electron transfer, hydrogen atom transfer, pharmaceutical analysis, polyphenols – та відповідників українською мовою.

До аналізу включали публікації англійською мовою, що містили валідовані експериментальні дані, опис принципів методів, аналітичних характеристик, переваг, обмежень і перспектив застосування у фармацевтичному аналізі.

Результати

Теоретичні основи спектрофотометричного аналізу. Антиоксидантна активність є важливим показником здатності біологічно активних сполук нейтралізувати реактивні форми кисню та інші вільнорадикальні частинки, що беруть участь у розвитку оксидативного стресу. Оцінювання антиоксидантних властивостей має важливе значення у фармацевтичному аналізі, розробці лікарських засобів, харчовій хімії та біомедичних дослідженнях. Серед сучасних аналітичних підходів спектрофотометричні методи посідають провідне місце завдяки простоті виконання, високій чутливості, доступності обладнання та можливості швидкого кількісного аналізу широкого спектра сполук.

Теоретичне підґрунтя цих методів становить вивчення механізмів антиоксидантної дії, зокрема процесів перенесення електрона, атома водню або комбінованих реакцій, що визначають характер взаємодії антиоксидантів із модельними радикальними системами. Водночас результати визначення істотно залежать від фізико-хімічних параметрів середовища, кінетики реакцій і структурних особливостей досліджуваних молекул. Узагальнення теоретичних аспектів спектрофотометричного аналізу антиоксидантної активності є необхідним для коректної інтерпретації експериментальних даних, вибору оптимального методу дослідження та підвищення аналітичної достовірності отриманих результатів.

Поняття антиоксидантної активності. Антиоксидантна активність – здатність молекули запобігати утворенню або нейтралізувати реактивні форми кисню та вільні радикали, які ушкоджують клітинні компоненти [20]. Вона є ключовим параметром для фармацевтичних досліджень, оскільки забезпечує оцінювання терапевтичного потенціалу лікарських сполук [21]. У сучасних фармацевтичних препаратах антиоксидантна активність визначає не лише стабільність препарату, але і його здатність протидіяти оксидативному стресу у пацієнтів [22].

Антиоксидантна активність може виявлятися як прямий ефект нейтралізації радикалів, так і опосередковано через стимуляцію ендогенних захисних систем, таких як супероксиддисмутаза або глутатіон [23,24]. Це робить її критично важливою при розробці лікарських форм, особливо у випадках комбінованих препаратів із поліфенольними компонентами. Різні класи молекул: феноли, поліфеноли, каротиноїди, вітаміни – мають відмінну активність, що потребує застосування високочутливих аналітичних методів [25,26].

Антиоксидантна активність є динамічним параметром, який залежить від концентрації сполуки, типу радикала та умов середовища (pH, температура і наявність іонів металів) [27]. У фармацевтичних дослідженнях ці фактори слід контролювати для забезпечення точності та відтворюваності результатів.

Основні механізми антиоксидантної дії. Механізм передачі електронів (Electron Transfer, ET) полягає у передачі електрона від антиоксиданта до радикала, що стабілізує останній і зменшує його окислювальний потенціал [28]. Методи ET, зокрема ABTS та FRAP, дають змогу кількісно оцінити цю здатність, вимірюючи зміну кольору реагенту або абсорбції світла [29]. У фармацевтичному аналізі це дає змогу порівняти ефективність різних молекул та обрати оптимальні компоненти для ліків [30].

Механізм перенесення атому водню (Hydrogen Atom Transfer, HAT) передбачає передачу водневого атому від антиоксиданта до радикала, що призводить до стабілізації радикальної частинки [31]. Методи, орієнтовані на HAT, дають змогу оцінити швидкість реакції та ефективність нейтралізації радикалів у складних системах [32]. Цей механізм особливо важливий для фармацевтичних сполук, що функціонують у середовищах з кількома типами радикалів.

Багато антиоксидантів реалізують комбінований механізм, поєднуючи ET і HAT, що підвищує їхню ефективність у складних системах [33]. Комбіновані механізми характерні для фенольних сполук і поліфенолів, що часто входять до складу лікарських композицій [34]. Розуміння поєднання ET/HAT дає змогу інтерпретувати кінетичні дані спектрофотометричних методів та обирати оптимальний метод аналізу.

Принципи спектрофотометричного вимірювання. Спектрофотометричні методи передбачають вимірювання поглинання світла молекулами зразка у видимій або ультрафіолетовій частині спектра [35]. Зміни абсорбції реагенту або радикала при взаємодії з антиоксидантом характеризують його активність [36]. Цей підхід дає змогу отримувати кінетичні та кінцеві параметри реакцій, що особливо важливо для фармацевтичних досліджень.

Спектрофотометрія дає змогу аналізувати як чисті сполуки, так і складні суміші, враховуючи вплив компонентів матриці на реакційний процес [37]. Сучасні прилади забезпечують високу чутливість і точність, натомість автоматизовані системи та мікропланшетні формати підвищують продуктивність і відтворюваність результатів.

Класифікація методів за механізмом реакції (ET, HAT, комбіновані). Залежно від механізму, що домінує, розрізняють такі методи спектрофотометричного визначення антиоксидантної активності:

– ET-методи: ABTS, FRAP – оцінюють здатність передавати електрони [38];

– HAT-методи: ORAC, DPPH – оцінюють перенесення атому водню [39];

– Комбіновані методи: поєднують ET та HAT для комплексного оцінювання активності [40].

Кожен метод має свої переваги та обмеження, а вибір залежить від типу досліджуваної сполуки, матриці зразка та необхідної чутливості.

Вплив фізико-хімічних факторів на антиоксидантну активність. Фізико-хімічні фактори, як-от pH, температура, наявність іонів металів та органічних розчинників, суттєво впливають на активність антиоксидантів. Зміна pH може змінювати протонування функціональних груп молекули, що безпосередньо впливає на здатність передавати електрон або водень. Температура впливає на швидкість реакції та стабільність радикалів, а іони металів можуть каталізувати окиснення та змінювати кінетику взаємодій [41].

Для фармацевтичних досліджень контроль цих факторів критично важливий, оскільки це забезпечує точність і відтворюваність результатів.

Кінетичні аспекти антиоксидантної активності. Кінетика взаємодії антиоксидантів із вільними радикалами є одним із ключових чинників, що визначають їхню ефективність у біологічних і модельних системах. Швидкість перебігу реакції впливає не лише на здатність сполуки швидко нейтралізувати реактивні форми кисню, але й на тривалість захисного ефекту в умовах оксидативного стресу. Антиоксиданти швидкої дії забезпечують оперативне пригнічення радикальних процесів, а повільніші реакції можуть підтримувати пролонговану антиоксидантну дію та стабілізацію системи впродовж тривалого часу.

Спектрофотометричні методи дають змогу досліджувати кінетичні параметри антиоксидантних реакцій шляхом реєстрації змін оптичної густини у часі [42]. Це дає змогу оцінювати швидкість реакції, порядок процесу, тривалість індукційного періоду, а також стабільність утворених продуктів взаємодії. Для окремих антиоксидантів характерна багатостадійна кінетика, що пов'язана з утворенням проміжних радикальних форм або послідовним перенесенням електронів і атомів водню.

Структурні особливості молекул, що визначають активність. Антиоксидантна активність залежить від структури молекули: наявність фенольних гідроксильних груп, кон'югованих подвійних зв'язків та інших електронодонорних елементів визначає її здатність нейтралізувати радикали. Фенольні сполуки та поліфеноли ефективні завдяки стабілізації радикальних проміжків і реалізації комбінованих механізмів ET/HAT [43].

Знання структурних особливостей дає змогу прогнозувати активність нових фармацевтичних сполук і спрямовувати синтез з орієнтацією на більш ефективні антиоксиданти. Структурно-механістичний підхід є основою для раціонального дизайну лікарських форм із заданою антиоксидантною активністю [44].

Спектрофотометричні методи визначення антиоксидантної активності. Спектрофотометричні методи визначення антиоксидантної активності є одними з найпоширеніших підходів у сучасному фармацевтичному, біохімічному та харчовому аналізі. Їх широке застосування зумовлене високою чутливістю, відносною простотою виконання, швидкістю отримання результатів та можливістю аналізу широкого спектра природних і синтетичних сполук. Більшість таких методів ґрунтується на реєстрації змін оптичної густини, що виникають унаслідок взаємодії антиоксидантів зі стабільними радикалами, окисно-відновними системами або флуоресцентними зондами.

Різні спектрофотометричні підходи відрізняються за механізмом реакції, умовами проведення аналізу, чутливістю до окремих класів антиоксидантів та особливостями інтерпретації результатів. Методи DPPH, ABTS, FRAP, CUPRAC та ORAC дають змогу оцінювати і здатність сполук до перенесення електронів, й ефективність нейтралізації вільних радикалів шляхом перенесення атому водню. Комплексне використання цих методів забезпечує більш детальну характеристику антиоксидантного потенціалу досліджуваних систем і підвищує достовірність аналітичного оцінювання.

Метод DPPH ґрунтується на взаємодії стабільного радикала 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилу (DPPH) з антиоксидантом. При взаємодії відбувається відновлення радикала і зменшення його фіолетового забарвлення, що фіксується спектрофотометрично [45]. Зміни абсорбції при 517 нм прямо корелюють із концентрацією антиоксиданта. Це дає змогу не лише кількісно оцінити активність, але й досліджувати кінетику взаємодії, що важливо для прогнозування терапевтичного ефекту фармацевтичних препаратів.

DPPH характеризується високою чутливістю, простотою виконання та можливістю застосування у високопродуктивних мікропланшетних форматах [46]. Метод дає змогу оцінювати швидкі та повільні реакції антиоксидантів, що особливо важливо при аналізі поліфенольних сумішей і комплексних лікарських композицій. Він простий, швидкий і добре сумісний з автоматизацією [47].

Разом із тим, цей метод чутливий до розчинника та складових матриці, і його застосування обмежене водорозчинними антиоксидантами. DPPH використовують для оцінювання стабільності антиоксидантів у фармацевтичних препаратах і прогнозування їхньої фармакологічної активності. Крім того, його широко застосовують для скринінгу природних сполук з метою розробки нових ліків. Кінетичний аналіз реакцій дає змогу визначити найефективніші компоненти лікарських форм [48].

ABTS-метод ґрунтується на формуванні стабільного радикал-катіона $ABTS^{+}$, який має характерне синьо-зелене забарвлення. Антиоксиданти відновлюють радикал, що супроводжується зміною абсорбції при 734 нм, яку використовують для кількісного визначення активності. Реакцію ABTS проводять у буферних розчинах при контрольованих умовах. Час інкубації та співвідношення радикал / антиоксидант впливають на точність визначення [49]. Цей метод сумісний із широким спектром розчинників, що дає змогу досліджувати і гідрофільні, й ліпофільні антиоксиданти.

ABTS широко застосовують для оцінювання антиоксидантної активності фармацевтичних композицій, природних сполук і поліфенольних екстрактів. Метод дає змогу

проводити порівняльний аналіз різних молекул, оцінювати вплив матриці зразка та прогнозувати ефективність у біологічних системах. Завдяки застосуванню ABTS можна аналізувати швидкість реакцій і стабільність продуктів, що важливо для визначення фармакокінетичних властивостей антиоксидантів у лікарських формах [50].

Метод FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) оцінює здатність антиоксидантів відновлювати іони Fe^{3+} до Fe^{2+} за наявності триціанотрифенільної сполуки, що формує синій комплекс. Зміни абсорбції при 593 нм дають змогу кількісно оцінити активність антиоксидантів. Метод характеризується високою відтворюваністю та чутливістю до електронодонорних антиоксидантів, дає можливість порівнювати сполуки за здатністю відновлювати іони металів, що важливо для прогнозування терапевтичної ефективності препаратів.

FRAP менш чутливий до HAT-антиоксидантів, тому його часто поєднують з іншими методами для комплексного аналізу. Застосування автоматизованих і мікропланшетних систем підвищує продуктивність і точність вимірювань. Метод FRAP використовують для оцінювання антиоксидантної активності лікарських форм, стабілізації поліфенольних екстрактів і порівняння ефективності різних молекул у композиціях [51].

Метод CUPRAC (Cupric Reducing Antioxidant Capacity) заснований на відновленні іонів Cu^{2+} до Cu^{+} з утворенням кольорового комплексу з лігандами. Абсорбція при 450 нм дає змогу кількісно оцінювати антиоксидантний потенціал. Метод універсальний: сумісний з гідрофільними та ліпофільними антиоксидантами, а також із фармацевтичними матрицями. CUPRAC менш чутливий до розчинника, ніж DPPH або ABTS, і підходить для високопродуктивного аналізу [52]. Можлива взаємодія іонів металів із компонентами матриці зразка потребує корекції результатів. CUPRAC застосовують для оцінювання стабільності поліфенольних композицій у ліках і прогнозування їхньої антиоксидантної активності [53].

Інші спектрофотометричні підходи. Крім стандартних методів DPPH, ABTS, FRAP та CUPRAC, у сучасному спектрофотометричному аналізі активно застосовують їх модифікації та комбіновані підходи, спрямовані на підвищення аналітичної чутливості, селективності та відтворюваності результатів [54]. Такі вдосконалення можуть включати оптимізацію складу реакційного середовища, зміну розчинників, використання буферних систем із контрольованим pH, застосування нових хромогенних реагентів або автоматизацію вимірювань із використанням мікропланшетних форматів. Це дає змогу скоротити тривалість аналізу, зменшити витрати реагентів та адаптувати методики до дослідження малих об'ємів або складних багатокомпонентних систем.

Спектрофотометричні варіанти ORAC. Метод ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) у спектрофотометричному або спектрофлуориметричному форматі є одним із найбільш інформативних підходів для оцінювання антиоксидантної активності за механізмом перенесення атому водню (HAT). Його принцип ґрунтується на здатності антиоксидантів інгібувати окиснення індикаторної молекули під дією пероксильних радикалів, які генеруються в реакційній системі [55]. На відміну від багатьох ET-методів, ORAC враховує не лише ступінь пригнічення радикального процесу, але й кінетичні характеристики реакції, що дає змогу оцінювати і швидкість, і тривалість антиоксидантного ефекту.

Разом із тим, результати ORAC істотно залежать від умов проведення експерименту, зокрема природи радикал-генеруючої системи, температури, pH середовища та вибору індикаторної сполуки. Тому стандартизація методики та коректне порівняння отриманих даних мають важливе значення для забезпечення відтворюваності та аналітичної достовірності результатів.

Порівняльне оцінювання методів. Різноманіття спектрофотометричних методів визначення антиоксидантної активності зумовлює необхідність їх комплексного порівняльного оцінювання, враховуючи аналітичні можливості та обмеження. Кожен із методів характеризується специфічними механізмами реакції, різною чутливістю до окремих класів антиоксидантів, а також відмінностями за відтворюваністю та селективністю результатів. Важливим чинником, що впливає на достовірність аналізу, є склад матриці досліджуваного зразка, оскільки наявність супутніх компонентів може змінювати перебіг реакцій і спричиняти інтерференції.

У зв'язку з цим дедалі більшого значення набуває мультианалітичний підхід, який передбачає комбіноване використання кількох методів для отримання більш об'єктивної та повної характеристики антиоксидантного потенціалу. Поєднання спектрофотометричних тестів із сучасними хемометричними, біохімічними та фармакологічними підходами сприяє підвищенню інформативності досліджень і розширює можливості практичного застосування результатів. Порівняльний аналіз методів дає змогу сформувати практичні рекомендації щодо вибору оптимального аналітичного підходу залежно від природи об'єкта дослідження та завдань, умов проведення експерименту.

Порівняння за чутливістю, селективністю та відтворюваністю. Спектрофотометричні методи визначення антиоксидантної активності відрізняються за основними аналітичними характеристиками, а саме за чутливістю, селективністю та відтворюваністю, що безпосередньо впливає на точність і надійність результатів фармацевтичних досліджень. Метод DPPH характеризується високою чутливістю до радикалів та електронодонорних антиоксидантів, що дає змогу швидко визначати активність як окремих молекул, так і сумішей. Однак його селективність обмежена і залежить від полярності розчинника та стабільності радикала, що потребує точного контролю умов аналізу. Метод ABTS також характеризується високою чутливістю, але він більш універсальний щодо полярності аналізованих сполук, може бути застосований для оцінювання і гідрофільних, і ліпофільних антиоксидантів [56].

Методи FRAP і CUPRAC забезпечують високу відтворюваність і стабільність сигналу, оскільки вимірюють здатність молекул відновлювати іони металів, що особливо важливо при аналізі складних фармацевтичних композицій. Водночас вони менш чутливі до HAT-антиоксидантів, тому використовувати їх рекомендують у комбінації з DPPH, ABTS або ORAC для комплексного оцінювання активності. ORAC дає змогу оцінювати ефективність антиоксидантів у HAT-реакціях, що точніше характеризує біологічно релевантні умови, включаючи нейтралізацію радикалів кисню в клітинних системах [57].

Важливо зазначити, що відтворюваність результатів залежить від умов проведення аналізу: pH, температури, тривалості інкубації та співвідношення антиоксидант / радикал. Підвищення точності досягають шляхом використання внутрішніх стандартів, стандартизації процедур пробопідготовки та автоматизованих систем вимірювання. У фармацевтичних дослідженнях це особливо важливо для порівняння різних молекул і забезпечення якості ліків на всіх етапах розробки.

Вплив матриці зразка на результати аналізу. Склад матриці зразка суттєво впливає на результати спектрофотометричного визначення антиоксидантної активності. Лікарські форми містять допоміжні речовини, наповнювачі та стабілізатори, що можуть вступати у взаємодію з радикалами або реагентами, змінюючи інтенсивність сигналу. У водорозчинних системах вплив матриці виявляють через взаємодію з полярними компонентами, а в ліпофільних системах – через нерівномірне розподілення антиоксидантів і зміну кінетики реакцій [58].

Важливою практичною стратегією є стандартизована пробопідготовка, яка передбачає екстракцію активних компонентів, фільтрацію та контроль концентрацій реагентів, що дає змогу мінімізувати вплив матриці. Для порівняння антиоксидантної активності у різних лікарських формах необхідно враховувати також можливу взаємодію поліфенолів із металами або допоміжними речовинами, оскільки це може впливати на кінетичні параметри реакцій [59].

Доцільність використання мультианалітичного підходу. Мультианалітичний підхід поєднує кілька спектрофотометричних методів і дає змогу здійснити комплексне оцінювання антиоксидантної активності. Поєднання DPPH, ABTS, FRAP і CUPRAC забезпечує аналіз і кінетичних параметрів, і кінцевих результатів реакцій, що особливо важливо при оцінюванні фармацевтичних композицій із різними типами молекул [60].

Такий підхід дає змогу визначити домінантні механізми дії антиоксидантів і порівняти ефективність різних молекул у складних системах. Мультианалітичні платформи сприяють стандартизації результатів і дають можливість корелювати дані, отримані різними методами, що підвищує надійність і точність результатів [61]. Крім того, використання кількох тест-систем дає змогу мінімізувати обмеження окремих методів, пов'язаних із вибірковістю до певних класів сполук або впливом умов реакційного середовища. Це особливо актуально під час дослідження природних екстрактів і багатокомпонентних лікарських форм, у яких антиоксидантний ефект формується внаслідок сукупної дії численних компонентів.

Поєднання результатів різних методів забезпечує більш об'єктивну інтерпретацію антиоксидантного потенціалу досліджуваних систем і підвищує прогностичну цінність отриманих даних щодо їх можливої біологічної активності.

Міждисциплінарні підходи в оцінюванні антиоксидантів. Інтеграція спектрофотометричних методів із хемометричними, біохімічними та фармакологічними аналізами дає змогу детальніше дослідити антиоксидантну активність у біологічно релевантних умовах. Такі підходи дають змогу не лише оцінити хімічну активність, але й прогнозувати фармакологічний ефект, включаючи стабілізацію клітинних мембран, захист ДНК і протидію оксидативному стресу у клітинних моделях [15]. Важливу роль міждисциплінарні підходи відіграють у дослідженні природних екстрактів і складних фармацевтичних композицій, де антиоксидантна активність формується під впливом численних компонентів та їх взаємодій.

Комбінування спектрофотометричних методів із хроматографічними та мас-спектрометричними технологіями дає змогу не лише оцінити сумарний антиоксидантний потенціал, але й ідентифікувати окремі біологічно активні сполуки, що відповідають за прояв активності. Крім того, міждисциплінарний підхід сприяє розробці нових стандартизованих стратегій оцінювання антиоксидантів, які можуть бути використані у фармацевтичних дослідженнях, для контролю якості лікарських засобів, у харчовій промисловості та біомедичних дослідженнях.

Практичні рекомендації щодо вибору методу. Вибір оптимального спектрофотометричного методу залежить від типу досліджуваної сполуки та складу зразка. Для швидкого скринінгу водорозчинних антиоксидантів найбільш ефективними є DPPH та ABTS, а для комплексних лікарських форм із ліпофільними компонентами доцільно застосовувати CUPRAC та FRAP.

Методи ORAC і мультианалітичні платформи дають змогу оцінювати кінетику реакцій та ефективність антиоксидантів із різними механізмами дії. Важливо контролювати фізико-хімічні параметри аналізу, стандартизувати пробопідготовку та використовувати внутрішні стандарти для підвищення точності та відтворюваності результатів [62].

Отже, порівняльний аналіз спектрофотометричних методів аналізу дав змогу встановити, що для фармацевтичних досліджень найбільш ефективним є комбіноване використання кількох методів з урахуванням специфіки зразка та механізму дії антиоксидантів. Такий підхід забезпечує точне, комплексне та відтворюване оцінювання антиоксидантного потенціалу лікарських композицій, що є критично важливим для їх розробки, стандартизації та прогнозування терапевтичної ефективності.

Сучасні тенденції та перспективи розвитку. Сучасний розвиток спектрофотометричних методів дослідження

антиоксидантної активності характеризується активним впровадженням інноваційних технологічних і методологічних підходів, спрямованих на підвищення точності, чутливості та відтворюваності результатів. Автоматизація аналітичних процесів, використання мікропланшетних форматів та інтеграція цифрових систем обробки даних сприяють підвищенню продуктивності досліджень і розширюють можливості високопродуктивного скринінгу антиоксидантних сполук. Водночас поєднання спектрофотометрії з хемометричними, біохімічними та фармакологічними підходами забезпечує краще розуміння механізмів антиоксидантної дії та підвищує біологічну релевантність отриманих результатів.

Особливого значення набувають питання стандартизації та гармонізації методик, оскільки відсутність уніфікованих умов проведення аналізу часто ускладнює порівняння результатів різних досліджень. Розширення сфер застосування антиоксидантного аналізу у фармацевтичній, біомедичній і харчовій галузях стимулює розробку нових спектрофотометричних підходів, адаптованих до складних біологічних систем і багатокомпонентних композицій. Попри значний прогрес, сучасні методики все ще мають низку обмежень, пов'язаних із впливом матриці зразка, різними механізмами реакцій і складністю моделювання умов *in vivo*, що визначає актуальність подальших досліджень за цим напрямом.

Автоматизація та мікропланшетні формати. Автоматизація спектрофотометричних методів є одним із ключових напрямів розвитку сучасної аналітичної хімії, оскільки дає змогу значно підвищити продуктивність, точність і відтворюваність вимірювань. Використання мікропланшетних форматів забезпечує можливість одночасного аналізу великої кількості зразків із мінімальним використанням реагентів, що особливо важливо для фармацевтичних досліджень, де об'єми зразків часто обмежені. Автоматизовані системи дають змогу зменшити вплив людського фактора, стандартизувати умови проведення аналізу та підвищити відтворюваність результатів, що вкрай важливо для оцінювання антиоксидантного потенціалу лікарських композицій [63].

Мікропланшетні платформи дають змогу поєднати вимірювання кінетичних і встановлення кінцевих параметрів реакцій в одному експерименті, забезпечуючи аналіз динаміки антиоксидантної активності в режимі реального часу. Це особливо важливо для фармацевтичних препаратів, де необхідно оцінювати швидкість нейтралізації радикалів і стабільність активних компонентів під час зберігання або моделювання біологічного середовища [64].

Крім того, автоматизовані системи дають змогу здійснювати масштабовані дослідження, де паралельне виконання сотень або тисяч аналізів стає можливим без втрати точності, що відкриває перспективи для високопродуктивних скринінгових досліджень нових сполук з антиоксидантною дією. Використання таких технологій у фармацевтичних дослідженнях забезпечує комплексне оцінювання стабільності, ефективності та кінетики взаємодії активних компонентів у складних лікарських формах.

Поєднання спектрофотометрії з хемометричними методами. Інтеграція спектрофотометрії з хемометричними методами дає змогу ефективно обробляти великі масиви даних, визначати закономірності дії антиоксидантів і визначати оптимальні параметри реакцій. Хемометричний аналіз забезпечує точне порівняння ефективності різних молекул у складних фармацевтичних системах, даючи змогу визначати основні механізми дії та корелювати хімічні параметри з біологічною активністю [65].

Таке поєднання відкриває перспективи для мультианалітичних платформ, де спектрофотометричні дані інтегруються з мас-спектрометричними, хроматографічними та біохімічними показниками, даючи змогу створювати комплексні профілі антиоксидантної активності [66]. Це особливо актуально для розробки нових лікарських форм, що містять поліфеноли або інші біологічно активні компоненти, чутливі до умов середовища.

Хемометричні підходи дають можливість виявляти приховані взаємозв'язки між структурними особливостями молекул і їхньою антиоксидантною активністю, прогнозувати ефект у складних системах та оптимізувати склад препаратів для досягнення максимальної терапевтичної ефективності [67]. Впровадження таких інтегрованих підходів значно підвищує точність і надійність даних у фармацевтичних дослідженнях, дає змогу здійснювати більш детальне та прогнозоване оцінювання активності лікарських форм.

Стандартизація та гармонізація методик. Стандартизація спектрофотометричних методів забезпечує зіставність результатів, отриманих у різних лабораторіях, та підвищує надійність даних. Гармонізація методик передбачає контроль pH, температури, концентрацій реагентів та часу інкубації, а також стандартизацію процедур пробопідготовки [68].

Розробка єдиних протоколів для проведення аналізу сприяє впровадженню спектрофотометрії у фармакопейні методи контролю якості, що важливо для регуляторного забезпечення виробництва лікарських форм. Це дає змогу корелювати результати, одержані в різних лабораторіях, забезпечує надійний контроль стабільності активних компонентів і підвищує безпеку препаратів.

Крім того, стандартизація дає змогу впроваджувати мультианалітичні платформи у масштабні фармацевтичні дослідження, підвищуючи точність, відтворюваність та ефективність оцінювання антиоксидантного потенціалу складних лікарських композицій.

Перспективи застосування у фармацевтичній і біомедичній галузях. Спектрофотометричні методи мають широкі перспективи застосування у фармацевтичній і біомедичній сфері, оскільки дають змогу оцінювати антиоксидантну активність як чистих сполук, так і складних лікарських форм. Методи дають змогу прогнозувати терапевтичну ефективність препаратів, контролювати стабільність та оптимізувати склад композицій [69].

У біомедичних дослідженнях спектрофотометрія дає змогу оцінювати ефект антиоксидантів у клітинних і тканинних моделях, прогнозувати здатність нейтралізувати реактивні форми кисню та оцінювати вплив на оксидативний стрес, що робить ці методи незамінними для розробки нових ліків і під час клінічних досліджень.

Ці методи також дають змогу інтегрувати хімічні, біохімічні та клітинні дані у єдину систему, створюючи мультидоменні профілі активності, що значно підвищує точність прогнозу ефективності препаратів у реальних умовах.

Біологічна та клінічна значущість антиоксидантного аналізу. Антиоксидантний аналіз є вкрай важливим для оцінювання фармакологічної активності препаратів, оскільки дає змогу прогнозувати їхній вплив на ендогенні захисні системи організму, включаючи супероксиддисмутазу та глутатіон. Це особливо важливо під час розробки комбінованих препаратів або ліків із поліфенольними компонентами, які застосовують для профілактики та лікування захворювань, пов'язаних з окислювальним стресом [70].

Спектрофотометричні методи дають змогу визначати оптимальні концентрації активних компонентів, оцінювати їхню стабільність у біологічних середовищах та прогнозувати тривалість терапевтичного ефекту, що має безпосереднє значення для клінічного застосування.

Виклики та обмеження сучасних методик. Незважаючи на значні переваги, спектрофотометричні методи мають певні обмеження. До них належать вплив матриці зразка, обмежена селективність для складних сумішей, потреба у дорогому обладнанні та необхідність контролю численних фізико-хімічних параметрів [16].

Для подолання цих обмежень розробляють комбіновані підходи, що поєднують ET та HAT методи, інтегрують спектрофотометрію з хроматографією, мас-спектрометрією, а також використовують новітні сенсорні та нанотехнологічні рішення. Це дає змогу підвищити чутливість, специфічність і відтворюваність результатів, а отже забезпечує вищу точність фармацевтичних досліджень.

Перспективи розвитку нових спектрофотометричних методів. Перспективи розвитку спектрофотометрії пов'язані з впровадженням високопродуктивних мікропланшетних платформ, сенсорних технологій, наноматеріалів і хемометричних алгоритмів. Нові підходи дадуть можливість здійснювати високочутливий і специфічний аналіз антиоксидантів у реальному часі, прогнозувати терапевтичний ефект препаратів та оцінювати оксидативний стан пацієнтів, що створює передумови для розвитку персоналізованої медицини [71].

Очікується, що інтеграція спектрофотометрії з іншими аналітичними методами дасть змогу створювати мультидоменні профілі активності антиоксидантів, включаючи кінетичні, термодинамічні та біологічні показники. Це сприятиме підвищенню точності оцінювання та ефективності фармацевтичних розробок.

Отже, сучасні тенденції розвитку спектрофотометричних методів спрямовані на автоматизацію, підвищення продуктивності, мікропланшетні формати, стандартизацію, інтеграцію з хемометрією та мультианалітичними платформами, що забезпечує точне, комплексне та відтворюване оцінювання антиоксидантного потенціалу фармацевтичних препаратів і біологічних зразків та розширює можливості клінічного та фармацевтичного застосування.

Комплексний аналіз впливу антиоксидантів та інтеграція спектрофотометричних методів у фармацевтичних і біомедичних дослідженнях. Комплексний аналіз антиоксидантної активності є важливим напрямом сучасних фармацевтичних і біомедичних досліджень, оскільки дає змогу оцінювати роль антиоксидантів у регуляції процесів оксидативного стресу та підтриманні клітинного гомеостазу. Спектрофотометричні методи завдяки своїй доступності, чутливості та універсальності широко застосовують для дослідження природних і синтетичних сполук, лікарських засобів, рослинних екстрактів і багатокомпонентних фармацевтичних композицій.

Комплексне використання різних аналітичних платформ сприяє підвищенню достовірності результатів, виявленню взаємозв'язків між структурою та активністю молекул, а також прогнозуванню їхньої фармакологічної ефективності. У сучасних дослідженнях особливого значення набуває створення інтегрованих підходів, які дають змогу поєднувати дані спектрофотометричного аналізу з результатами *in vitro* та *in vivo* моделей для більш об'єктивного оцінювання антиоксидантного потенціалу досліджуваних систем.

Вплив природних і синтетичних антиоксидантів на різні матриці. Антиоксиданти характеризуються різною ефективністю залежно від природи сполуки та характеристик матриці, у якій вони перебувають. Природні антиоксиданти, зокрема поліфеноли, флавоноїди, каротиноїди та вітаміни (C, E), можуть ефективно нейтралізувати вільні радикали завдяки стабілізації радикальних проміжків та активації ендогенних систем захисту організму (супероксиддисмутаза та глутатіон) [72]. Синтетичні антиоксиданти, наприклад BHT, BHA або пропілгалат, демонструють високу стабільність у фармацевтичних композиціях і можуть забезпечувати тривале збереження активності активних компонентів препаратів, проте їхня ефективність істотно залежить від складу матриці та умов зберігання.

Вплив матриці на активність антиоксидантів пов'язаний з різними факторами, як-от полярністю середовища, наявністю іонів металів, допоміжних речовин або органічних домішок. Ці компоненти можуть каталізувати або інгібувати реакції ET та HAT, модифікуючи кінетичні та термодинамічні параметри [73]. Наприклад, у лікарських формах з багатокомпонентними композиціями ефект синергії або антагонізму між природними і синтетичними антиоксидантами суттєво впливає на кінцевий антиоксидантний потенціал.

Крім того, сучасні дослідження показують, що комбінація природних і синтетичних антиоксидантів у складних матрицях можуть підсилювати ефект нейтралізації радикалів, але водночас збільшує ризик несприятливих

взаємодій. Ретельне дослідження цих взаємодій є критично важливим для фармацевтичних розробок, оскільки дає змогу прогнозувати стабільність і біодоступність активних компонентів у готових препаратах [74].

Порівняння з суміжними методами визначення антиоксидантної активності. Спектрофотометричні методи часто порівнюють із хроматографічними, електрохімічними та люмінесцентними підходами. Хроматографія (HPLC, UPLC) забезпечує можливість визначення індивідуальних компонентів складних сумішей і точного встановлення їхньої антиоксидантної активності, що підвищує селективність аналізу, проте потребує значно більше часу та ресурсів [75]. Електрохімічні методи характеризуються високою чутливістю та можливістю моніторингу реакцій у реальному часі, але інтерпретація даних у складних фармацевтичних матрицях може бути складною.

Спектрофотометрія залишається найпоширенішим методом завдяки простоті виконання, можливості масштабування та високій продуктивності, особливо при скринінгових дослідженнях великої кількості зразків. Поєднання спектрофотометрії з іншими методами дає змогу отримати більш повну картину активності антиоксидантів та підвищити точність і надійність результатів [76].

Інтеграція спектрофотометрії з суміжними методами дає змогу створювати комплексні профілі антиоксидантної активності, включаючи кількісні, кінетичні та термодинамічні параметри. Це особливо актуально у фармацевтичних і біомедичних дослідженнях, де необхідно оцінювати активність у багатокомпонентних системах і прогнозувати терапевтичний ефект препаратів.

Приклади застосування у фармацевтичній і біомедичній промисловості. У фармацевтичній промисловості спектрофотометричні методи широко застосовують для оцінювання стабільності лікарських форм, скринінгу нових активних компонентів і прогнозування терапевтичної ефективності. Вони дають змогу швидко оцінювати поліфенольні та інші антиоксидантні сполуки, визначати кінетичні параметри нейтралізації радикалів, а також контролювати взаємодії з допоміжними речовинами.

У біомедичних дослідженнях спектрофотометрію застосовують для оцінювання ефекту антиоксидантів у клітинних і тканинних моделях, прогнозування здатності нейтралізувати реактивні форми кисню та для оцінювання впливу на окиснювальний стрес. Наприклад, у дослідженнях нейродегенеративних і серцево-судинних захворювань методи спектрофотометрії дають змогу прогнозувати захисний ефект компонентів лікарських форм на клітинні структури [77].

Крім того, спектрофотометричні методи застосовують для оптимізації складу комбінованих препаратів, оцінювання стабільності поліфенолів у комплексних ліках та інтеграції даних у мультианалітичні платформи, що дає змогу створювати комплексні профілі активності та прогнозувати біодоступність компонентів.

Методи обробки даних і статистичний аналіз результатів. Сучасні підходи до спектрофотометричного аналізу включають високорозвинені методи обробки даних і статистичний аналіз, що дають змогу підвищити точність, відтворюваність та інтерпретованість результатів. Багатовимірний аналіз, регресійні моделі, факторний аналіз і хемометричні алгоритми дають можливість виділяти ключові фактори, що визначають антиоксидантну активність, та корелювати хімічні параметри з біологічною активністю [78,79].

Статистичний аналіз також дає змогу перевіряти значущість отриманих даних, оцінювати вплив матриці, контролювати змінність і порівнювати результати, отримані в різних лабораторіях. Інтеграція таких підходів з автоматизованими й мікропланшетними платформами значно підвищує ефективність досліджень і сприяє створенню стандартизованих протоколів для фармацевтичних і біомедичних застосувань [80].

Отже, комплексний аналіз впливу антиоксидантів у різних матрицях, інтеграція спектрофотометрії з суміжними методами, приклади застосування у фармацевтичній та біомедичній сфері, а також сучасні підходи до обробки та статистичної інтерпретації результатів дають змогу отримати повноцінну, надійну та високоточну оцінку антиоксидантного потенціалу, яка має критичне значення для розробки лікарських форм та прогнозування їхнього терапевтичного ефекту.

Висновки

1. Спектрофотометричні методи забезпечують надійне, відтворюване та інформативне оцінювання антиоксидантної активності фармацевтичних сполук і біологічних зразків. Вибір конкретного методу визначається механізмом дії антиоксиданту, властивостями матриці та вимогами до чутливості аналізу, а комбінування методів підвищує достовірність результатів.

2. Практичне значення спектрофотометрії полягає у можливості швидкого скринінгу активних компонентів, оцінювання стабільності лікарських форм і прогнозування їхньої терапевтичної ефективності. Ці методи є ефективним інструментом для контролю якості та оптимізації складу фармацевтичних препаратів.

3. Перспективні напрями подальших досліджень пов’язані з розвитком інтегрованих аналітичних платформ, поєднанням спектрофотометрії з хемометрією та іншими фізико-хімічними методами, а також упровадженням високопродуктивних автоматизованих систем аналізу.

4. Застосування мультианалітичного та міждисциплінарного підходів дає змогу більш точно інтерпретувати результати, прогнозувати біологічну ефективність антиоксидантів і створювати науково обґрунтовані фармацевтичні композиції із заданими властивостями.

5. Подальша стандартизація та гармонізація спектрофотометричних методик є необхідною умовою для підвищення порівнянності результатів, забезпечення регуляторної відповідності та впровадження цих методів у фармакопейну та клінічну практику.

Декларація щодо використання ШІ
Під час підготовки статті автори використовували інструмент штучного інтелекту ChatGPT (OpenAI) для мовного та стилістичного редагування тексту, удосконалення формулювань, допомоги у структуруванні та логічній організації матеріалу.
OpenAI не використовували як інструмент наукового авторства та/або прийняття наукових рішень, зокрема, для проведення аналізу даних, інтерпретації результатів, формування наукових положень і висновків або визначення та відбору джерел літератури, покладених в основу рукопису. Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Фінансування
Публікацію підготовлено за результатами науково-дослідної роботи ДНТ «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» на тему: «Молекулярно-орієнтований дизайн нових антиоксидантів на основі тіазоловмісних гетероциклів і флавоноїдів», профінансованої МОЗ України за кошти державного бюджету, державний реєстраційний № 0126U001841 (2026–2028).

Подяки
Автори висловлюють щиру подяку Збройним силам України за можливість здійснювати дослідження та редакції наукового журналу за можливість публікувати їхні результати. Також автори вдячні МОЗ України за фінансову підтримку у проведенні дослідження.

Конфлікт інтересів: відсутній.
Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 14.05.2026
Після доопрацювання / Revised: 16.07.2026
Схвалено до друку / Accepted: 24.07.2026

Відомості про авторів:
Чабан Т. І., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0003-0618-275X
Лелюх М. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-8123-0988
Касянчук О. Ю., студентка фармацевтичного факультету, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0009-0004-9223-6498
Чуловська У. Б., канд. мед. наук, доцент каф. фтизіатрії і пульмонології, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0009-0007-7280-3098
Чабан І. Г., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0002-5146-5655
Огурцов В. В., канд. фарм. наук, доцент каф. загальної, біонеорганічної, фізколоїдної хімії, Державне некомерційне товариство «Львівський національний медичний університет імені Короля Данила», Україна.
ORCID ID: 0000-0001-9254-8337

Information about the authors:
Chaban T. I., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.
Lelyukh M. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.
Kasianchuk O. Yu., Student, Pharmaceutical Faculty, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.
Chulovska U. B., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.
Chaban I. H., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.
Ogurtsov V. V., PhD, Associate Professor of the Department of General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry, State Nonprofit Company “King Danylo Lviv National Medical University”, Ukraine.


Мар’ян Лелюх (Maryan Lelyukh)
lelyukh.m@gmail.com

References
1. Manful CF, Fordjour E, Subramaniam D, Sey AA, Abbey L, Thomas R. Antioxidants and reactive oxygen species: Shaping human health and disease outcomes. Int J Mol Sci. 2025;26(15):7520. doi: 10.3390/ijms26157520
2. Liu S, Liu J, Wang Y, Deng F, Deng Z. Oxidative Stress: Signaling Pathways, Biological Functions, and Disease. MedComm (2020). 2025;6(7):e70268. doi: 10.1002/mco2.70268
3. Zhang Y, Liu S, Cao D, Zhao M, Lu H, Wang P. Rg1 improves Alzheimer’s disease by regulating mitochondrial dynamics mediated by the AMPK/Drp1 signaling pathway. J Ethnopharmacol. 2025;340:119285. doi: 10.1016/j.jep.2024.119285
4. Bayu P, Wibisono JJ. Vitamin C and E antioxidant supplementation may significantly reduce pain symptoms in endometriosis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2024;19(5):e0301867. doi: 10.1371/journal.pone.0301867
5. Blaner WS, Shmarakov IO, Traber MG. Vitamin A and Vitamin E: Will the Real Antioxidant Please Stand Up? Annu Rev Nutr. 2021;41:105-31. doi: 10.1146/annurev-nutr-082018-124228
6. Wan S, Luo J, Zhu Y, An P, Luo Y, Xing Q. The Effect of Antioxidant Polyphenol Supplementation on Cardiometabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2024;16(23):4206. doi: 10.3390/nu16234206
7. El-Dash Y, Khalil NA, Ahmed EM, Hassanin SO, Gowifel A, Hassan M. Synthesis of novel nicotinic acid derivatives of potential antioxidant and anticancer activity. Arch Pharm (Weinheim). 2023;356(12):e2300250. doi: 10.1002/ardp.202300250
8. Kim HH, Ha SE, Vetrivel P, Bhosale PB, Kim SM, Kim GS. Potential Antioxidant and Anti-Inflammatory Function of *Gynura procumbens* Polyphenols Ligand. Int J Mol Sci. 2021;22(16):8716. doi: 10.3390/ijms22168716
9. Merecz-Sadowska A, Sitarek P, Zajdel K, Sztandera W, Zajdel R. Genus *Sambucus*: Exploring Its Potential as a Functional Food Ingredient with Neuroprotective Properties Mediated by Antioxidant and Anti-Inflammatory Mechanisms. Int J Mol Sci. 2024;25(14):7843. doi: 10.3390/ijms25147843
10. Khan J, Deb PK, Priya S, Medina KD, Devi R, Walode SG, et al. Dietary Flavonoids: Cardioprotective Potential with Antioxidant Effects and Their Pharmacokinetic, Toxicological and Therapeutic Concerns. Molecules. 2021;26(13):4021. doi: 10.3390/molecules26134021
11. Yang Z, Hu Y, Yue P, Li H, Wu Y, Hao X, et al. Structure, stability, antioxidant activity, and controlled-release of selenium nanoparticles decorated with lichenan from Usnea longissima. Carbohydr Polym. 2023;299:120219. doi: 10.1016/j.carbpol.2022.120219
12. Apak R, Özyürek M, Güçlü K, Çapanoğlu E. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based Assays. J Agric Food Chem. 2016;64(5):997-1027. doi: 10.1021/acs.jafc.5b04739
13. Garg KD, Shekhar S, Kumar A, Goyal V, Sharma B, Chengoden R, et al. Framework for handling rare word problems in Neural Machine Translation system using multi-word expressions. Appl Sci (Basel). 2022;12(21):11038. doi: 10.3390/app122111038
14. Knez E, Kadac-Czapska K, Grembecka M. Evaluation of spectrophotometric methods for assessing antioxidant potential in plant food samples – A critical approach. Appl Sci (Basel). 2025;15(11):5925. doi: 10.3390/app15115925

15. Rumpf J, Burger R, Schulze M. Statistical evaluation of DPPH, ABTS, FRAP, and Folin-Ciocalteu assays to assess the antioxidant capacity of lignins. Int J Biol Macromol. 2023;233:123470. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.123470
16. Christodoulou MC, Orellana Palacios JC, Hesami G, Jafarzadeh S, Lorenzo JM, Domínguez R, et al. Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and Pharmaceuticals. Antioxidants (Basel). 2022;11(11):2213. doi: 10.3390/antiox11112213
17. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3380. doi: 10.3390/ijms22073380
18. Al-Farhan BS, Eldin G. Chemometric-assisted UV-Vis spectrophotometric method for the simultaneous quantification of triple anthelmintics in veterinary pharmaceuticals. Sci Rep. 2025;15(1):44663. doi: 10.1038/s41598-025-31003-3
19. Arroyo-Araujo M, Voelkl B, Laloux C, Novak J, Koopmans B, Waldron AM, et al. Systematic assessment of the replicability and generalizability of preclinical findings: Impact of protocol harmonization across laboratory sites. PLoS Biol. 2022;20(11):e3001886. doi: 10.1371/journal.pbio.3001886
20. Sikder MM, Li X, Akumwami S, Labony SA. Reactive Oxygen Species: Role in Pathophysiology, and Mechanism of Endogenous and Dietary Antioxidants during Oxidative Stress. Chonnam Med J. 2025;61(1):32-45. doi: 10.4068/cmj.2025.61.1.32
21. Jeličić ML, Kovačić J, Cvetnić M, Mornar A, Amidžić Klarić D. Antioxidant Activity of Pharmaceuticals: Predictive QSAR Modeling for Potential Therapeutic Strategy. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(7):791. doi: 10.3390/ph15070791
22. Cortesi R, Sguizzato M. Applications of Antioxidant Nanoparticles. Antioxidants (Basel). 2024;13(9):1096. doi: 10.3390/antiox13091096
23. Muscolo A, Mariateresa O, Giulio T, Mariateresa R. Oxidative Stress: The Role of Antioxidant Phytochemicals in the Prevention and Treatment of Diseases. Int J Mol Sci. 2024;25(6):3264. doi: 10.3390/ijms25063264
24. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, Valko M. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. Arch Toxicol. 2024;98(5):1323-67. doi: 10.1007/s00204-024-03696-4
25. Vicente-Zurdo D, Gómez-Mejía E, Morante-Zarcero S, Rosales-Conrado N, Sierra I. Analytical Strategies for Green Extraction, Characterization, and Bioactive Evaluation of Polyphenols, Tocopherols, Carotenoids, and Fatty Acids in Agri-Food Bio-Residues. Molecules. 2025;30(6):1326. doi: 10.3390/molecules30061326
26. Kurek MA, Aktaş H, Pokorski P, Pogorzelska-Nowicka E, Custodio-Mendoza JA. A comprehensive review of analytical approaches for carotenoids assessment in plant-based foods: Advances, applications, and future directions. Appl Sci (Basel). 2025;15(7):3506. doi: 10.3390/app15073506
27. Mohd Amin SF, Karim R, Yusof YA, Muhammad K. Effects of metal concentration, pH, and temperature on the chlorophyll derivative content, green colour, and antioxidant activity of amaranth (Amaranthus viridis) purees. Appl Sci (Basel). 2023;13(3):1344. doi: 10.3390/app13031344
28. Robert G, Wagner JR. Scavenging of Alkylperoxyl Radicals by Addition to Ascorbate: An Alternative Mechanism to Electron Transfer. Antioxidants (Basel). 2024;13(10):1194. doi: 10.3390/antiox13101194
29. Zlatić G, Arapović A, Martinović I, Martinović Bevanda A, Bošković P, Prkić A, et al. Antioxidant Capacity of Herzegovinian Wildflowers Evaluated by UV-VIS and Cyclic Voltammetry Analysis. Molecules. 2022;27(17):5466. doi: 10.3390/molecules27175466
30. Avan AN, Demirci Çekiç S, Uzunboy S, Apak R. Spectrophotometric Determination of Phenolic Antioxidants in the Presence of Thiols and Proteins. Int J Mol Sci. 2016;17(8):1325. doi: 10.3390/ijms17081325
31. Theofanous A, Sarli I, Fragou F, Bletsa E, Deligiannakis Y, Louloudi M. Antioxidant Hydrogen-Atom-Transfer to DPPH Radicals by Hybrids of {Hyaluronic-Acid Components}@SiO_2. Langmuir. 2022;38(40):12333-45. doi: 10.1021/acs.langmuir.2c02021
32. Lewandowska H, Świsłocka R, Priebe W, Lewandowski W, Orzechowska S. Towards the Development of Effective Antioxidants-The Molecular Structure and Properties-Part 2. Molecules. 2026;31(4):720. doi: 10.3390/molecules31040720
33. Mittal A, Vashistha VK, Das DK. Recent advances in the antioxidant activity and mechanisms of chalcone derivatives: a computational review. Free Radic Res. 2022;56(5-6):378-97. doi: 10.1080/10715762.2022.2120396
34. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. J Food Biochem. 2020;44(9):e13394. doi: 10.1111/jfbc.13394
35. Mohammed AM. UV-visible spectrophotometric method and validation of organic compounds. European Journal of Engineering and Technology Research. 2018;3(3):8-11. doi: 10.24018/ejeng.2018.3.3.622
36. Baranowska M, Koziara Z, Suliborska K, Chrzanowski W, Wormstone M, Namieśnik J, et al. Interactions between polyphenolic antioxidants quercetin and naringenin dictate the distinctive redox-related chemical and biological behaviour of their mixtures. Sci Rep. 2021;11(1):12282. doi: 10.1038/s41598-021-89314-0
37. Cerdà V, Phansi P, Ferreira S. From mono- to multicomponent methods in UV-VIS spectrophotometric and fluorimetric quantitative analysis – A review. Trends Analyt Chem. 2022;157(116772):116772. doi: 10.1016/j.trac.2022.116772
38. Rubio CP, Hernández-Ruiz J, Martinez-Subiela S, Tvarijonaviciute A, Ceron JJ. Spectrophotometric assays for total antioxidant capacity (TAC) in dog serum: an update. BMC Vet Res. 2016;12(1):166. doi: 10.1186/s12917-016-0792-7
39. Hunyadi A. The mechanism(s) of action of antioxidants: From scavenging reactive oxygen/nitrogen species to redox signaling and the generation of bioactive secondary metabolites. Med Res Rev. 2019;39(6):2505-33. doi: 10.1002/med.21592
40. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. Arch Toxicol. 2020;94(3):651-715. doi: 10.1007/s00204-020-02689-3
41. Gao HH, Wang XD, Zhang YW, Gao X, Yuan JY, Zhao TP, et al. Effect of temperature, pH, metal ions, and oil type on Chinese quince proanthocyanidins' thermal stability, antioxidant activity, and inhibition of heterocyclic amine formation during simulated frying. Food Control. 2024;161(110406):110406. doi: 10.1016/j.foodcont.2024.110406
42. Angeli L, Morozova K, Scampicchio M. A kinetic-based stopped-flow DPPH$^{\bullet}$ method. Sci Rep. 2023;13(1):7621. doi: 10.1038/s41598-023-34382-7
43. Chen J, Yang J, Ma L, Li J, Shahzad N, Kim CK. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. Sci Rep. 2020;10(1):2611. doi: 10.1038/s41598-020-59451-z
44. Ghironi S, Viganò EL, Selvestrel G, Benfenati E. QSAR Models for Predicting the Antioxidant Potential of Chemical Substances. J Xenobiot. 2025;15(3):80. doi: 10.3390/jox15030080
45. Gulcin İ, Alwasel SH. DPPH radical scavenging assay. Processes (Basel). 2023;11(8):2248. doi: 10.3390/pr11082248
46. Angeli L, Imperiale S, Ding Y, Scampicchio M, Morozova K. A Novel Stoichio-Kinetic Model for the DPPH• Assay: The Importance of the Side Reaction and Application to Complex Mixtures. Antioxidants (Basel). 2021;10(7):1019. doi: 10.3390/antiox10071019
47. Alvares JJ, Furtado IJ. Kinetics of DPPH• scavenging by bacterioruberin from Haloferax alexandrinus GUSF-1 (KF796625). J Anal Sci Technol. 2021;12(1). doi: 10.1186/s40543-021-00293-3
48. Ahmed S. Antioxidant assays in phytonutrient research: Translating laboratory innovations into practical applications. PHYTONutrients. 2025;4:8-27. Available from: https://phytonutrients.pk/index.php/pn/article/view/39
49. Wołosiak R, Drużyńska B, Derewiaka D, Piecyk M, Majewska E, Ciecierska M, et al. Verification of the Conditions for Determination of Antioxidant Activity by ABTS and DPPH Assays-A Practical Approach. Molecules. 2021;27(1):50. doi: 10.3390/molecules27010050
50. Matsumoto K, Taniarashi M, Tsutaho Y, Yamada A, Yosho A, Osakai T, et al. Redox reactions between ABTS•$^{+}$ and dihydroxybenzenes as studied by cyclic voltammetry. Anal Sci. 2022;38(1):227-30. doi: 10.2116/analsci.21N030
51. Tian LY, Smit DJ, Jücker M. The Role of PI3K/AKT/mTOR Signaling in Hepatocellular Carcinoma Metabolism. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2652. doi: 10.3390/ijms24032652
52. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. Anal Biochem. 1996;239(1):70-6. doi: 10.1006/abio.1996.0292
53. Dziurka M, Kubica P, Kwiecień I, Biesaga-Kościelniak J, Ekiert H, Abdelmohsen S, et al. In Vitro Cultures of Some Medicinal Plant Species (*Cistus* × *incanus*, *Verbena officinalis*, *Scutellaria lateriflora*, and *Scutellaria baicalensis*) as a Rich Potential Source of Antioxidants-Evaluation by CUPRAC and QUENCHER-CUPRAC Assays. Plants (Basel). 2021;10(3):454. doi: 10.3390/plants10030454
54. Xu Z, Gao P, Liu D, Song W, Zhu L, Liu X. Chemical Composition and In Vitro Antioxidant Activity of *Sida rhombifolia* L. Volatile Organic Compounds. Molecules. 2022;27(20):7067. doi: 10.3390/molecules27207067

55. Apak R, Gorinstein S, Böhm V, Schaich KM, Özyürek M, Güçlü K. Methods of measurement and evaluation of natural antioxidant capacity/activity (IUPAC Technical Report). Pure Appl Chem. 2013;85(5):957-98. doi: 10.1351/pac-rep-12-07-15
56. Barthel W. A pharmacokinetic model of the adjustment of phenprocoumon (Falithrom) dosage. Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch. 1984;111(6):838-50.
57. Arnø A, Sarmiento V, Elvebø O, Araujo P. Critical Evaluation and Validation of a High-Throughput Microplate-Based Cupric Reducing Antioxidant Capacity Method for the Analysis of Fish Feed Ingredients. Antioxidants (Basel). 2025;14(6):728. doi: 10.3390/antiox14060728
58. Qu L, Lin Z, Liu F, Kong F, Zhang Y, Ni X, et al. Research Progress on the Application of Metal Porphyrin Electrochemical Sensors in the Detection of Phenolic Antioxidants in Food. Polymers (Basel). 2025;17(6):789. doi: 10.3390/polym17060789
59. Wang Y, Liu S, Yang M, Taha AA, Wang J, Ma C. Interaction effects on a gold nanoparticle-based colorimetric assay for antioxidant capacity evaluation of polyphenols. RSC Adv. 2020;10(25):14705-13. doi: 10.1039/d0ra01861a
60. Limsakul S, Monthakantirat O, Chulikhit Y, Maneenet J, Khamphukdee C, Chotritthirong Y, et al. Optimizing Extraction, Evaluating Antioxidant Activity, and Analyzing Bioactive Compounds in Trikaysornmas Formula. Adv Pharmacol Pharm Sci. 2024;2024:8335536. doi: 10.1155/2024/8335536
61. Topal F. Determination of antioxidant capacity of 2,6-quinolinediol. Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2019;9(3):1520-7. doi: 10.21597/jist.553129
62. Patil ND, Bains A, Sridhar K, Sharma M, Dhull SB, Goksen G, et al. Recent advances in the analytical methods for quantitative determination of antioxidants in food matrices. Food Chem. 2025 Jan 15;463(Pt 3):141348. doi: 10.1016/j.foodchem.2024.141348
63. Hidayat M, Sari P, Kuswandi B. Simple scanometric assay based on DPPH immobilized on pharmaceutical blister for determination of antioxidant capacity in the herbal extracts. J Res Pharm. 2018;22(1):134-43. doi: 10.12991/jrp.2018.87
64. Majewska E, Drużyńska B. Validation of microplate methods for total phenolic content and antioxidant activity on honeys, and comparison with conventional spectrophotometric methods. Appl Sci (Basel). 2025;15(20):11234. doi: 10.3390/app152011234
65. Suhag R, Jin Z, Ferrentino G, Amorati R, Scampicchio M. Continuous fluorescence-based quantitative antioxidant assay using vegetable oil as an oxidizable substrate. Food Res Int. 2024;198:115339. doi: 10.1016/j.foodres.2024.115339
66. Gregório BJR, Ramos II, Magalhães LM, Silva E, Reis S, Segundo MA. Microplate ORAC-pyranine spectrophotometric assay for high-throughput assessment of antioxidant capacity. Microchem J. 2020;158(105156):105156. doi: 10.1016/j.microc.2020.105156
67. Leontiev D, Petrus V, Volovyk N, Gryzodub O. Validation of the spectrophotometric procedure for desloratadine assay in tablets applying the uncertainty concept of the State Pharmacopoeia of Ukraine. EUREKA Health Sci. 2020;(6):74-87. doi: 10.21303/2504-5679.2020.001527
68. Rahman H, Haque SM. Development and Validation of Chromatographic and Spectrophotometric Methods for the Quantitation of Rufinamide in Pharmaceutical Preparations. Turk J Pharm Sci. 2022;19(3):267-72. doi: 10.4274/tjps.galenos.2021.37043
69. Dastan K, Enes D, Kaplan O, Dogan A, Celebier M. A Comprehensive Examination of UV-VIS Spectrophotometric Methods in Pharmaceutical Analysis Between 2015-2023. Comb Chem High Throughput Screen. 2025;28(7):1125-32. doi: 10.2174/0113862073285152240514171505
70. Paprocka R, Pazderski L, Kutkowska J, Naeem I, Awan AS, Mushtaq Z, et al. Spectroscopic Methods in Evaluation of Antioxidant Potential, Enzyme Inhibition, Cytotoxicity, and Antimicrobial Activity of the Synthesized N^3-Substituted Amidrazones. Int J Mol Sci. 2026;27(2):746. doi: 10.3390/ijms27020746
71. Sowjanya G, Ganapaty S, Almas S. Derivative UV spectroscopic approaches in multicomponent analysis–a review. Int J Pharm Pharm Sci. 2019;11(2):1-11. doi: 10.22159/ijpps.2019v11i2.30510
72. Robichon C, Villeneuve P, Bohuon P, Baréa B, Barouh N, Courtois F, et al. Unveiling synergistic antioxidant combinations for α-tocopherol in emulsions: A spectrophotometric-mathematical approach. Curr Res Food Sci. 2025;11:101134. doi: 10.1016/j.crfs.2025.101134
73. Skroza D, Šimat V, Vrdoljak L, Jolić N, Skelin A, Čagalj M, et al. Investigation of Antioxidant Synergisms and Antagonisms among Phenolic Acids in the Model Matrices Using FRAP and ORAC Methods. Antioxidants (Basel). 2022;11(9):1784. doi: 10.3390/antiox11091784
74. Prior RL, Wu X, Schaich K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements. J Agric Food Chem. 2005;53(10):4290-302. doi: 10.1021/jf0502698
75. Neacșu SM, Mititelu M, Ozon EA, Musuc AM, Iuga I, Manolescu BN, et al. Comprehensive Analysis of Novel Synergistic Antioxidant Formulations: Insights into Pharmacotechnical, Physical, Chemical, and Antioxidant Properties. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(6):690. doi: 10.3390/ph17060690
76. Oubahmane M, Mihucz VG, Vasanits A. Recent trends in the determination of organic UV filters by gas chromatography-mass spectrometry in environmental samples. Trends Analyt Chem. 2023;161(116995):116995. doi: 10.1016/j.trac.2023.116995
77. Semeniuc CA, Mureșan V. Spectroscopic, chromatographic, and chemometric techniques applied in food products characterization. Separations. 2023;10(1):55. doi: 10.3390/separations10010055
78. Shi S, Zhang K, Tian N, Jin Z, Liu K, Huang L, et al. Spectroscopic techniques combined with chemometrics for rapid detection of food adulteration: Applications, perspectives, and challenges. Food Res Int. 2025;211:116459. doi: 10.1016/j.foodres.2025.116459
79. Liu Y, Zhang L, Zhang X, Bian X, Tian W. Modern spectroscopic techniques combined with chemometrics for process quality control of traditional Chinese medicine: A review. Microchem J. 2025;213(113605):113605. doi: 10.1016/j.microc.2025.113605
80. Hassan MM, Xu Y, Sayada J, Zareef M, Shoaib M, Chen X, et al. Chemometrics-powered spectroscopic techniques for the measurement of food-derived phenolics and vitamins in foods: A review. Food Chem. 2025;473:142722. doi: 10.1016/j.foodchem.2024.142722