

УДК 615.07(075.8)
DOI <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-2-201>

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (elena_wvu@ukr.net)
ORCID: 0000-0001-7023-8493

Ірина НІЖЕНКОВСЬКА

доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)
ORCID: 0000-0001-5065-3147

Марина КРИВОШЕЙ

студентка кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (kmv0110@ukr.net)
ORCID: 0009-0008-6438-3772

Руслан МЕЛЕШКО

кандидат біологічних наук, асистент кафедри хімії ліків та лікарської токсикології, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, Україна, 01601 (rama8376@ukr.net)
ORCID: 0009-0003-8340-8131

Бібліографічний опис статті: Вельчинська О., Ніженковська І., Кривошей М., Мелешко Р. (2026). Особливості та переваги фармацевтичного аналізу субстанції сорбітолу природного, біотехнологічного або синтетичного походження методом ВЕРХ. *Фітотерапія. Часопис*, 2, 201–211, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-2-201>

ОСОБЛИВОСТІ ТА ПЕРЕВАГИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ СУБСТАНЦІЇ СОРБІТОЛУ ПРИРОДНОГО, БІОТЕХНОЛОГІЧНОГО АБО СИНТЕТИЧНОГО ПОХОДЖЕННЯ МЕТОДОМ ВЕРХ

Актуальність. Сорбітол – це натурального походження цукровий спирт, який активно використовують у харчовій, фармацевтичній промисловості (як стабілізатор, зволожувач, загусник та підсолоджувач) завдяки низькій солодкості та високій розчинності. Сорбітол використовують як основу для виробництва ізосорбіду, гліцерину та молочної кислоти. Цей спирт є важливим реагентом в органічному синтезі: попередник полімерів (поліестер, полікарбонат та поліуретан), синтез пропіленгліколю й етиленгліколю, шляхом гідрогенлізу. У фармацевтичному виробництві він використовується як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) та як ексципієнт – підсолоджувач, зволожувач, наповнювач у таблетках, капсулах, мазях. Сорбітол використовують як дієтичний заміник цукру, що важливо для хворих на цукровий діабет; входить до складу лікарських засобів для лікування хронічного холециститу та коліту. Сорбітол є активною діючою речовиною у складі інфузійних розчинів для дезінтоксикації та корекції метаболічного ацидозу. Для аналізу якості субстанції сорбітолу головну роль відіграє професійний лабораторний інструментарій – високотехнологічне обладнання й високоселективні стандартизовані методи. Аналіз повинен відповідати критеріям GLP та GMP, вимогам фармакопей, які в певних межах допускають модифікацію умов дослідження і методик (Vishal Srivastava et al., 2024). Державна фармакопея України (ДФУ) регламентує аналіз лише субстанції сорбітової кислоти методами абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій областях (2.2.25), абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області (2.2.24) та рідинної хроматографії (РХ) (2.2.29) (ДФУ, 2014, 593-594). За Європейською фармакопеєю сорбітол у формі сорбітолу кристалічного, сорбітолу рідкого (кристалізованого), сорбітолу рідкого (некристалізованого) та сорбітолу рідкого (частково дегідратованого) аналізують згідно з монографіями 07/2019:0435, 07/2019:0436, 07/2019:0437, 07/2019:2048, 01/2021:2004 (Eur.Ph., 2022, 4040-4044). Рекомендовано використовувати такі методи: тонкошарову хроматографію (ТШХ) (2.2.27) (елюєнти: вода для хроматографії R, етилацетат R, пропанол R (10:20:70, V/V/V)); рідинну хроматографію (РХ) (2.2.29) (рухома фаза: дегазована вода для хроматографії R). Регламентується присутність 3 супровідних домішок: А (D-манітол), В (ідітол), С (4-О-α-D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)). Однак після синтезу й очистки субстанції є велика вірогідність присутності залишкових кількостей розчинників або побічних продуктів синтезу та продуктів деградації молекул, які впливають на якість і безпечність субстанції та лікарського засобу відповідно. Імплементация у фармацевтичний аналіз субстанцій сорбітолу технологічно ефективних і чутливих методів, які характеризуються швидкістю та ідентифікаційною результативністю, є актуальним для осучаснення інструментальних методів в аналізі субстанцій лікарських засобів. З метою підвищення якісного рівня аналізу нами впроваджено високоселективний метод вискоелективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) в аналізі субстанції сорбітолу для її швидкого та ефективного дослідження.

Мета дослідження – впровадити сучасний інструментальний метод ВЕРХ в аналіз субстанції сорбітолу як альтернативний метод фармакопейним методом аналізу цієї субстанції шляхом адаптації хроматографічних умов і методик дослідження для ідентифікації та визначення чистоти випробовуваної субстанції.

Матеріали та методи. Зразки субстанції сорбітолу, фармакопейні стандартні зразки ДФУ: сорбітолу, суміші сорбітол-манітол; метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), хроматограф Agilent 1200 з колонкою SUPELCOGEL Ca (розміри 300 x 7,80 x 9) та температурою 80 °C, рефрактометричний детектор; комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження. Ідентифіковано та визначено чистоту АФІ сорбітол у складі випробовуваної субстанції методом ВЕРХ, який є альтернативним фармакопейному методу РХ. Використовуючи валідовані методики та стандартизовані методи, які регламентовано фармакопеями для аналізу субстанції сорбітолу, як основу ми підібрали склад робочих розчинів та адаптували умови хроматографування субстанції сорбітолу методом ВЕРХ – рухомою фазою залишилася дегазована вода для хроматографії R, однак температуру колонки знизили з 85 ± 1 °C до 80 °C для зменшення термічного впливу на субстанцію і запобігання термічній деградації молекул. Згідно з ДФУ в методі ВЕРХ дозволені обмежені корекції певних параметрів для досягнення критеріїв придатності системи (наприклад, коефіцієнт роздільності $R_s \geq 1,5$ –5,0, коефіцієнт симетрії $\leq 1,25$ –2,0), але без фундаментальної зміни методу. Заборонені зміни, які впливають на селективність або чутливість (наприклад, довжина хвилі детектора) (розділи 2.2.29 «Рідинна хроматографія», 2.2.46 «Придатність хроматографічної системи»). Методику можна коригувати для відповідності вимогам придатності системи, тож валідація може не вимагатися за умови, що критерії придатності системи виконуються (розділ 2.2.46). Методом ВЕРХ ідентифіковано активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) сорбітол у складі випробовуваної субстанції. Серед регламентованих Фармакопеєю супровідних речовин виявлено домішки А (манітол) та С (4-О- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)). Інших специфікованих та неспецифікованих домішок, продуктів термічної деградації та напівпродуктів синтезу субстанції не виявлено.

Висновки. Субстанція повністю відповідає фармакопейним вимогам, а метод ВЕРХ можна рекомендувати до практичного використання у фармацевтичному аналізі. Під час випробувань субстанції сорбітолу методом ВЕРХ було мінімізоване використання хімічно агресивних розчинників, основний розчинник – вода для хроматографії R, знижено температурний режим, що повністю відповідає вимогам «зеленої» хімії. Отримані результати вказують на доцільність імплементації методу ВЕРХ – високоселективного та високочутливого методу – у практику фармацевтичного аналізу.

Ключові слова: сорбітол, манітол, біотехнологія, стандартизація біотехнологічних продуктів, високоефективна рідинна хроматографія, супровідні речовини, «зелена» хімія.

Olena WELCHINSKA

Doctor of Pharmacy, Professor at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (elena_www@ukr.net)

ORCID: 0000-0001-7023-8493

Iryna NIZHENKOVSKA

Doctor of Medicine, Professor, Head at the Medicinal Chemistry and Toxicology Department, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (iryna.nizhenkovska@gmail.com)

ORCID: 0000-0001-5065-3147

Maryna KRYVOSHEY

Student at the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (kmv0110@ukr.net)

ORCID: 0009-0008-6438-3772

Ruslan MELESHKO

PhD, Assistant at the Department of Medicinal Chemistry and Toxicology, Bogomolets National Medical University, Tarasa Shevchenka blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601 (rama8376@ukr.net)

ORCID: 0009-0003-8340-8131

To cite this article: Welchinska O., Nizhenkovska I., Kryvoshey M., Meleshko R. (2026). Osoblyvosti ta perevahy farmatsevychnoho analizu substansiyi sorbitolu pryrodnoho, biotekhnologichnoho abo syntetychnoho pokhodzhennya metodom VERKH [Features and advantages of pharmaceutical analysis of sorbitol substance of natural, biotechnological or synthetic origin by HPLC]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 2, 201–211, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2026-2-201>

FEATURES AND ADVANTAGES OF PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF SORBITOL SUBSTANCE OF NATURAL, BIOTECHNOLOGICAL OR SYNTHETIC ORIGIN BY HPLC

Actuality. Sorbitol is a naturally occurring sugar alcohol that is widely used in the food and pharmaceutical industries (as a stabilizer, humectant, thickener, and sweetener) due to its low sweetness and high solubility. Sorbitol is used as a base for the production of isosorbide, glycerin, and lactic acid. This alcohol is an important reagent in organic synthesis: a precursor to polymers (polyester,

polycarbonate, and polyurethane), and the synthesis of propylene glycol and ethylene glycol by hydrogenolysis. In pharmaceutical production, it is used as an active pharmaceutical ingredient (API) and as an excipient – sweetener, humectant, filler in tablets, capsules, ointments. Sorbitol is used as a dietary sugar substitute, which is important for patients with diabetes; it is part of medicines for the treatment of chronic cholecystitis and colitis. Sorbitol is an active ingredient in infusion solutions for detoxification and correction of metabolic acidosis. For the analysis of the quality of the sorbitol substance, the main role is played by professional laboratory equipment – high-tech equipment and highly selective standardized methods. The analysis must meet the criteria of GLP and GMP, the requirements of the Pharmacopoeia, which within certain limits allow for modification of the research conditions and methods (Vishal Srivastava et al., 2024). The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) regulates the analysis of only the sorbic acid substance by the methods of absorption spectrophotometry in the UV and visible regions (2.2.25), absorption spectrophotometry in the IR region (2.2.24) and liquid chromatography (LC) (2.2.29) (SPU, 2014, 593-594). According to the European Pharmacopoeia, sorbitol in the form of crystalline sorbitol, liquid sorbitol (crystallized), liquid sorbitol (non-crystallized) and liquid sorbitol (partially dehydrated) is analysed according to monographs 07/2019:0435, 07/2019:0436, 07/2019:0437, 07/2019:2048, 01/2021:2004 (Eur.Ph., 2022, 4040-4044). The following methods are recommended: thin-layer chromatography (TLC) (2.2.27) (eluents: water for chromatography R, ethyl acetate R, propanol R (10:20:70, V/V/V)); liquid chromatography (LC) (2.2.29) (mobile phase: degassed water for chromatography R. The presence of 3 accompanying impurities is regulated: A (D-mannitol), B (Iditol), C (4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol)). However, after synthesis and purification of the substance, there is a high probability of the presence of residual amounts of solvents or synthesis by-products and isomers that affect the quality and safety of the substance. The implementation of technologically efficient and sensitive methods, characterized by speed and identification efficiency, in the pharmaceutical analysis of sorbitol substances is relevant for the modernization of instrumental methods in the analysis of medicinal substances. In order to improve the quality of the analysis, we introduced a highly selective high-performance liquid chromatography (HPLC) method into the analysis of the sorbitol substance for its rapid and effective study.

The purpose – to introduce a modern instrumental HPLC method into the analysis of the substance sorbitol as an alternative method to pharmacopoeial methods of analysis of this substance, by adapting chromatographic conditions and research methods for the identification and determination of the purity of the tested substance.

Material and methods. Samples of sorbitol substance, pharmacopoeial standard samples of the SPU: sorbitol, sorbitol-mannitol mixture; high-performance liquid chromatography (HPLC) method, Agilent 1200 chromatograph with a column SUPELCOGEL Ca (dimensions 300 x 7,80 x 9) and a temperature of 80 °C, refractometric detector; computer analysis using the OpenLab CDS program.

Research results. The purity of API sorbitol in the test substance was identified and determined by HPLC, which is an alternative to pharmacopoeial methods. Using validated standardized methods regulated by Pharmacopoeias for the analysis of sorbitol substance as a basis, we selected the composition of working solutions and adapted the conditions for chromatography of sorbitol substance by HPLC – the mobile phase remained degassed water for chromatography R (as in the LC method). The test substance sorbitol and standard pharmacopoeial samples were dissolved in water for chromatography R, however, the column temperature was reduced from 85 + 1 °C to 80 °C to reduce the thermal effect on the substance and prevent thermal degradation of the molecules. According to the SPU, limited corrections of certain parameters are allowed in the HPLC method to achieve system suitability criteria (e.g., resolution coefficient $R_s \geq 1.5$ –5.0, symmetry coefficient ≤ 1.25 –2.0), but without a fundamental change in the method. Changes affecting selectivity or sensitivity (e.g. detector wavelength) are prohibited (sections 2.2.29 “Liquid chromatography”, 2.2.46 “Suitability of the chromatographic system”). The methodology can be adjusted to meet system suitability requirements, so validation may not be required provided that the system suitability criteria are met (section 2.2.46). HPLC identified the active pharmaceutical ingredient (API) sorbitol in the composition of the test substance. Among the accompanying substances regulated by the Pharmacopoeia, impurity C (4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol)) was detected. No other specified and unspecified impurities, thermal degradation products, and intermediates of the substance synthesis were detected.

Conclusion. The substance fully complies with pharmacopoeial requirements, and the HPLC method can be recommended for practical use in pharmaceutical analysis. During the testing of the sorbitol substance by HPLC, the use of chemically aggressive solvents was minimized – the main solvent was water for chromatography R. The temperature regime was reduced, which fully meets the requirements of “green” chemistry. The results obtained indicate the feasibility of implementing the HPLC method – a highly selective and highly sensitive method – in the practice of pharmaceutical analysis.

Key words: sorbitol, mannitol, biotechnology, standardization of biotechnology products, high-performance liquid chromatography, accompanying substances, “green” chemistry.

Вступ. Актуальність. Сорбітол – це представник натуральних багатоатомних спиртів, гідрогенізований моносахарид, який міститься в кісточкових фруктах (яблуках, грушах, сливах, абрикосах), у ягодах (у плодах горобини). Сорбітол утворюється внаслідок каталітичного гідрування вуглеводів шляхом заміни альдегідної групи гідроксильною групою. Сорбітол є одним із цукрових спиртів, який активно використовують у харчовій, фармацевтичній промисловості (як стабілізатор, зволожувач, загусник та підсолоджувач) завдяки низькій солодкості та високій розчинності. Сорбітол використовують як основу для виробництва ізосорбіду, гліцерину та

молочної кислоти. Цей спирт є важливим реагентом в органічному синтезі: попередник полімерів (поліестер, полікарбонат і поліуретан), синтез пропіленгліколю й етиленгліколю шляхом гідрогенолізу. Його отримують реакцією відновлення глюкози з картопляного крохмалю (Bhalani et al., 2022, 2055; Abbasi et al., 2021, 648382; Bonfiglio et al., 2021, 113800). Також сорбітол синтезують шляхом каталітичного гідрування d-глюкози з утворенням d-сорбітолу (Zhu et al., 2023, e164954; Mota et al., 2021, 5274–5286; Dall Cortivo et al., 2020, 112218; Du et al., 2020, 123427; Du et al., 2021, 265–273). У складі харчових продуктів цукрозамінник сорбітол має номер INS 420. Він

забезпечує харчову енергію 2,6 ккал/г (11 кДж/г). Його використовують у дієтичних продуктах (мороживо та дієтичні напої), м'ятних цукерках і сиропях від кашлю. Сорбітол може повільно ферментуватися в роті *Streptococcus mutans* – бактерією, яка сприяє карієсу (Зіменковський та Ніженковська, 2014, 25–250; Metry et al., 2022, 20; Poka et al., 2023, 2557, Welchinska, 2017, 392). Сорбітол отримують біотехнологічно під дією бактерій *Zymomonas mobilis* та *Candida boidini* шляхом реакції, що каталізується глюкозо-фруктозооксидоредуктазою. Під час таких біотехнологічних перетворень фруктоза і глюкоза перетворюються на сорбітол. Гетерогенний каталітичний синтез дає можливість отримати сорбітол із використанням каталізатора Рутеріо з високою активністю у прямому перетворенні целюлози на гексцитолі. Каталізатор Рутеріо наносять на активоване вугілля (Ru/AC). Вибір каталізатора Рутеріо є сприятливим, оскільки він діє як кислотне та металеве середовище. У фармацевтичному виробництві сорбітол використовують як активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) та як ексцепієнт у виробництві таблеток, капсул, мазей. Важливо, що сорбітол використовують як дієтичний заміник цукру для хворих на цукровий діабет. Сорбітол входить до складу лікарських засобів для лікування хронічного холециститу й коліту, є активною діючою речовиною у складі інфузійних розчинів для дезінтоксикації та корекції метаболічного ацидозу (Ainurofiq et al., 2021, 137–147; Zappaterra et al., 2021, 3066; Atzmüller et al., 2020, 78). Для аналізу якості субстанції сорбітолу головну роль відіграє професійний лабораторний інструментарій – високотехнологічне обладнання й високоселективні стандартизовані методи. Аналіз повинен відповідати критеріям GLP та GMP, вимогам фармакопей, які в певних межах допускають модифікацію умов дослідження і методик (Vishal Srivastava et al., 2024). Державна фармакопея України (ДФУ) регламентує аналіз лише субстанції сорбінової кислоти методами абсорбційної спектрофотометрії в УФ- та видимій областях (2.2.25), абсорбційної спектрофотометрії в ІЧ-області (2.2.24) та рідинної хроматографії (РХ) (2.2.29) (ДФУ, 2014, 593–594). За Європейською фармакопеею сорбітол у формі сорбітолу кристалічного, сорбітолу рідкого (кристалізованого), сорбітолу рідкого (некристалізованого) та сорбітолу рідкого (частково дегідратованого) аналізують згідно з монографіями 07/2019:0435, 07/2019:0436, 07/2019:0437, 07/2019:2048, 01/2021:2004 (Eur.Ph., 2022, 4040–4044). Рекомендовано використовувати такі методи: тонкошарову хроматографію (ТШХ) (2.2.27) (елюенти: вода для хроматографії R, ети-

лацетат R, пропанол R (10:20:70, V/V/V)); рідинну хроматографію (РХ) (2.2.29) (рухома фаза: дегазована вода для хроматографії R). Регламентується присутність 3 супровідних речовин: А (D-манітол), В (ідітол), С (4-O- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)). Незважаючи на очищення субстанції, є велика вірогідність присутності залишкових кількостей розчинників або побічних продуктів синтезу та ізомерів, які впливають на якість і безпечність субстанції. Імплементация у фармацевтичний аналіз субстанцій сорбітолу технологічно ефективних і чутливих методів, які характеризуються швидкістю та ідентифікаційною результативністю, є актуальним для осучаснення інструментальних методів в аналізі субстанцій лікарських речовин. З метою підвищення якісного рівня аналізу нами впроваджено високоселективний метод вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) в аналізі субстанції сорбітолу для її швидкого й ефективного дослідження. Метод ВЕРХ використовує рідину під високим тиском як рухома фазу, є одним із видів рідинної хроматографії. Метод ВЕРХ, на відміну від інших хроматографічних методів, характеризується високою ідентифікаційною ефективністю. Він забезпечує краще розділення, коротший час аналізу та вищу пропускну здатність порівняно з менш ефективними методами рідинної хроматографії.

Субстанція сорбітолу – це білий або практично білий кристалічний порошок. Субстанція добре розчинна у воді та практично нерозчинна в етанолі (96 %). За Eur.Ph. субстанцію сорбітолу ідентифікують за допомогою методу тонкошарової хроматографії (ТШХ) (2.2.27), фізичних методів для визначення фізичних характеристик (Eur.Ph., 2022, 4040-4041) (рис. 1).

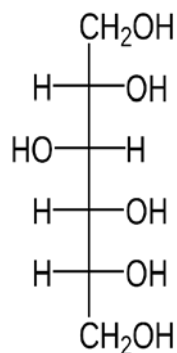


Рис 1. Хімічна формула сорбітолу

За допомогою методу рідинної хроматографії (РХ) (2.2.29) визначають супровідні речовини у складі субстанції сорбітолу: регламентовані Фар-

макопесю супровідні речовини А (D-манітол), В (ідітол), С (4-О- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)).

За монографіями Європейської фармакопеї виконується аналіз різних форм сорбітолу: сорбітолу кристалічного, сорбітолу рідкого (кристалізованого), сорбітолу рідкого (некристалізованого) та сорбітолу рідкого (частково дегідратованого). Рекомендовано метод РХ (2.2.29) для кількісного визначення цих субстанцій (Eur.Ph., 2022, 4042–4044).

Осучаснення фармацевтичного аналізу з використанням більш високотехнологічних інструментальних методів із вищою ідентифікаційною результативністю залишається актуальним завданням для контролю якості субстанцій лікарських речовин. Раніше нами були успішно впроваджені в аналіз лікарських засобів та субстанцій лікарських речовин вискоєфективні методи ядерного магнітного резонансу (ЯМР), ВЕРХ та мас-спектрометрії, комбінації методів, які ще обмежено використовують у практичному фармацевтичному аналізі та які залишаються недооціненими (Ніженковська та ін., 2025, 13–21; Вельчинська та ін., 2024, 168–174; Welchinska, 2016, 740–743; Welchinskaya et al., 2003, 20–25; Hubsy and Velchynska, 2008, 5–11; Welchinska et al., 1997, 967–971). Тому доцільно дослідити чистоту субстанції сорбітолу за допомогою високоселективного методу ВЕРХ як альтернативного методу дослідження фармакопейному методу РХ.

Мета дослідження – впровадити сучасний інструментальний метод ВЕРХ в аналіз субстанції сорбітолу як альтернативний метод фармакопейним методам аналізу цієї субстанції шляхом адаптації хроматографічних умов і методик дослідження для ідентифікації та визначення чистоти випробовуваної субстанції.

Матеріали та методи дослідження. Зразки субстанції сорбітолу, фармакопейні стандартні зразки ДФУ сорбітолу та манітолу; метод вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), хроматограф Agilent 1200 з колонкою – SUPELCOGEL C₈ розмірами 300 x 7,80 x 9 та температурою 80 °C, рефрактометричний детектор; комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження та їх обговорення. За рекомендаціями Європейської фармакопеї (Eur. Ph.) чистоту та вміст супровідних речовин субстанції сорбітолу, аналізують методом рідинної хроматографії (2.2.29) (Eur. Ph., 2022, 4040–4041). Нами запропоновано альтернативний метод ВЕРХ для

досягнення поставлених завдань, а саме ідентифікації сорбітолу у випробовуваній субстанції та визначення її чистоти.

Із цією метою були запропоновані такі умови хроматографування: потік – 0,5 мл/хв; об'єм інжекції – 20 мкл; детектування – рефрактометричний детектор; температура колонки – 80 °C; час хроматографування – 60 хв.

Комп'ютерний аналіз отриманих результатів дослідження виконували за допомогою програми OpenLab CDS. Аналітичні процедури виконували, використовуючи стандартизовані валідовані фармакопейні методики, модифікації умов хроматографування та методик – у межах параметрів, на які Фармакопея надає певні права.

Як рухому фазу використовували воду для хроматографії чистоти ВЕРХ.

Випробовуваний розчин готували розчиненням 5,0 г субстанції сорбітолу в 100 мл води очищеної.

Розчини порівняння готували таким чином:

- розчин (а): розчиняли 0,5 г фармакопейного стандартного зразка Державної фармакопеї України сорбітолу (каталожний номер S0380) у 10 мл води очищеної R;
- розчин (b): 2,0 мл випробовуваного розчину доводили до 100 мл водою очищеною R;
- розчин (с): 5,0 мл розчину (b) доводили до 100 мл водою очищеною R;
- розчин (d): розчиняли 0,5 г фармакопейного стандартного зразка Державної фармакопеї України сорбітолу (каталожний номер S0380) і 0,5 г фармакопейного стандартного зразка ДФУ манітолу (каталожний номер M0246) у 10 мл води очищеної R.

Проведено перевірку придатності хроматографічної системи:

- коефіцієнт розділення піків домішки А та сорбітолу на хроматограмах розчину порівняння (d) становить не менше ніж 2,0;
- хроматограма випробовуваного розчину: площа будь якого піка, крім основного, не має перевищувати площу основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (2,0 %);
- хроматограма випробовуваного розчину: сума площ усіх піків, крім основного, не має перевищувати 1,5 площі основного піка на хроматограмі розчину порівняння (b) (3,0 %).

Під час дослідження стандартних зразків (зразок (а), зразок (b), зразок (с), зразок (d)) та випробовуваного розчину зразків сорбітолу отримано такі результати (табл. 1–4).

Таблиця 1

Результати хроматографічних досліджень стандартного зразка сорбітолу (а) (ВЕРХ)

	Стандарт а	
	RT	Area
	21,957	19584219,706
	21,954	19502998,393
	21,985	19486483,710
Середнє значення	21,965	19524567,270
SD	0,017	52316,284
RSD(≤ 2,0 %)	0,08 %	0,27 %

Таблиця 2

Результати хроматографічних досліджень стандартних зразків сорбітолу (b, c) (ВЕРХ)

	Стандарт b		Стандарт c	
	RT	Area	RT	Area
	22,163	348627,559	22,196	24637,780
	22,149	338514,427	22,203	19447,699
	22,148	343203,412	22,202	17790,871
Середнє значення	22,153	343448,466	22,200	22042,740
SD	0,008	5061,018		
RSD(≤ 2,0 %)	0,04 %	1,47 %		

Таблиця 3

Результати хроматографічних досліджень стандартного зразка сорбітолу (d) (ВЕРХ)

	Стандарт d				
	Манітол (Imp A)		Сорбітол		R
	RT	Area	RT	Area	
	18,849	18795713,304	21,962	21107419,764	2,7
	18,844	18787653,291	21,961	21112583,176	2,8
	18,828	18770876,114	21,942	21088374,200	2,7
Середнє значення	18,840	18784747,570	21,955	21102792,380	2,7
SD	0,011	12670,987	0,011	12750,613	
RSD(≤ 2,0 %)	0,06 %	0,07 %	0,05 %	0,06 %	

Таким чином, зразки субстанції сорбітолу містять специфіковані домішки А і С, не містять домішки В. Отримано хроматограми (рис. 2–5).

На рисунках 2–5 представлено отримані хроматограми стандартних зразків сорбітолу а, b, d, c. На хроматограмах спостерігаються чіткі аналітичні сигнали сорбітолу із значеннями Rt в інтервалі від 21,957 до 22,196 хв. У складі стандартного зразка сорбітолу d присутня домішка А – манітол із Rt 18.849 хв, що регламентовано фармакопеями.

На рис. 6 зображено хроматограму випробовуваного зразка субстанції сорбітолу. На хроматограмі спостерігаються чіткі аналітичні сигнали сорбітолу з Rt 22,120 хв, специфікованих домішок А (манітол) з Rt 18,931 хв та С (мальтітол) з Rt 14,282 хв. Не виявлено домішки В.

Для проведення кількісного визначення сорбітолу у складі випробовуваного зразка використовували отримані дані стандартного розчину та випробовуваного зразка субстанції.

Формула розрахунку (у перерахунку на безводну речовину):

$$\text{Вміст сорбітолу, (\%)} = \frac{S_t}{S_s} \times \frac{100}{(100 - W)} \times B,$$

де:

S_t – середня площа піка сорбітолу в хроматограмі випробувального розчину;

S_s – середня площа піка сорбітолу в хроматограмі стандартного розчину а ;

В – кількісний вміст сорбітолу в стандартному зразку (згідно із сертифікатом, 99,6);

W – вміст води в субстанції за методом К. Фішера, % (визначалося в попередніх дослідженнях, становить 0,97 %).

Для визначення супровідних речовин у випробовуваній субстанції сорбітолу використовували отримані дані хроматографування стандартного розчину b та випробовуваного зразка субстанції сорбітолу (розчин порівняння c). Використовується суто

Таблиця 4

Результати хроматографічних досліджень випробовуваних зразків сорбітолу (ВЕРХ)

	Зразки субстанції сорбітолу							Area
	Мальтітол (Imp C)		Манітол (Imp A)		Сорбітол		Ідітол (Imp B)	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area		
	14,282	30671,330	18,931	131362,547	22,120	19227918,004		
	14,246	63755,324	18,887	113658,251	22,090	19589882,009	–	
	14,252	50522,222	18,897	123430,643	22,094	19462536,464		
Середнє значення	14,260	48316,292	18,905	122817,147	22,101	19426778,826	–	

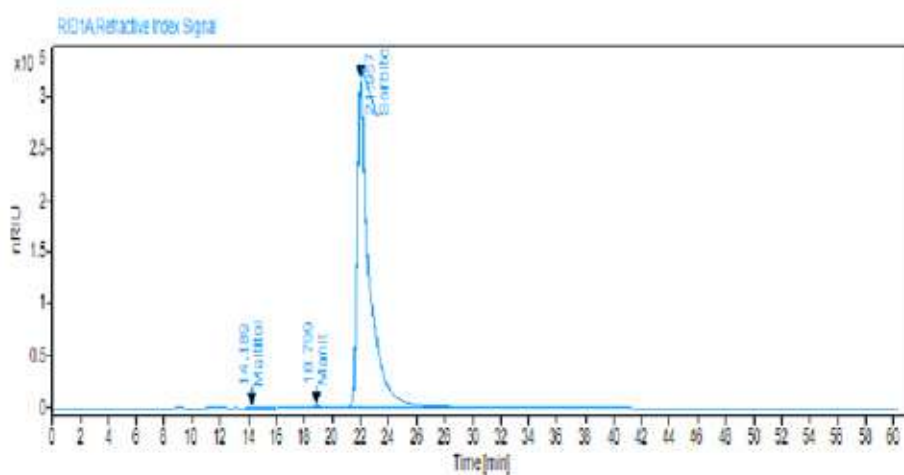


Рис. 2. Хроматограма стандартного зразка а: сорбітол ($R_t = 21,957$ хв)

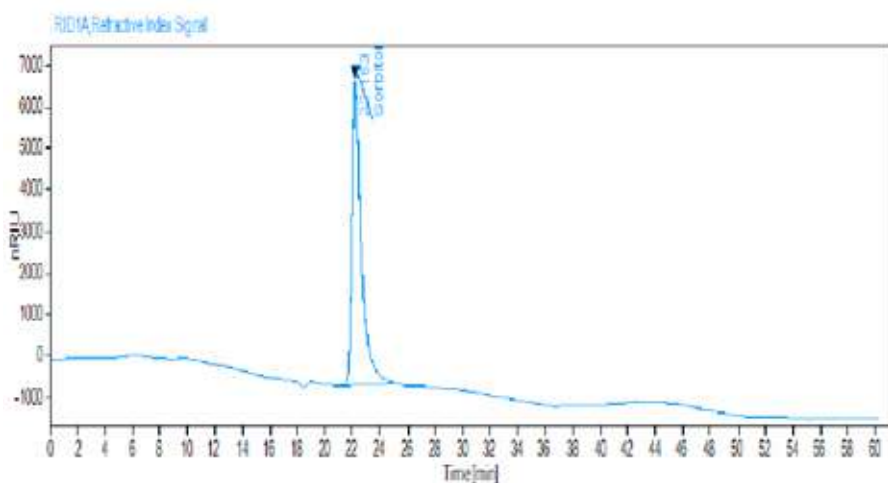


Рис. 3. Хроматограма стандартного зразка b: сорбітол ($R_t = 22,163$ хв)

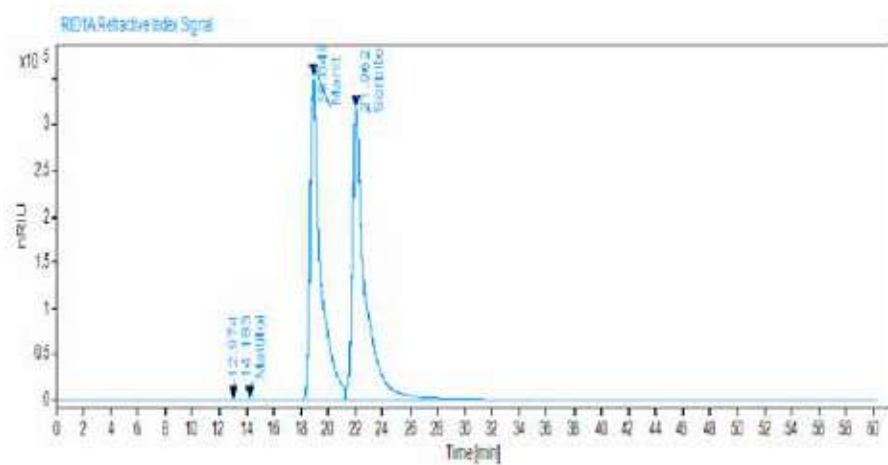


Рис. 4. Хроматограма стандартного зразка d: сорбітол ($R_t = 21,962$ хв),
домішка А – манітол ($R_t = 18,849$ хв)

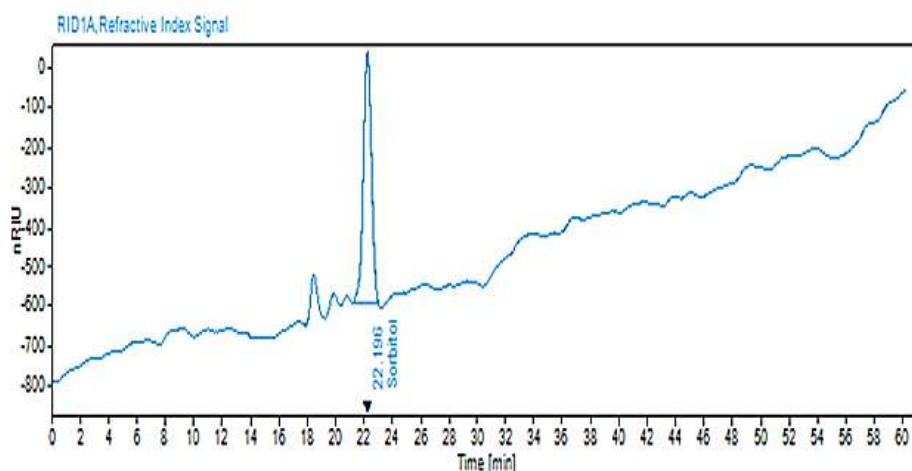


Рис. 5. Хроматограма стандартного зразка с: сорбітол ($R_t = 22,196$ хв)

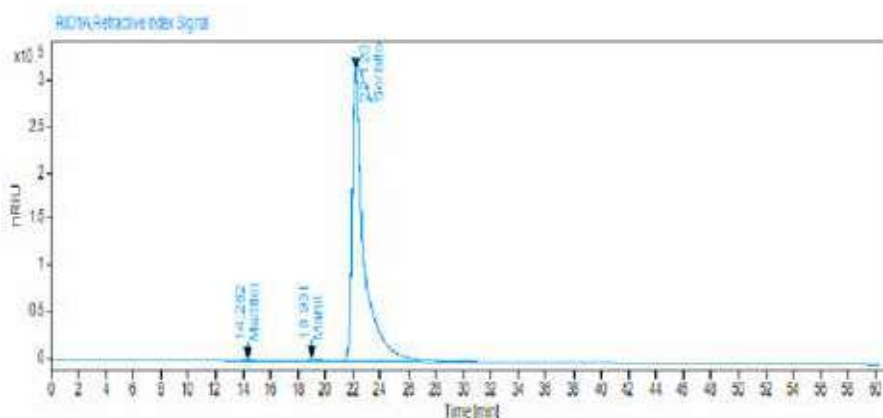


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного зразка субстанції сорбітолу: сорбітол ($R_t = 22,120$ хв), домішка А – манітол ($R_t = 18,931$ хв), домішка С – мальтітол ($R_t = 14,282$ хв)

для встановлення порогу ігнорування в розрахунку супровідних домішок (0,1 %) – домішки, які мають площу, меншу за площу сорбітолу, в розчині порівняння с не враховуються.

Вміст кожної окремої домішки розраховується за формулою:

$$\text{Вміст окремої домішки, \%} = \frac{S_{imp}}{S_b} \times 2,0\%,$$

де:

S_{imp} – середня площа піка домішки в хроматограмі випробовуваного розчину;

S_b – середня площа піка сорбітолу в хроматограмі стандартного розчину b;

2,0% – коефіцієнт, що походить із концентрації сорбітолу в розчині порівняння b (2 %).

Сума домішок розраховується за формулою:

$$\text{Сума домішок, \%} = \frac{\sum S_{imp}}{S_b} \times 2,0\%,$$

де:

$\sum S_{imp}$ – сума площ усіх піків домішок у хроматограмі випробовуваного розчину;

S_b – середня площа піка сорбітолу в хроматограмі стандартного розчину b;

2,0 % – коефіцієнт, що походить із концентрації сорбітолу в розчині порівняння b (2 %).

Вміст кожної окремої домішки не повинен перевищувати 2,0 %. Сума домішок не повинна перевищувати 3,0 %.

Встановлено, що надана на дослідження субстанція сорбітолу містить у своєму складі сорбітол у кількості 100,10 %.

Надана на дослідження субстанція сорбітолу містить у своєму складі домішку мальтітол у кількості 0,28 %, домішку манітол у кількості 0,72 %. Сума домішок становить 0,996 %.

Під час дослідження випробовуваних зразків субстанції сорбітолу отримано такі результати: на хроматограмі спостерігаються чіткі аналітичні сигнали сорбітолу ($R_t = 22,120$ хв, площа піка 19227918,004), а також специфікованих домішок А, С. Не виявлено інших специфікованих і неспецифікованих супровідних речовин, а також технологічних домішок або продуктів деградації молекул.

Таким чином, у процесі адаптації фармакопейних методик та умов хроматографування, які було розроблено для аналізу субстанції сорбітолу методом РХ, для дослідження субстанції сорбітолу методом ВЕРХ нами були запропоновані такі модифікації:

Європейська фармакопея (метод РХ) Субстанція сорбітолу	Дослідження методом ВЕРХ Субстанція сорбітолу
Ідентифікація – метод ТШХ (2.2.27): елюенти: вода для хроматографії R, етилацетат R, пропанол R (10:20:70, V/V/V). Супровідні речовини – метод РХ (2.2.29): рухома фаза – дегазована вода для хроматографії R. Регламентовано присутність 3 супровідних домішок: А (D-манітол), В (ідітол), С (4-O- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)). Температура колонки – $85 \pm 1^\circ\text{C}$	Ідентифікація та визначення чистоти – метод ВЕРХ: рухома фаза – дегазована вода для хроматографії R. Виявлено 2 супровідні домішки: А (D-манітол), С (4-O- α -D-глюкопіранозил-D-глюцитол (D-мальтитол)). Температура колонки – 80°C

Додаткові валідаційні дослідження не потрібні, оскільки дозволені зміни вже враховані в межах робастності методики, протестованої під час початкової валідації (розділ 5.3.N.2 ДФУ).

За наведених умов хроматографування метод ВЕРХ став доступним для аналізу субстанції сорбітолу. Метод ВЕРХ дає змогу виконати два паралельні визначення – ідентифікацію АФІ та визначення її чистоти, що дає важливі переваги аналізу – швидкість дослідження та мінімізацію використання реагентів та розчинників, основний розчинник – вода для хроматографії R, знижено температурний режим, що повністю відповідає вимогам «зеленої» хімії. Субстанція повністю відповідає фармакопейним вимогам, а метод ВЕРХ можна рекомендувати до практичного використання у фармацевтичному аналізі. Отримані результати вказують на доцільність імплементації методу ВЕРХ – високоселективного та високочутливого методу – у практику фармацевтичного аналізу.

Висновки

1. Для ідентифікації та визначення чистоти субстанції сорбітолу впроваджено високотехнологічний метод аналізу з високою ідентифікаційною здатністю ВЕРХ, що дає важливі переваги аналізу – швидкість дослідження.

2. Аналіз субстанції сорбітолу проведено з мінімізацією використання реагентів і розчинників, основний розчинник – вода для хроматографії R, та зниженням температурного режиму хроматографічної колонки до 80°C , що повністю відповідає вимогам «зеленої» хімії.

3. Субстанція сорбітолу повністю відповідає фармакопейним вимогам, а імплементацію в аналіз методу ВЕРХ можна вважати доцільною та рекомендувати до практичного використання у фармацевтичному аналізі.

4. Метод ВЕРХ порівняно з методом РХ дає змогу ідентифікувати супровідні речовини в субстанції сорбітолу навіть у низьких концентраціях (сумарно не більше ніж 2,0 %).

ЛІТЕРАТУРА

- Abbasi A. R., J. Liu J., Wang Z., Zhao A., Ying H., Qu L., Alam M. A., Xiong W., Xu J., Lv Y. Recent Advances in Producing Sugar Alcohols and Functional Sugars by Engineering *Yarrowia lipolytica*. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 2021. No. 9. P. 648382. DOI: 10.3389/fbioe.2021.648382.
- Ainurofiq A., Putro D. S., Ramadhani D. A., Putra G. M. Do Espirito Santo L.D.C. A Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-Soluble Drugs. *J. Rep. Pharm. Sci.* 2021. No. 10. P. 137–147. DOI: 10.4103/jrtps.JRTPS_134_19.
- Atzmüller D., Ullmann N., Zwirzitz A. Identification of genes involved in xylose metabolism of *Meyerozyma guilliermondii* and their genetic engineering for increased xylitol production. *AMB Express*. 2020. No. 10. P. 78. DOI: 10.1186/s13568-020-01012-8.
- Bhalani D. V., Nutan B., Kumar A., Singh Chandel A. K. Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*. 2022. No. 10. P. 2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.
- Біологічна і біоорганічна хімія: підручник / Б. С. Зіменковський та ін. ; за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. Київ : Медицина, 2014. Т. 1. С. 25–150.
- Bonfiglio F., Cagno M., Yamakawa C. K., Mussatto S. I. Production of xylitol and carotenoids from switchgrass and *Eucalyptus globulus* hydrolysates obtained by intensified steam explosion pretreatment. *Ind. Crops Prod.* 2021. No. 170. P. 113800. DOI: 10.1016/j.indcrop.2021.113800.
- Вельчинська О. В., Ніженковська І., Мелешко Р. А. Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*. 2024. № 3. С. 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168.
- Dall Cortivo P. R., Hickert L. R., Rosa C. A., Záchia Ayub M. A. Conversion of fermentable sugars from hydrolysates of soybean and oat hulls into ethanol and xylitol by *Spathaspora hagerdaliae* UFMG-CM-Y303. *Ind. Crops Prod.* 2020. No. 146. P. 112218. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112218.

Державна фармакопея України: в 3 т. (2-е вид.). Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Харків : Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів, 2014. Т. 2. С. 593–594.

Du C., Li Y., Zong H., Yuan T., Yuan W., Jiang Yu. Production of bioethanol and xylitol from non-detoxified corn cob via a two-stage fermentation strategy. *Bioresour. Technol.* 2020. No. 310. P. 123427. DOI: 10.1016/j.biortech.2020.123427.

Du H., Ma X., Jiang M., Yan P., Zhao Y., Conrad Zhang Z. Efficient Ni/SiO₂ catalyst derived from nickel phyllosilicate for xylose hydrogenation to xylitol. *Catal. Today*. 2021. No. 365. P. 265–273. DOI: 10.1016/j.cattod.2020.04.009.

European Pharmacopoeia. (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. 2022. Vol. 3. P. 4040–4044.

Hubsy Y. I., Velchynska O. V. Synthesis and biological activity studies of new N-substituted [(phosphinothiadiazolyl) amino] succinimides. *Med. Khim.* 2008. Vol. 10. P. 5–11.

Metry M., Polli J. E. Evaluation of Excipient Risk in BCS Class I and III Biowaivers. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) J.* 2022. Vol. 24 (1). P. 20. DOI: 10.1208/s12248-021-00670-1.

Mota F., De Jesus P., Jain S. K. Kit-based synthesis of 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-sorbitol for bacterial imaging. *Nature Protocols*. 2021. Vol. 16 (11). P. 5274–5286. DOI: 10.1038/s41596-021-00613-2.

Ніженковська І., Вельчинська О., Горчакова Н., Нароха В. Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану in silico. *Фітотерапія. Часопис*. 2025. № 3. С. 13–21. DOI: 10.32782/2522-9680-2025-3-13.

Poka M. S., Milne M., Wessels A., Aucamp M. Sugars and Polyols of Natural Origin as Carriers for Solubility and Dissolution Enhancement. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15 (11). P. 2557. DOI: 10.3390/pharmaceutics15112557.

Vishal, Srivastava, Praveen, P. Singh, Surabhi, Sinha, Pravin, K. Singh & Deepak, Kumar. Continuous-Flow Photochemistry: The Synthesis of Marketed Pharmaceutical Compounds. *Chemistry Select*. 2024. Vol. 9 (47). P. e202405020. DOI: 10.1002/slct.202405020.

Welchinska E. Toxicological and forensic chemistry (criminal analysis). Poisonous substances and their biotransformation : textbook. K. : PE Lopatina O. O., 2017. 392 p.

Welchinska Helena, Kuzmenko Ivan, Ilchenko A. Geterotsiklieskie soedineniya s farmakofornimy galogenzameshenimy grupamy [Heterocyclic compounds with pharmacophore halogensubstituted groups]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 1997. Vol. 33 (7). P. 967–971.

Welchinska E., Vilchynska V. New compound N1,N1'-(2-bromo-2-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*. 2016. Vol. 4. P. 740–743. DOI 10.12955/cbup.v4.842.

Welchinskaya H. V., Piecuszak B., Kovalenko E. A., Sharykina N. I., Getman K. I. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiologichnyi Zhurnal*. 2003. Vol. 65 (5). P. 20–25.

Zappaterra F., Rodriguez M. E. M., Summa D., Semeraro B., Costa S., Tamburini E. Biocatalytic Approach for Direct Esterification of Ibuprofen with Sorbitol in Biphasic Media. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22 (6). P. 3066. DOI: 10.3390/ijms22063066.

Zhu Y., Lobato A. G., Rebelo A. P., Canic T., Ortiz-Vega N., Tao X., Syed S., Yanick C., Saporta M., Shy M., Perfetti R., Shendelman S., Züchner S., Zhai R. G. Sorbitol reduction via govorestat ameliorates synaptic dysfunction and neurodegeneration in sorbitol dehydrogenase deficiency. *Journal of Clinical Investigation (JCI) Insight*. 2023. Vol. 8 (10). P. e164954. DOI: 10.1172/jci.insight.164954. PMID: 37014713.

REFERENCES

Abbasi, A. R., Liu, J., Wang, Z., Zhao, A., Ying, H., Qu, L., Alam, M. A., Xiong, W., Xu, J., Lv, Y. (2021). Recent Advances in Producing Sugar Alcohols and Functional Sugars by Engineering *Yarrowia lipolytica*. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 9, 648382. DOI: 10.3389/fbioe.2021.648382.

Ainurofiq, A., Putro, D. S., Ramadhani, D. A., Putra, G. M., Do Espirito Santo, L. D. C. (2021). A Review on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water-Soluble Drugs. *J. Rep. Pharm. Sci.*, 10, 137–147. DOI: 10.4103/jrptps.JRPTPS_134_19.

Atzmüller, D., Ullmann, N., Zwirzitz, A. (2020). Identification of genes involved in xylose metabolism of *Meyerozyma guilliermondii* and their genetic engineering for increased xylitol production. *AMB Express*, 10, 78. DOI: 10.1186/s13568-020-01012-8.

Bhalani, D. V., Nutan, B., Kumar, A., Singh Chandel, A. K. (2022). Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. *Biomedicines*, 10, 2055. DOI: 10.3390/biomedicines10092055.

Bonfiglio, F., Cagno, M., Yamakawa, C. K., Mussatto, S. I. (2021). Production of xylitol and carotenoids from switchgrass and *Eucalyptus globulus* hydrolysates obtained by intensified steam explosion pretreatment. *Ind. Crops Prod.*, 170, 113800. DOI: 10.1016/j.indcrop.2021.113800.

Derzhavna Farmakopeya Ukrayiny [State Pharmacopoeia of Ukraine] (2-th ed.). (2014). Derzhavne pidpryyemstvo “Ukrayinskyi naukovyyi farmakopeynyy tsentr yakosti likarskykh zasobiv” [State enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”]. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products, 2, 593–594 [in Ukrainian].

Dall Cortivo, P. R., Hickert, L. R., Rosa, C. A., Záchia Ayub, M. A. (2020). Conversion of fermentable sugars from hydrolysates of soybean and oat hulls into ethanol and xylitol by *Spathaspora hagerdaliae* UFMG-CM-Y303. *Ind. Crops Prod.*, 146, 112218. DOI: 10.1016/j.indcrop.2020.112218.

Du, C., Li, Y., Zong, H., Yuan, T., Yuan, W., Jiang, Yu. (2020). Production of bioethanol and xylitol from non-detoxified corn cob via a two-stage fermentation strategy. *Bioresour. Technol.*, 310, 123427. DOI: 10.1016/j.biortech.2020.123427.

Du, H., Ma, X., Jiang, M., Yan, P., Zhao, Y., Conrad Zhang, Z. (2021). Efficient Ni/SiO₂ catalyst derived from nickel phyllosilicate for xylose hydrogenation to xylitol. *Catal. Today*, 365, 265–273. DOI: 10.1016/j.cattod.2020.04.009.

- European Pharmacopoeia*. 2022 (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM, III, 4040–4044.
- Hubsky, Y. I., Velchynska, O. V. (2008). Synthesis and biological activity studies of new N-substituted [(phosphinothiadiazolyl) amino] succinimides. *Med. Khim.*, 10, 5–11.
- Metry, M., Polli, J. E. (2022). Evaluation of Excipient Risk in BCS Class I and III Biowaivers. *American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) J.*, 24 (1), 20. DOI: 10.1208/s12248-021-00670-1.
- Mota, F., De Jesus, P., Jain, S. K. (2021). Kit-based synthesis of 2-deoxy-2-[¹⁸F]-fluoro-D-sorbitol for bacterial imaging. *Nature Protocols*, 16 (11), 5274–5286. DOI: 10.1038/s41596-021-00613-2.
- Ніженковська, І., Вельчинська, О., Горчакова, Н., Нароха, В. (2025). Моделювання/прогнозування фізико-хімічних параметрів, біологічної активності та фармакокінетики похідної DL-триптофану in silico. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 13–21. <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2025-3-13>.
- Poka, M. S., Milne, M., Wessels, A., Aucamp, M. (2023). Sugars and Polyols of Natural Origin as Carriers for Solubility and Dissolution Enhancement. *Pharmaceutics*, 15 (11), 2557. DOI: 10.3390/pharmaceutics15112557.
- Vishal, Srivastava, Praveen, P. Singh, Surabhi, Sinha, Pravin, K. Singh & Deepak, Kumar. (2024). Continuous-Flow Photochemistry: The Synthesis of Marketed Pharmaceutical Compounds. *Chemistry Select*, 9 (47), e202405020. DOI: 10.1002/slct.202405020.
- Welchinska, E. (2017). Toxicological and forensic chemistry (criminal analysis). Poisonous substances and their biotransformation: textbook. K.: PE Lopatina O. O. 392 p.
- Welchinska, H., Kuzmenko, I., & Ilchenko, A. (1997). Geterotsiklicheskie soedineniya s farmakofornimy galogenzameshenimy grupamy [Heterocyclic compounds with pharmacophore halogensubstituted groups]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 33 (7), 967–971.
- Welchinska, O., Nizhenkovska, I., & Meleshko, R. (2024). Suchasni pidkhody do farmatsevtichnoho analizu metodom VERKH alkaloyidu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*, 3, 168–174. DOI: 10.32782/2522-9680-2024-3-168 [in Ukrainian].
- Welchinska, E., & Vilchynska, V. (2016). New compound N1,N1'-(2»-bromo-2»-chloroethenyl)-bis-(5-fluorouracil) as the active antitumor agent for sarcoma 180. *CBU International conference proceedings 2016: Innovations in Science and Education*, 4, 740–743. DOI 10.12955/cbup.v4.842.
- Welchinskaya, H. V., Piecuszak, B., Kovalenko, E. A., Sharykina, N. I., Getman, K. I. & Podgorsky, V. S. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiologichnyy zhurnal – Journal of Microbiology (Kiev, Ukraine: 1993)*. 65 (5), 20–25.
- Zappaterra, F., Rodriguez, M. E. M., Summa, D., Semeraro, B., Costa, S., Tamburini, E. (2021). Biocatalytic Approach for Direct Esterification of Ibuprofen with Sorbitol in Biphasic Media. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 (6), 3066. DOI: 10.3390/ijms22063066.
- Zhu, Y., Lobato, A. G., Rebelo, A. P., Canic, T., Ortiz-Vega, N., Tao, X., Syed, S., Yanick, C., Saporta, M., Shy, M., Perfetti, R., Shendelman, S., Züchner, S., Zhai, R. G. (2023). Sorbitol reduction via govorestat ameliorates synaptic dysfunction and neurodegeneration in sorbitol dehydrogenase deficiency. *Journal of Clinical Investigation (JCI) Insight*, 8 (10), e164954. DOI: 10.1172/jci.insight.164954. PMID: 37014713.
- Zimenkovsky, B. S., Muzychenko, V. A., Nizhenkovska, I. V. & Syrova, G. O. (2014). Biologichna i bioorganichna khimiya [Biological and bioorganic chemistry]. K.: Medytsyna, 3-d ed., 1, 25–150 [in Ukrainian].

Стаття надійшла до редакції 12.01.2026

Стаття прийнята до друку 14.04.2026

Дата публікації (оприлюднення) статті 03.09.2026

Конфлікт інтересів: відсутній.

Внесок авторів:

Вельчинська О. В. – ідея, дизайн, дослідження, збір та аналіз літератури, участь у написанні статті;

Ніженковська І. В. – анотації, висновки, участь у написанні статті, коректування статті;

Мелешко Р. А. – експериментальні дослідження;

Кривошей М. – експериментальні дослідження.

Електронна адреса для листування з авторами:

elena_www@ukr.net