

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
ХІМІЇ ЛІКІВ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ТОКСИКОЛОГІЇ
(назва кафедри)

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему «Визначення супровідних речовин діметіндену малеату в
субстанції лікарського засобу методом ВЕРХ»

Виконав: здобувач вищої освіти 6 курсу, групи 1082А
напряму підготовки (спеціальності)
226 «Фармація, промислова фармація»
(шифр і назва напряму підготовки, спеціальності)

Фармацевтичний факультет, заочна форма навчання
Освітньо-кваліфікаційний рівень «магістр»
«Фармація»
(назва освітньої програми)

Іваненко Анжеліка Олегівна
(прізвище та ініціали)

Керівник: проф., д.фарм.н. Вельчинська О.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент: проф., д.м.н. Ніженковська І.В.
(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Київ – 2025-2026 р.р.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	3
ВСТУП.....	5
ОСНОВНА ЧАСТИНА.....	10
 РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ.....	10
1.1. Особливості хімічної будови	10
1.2. Біологічна активність	15
 РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ.....	19
2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості	19
 РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	24
 ВИСНОВКИ.....	35
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	36
SUMMARY.....	40
ДОДАТОК 1.....	41

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

г – грам

ГМДС – гексаметилдисилоксан

ГРХ – газо-рідинна хроматографія

ДФУ – Державна Фармакопея України

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамід

ІЧ спектр – інфрачервоний спектр

мкл – мікролітр

мкм – мікромметр

мл – мілілітр

ММ – молекулярна маса

НРФ – нерухома рідка фаза

нм – наномметр

РХ – рідинна хроматографія

см⁻¹ – обернений сантиметр

Спектр ПМР – спектр протонно-магнітного резонансу

ТМС – тетраметилсілан

ТГФ – тетрагідрофуран

T. кип. – температура кипіння

T. пл. – температура плавлення

УФ спектр – ультрафіолетовий спектр поглинання

ЯМР ^1H – спектр ядерно-магнітного резонансу протонний

Alk – алкіл-радикал

Ar – арил-радикал

°C – градуси Цельсія

Hal – галоген

J, Гц – значення константи спин-спінової взаємодії, герци

MOR – μ -opioid receptor

ВСТУП

Актуальність теми. Діметіндену малеат — лікарський засіб, антагоніст гістаміну на рівні H_1 -рецепторів, має протиалергічну та протисвербіжну дію. Активний фармацевтичний інгредієнт лікарського засобу – це диметиндену малеату. Після нанесення гелю на шкіру зменшується свербіж і подразнення. Препарат має місцевоанестезувальні властивості. Використовують лікарський засіб при шкірному свербіжі, при укусах комах, у разі необширної сонячної еритеми, при опіках шкіри. Спостерігаються симптоми при передозуванні цього лікарського засобу. Вони аналогічні симптомам передозування, які спостерігаються у таких випадках для H_1 -антигістамінних засобах. Це – пригнічення центральної нервової системи, сонливість, антимускариновий ефект, атаксія та галюцинації, тоніко-клонічні судоми, мідріаз.

Піридинові алкалоїди мають різноманітні біологічні властивості та впливають на ЦНС. Цей клас природних продуктів є джерелом потенційних терапевтичних переваг для лікування розладів ЦНС. Піридинові алкалоїди, які структурно споріднені з нікотинном, є агоністами nAChR (цитизин та епібатидин). Варениклін створено для припинення куріння. Результатом їх стимуляції нейромедіаторів у nAChR похідних нікотину стало створення препаратів для лікування деменції. Котінін покращує ED50 холінергічних препаратів. Структура метанікотину забезпечила основу для розробки нових терапевтичних засобів для лікування деменції [1-8].

Структурна різноманітність інгібіторів ацетилхолінестерази (АХЕ) включає гуперзини, анабасамін, мультиюгінони та платизидини. АХЕ блокують гідроліз АХ, є потенційними новими препаратами для симптоматичного лікування деменції. Гуперзин А схвалений для лікування хвороби Альцгеймера, продається як харчова добавка в США. Піридинові алкалоїди є перспективними для профілактики та лікування

нейродегенеративних розладів. Вони мають нейритогенні та нейропротекторні властивості. Це – аспернігрин В та кантлеїн, мілітаринон А, артпірон С, (2S)-N-гідроксибензилабазин, казуаринін Н, пециломід, копризміцин А/В, тригонелін, дамінін, еуфорбіалоїди. Ці препарати є корисними, оскільки зв'язуються з рецепторами та ферментами, нейромедіаторами – серотонін (агелонгін, церпегін), дофамін (фузарова кислота, фенопіколінова кислота, церпегін) та глутамат.

Циклостеллетаміни є антагоністами mAChR. Вони пригнічують активацію нейрональних потенціалів у нервовій системі та є потенційними терапевтичними препаратами для лікування розладів, пов'язаних з ЦНС – хворобу Паркінсона та хворобу Альцгеймера. Гаплофілідін має седативні та антианалептичні властивості. Гентіанін є стимулятором ЦНС з антипсихотичним профілем [9-12].

Піримідинові та піридинові системи є важливими класами сполук з широким спектром біологічної активності. Азотистий ароматичний піримідин, піридин та їхні аналоги зустрічаються в природі. Вони є важливими сполуками у синтетичній гетероциклічній хімії. Багато їхніх похідних використовуються як антимікробні, противірусні, протипухлинні та антиоксидантні засоби у ветеринарній медицині [9-15].

Похідні халкону привернули увагу хіміків-медиків як джерела для синтезу. Деякі з халконів схвалені для клінічного застосування, метохалкон продавався як жовчогінний лікарський засіб. Гесперетин є метаболітом гесперидину з кращою біодоступністю. Він досліджувався у клінічних випробуваннях для лікування хронічної венозної лімфатичної недостатності. Гесперидин триметилхалкону використовувався для лікування варикозу стовбура або гілок. Софалкон зарекомендував себе як противиразковий засіб. Він покращує кількість простагландину слизової оболонки. Ro-09-0410 та його проліки Ro-09-0415 були протестовані на риновірусні інфекції.

Халконові компоненти є центральними вихідними інгредієнтами для синтезу гетероциклічних сполук: піримідинів, тіофенів та піразолінів тощо. Деякі з них є надзвичайно біоактивними. Описано синтез гетероциклічних кільцевих систем, включених з піримідиновими та піридиновими фрагментами – 1-(фуран-2-іл)-3-(тіофен-2-іл) халкону. Проведені антимікробні дослідження сполук щодо шкідливих патогенних мікробів. Було проведено докінгове дослідження молекул до ланцюга ДНК-гірази В за допомогою програми MOE 2008.10 [16-18].

Бібліотеку нових піразол-імідазо[1,2- α]піридинових каркасів було синтезовано за допомогою однофазної трикомпонентної тандемної реакції. Структури синтезованих кон'югатів підтверджено методами ЯМР, ІЧ та HRMS. Антибактеріальна оцінка синтезованих молекул *in vitro* проти метицилін-резистентного золотистого стафілокока та нормальних штамів *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumonia* та *Pseudomonas aeruginosa* встановила, що сполуки є потужними антибактеріальними засобами. Вони мають високу мінімальну бактерицидну концентрацію порівняно зі стандартним препаратом ципрофлоксацином. Молекулярні докінгові дослідження сполук у сайті зв'язування глюкозамін-6-фосфатсинтази були проведені для розуміння передбачуваних режимів зв'язування в активних центрах рецептора.

Під час синтезу субстанції Диметиндену малеату можливе утворення побічних продуктів синтезу, а під час очистки субстанції часто залишаються специфічні і неспецифічні домішки.

Державна Фармакопея України не регламентує аналіз субстанції Діметіндену малеат. Діметіндену малеат можна проаналізувати за монографією 01/2022:1417 Європейської Фармакопеї. Супровідні речовини (специфіковані і неспецифіковані домішки) визначають методом рідинної

хроматографії (РХ). Ідентифікацію виконують методом ІЧ-спектрофотометрії [26, 27].

Таким чином, виходячи із наявності методик дослідження лікарського засобу Діметіндену малеат методом РХ в Європейській Фармакопеї, постає завдання осучаснити аналіз субстанції, розробити або модифікувати методики дослідження більш ефективним методом вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Це дозволить розширити коло інструментальних методів дослідження субстанції та запропонувати нові методики дослідження.

Під час розробки або адаптування умов хроматографування субстанції важливі коректні умови дослідження, оскільки під час проведення хроматографічних досліджень можлива хімічна деградація субстанції, яка збільшить кількість домішок.

Актуальним завданням експериментальної роботи є впровадження вискоселективного методу ВЕРХ для ідентифікації АФІ у досліджуваній субстанції Діметіндену малеату та можливих домішок або продуктів деградації молекул субстанції з використанням валідованих методик та умов проведення дослідження.

Мета і завдання дослідження. Метою експериментального дослідження є ідентифікація методом ВЕРХ АФІ у досліджуваній субстанції Діметіндену малеату та можливих домішок або продуктів деградації молекул субстанції з використанням валідованих методик та умов проведення дослідження.

Завдання експериментального дослідження:

- ідентифікувати методом ВЕРХ АФІ у досліджуваній субстанції Діметіндену малеату;
- визначити чистоту досліджуваної субстанції хроматографічним методом (ВЕРХ) (присутність супровідних речовин);

- адаптувати методики дослідження та розробити умови дослідження, які дозволять захистити структуру молекули субстанції від хімічної деградації.

Методи дослідження. Високоєфективна рідинна хроматографія на хроматографі Agilent 1200 з DAD детектором, колонка – колонка – ACE Excel 3 Super C18, 100×4,6 мм (або аналогічна); комп’ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Новизна та значення одержаних результатів. Новизна експериментального дослідження полягає у осучасненні фармацевтичного аналізу шляхом впровадження високоселективного хроматографічного методу ВЕРХ субстанції Діметіндену малеату у складі випробовуваних зразків, розробити умови, які дозволять зберегти хімічну структуру від хімічної деградації.

Апробація результатів дослідження. Результат досліджень апробовано на міжнародній науково-практичній конференції

Публікації: За матеріалами дослідження подані до публікації 1 тези доповіді.

Структура роботи: загальну кількість сторінок – 41, кількість розділів – 3, кількість додатків – 1, кількість використаних джерел – 27.

ОСНОВНА ЧАСТИНА

РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ХІМІЧНОЇ БУДОВИ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ

1.1. Особливості хімічної будови

Діметіндену малеату або (RS)-dimethyl(2-{3-[1-(pyridine-2-yl)ethyl]-1H-inden-2-yl}ethyl)amine є похідним фенілалкіламіну та піридину. Належить до групи антигістамінних препаратів. Механізм дії препарату полягає у селективному блокуванні H₁-рецепторів гістаміну та блокуванні м-холінорецепторів. Препарат знижує проникність капілярів, полегшує перебіг алергічних реакцій, має виражений протисвербіжний ефект. Діметінден має слабо виражений седативний ефект, має місцевоанестезуючу дію на рогівку (рис. 1.1.1).

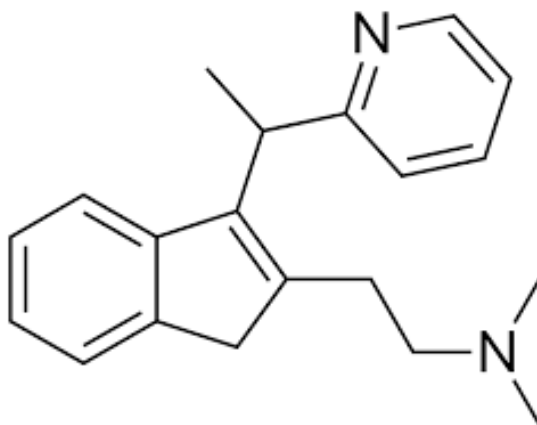


Рисунок 1.1.1. Діметіндену малеат, хімічна формула.

Конденсовані піридинові гетероциклічні похідні часто використовуються в дослідженнях ліків. Найпоширеніші конденсовані похідні піридину: фуропіридини, тієнопіридини, піролопіридини, оксазолопіридини, ізоксазолопіридини, оксадіазолопіридини,

імідазопіридини, піразолопіридини, тiazолопіридини, ізотіазолопіридини, триазолопіридини, тіадіазолопіридини, тетразолопіридини, селеназолопіридини та дитіолопіридини [17-19].

Синтез фуropіридину вперше описаний століття тому. Фуropіридини є ізостерами бензофуранових та індольних ядер. Вони часто зустрічаються в хімічній структурі сполук, що мають різну біоактивність (антигіпертензивна та антимікробна). Одне з перших досліджень було зосереджено на протизапальній, антиагрегаційній та антикоагулянтній активності. Описано похідні тетрагідрофуpо[3,4-*b*]піридину з коронарною вазодилатаційною активністю. Досліджено вплив фуropіридинів на стимуляцію руху K⁺ через мембрану еритроцитів людини. Циклетанін, сечогінний препарат, містить фуropіридиновий каркас, який використовується для лікування гіпертензії. Він є конкурентним антагоністом гістаміну (рис. 1.1.2). Тривають клінічні випробування цього препарату при гіпертензії з діабетом (NCT02709031) [19-23].

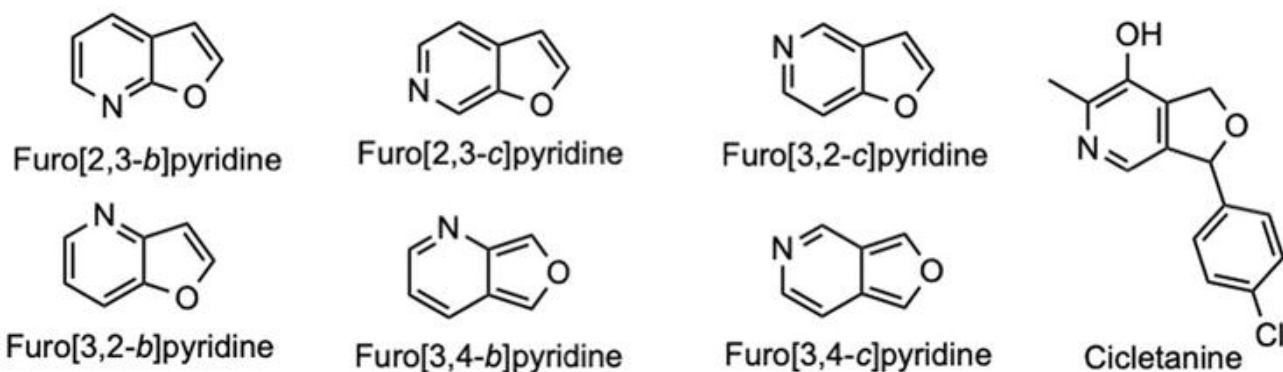


Рисунок 1.1.2. Ізомерні структури фуropіридину, приклад молекули лікарського засобу, що містить фуropіридинове кільце.

Дослідження сполук фуropyридину показали їх антимікробну, протиінфекційну та антипроліферативну активність. Фуropyридиновий каркас присутній в інгібіторі протеази ВІЛ, L-754394. Він виявлений у структурі антибіотика, виділеного з грибка *Cladobotryum varium*.

Сполуки з фуropyридиновим каркасом мають як основну структуру, так і замісник з властивостями інгібітора кіназ – селективні інгібітори cdc-подібних кіназ (CLK), інгібітори циклінзалежної кінази (CDK2) та інгібітори кіназ dk1, cdk2, Fyn, JNK3.

Похідні фуropyридину мають модуляторну активність рецептора меланінконцентруючого гормону (MCH1), мелатонінергічну активність рецепторів MT1 та MT2. Описано кілька сполук, що містять фуropyридин, з антимікробною, протиінфекційною та антипроліферативною активністю. Фуropyридиновий каркас присутній в інгібіторі протеази ВІЛ, L-754394. Він також виявлений у структурі антибіотика, виділеного з грибка *Cladobotryum varium*. Повідомлялося про: інгібіторний ефект проти ангіогенетичних мішеней VEGFR2, Tie-2 та EphB4, неконкурентну антагоністичну активність mGluR5, активність зворотного агоніста рецептора канабіноїдів-1, спорідненість до рецептора σ, активність агоністів 5-HT1A/антагоністів 5-HT3 та активність агоністів рецептора 5-HT1F різних сполук.

Тієнопіридини. Описана біоактивність тієно[3,2-b]піридинів на хіміотерапії паразитів (*Entamoeba histolytica*). Система тієнопіридину є важливим структурним елементом антиагрегаційних препаратів. Тиклопідин, похідне тетрагідротієно[3,2-c]піридину, це – перший препарат з протизапальною дією *in vitro* та інгібітор АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів. Описано клопідогрель, який знаходиться на ринку для антитромбоцитарної терапії. Празугрель, був описаний у літературі у 2000 році (рис. 1.1.3).

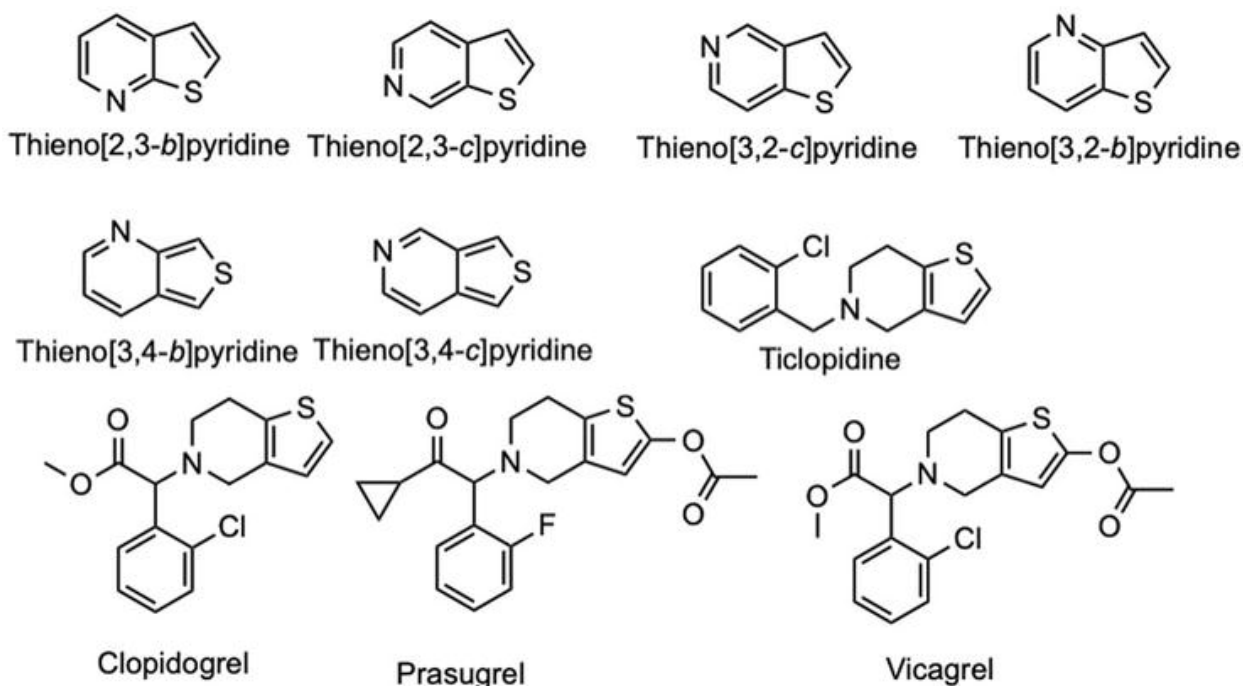


Рисунок 1.1.3. Ізомерні структури тієнопіридину, приклади молекул лікарських засобів, що містять тієнопіридинове кільце.

Сполуки, що містять тієнопіридинове кільце, мають антимікробну, протиінфекційну, протівірусну та антипроліферативну дію. Тієнопіримідинове кільце зустрічається як основний каркас та замісник у групі інгібіторів кіназ: VEGFR, EGFR, Src, Aurora, KDR, B-Raf, Pim-кінази, кінази контрольної точки 1 (CHK1), ІкВ-кінази-β (IKKβ), COT та інгібітори JAK2.

Тієнопіридинові структури пов'язані з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, агоністами рецептора лютеїнізуючого гормону, інгібіторами гістонлізиндеметилази KDM5A, інгібіторами убіквітин С-кінцевої гідролази-L1 (UCH-L1), активністю лужної фосфатази (ALPase), антагоністами рецепторів уротензину-II, позитивним алостеричним модулятором, спрямованим на мускариновий ацетилхоліновий рецептор M4 (M4 mAChR),

селективними інгібіторами глікогенсинтази-3 *Plasmodium falciparum* (PfGSK-3) [23, 24].

Піролопіридини. Вперше описана біоактивність сполуки, що містить піролопіридин, вона мала піроло[3,2-*b*]піридиновий каркас з помірним антибактеріальним ефектом. Першим препаратом, похідним піроло[2,3-*b*]піридину є вемурафеніб, інгібітор ферменту V-Raf для лікування меланоми. Цераласертіб містить піроло[2,3-*b*]піридин, проходить фазу II випробувань як інгібітор ATR-кінази для протипухлинної терапії (NCT04417062) (рис. 1.1.4).

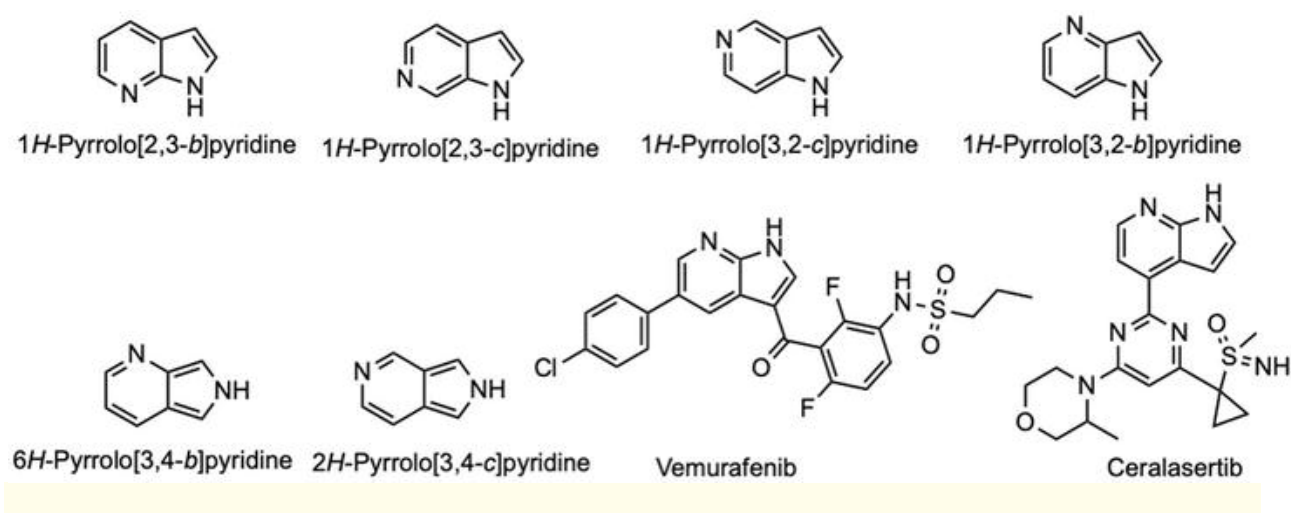


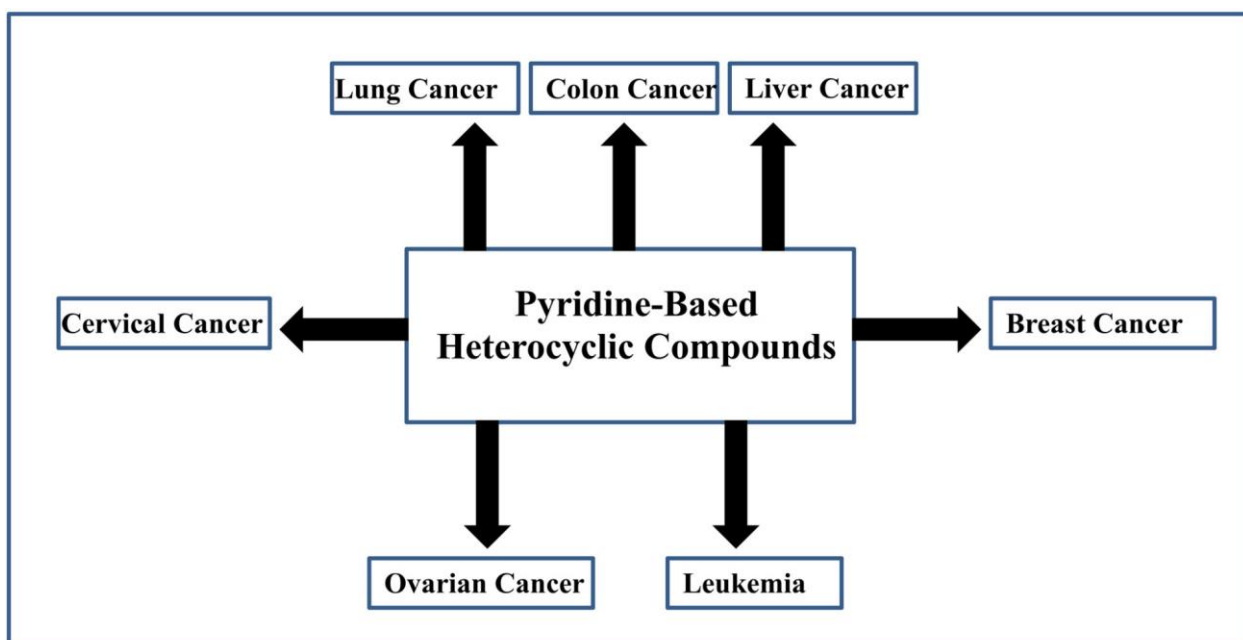
Рисунок 1.1.4. Ізомерні структури піролопіридину, приклади молекул лікарських засобів, що містять піролопіридинове кільце.

Опубліковано кілька досліджень сполук, отриманих з піролопіридинового кільця, з антимікробною, протиінфекційною та протівірусною активністю [23- 25].

1.2.Біологічна активність

Похідні піридину є найпоширенішими гетероциклічними сполуками, які демонструють фундаментальні характеристики, що відповідають різним фармацевтичним агентам. Похідні піридину мають кілька фармакологічних властивостей та широкий ступінь структурної різноманітності. Ці сполуки мають широкий спектр біологічної активності: протигрибкова, антибактеріальна, протиракова, протизапальна, протитуберкульозна, антигіпертензивна, антигістамінна, противірусна та протипаразитарна.

Потужні терапевтичні властивості похідних піридину дозволяють синтезувати ефективні хіміотерапевтичні засоби. Ефективність похідних піридину порівнюють з стандартними препаратами – етопозид, сорафеніб, цисплатин, триклозан, проти різних ліній ракових клітин (рис. 1.2.1).



A pyridine based compounds for the treatment of different types of cancer.

Рисунок 1.2.1. Біологічна активність піридинів.

Останніми роками спостерігається сплеск інтересу до супрамолекулярних архітектур. Акцент зміщується в бік створення дискретних молекулярних збірок та факторів, що контролюють їх формування. Для побудови таких каркасів використовуються азот-донорні ліганди для створення різноманітних топологій. З азот-донорних лігандів виділяються ліганди на основі піридин-аміду. Вони пропонують структурну гнучкість та здатність адаптуватися до геометричних вимог іона металу, пропонують подвійні функціональні групи: піридин та амід (рис. 1.2.2).

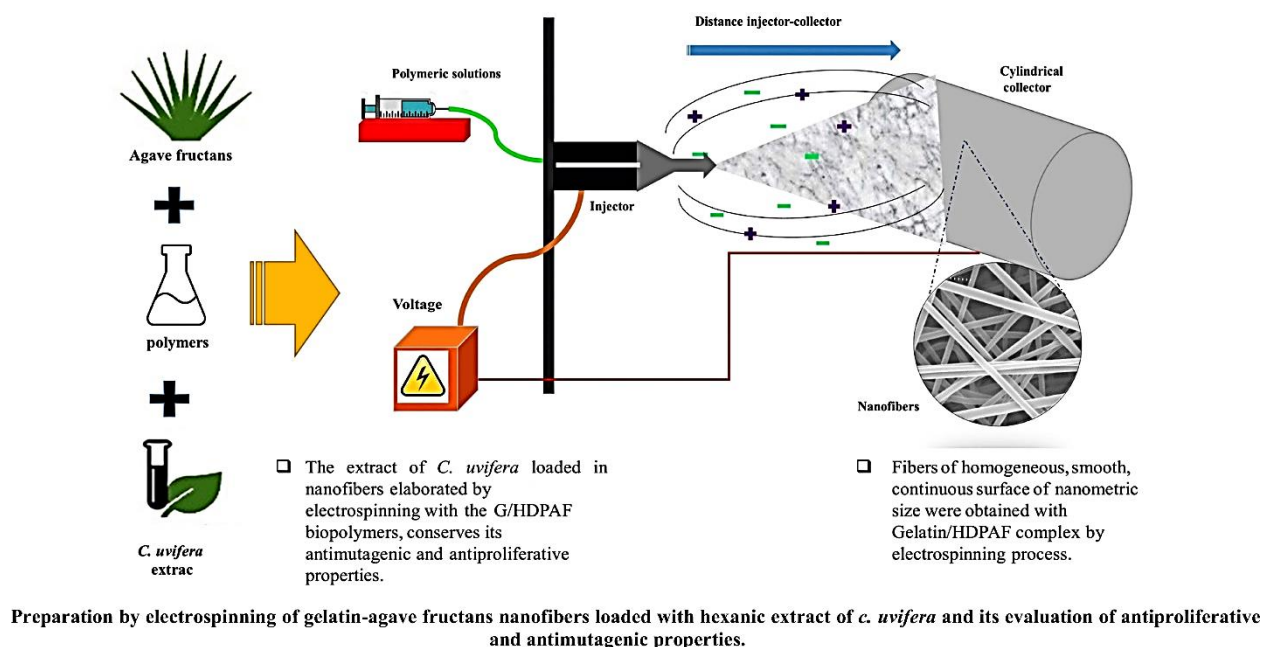


Рисунок 1.2.2. Приготування желатин-базових агентів.

Конденсація циклізації 2-фторхінолін-3-карбальдегіду та заміщеного кетону дає халкон. Похідну використовували як халкон для реакції з різними сполуками: етилціаноацетат, аміак, сечовина, тіосечовина, фенілтіосемікарбазид та гідрохлорид гідроксиламіну, з утворенням нового кільця піранону, піридину, пірамідину, піразолу та ізоксазолу. Структура була ідентифікована за допомогою інфрачервоної спектроскопії, ядерного

магнітного та елементного аналізу. Досліджені фармацевтичні застосування отриманої сполуки та її ефективність з різними лікарськими засобами. Захворювання та розлади центральної нервової системи (ЦНС) охоплюють широкий спектр патологій. Це нейродегенеративні захворювання (хвороба Альцгеймера та Паркінсона), психіатричні розлади, епілепсія, розсіяний склероз, нейропатичний біль, аутизм. Неврологічні розлади були основною причиною скоригованих з урахуванням інвалідності років життя та другою провідною причиною смерті у світі. Деменція є однією з найбільших причин неврологічних захворювань (~10,4%). Сучасна медицина покладається на терапію на основі натуральних продуктів для лікування розладів ЦНС. ~84% схвалених препаратів для лікування захворювань ЦНС є натуральними продуктами, а 400 клінічно схвалених препаратів для ЦНС можна простежити до 20 каркасів натуральних продуктів.¹⁴ Алкалоїди особливо добре представлені в цьому списку. Піридини є привілейованими каркасами в медичній хімії. Піридинові алкалоїди з активністю в ЦНС були виділені з рослин, грибів, бактерій, амфібій та морських джерел. Деякі з них присутні в широкому розмаїтті форм життя (рис. 1.2.3).

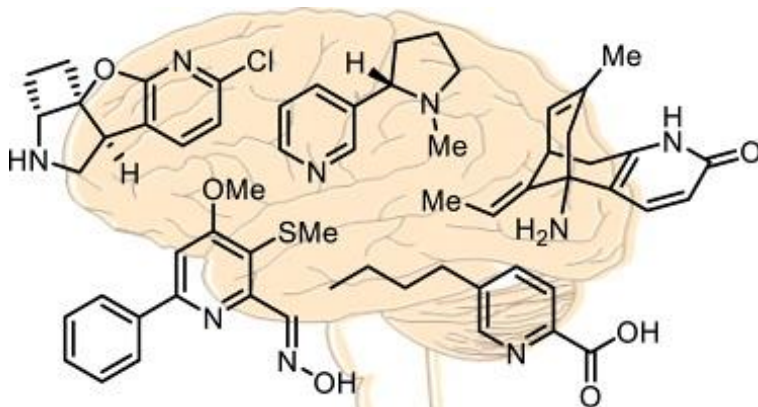


Рисунок 1.2.3. Структури піридинів.

Ентомогенні дейтеромицети – це таксономічно різноманітна група недосконалих грибів, відомих тим, що вони виробляють біологічно активні вторинні метаболіти. Описано вторинні метаболіти ентомогенних грибів, пов'язаних з ЦНС – мілітаринон А. Він був виділений з міцеліального

екстракту штаму *Paecilomyces militaris* RCEF0095. Мілітаринон А – це алкалоїд 1,4-дигідрокси-2-піридону, що містить цис-1,4-дигідроксициклогексановий фрагмент та полієновий бічний ланцюг. Два структурно споріднені алкалоїди 4-гідрокси-2-піридону, (+)-N-дезоксимілітаринон А165 та фаринозон А166 були виділені з штамів *P. farinosus* RCEF0097 та RCEF0101. Нейротрофічні властивості мілітаринону А, (+)-N-дезоксимілітаринону А та фаринозону А досліджували шляхом вивчення їхньої здатності стимулювати нейрональну диференціацію в клітинних лініях РС-12. Дані показали, що всі три сполуки проявляють потужну нейритогенну активність у порівнянні з ендogenous глікопротеїном. Мілітаринон А викликав 80%, 70% та 30% ріст нейритів при 33, 10 та 3,3 мкМ. (+)-N-дезоксимілітаринон А проявляв слабшу нейротрофічну активність, ніж мілітаринон А, індуючи ріст нейритів на 51% та 12% при 100 та 33 мкМ. Це свідчить про те, що гідроксильна група в N1 є важливою для диференціації та виживання нейронів (рис. 1.2.4).

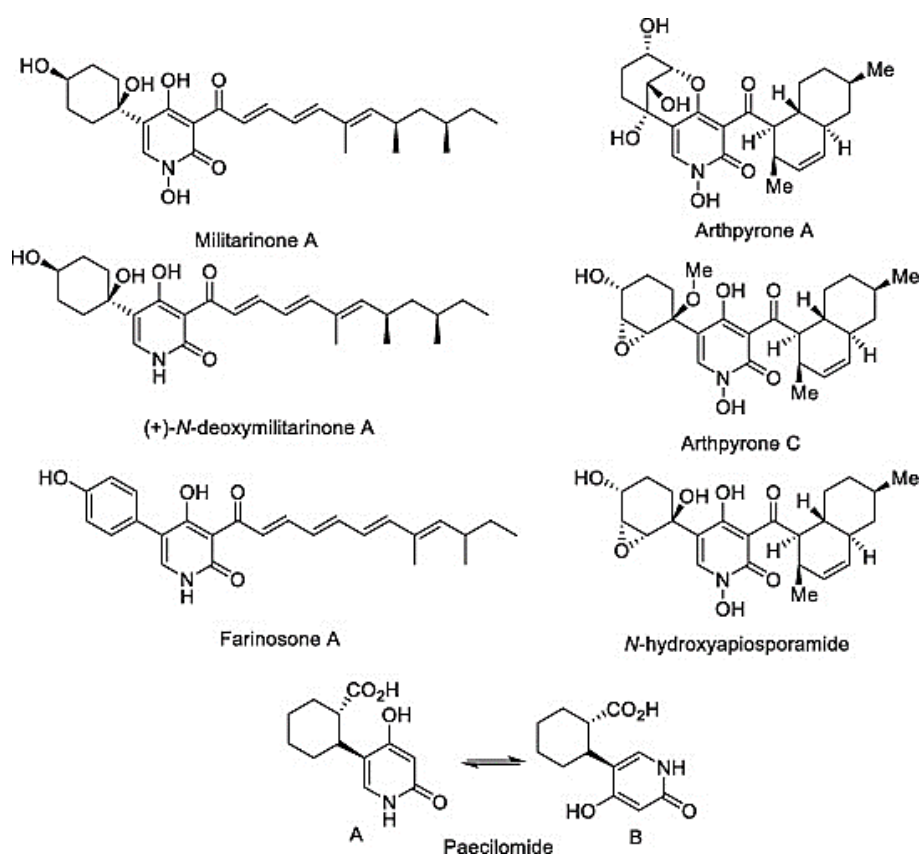


Рисунок 1.2.4. Структури природних піридинів.

РОЗДІЛ 2. ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ ПОХІДНИХ ПІРИДИНУ

2.1. Синтез, фармакопейні вимоги до аналізу якості

Піридиновий синтез Ганча (дигідропіридиновий синтез Ганча) — це багатокомпонентна реакція між альдегідом (формальдегід), 2 еквівалентами β -кетоестеру (етилацетоацетат) та донором азоту – ацетат амонію або аміак. Початковим продуктом є дигідропіридин може бути окислений на наступному етапі до піридину. Для другого етапу реакції виконується ароматизація. 1,4-дигідропіридиндикарбоксилат називають сполукою 1,4-DHP, естером Ганча. Ці сполуки є блокаторами кальцієвих каналів: у вигляді ніфедипіну, амлодипіну, німодипіну. Реакція протікає у воді як розчиннику, з прямою ароматизацією хлоридом заліза, діоксидом марганцю або перманганатом калію в однореакторному синтезі (рис. 2.1.1).

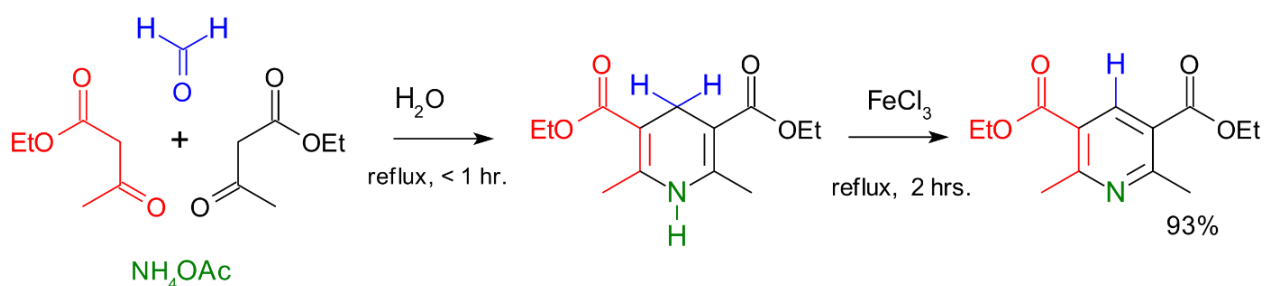


Рисунок 2.1.1. Синтез Ганча.

Класичний метод синтезу 1,4-дигідропіридинів Ганча з однофазною конденсацією альдегідів з етилацетоацетатом та аміаком має недоліки: жорсткі умови реакції, тривалий час реакції, низький вихід продуктів.

Реакцію проводили в різних системах розчинників. Було виявлено, що ультразвукове опромінення у водних міцелах дає кращі виходи, ніж у

розчинниках метанол, етанол, THF. Було синтезовано серію 1,4-дигідропіридинів. Вони мають вихід реакції вище 90% (рис. 2.1.2)[17-23].

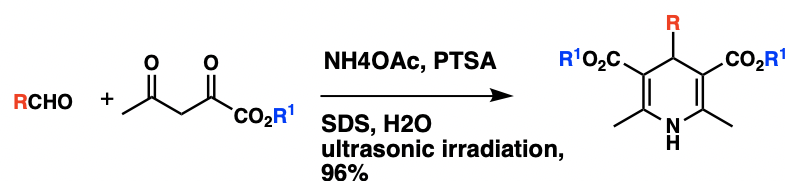


Рисунок 2.1.2. Синтез піридових сполук.

Окислення 1,4-ДГП є одним із способів отримання похідних піридину. Поширеними окислювачами для стимулювання ароматизації 1,4-ДГП, є CrO_3 , KMnO_4 та HNO_3 . Ароматизація супроводжується: низьким хімічним виходом, сильними окислювальними умовами, складними обробками, утворенням побічних продуктів, потребою в надлишку окислювача.

Під час метаболізму антигіпертензивні препарати на основі 1,4-ДГП піддаються окисленню за допомогою цитохрому Р-450 у печінці. Вони перетворюються на свої похідні піридину. Особлива увага приділена ароматизації 1,4-ДГП як засобу для розуміння біологічних систем, для розробки нових методів отримання піридинів (рис.2.1.3).

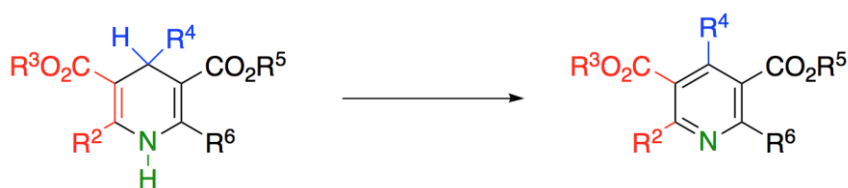


Рисунок 2.1.3. Синтез піридових сполук ароматизацією.

Одноступеневе перетворення різних N-вінілових та N-арил-амідів у похідні піридину та хіноліну включає активацію амідів трифторметансульфоновим ангідридом у присутності 2-хлорпіридину. Далі

проходило приєднання π -нуклеофілу до активованого проміжного продукту та анелювання (рис. 2.1.4).

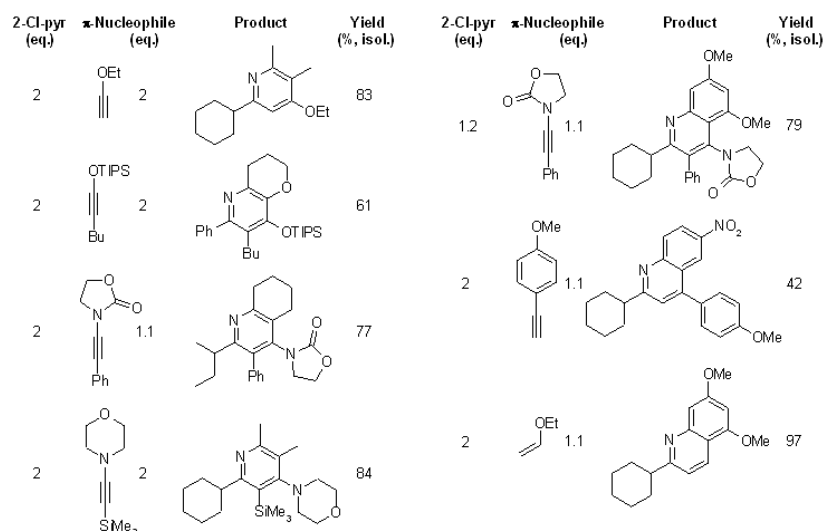


Рисунок 2.1.4. Синтез похідних підину.

Синтезовані сполуки були підтверджені за допомогою елементного аналізу, спектральних даних та альтернативних шляхів синтезу (рис. 2.1.5).

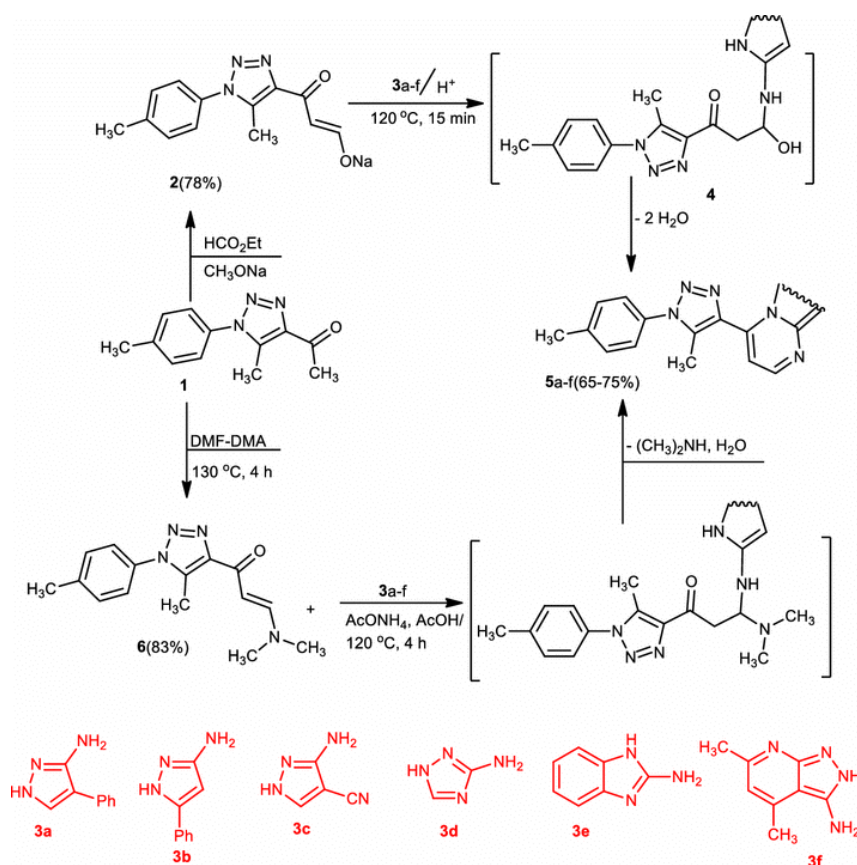


Рисунок 2.1.5. Синтез нових піразоло[1,5-а]піримідинів, піразоло[5,1-с]триазинів та тієно[2,3-б]піридинів.

Було розроблено метод приєднання заміщених похідних піридину з 1-метил-1,3-(ар)енінів та нітрилів шляхом формального циклоприєднання [4+2]. Збалансована спорідненість двох солей лужних металів забезпечує активацію зв'язку C(sp³)–H та хемо- та регіоселективність.

У хімії аналоги піридину є вигідними для розробки препаратів. Вони діють на ЦНС завдяки унікальним структурним особливостям, ліпофільності та електронним характеристикам. Атом азоту в піридиновому кільці може служити акцептором або донором водневого зв'язку. Це більше підвищує спорідненість зв'язування та селективність молекули. Ці фактори роблять аналоги піридину цінними в медичній хімії (рис. 2.1.6).

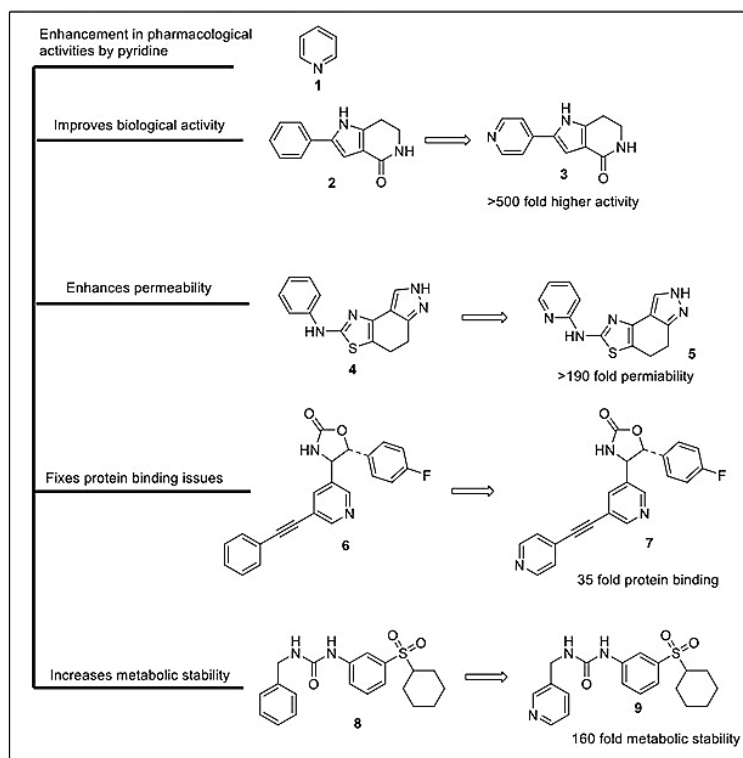


Рисунок 2.1.6. Фармакологічна активність піридинів.

Синтезувано похідну вуглеводу піридину в результаті основної реакції похідних гідразиду ізонікотинової кислоти із бензальдегідом. Синтезовані

сполуки протестовані на їх протисудомні властивості та порівняні з препаратом вальдекоксибом, карбамазепіном. Похідні синтезовані за допомогою хлоропохідної 6-гідразино-ізонікотинової кислоти з використанням POCl_3 з дигідроксипохідної ізонікотинової кислоти (рис. 2.1.7).

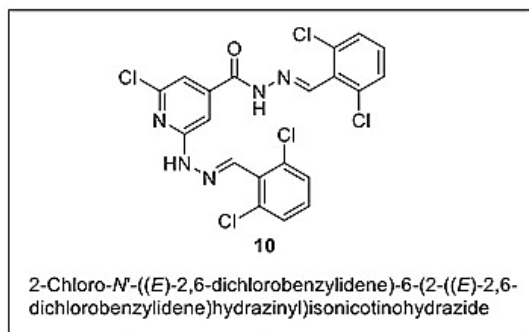


Рисунок 2.1.7. Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти із бензальдегідом.

Дихлорпохідне зазнало реакції заміщення гідразиновим реагентом. Амінний водень заміщується бензальдегідним похідним. Галогенні замісники у сполуках демонстрували інгібуючу активність порівняно з карбамазепіном. Електроноакцепторні групи збільшують електронну щільність на катіонній поляризованій групі сполук (рис. 2.1.8).

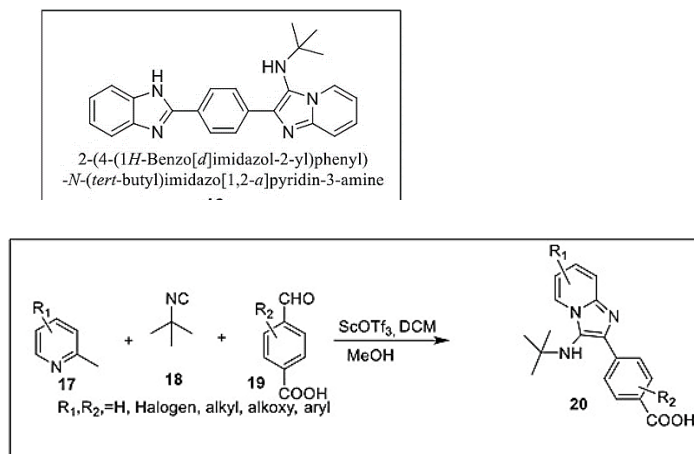


Рисунок 2.1.8. Похідна імідазо[1,2-а]піридину Похідні гідразиду ізонікотинової кислоти із бензальдегідом.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Державна Фармакопея України не регламентує [26] аналіз субстанції Діметіндену малеату. Аналіз Діметіндену малеату регламентує Європейська Фармакопея [27]. В даній роботі процедура дослідження методом ВЕРХ субстанції Діметіндену малеату виконується та описується вперше.

Чистота. 98.5-101.0%, Діметіндену малеату – білого або майже білого кольору кристалічний порошок.

Ідентифікацію виконують наступними методами:

Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія (2.2.24). Порівнюють спектри з спектром диметиндену малеату CRS.

Колонка: – матеріал: плавлений кварц; – розмір: $l = 30$ м, $\varnothing = 0,32$ мм; – нерухома фаза: феніл(50)метил(50)полісилоксан R (товщина плівки 0,25 мкм). Газ-носії: гелій для хроматографії Р. Швидкість потоку: 1,45 мл/хв.

Детектування: полум'яна іонізація. Введення: 2 мкл; введення через роздільний інжектор з роздільним потоком 30 мл/хв.

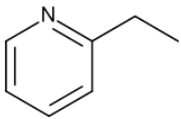
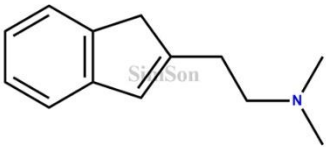
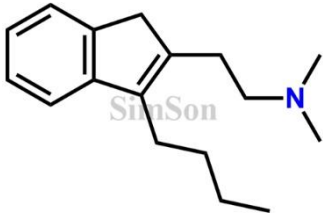
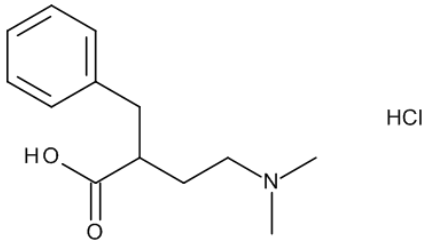
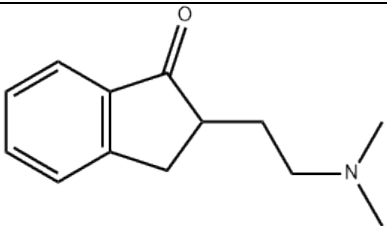
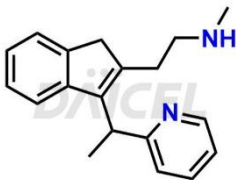
Ідентифікація домішок. Відносне утримування відносно диметиндену (час утримування = близько 36 хв): домішка А = близько 0,14; малеїнова кислота = близько 0,18.

Придатність системи: – роздільна здатність: мінімум 2,0 між піками домішки А та малеїнової кислоти на хроматограмі.

Межі:

- невизначені домішки: для кожної домішки максимум 0,10 %;
- загальна кількість: максимум 0,2 %;

Виконують контроль домішок у речовинах для фармацевтичного застосування): А, В, С, D, Е, F, G, H, I. Контролюють домішки, які відносять до специфікованих та неспецифікованих. Для неспецифікованих домішок ліміт (для кожної домішки) 0.10% (рис. 3.1).

	Домішка А 2-Ethylpyridine Може викликати подразнення шкіри, очей та дихальних шляхів
	Домішка В 2-(1H-inden-2-yl)-N,N-dimethylethanamine
	Домішка С ethyl (2RS)-2-benzyl-4-(dimethylamino)butanoate
	Домішка D (2RS)-2-benzyl-4-(dimethylamino)butanoic acid
	Домішка E (2RS)-2-[2-(dimethylamino)ethyl]-2,3-dihydro-1H-inden-1-one
	Домішка F 2-(3-butyl-1H-inden-2-yl)-N,N-dimethylethan-1-amine

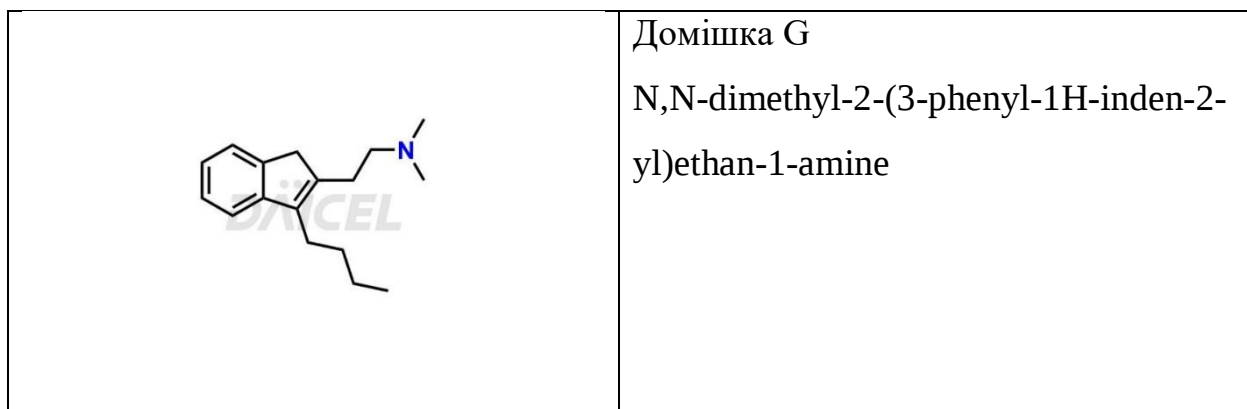
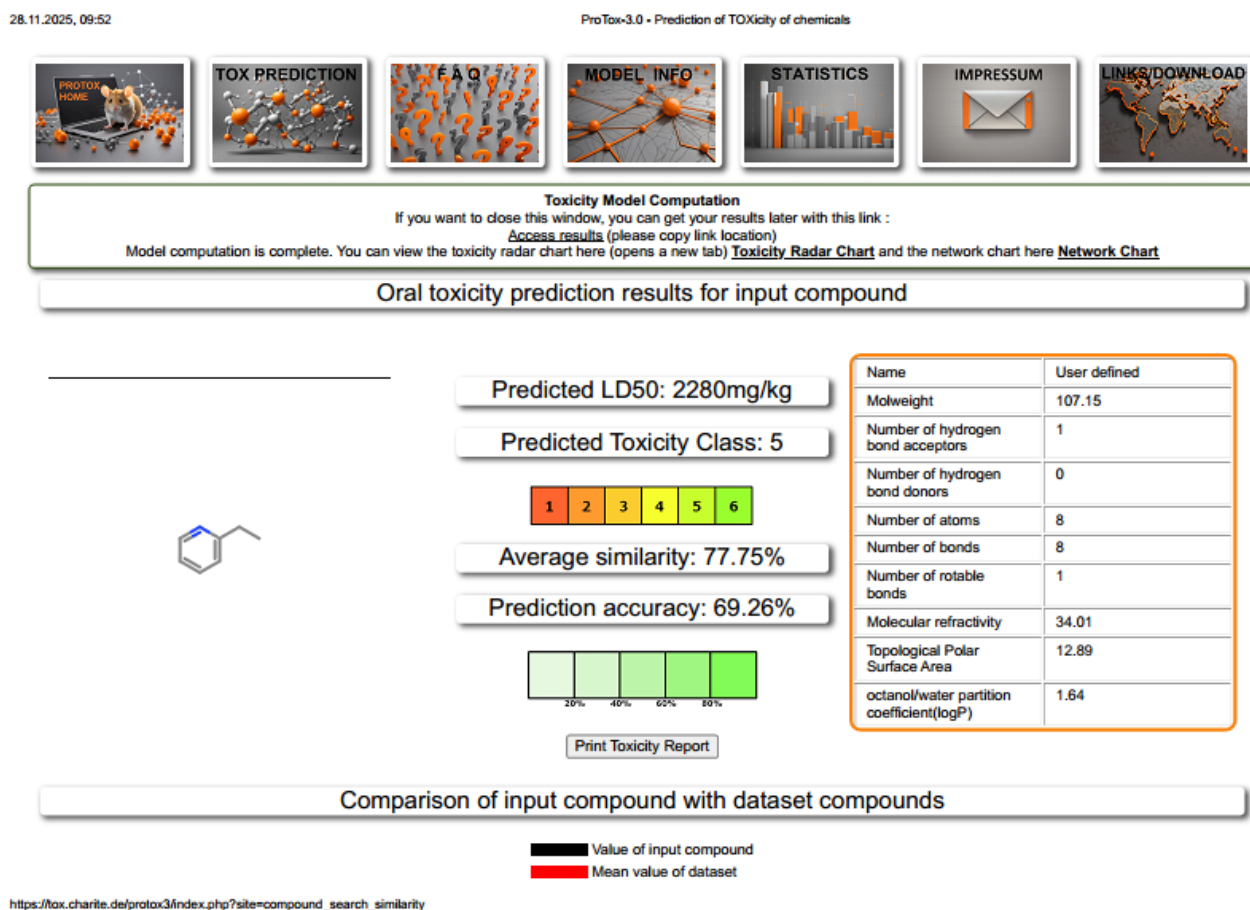


Рисунок 3.1. Специфіковані домішки.

Наприклад, Домішка А - 2-Ethylpyridine відноситься до токсичних речовин.

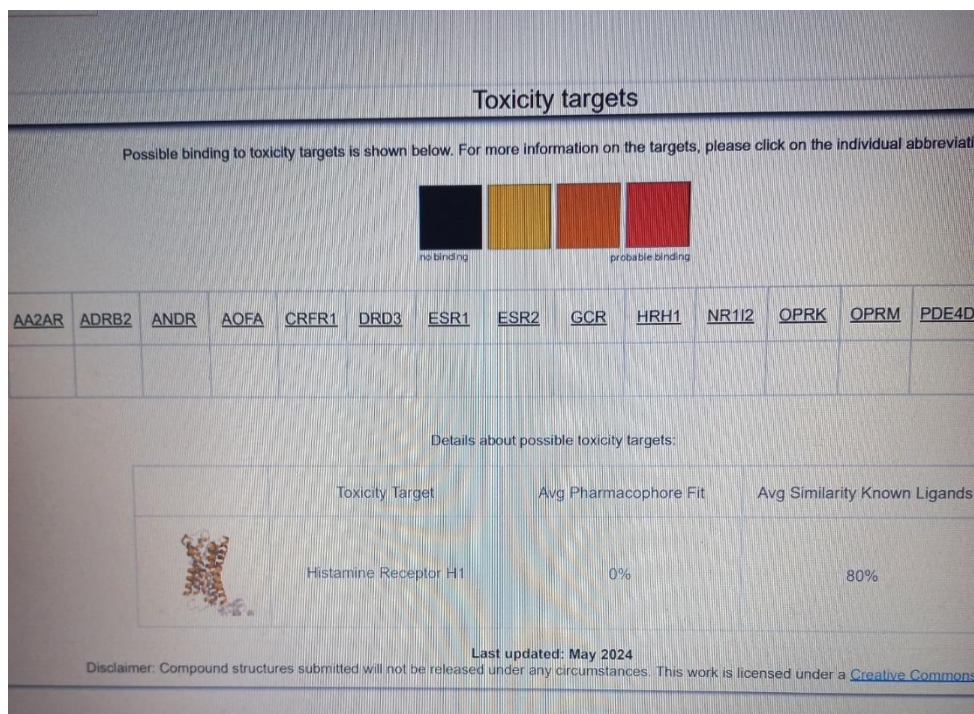
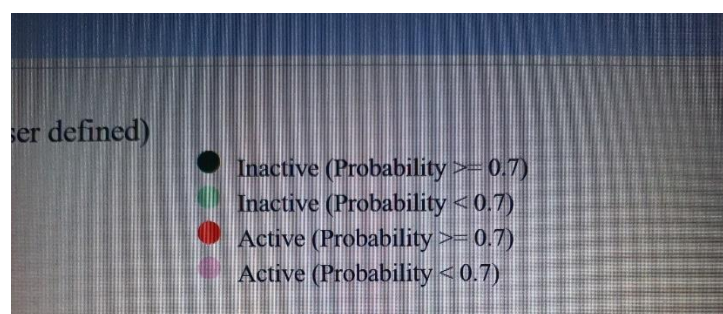
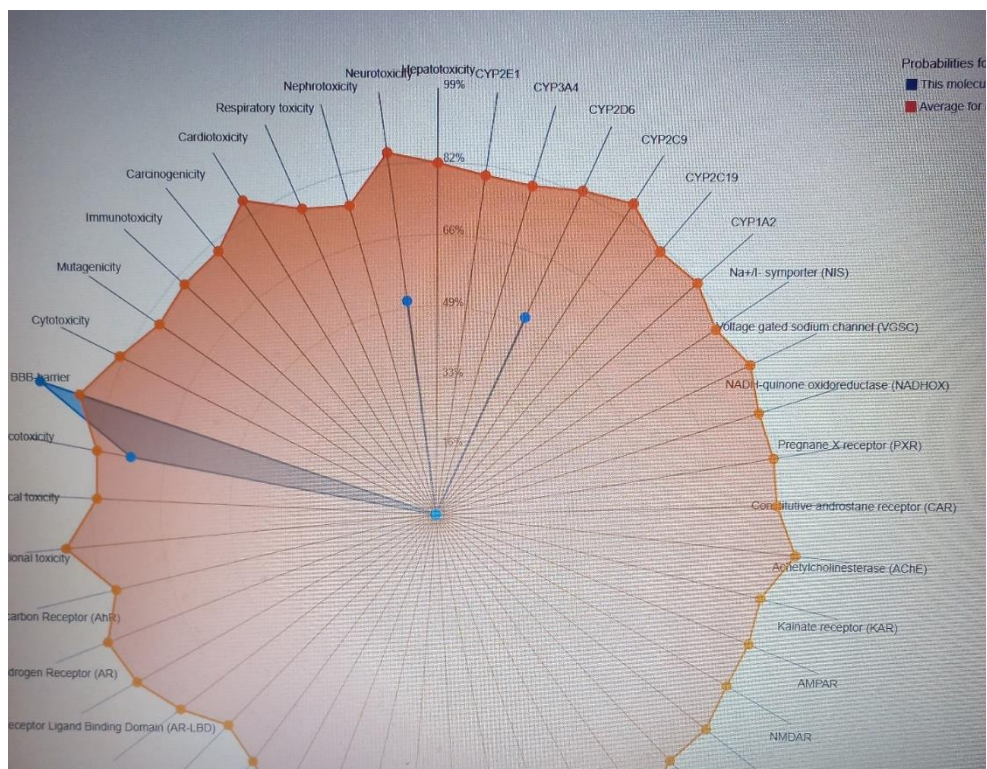
Може викликати подразнення шкіри, очей та дихальних шляхів.

За допомогою програми комп'ютерного прогнозування Protox 3.0 прогнозовано токсичність цієї речовини (рис. 3.2-3.5).



ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals

Classification	Target	Shorthand	Prediction	Probability
Organ toxicity	Hepatotoxicity	dili	Inactive	0.64
Organ toxicity	Neurotoxicity	neuro	Active	0.50
Organ toxicity	Nephrotoxicity	nephro	Inactive	0.87
Organ toxicity	Respiratory toxicity	respi	Inactive	0.69
Organ toxicity	Cardiotoxicity	cardio	Inactive	0.78
Toxicity end points	Carcinogenicity	carcino	Inactive	0.52
Toxicity end points	Immunotoxicity	immuno	Inactive	0.99
Toxicity end points	Mutagenicity	mutagen	Inactive	0.93
Toxicity end points	Cytotoxicity	cyto	Inactive	0.88
Toxicity end points	BBB-barrier	bbb	Active	0.98
Toxicity end points	Ecotoxicity	eco	Active	0.73
Toxicity end points	Clinical toxicity	clinical	Inactive	0.68
Toxicity end points	Nutritional toxicity	nutri	Inactive	0.77
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)	nr_ahr	Inactive	0.98
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Androgen Receptor (AR)	nr_ar	Inactive	0.92
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)	nr_ar_lbd	Inactive	0.98
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Aromatase	nr_aromatase	Inactive	0.98
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Estrogen Receptor Alpha (ER)	nr_er	Inactive	0.98
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)	nr_er_lbd	Inactive	0.99
Tox21-Nuclear receptor signalling pathways	Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma (PPAR-Gamma)	nr_ppar_gamma	Inactive	1.0
Tox21-Stress response pathways	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/ antioxidant responsive element (nrf2/ARE)	sr_are	Inactive	0.98
Tox21-Stress response pathways	Heat shock factor response element (HSE)	sr_hse	Inactive	0.98
Tox21-Stress response pathways	Mitochondrial Membrane Potential (MMP)	sr_mmp	Inactive	0.99
Tox21-Stress response pathways	Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53	sr_p53	Inactive	1.0
Tox21-Stress response pathways	ATPase family AAA domain-containing protein 5 (ATAD5)	sr_atad5	Inactive	1.0
Molecular Initiating Events	Thyroid hormone receptor alpha (THR α)	mie_thr_alpha	Inactive	0.91
Molecular Initiating Events	Thyroid hormone receptor beta (THR β)	mie_thr_beta	Inactive	0.91
Molecular Initiating Events	Transthyretin (TTR)	mie_ttr	Inactive	0.57
Molecular Initiating Events	Ryanodine receptor (RYP)	mie_ryr	Inactive	0.95
Molecular Initiating Events	GABA receptor (GABAR)	mie_gabar	Inactive	0.74
Molecular Initiating Events	Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR)	mie_nmdar	Inactive	0.80
Molecular Initiating	alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-	mie_ampar	Inactive	0.99



Рисункт 3.2-3.5. Параметри токсичності Домішки А.

Домішка А має значення ЛД₅₀ 2280 мг/кг (клас токсичності 5), прогнозовані біомішені токсичного впливу – це рецептори Histamine H1, 80% відомих споріднених лігандів. Виявляє нейротоксичність, екотоксичність, відносно ГЕБ-бар'єрів.

Нами виконано хроматографічне дослідження методом ВЕРХ субстанції Діметіндену малеату з використанням базових умов хроматографування і методик дослідження, які описано в Європейській Фармакопеї для дослідження методом ГХ Діметіндену малеату.

Матеріали та методи.

Для проведення інструментальних досліджень використовували хроматограф Agilent 1200 з DAD детектором.

Умови хроматографування:

- колонка – ACE Excel 3 Super C18, 100×4,6 мм (або аналогічна);
- потік – 1,2 мл/хв;
- детектування – УФ при 258;
- об'єм інжекції – 20 мкл;
- температура колонки – 35°C;
- буфер А – 3,25 г амонію форміату розчинити у 1000 мл води Р, довести рН до 3,5 мурашиною кислотою;
- рухома фаза А – до 950 мл буферу А додають 50 мл метанолу Р, перемішують;
- буфер В – 3,25 г амонію форміату розчинити у 50 мл води Р, довести рН до 3,5 мурашиною кислотою;
- рухома фаза В – до 50 мл буферу А додають 950 мл метанолу Р, перемішують;
- Час хроматографування: 20 хв.
- Градієнт представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Градієнт.

Час, хв	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0,0	95	5
0,8	95	5
3,3	55	45
10	55	45
10,4	0	100
16,4	0	100
16,5	95	5
20	95	5

Розчинник – суміш буферу А та метанолу у співвідношенні 9:1.

Використовували розчин субстанції з кінцевою концентрацією діметіндену маліату та бензойної кислоти 0,1 мг/мл, в розчиннику.

У якості стандарту використовували фармакопейний стандартний зразок ДФУ діметіндену малеату та бензойної кислоти концентраціями 0,1 мг/мл в розчиннику.

Приготування розчину для перевірки придатності хроматографічної системи:

Перенесіть 5,7 мл оцтової кислоти Р у мірну колбу об'ємом 100 мл. Доведіть об'єм до мітки водою Р. 1,0 мл отриманого розчину переносять у мірну колбу на 50 мл, добавляють 10 мл зразка субстанції, добавляють 0,1 мл 30 % розчину водню пероксиду, щільно закривають та термостатують 24 години при температурі 60°C. Після інкубації перенесіть 2,8 мл одержаної суміші у мірну колбу об'ємом 25 мл. Нейтралізуйте додаванням 0,25 мл 1 М розчину натрію гідроксиду (NaOH). Доведіть об'єм до мітки розчинником.

Придатність хроматографічної системи. Хроматографічна система вважається придатною тоді, якщо виконуються наступні умови:

- відносне стандартне відхилення площі піків диметиндену малеату та бензойної кислоти після 3 послідовних введень розчину порівняння має становити не більше 2,0 %;
- коефіцієнт розділення піків диметиндену малеату та ізомеру 1 повинен бути не менше 1,5;
- коефіцієнт розділення піків ізомеру 1 та ізомеру 2 повинен бути не менше 1,5.

При проведенні комп'ютерного аналізу використовували програму OpenLab CDS.

Для проведення досліджень методом ВЕРХ використовували реактиви: амонію форміат (чистоти для ВЕРХ), мурашина кислота (чистоти для ВЕРХ), метанол (чистоти для ВЕРХ), оцтова кислота (чистоти для ВЕРХ), натрій гідроксид (чистоти для ВЕРХ).

Хроматограми бланку (рухома фаза) та розчину придатності системи представлено на рисунках 3.6, 3.7.



Рисунок 3.6 Хроматограма бланку (рухома фаза).

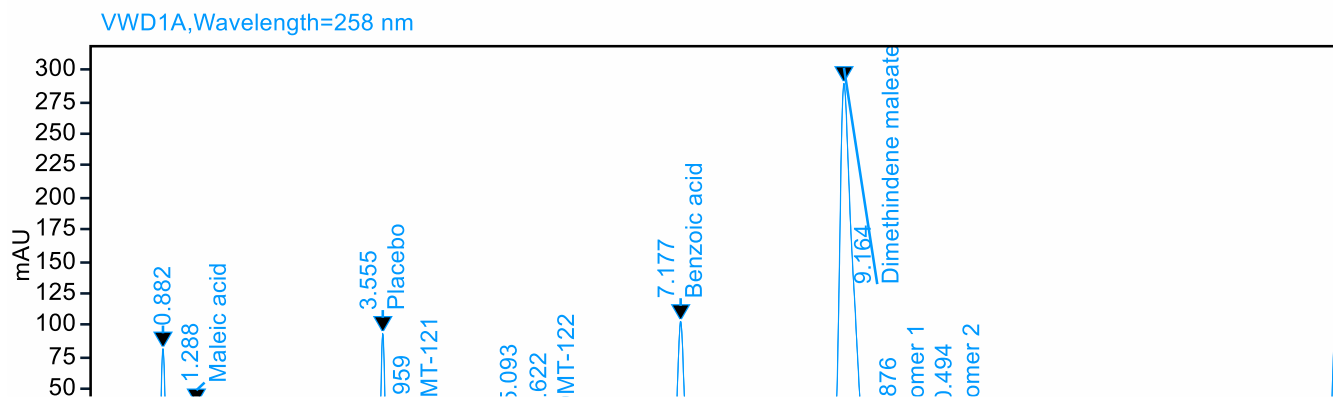


Рисунок 3.7 Хроматограма розчину придатності системи.

Отримані результати.

На рисунках 3.8, 3.9 представлено отримані хроматограми.

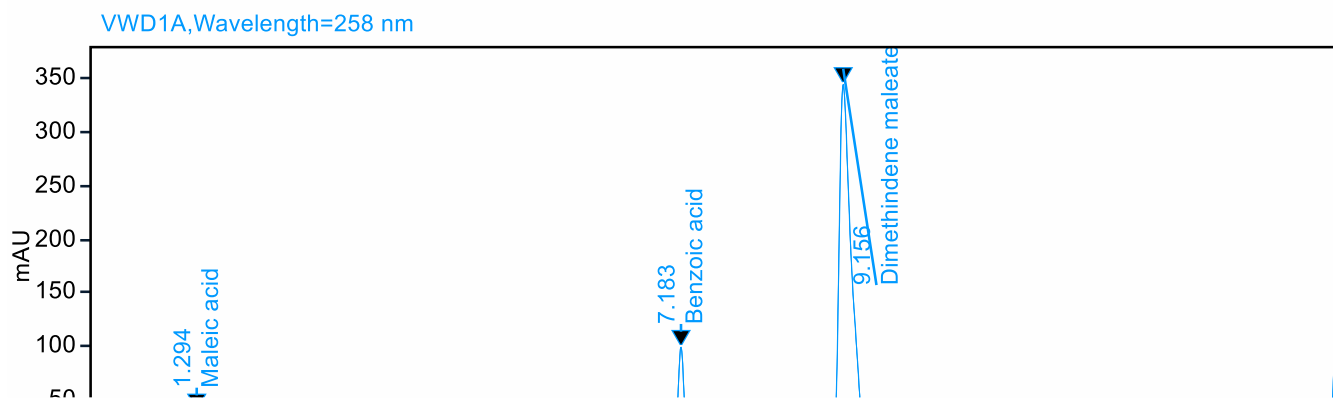


Рисунок 3.8. Хроматограма розчину стандартного зразкуДФУ діметіндену малеату.

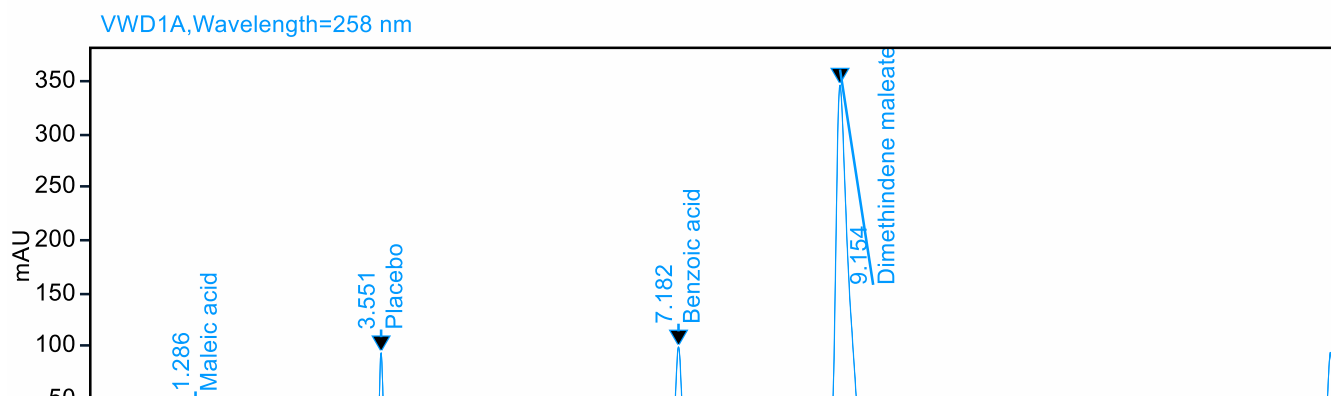


Рисунок 3.9. Хроматограма розчину випробовуваного зразку діметіндену малеату $R_t=9.154$ хв, малеїнова кислота $R_t=1.286$ хв, бензойна кислота $R_t=7.182$ хв.

Отримані результати представлено в таблицях 3.1-3.3:

Придатність хроматографічної системи					
	<i>диметиндену малеат</i>	<i>ізомер 1</i>	<i>R (≥ 1.5)</i>	<i>ізомер 2</i>	<i>R (≥ 1.5)</i>
RT	9,164	9,876	2,9	10,494	2,7

	Розчин порівняння					
	малеїнова кислота		бензойна кислота		діметиндену малеат	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	1,294	136,800	7,183	511,997	9,156	3618,524
	1,293	137,007	7,184	512,599	9,166	3621,399
	1,295	136,891	7,176	512,452	9,141	3619,511
Середнє	1,294	136,899	7,181	512,349	9,154	3620
SD	0,001	0,104	0,004	0,314	0,013	1,461
RSD($\leq 2.0\%$)	0,08%	0,08%	0,06%	0,06%	0,14%	0,04%

	Випробуваний розчин					
	малеїнова кислота		бензойна кислота		діметиндену малеат	
	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>	<i>RT</i>	<i>Area</i>
	1,286	137,965	7,176	512,056	9,140	3574,737
	1,286	137,933	7,182	511,935	9,154	3574,557
	1,286	138,040	7,176	511,962	9,152	3574,398
Середнє	1,286	137,979	7,178	511,984	9,149	3574,564

В таблицях:

T- тейлінг (форма піку, часто буває менше 2),

N – кількість теоретичних тарілок (чим більше теоретичних тарілок, тим вища ефективність розділення компонентів у колонці),

RSD - відносне стандартне відхилення, згідно Фармакопеї, має бути менше 2),

SD –стандартне відхилення, використовується для визначення *RSD*)

В результаті проведених досліджень встановлено, що в наданій на дослідження субстанції міститься діметіндену малеат, дві ідентифіковані домішки – малеїнова кислота і бензойна кислота. Не виявлено інших домішок, продуктів хімічної деградації та ізомерів діметіндену малеату.

Діметіндену малеат (Eur.Ph.) Метод ГХ	Діметіндену малеат, субстанція Метод ВЕРХ
Газова хроматографія (2.2.28). Суміш розчинників: ацетон Р - метиленхлорид Р (50:50 об./об.). Газ-носії: гелій для хроматографії Р.	- рухома фаза А – до 950 мл буферу А додають 50 мл метанолу Р, перемішують; - рухома фаза В – до 50 мл буферу А додають 950 мл метанолу Р, перемішують;
Буферний розчин: -	Буферний розчин: буфер А – 3,25 г амонію форміату розчинити у 1000 мл води Р, довести рН до 3,5 мурашиною кислотою; буфер В – 3,25 г амонію форміату розчинити у 50 мл води Р, довести рН до 3,5 мурашиною кислотою;
Домішки А, В, С, D, E, F, G, H, I.	Малеїнова кислота Rt=1.286 хв, бензойна кислота Rt=7.182 хв.
Детектування - полум'яна іонізація	Детектування діодно-матричним детектором при 258 нм
Температура колонки 40°C	Температура колонки 35°C

ВИСНОВКИ

1. Впроваджено та ідентифіковано методом ВЕРХ Діметіндену малеат у зразках випробовуваної субстанції.
2. В результаті проведених досліджень чистоти субстанції встановлено, що в наданій на дослідження субстанції міститься діметіндену малеат, дві ідентифіковані домішки – малеїнова кислота і бензойна кислота (малеїнова кислота $R_t=1.286$ хв, бензойна кислота $R_t=7.182$ хв.). Не виявлено інших домішок, продуктів хімічної деградації та ізомерів діметіндену малеату.
3. Адаптовано методики дослідження та умови хроматографування методом ВЕРХ, які дозволяють захистити структуру молекули субстанції від хімічної деградації, а саме, запропоновано: рухома фаза А – 950 мл буферу А, 50 мл метанолу Р; рухома фаза В – 50 мл буферу А, 950 мл метанолу Р; буферні розчини: буфер А – 3,25 г амонію форміату у 1000 мл води Р (рН до 3,5 мурашиною кислотою), буфер В – 3,25 г амонію форміату у 50 мл води Р (рН до 3,5 мурашиною кислотою); детектування діодно-матричним детектором при 258 нм.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Khan, S.; Chen, X.; Almahri, A.; Allehyani, E. S.; Alhumaydhi, F. A.; Ibrahim, M. M.; Ali, S. Recent Developments in Fluorescent and Colorimetric Chemosensors Based on Schiff Bases for Metallic Cations Detection: A Review. *J. Environ. Chem. Eng* 2021, 9, 106381. DOI: 10.1016/j.jece.2021.106381.
2. Nural, Y.; Ozdemir, S.; Yalcin, M. S.; Demir, B.; Atabey, H.; Seferoglu, Z.; Ece, A. New Bis- and Tetrakis-1,2,3-Triazole Derivatives: Synthesis, DNA Cleavage, Molecular Docking, Antimicrobial, Antioxidant Activity and Acid Dissociation Constants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022, 55, 128453. DOI: 10.1016/J.BMCL.2021.128453.
3. Doğan, A.; Özdemir, S.; Yalçın, M. S.; Sari, H.; Nural, Y. Naphthoquinone-Thiazole Hybrids Bearing Adamantane: Synthesis, Antimicrobial, DNA Cleavage, Antioxidant Activity, Acid Dissociation Constant, and Drug-Likeness. *J. Res. Pharm* 2021, 25, 292–304. DOI: 10.29228/JRP.20.
4. Ince, T.; Serttas, R.; Demir, B.; Atabey, H.; Seferoglu, N.; Erdogan, S.; Sahin, E.; Erat, S.; Nural, Y. Polysubstituted Pyrrolidines Linked to 1,2,3-Triazoles: Synthesis, Crystal Structure, DFT Studies, Acid Dissociation Constant, Drug-Likeness, and anti-Proliferative Activity. *J. Mol. Struct* 2020, 1217, 128400. DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.128400.
5. Nural, Y. Synthesis, Antimycobacterial Activity, and Acid Dissociation Constants of Polyfunctionalized 3-[2-(Pyrrolidin-1-Yl)Thiazole-5-Carbonyl]-2H-Chromen-2-One Derivatives. *Monatsh. Chem.* 2018, 149, 1905–1918. DOI: 10.1007/s00706-018-2250-7.
6. M.C. Michel *et al.* Effect of diabetes on lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia *J. Urol.* (2000). Volume 163, Issue 6, June 2000, P. 1725-1729. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67529-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67529-5)
7. Z. Wang *et al.* Metformin inhibits the proliferation of benign prostatic epithelial cells *PLoS One* (2017)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173335>

8. Xiong Y, Zhang Y, Li X, et al. The prevalence and associated factors of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in aging males. *Aging Male*. 2020; 23(5):1432–1439. doi: 10.1080/13685538.2020.1781806.
9. Alizadeh, S. R.; Ebrahimzadeh, M. A. Antiviral Activities of Pyridine Fused and Pyridine Containing Heterocycles, a Review (from 2000 to 2020). *Mini Rev Med Chem*. 2021, 21, 2584–2611. DOI: 10.2174/1389557521666210126143558.
10. Vessally, E.; Hosseini, A.; Edjlali, L.; Bekhradnia, A.; Esrafil, M. D. New Page to Access Pyridine Derivatives: Synthesis from: N - Propargylamines. *RSC Adv*. 2016, 6, 71662–71675. DOI: 10.1039/C6RA08720E.
11. Lin, S. X.; Curtis, M. A.; Sperry, J. Pyridine Alkaloids with Activity in the Central Nervous System. *Bioorg. Med. Chem*. 2020, 28, 115820. DOI: 10.1016/J.BMC.2020.115820.
12. Langan RC. Benign Prostatic Hyperplasia. *Prim Care*. 2019; 46(2):223–32. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2019.02.003> PMID: 31030823.
13. Kadhim, M. I.; Husein, I. Pharmaceutical and Biological Application of New Synthetic Compounds of Pyranone, Pyridine, Pyrimidine, Pyrazole and Isoxazole Incorporating on 2-Fluoroquinoline Moieties. *Syst. Rev. Pharm* 2020, 11, 679–684. DOI: 10.5530/SRP.2020.2.98.
14. Peloquin, D. M.; Schmedake, T. A. Recent Advances in Hexacoordinate Silicon with Pyridine-Containing Ligands: Chemistry and Emerging Applications. *Coord. Chem. Rev* 2016, 323, 107–119. DOI: 10.1016/j.ccr.2016.02.005.
15. Mishra, A.; Gupta, R. Supramolecular Architectures with Pyridine-Amide Based Ligands: Discrete Molecular Assemblies and Their Applications. *Dalton Trans*. 2014, 43, 7668–7682. DOI:

- 10.1039/C4DT00277F.
16. Lamichhane P, Tariq A, Akhtar AN, Raza M, Lamsal AB, Agrawal A. Risk of Parkinson's disease among users of alpha-adrenergic receptor antagonists: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)*. 2024; 86(6):3409–15. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000002117> PMID: 38846867.
 17. Tahir, T.; Ashfaq, M.; Saleem, M.; Rafiq, M.; Shahzad, M. I.; Kotwica-Mojzych, K.; Mojzych, M. Pyridine Scaffolds, Phenols and Derivatives of Azo Moiety: Current Therapeutic Perspectives. *Molecules* 2021, 26, 4872. DOI: 10.3390/molecules26164872.
 18. Alrooqi, M.; Khan, S.; Alhumaydhi, F. A.; Asiri, S. A.; Alshamrani, M.; Mashraqi, M. M.; Alzamami, A.; Alshahrani, A. M.; Aldahish, A. A. A Therapeutic Journey of Pyridine-Based Heterocyclic Compounds as Potent Anticancer Agents: A Review (from 2017 to 2021). *Anticancer. Agents Med. Chem* 2022, 22, 2775–2787. DOI: 10.2174/1871520622666220324102849.
 19. Sarkar, B.; Prabakaran, P.; Prasad, E.; Gardas, R. L. Pyridine Appended Poly(Alkyl Ether) Based Ionogels for Naked Eye Detection of Cyanide Ions: A Metal-Free Approach. *ACS Sustainable Chem. Eng.* 2020, 8, 8327–8337. DOI: 10.1021/ACSSUSCHEMENG.0C02074/SUPPL_FILE/SC0C02074_SI_002.ZIP.
 20. Khairul, W. M.; Zuki, H. M.; Hasan, M. F. A.; Daud, A. I. Pyridine Acyl Thiourea as Ionophore for the Detection of Copper(II) in Aqueous Phase. *Procedia Chem* 2016, 20, 105–114. DOI: 10.1016/j.proche.2016.07.019.
 21. Bhuvanesh, N.; Suresh, S.; Kannan, K.; Rajesh Kannan, V.; Maroli, N.; Kolandaivel, P.; Nandhakumar, R. Bis-Anthracene Derived Bis-Pyridine: Selective Fluorescence Sensing of Al³⁺ Ions. *New J. Chem.* 2019, 43, 2519–2528. DOI: 10.1039/C8NJ04789H.

22. Mohanasundaram, D.; Bhaskar, R.; Sankarganesh, M.; Nehru, K.; Gangatharan Vinoth Kumar, G.; Rajesh, J. A Simple Pyridine Based Fluorescent Chemosensor for Selective Detection of Copper Ion. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2022, 265, 120395. DOI: 10.1016/J.SAA.2021.120395.
23. Cao, Z.; Li, W.; Wan, H.; Zhou, J.; Jia, X.; Ding, Y. Rotating the C-N Bond in a Coumarin-Pyridine-Based Sensor for Pattern Recognition of Versatile Metal Ions. *Anal. Chem.* 2021, 93, 14256–14262. DOI: 10.1021/ACS.ANALCHEM.1C03302/SUPPL_FILE/AC1C03302_SI_001.PDF.
24. Aragoni, M. C.; Arca, M.; Bencini, A.; Blake, A. J.; Caltagirone, C.; De Filippo, G.; Devillanova, F. A.; Garau, A.; Gelbrich, T.; Hursthouse, M. B.; et al. Tuning the Selectivity/Specificity of Fluorescent Metal Ion Sensors Based on N2S2 Pyridine-Containing Macrocyclic Ligands by Changing the Fluorogenic Subunit: Spectrofluorimetric and Metal Ion Binding Studies. *Inorg. Chem.* 2007, 46, 4548–4559. DOI: 10.1021/IC070169E/SUPPL_FILE/IC070169ESI20070130_010044.CIF.
25. Fukazawa, Y.; Vaganov, V. Y.; Shipilovskikh, S. A.; Rubtsov, A. E.; Malkov, A. V. Stereoselective Synthesis of Atropisomeric Bipyridine N,N'-Dioxides by Oxidative Coupling. *Org. Lett.* 2019, 21, 4798–4802. DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.9B01687/SUPPL_FILE/OL9B01687_SI_001.
26. Державна Фармакопея України. 2-ге вид., у 3-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2.
27. European Pharmacopoeia. Council of Europe, Strasbourg, 11-th ed., 2022. V.1I: 2557-2558.

SUMMARY

Anzhelika Ivanenko

DETERMINATION OF ACCOMPANYING SUBSTANCES OF DIMETHINDENE MALEATE IN THE SUBSTANCE OF THE MEDICINAL PRODUCT BY HPLC METHOD

The department of medicinal chemistry and toxicology

Scientific supervisor: professor, doctor of pharm. sciences Welchinska O.V.

Keywords: dimethindene maleate, substance, medicinal product, HPLC, impurities, scaffold.

Introduction. Dimetinden maleate is a drug, a histamine antagonist at the level of H1 receptors, has antiallergic and antipruritic effects. The active pharmaceutical ingredient of the drug is dimetinden maleate. After applying the gel to the skin, itching and irritation are reduced. The drug has local anesthetic properties. Symptoms of overdose with this drug are observed. They are similar to the symptoms of overdose observed in such cases for H1-antihistamines. These are central nervous system depression, drowsiness, antimuscarinic effect, ataxia and hallucinations, tonic-clonic seizures, mydriasis.

Materials and methods. Objects of research are substance of dimethindene maleate and its standard samples. Research subject: development of conditions for HPLC study of pharmaceutical analysis of dimethindene maleate substance. Methods: HPLC & UV-spectrum (Agilent 1200 with a diode-matrix detector, column – ACE Excel 3 Super C18, 100×4.6 mm (or similar); flow – 1.2 ml/min; detection – UV at 258; injection volume – 20 µl; column temperature – 35°C; OpenLab CDS program.

Results. Dimethindene maleate was introduced and identified by HPLC in the samples of the test substance. As a result of the conducted studies of the purity of the substance, it was established that the substance provided for research contains dimethindene maleate, two identified impurities - maleic acid and benzoic acid (maleic acid $R_t=1.286$ min, benzoic acid $R_t=7.182$ min). No other impurities, chemical degradation products and isomers of dimethindene maleate were detected.

Conclusions. The research methods and conditions of HPLC chromatography were adapted, which allow protecting the structure of the substance molecule from chemical degradation, namely, the following were proposed: mobile phase A – 950 ml of buffer A, 50 ml of methanol R; mobile phase B – 50 ml of buffer A, 950 ml of methanol R; buffer solutions: buffer A – 3.25 g ammonium formate in 1000 ml water R (pH to 3.5 with formic acid), buffer B – 3.25 g ammonium formate in 50 ml water R (pH to 3.5 with formic acid); detection with a diode array detector at 258 nm.

ДОДАТОК 1

Публікації, участь у роботі конференцій, симпозіумів.



Ректор Національного медичного університету
імені О. О. Богомольця, д. м. н., професор

В. о. завідувача кафедри фармакогнозії та ботаніки,
д. фарм. н., професор



Юрій КУЧИН

Уляна КАРПЮК