

УДК 615.07(075.8)

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_www@ukr.net) **ORCID:** 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

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

SCOPUS: 6506649044

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 (rata8376@ukr.net)

Бібліографічний опис статті: Вельчинська О., Ніженковська І., Мелешко Р. (2024). Сучасні підходи до фармацевтичного аналізу методом ВЕРХ алкалоїду паклітакселу. *Фітотерапія. Часопис*, 3, 168–174, doi: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ МЕТОДОМ ВЕРХ АЛКАЛОЇДУ ПАКЛІТАКСЕЛУ

Актуальність. Серйозним недоліком фармацевтичного аналізу лікарських засобів із діючою активною речовиною природного походження є відсутність багатьох параметрів їх стандартизації. Аналіз ЛЗРП потребує стандартизованих методів – інструментарію для визначення їх ідентичності, чистоти та якості, які повинні відповідати вимогам GLP та GMP. Паклітаксел (таксол) – це найвідоміший дієтерпеноїд таксану, є протипухлинним препаратом природного походження, який використовують у медичній практиці під час лікування пухлин молочної залози, легень і яєчників. Державна Фармакопея України (ДФУ) не регламентує аналіз субстанції паклітакселу. Супровідні речовини у складі субстанції паклітакселу за рекомендаціями Європейської Фармакопеї (Eur.Ph.) аналізують тільки за допомогою методу рідинної хроматографії (РХ). Хімічна структура таксанів є складною поліциклічною, молекули якої знаходяться у різних таутомерних модифікаціях. Під час хроматографування під впливом різних чинників (агресивні реагенти, висока температура) молекули таксанів можуть підлягати хімічній деградації, що необхідно враховувати під час розробки хроматографічних умов. Тому, імплементація у фармацевтичний аналіз таксанів сучасного та високочутливого методу ВЕРХ залишається актуальною, оскільки від якості субстанції та лікарських засобів, які виготовлено на її основі, залежать здоров'я та життя онкологічних хворих.

Мета дослідження – адаптація з можливою модифікацією хроматографічних умов та методик дослідження методом ВЕРХ для підтвердження якості субстанції паклітакселу.

Матеріал і методи. Зразки субстанції паклітакселу, фармакопейні стандартні зразки ДФУ паклітакселу та паклітакселу супровідної домішки В з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно; ВЕРХ, хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ-детектуванням, комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження. Проведено не описане в доступній літературі експериментальне дослідження субстанції паклітакселу методом ВЕРХ, а саме: адаптовано з відповідними модифікаціями умови хроматографування субстанції паклітакселу – модифіковано рухомі фази та співвідношення розчинників: фаза А – ацетонітрил R – вода для хроматографування R, (2:3, V/V), фаза В – ацетонітрил R; удосконалено та адаптовано методики дослідження з використанням базових методик для РХ за Eur.Ph. з використанням у дослідженнях стандартних зразків ДФУ, а саме, підібрано концентрації розчинів зразків – 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл. Виявлено три не регламентовані Eur.Ph. супутні речовини – неспецифіковані домішки у складі випробовуваного зразку субстанції паклітакселу.

Висновок. За результатами експериментального дослідження методом ВЕРХ субстанції паклітакселу – речовини складної поліциклічної структури, знайдено три неспецифіковані домішки, які досить важко виявляються методом РХ, що вказує на загальну потребу в імплементації методу ВЕРХ як високоселективного та високотехнологічного методу в практику фармацевтичного аналізу таксанів.

Ключові слова: паклітаксел, таксол, таксани, ВЕРХ, неспецифіковані домішки.

Olena WELCHINSKA

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

ORCID: 0000-0001-7023-8493

SCOPUS: 6507048225

Iryna NIZHENKOVSKA

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

ORCID: 0000-0001-5065-3147

SCOPUS: 6506649044

Ruslan MELESHKO

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

To cite this article: 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: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>

MODERN APPROACHES TO THE PHARMACEUTICAL ANALYSIS BY HPLC OF PACLITAXEL ALKALOID

Actuality. A serious drawback of the pharmaceutical analysis of medicinal products of plant origin (MPPO) is the lack of many parameters of their standardization. The analysis of MPPO requires standardized methods – tools for determining their identity, purity and quality, which must meet the requirements of GLP and GMP. Paclitaxel (Taxol) is the most famous diterpenoid taxane, an antitumor drug of natural origin, which is used in medical practice in the treatment of breast, lung, and ovarian tumors. The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU) does not regulate the analysis of the paclitaxel substance. Accompanying substances in the paclitaxel substance according to the recommendations of the European Pharmacopoeia (Eur.Ph.) are analyzed only using the method of liquid chromatography (LC). The chemical structure of taxanes is complex polycyclic, the molecules of which are in various tautomeric modifications. During chromatography under the influence of various factors (aggressive reagents, high temperature), taxane molecules may undergo chemical degradation, which must be taken into account when developing chromatographic conditions. Therefore, the implementation of a modern and highly sensitive HPLC method in the pharmaceutical analysis of taxanes remains relevant, since the health and life of oncology patients depend on the quality of the substance and medicines made on its basis.

The purpose of the study is adaptation with possible modification of chromatographic conditions and research methods by HPLC to confirm the quality of the paclitaxel substance.

Material and methods. Paclitaxel substance samples, pharmacopoeial standard SPU samples of paclitaxel and paclitaxel accompanying impurity B with concentrations of 1.2 mg/ml and 0.006 mg/ml, respectively; HPLC, Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detection, computer analysis by OpenLab CDS program.

Research results. An experimental study of the paclitaxel substance by the HPLC method, not described in the available literature, was carried out, namely: the chromatographic conditions of the paclitaxel substance were adapted with appropriate modifications – the mobile phases and the ratio of solvents were modified: phase A – acetonitrile R – water for chromatography R, (2:3, V/ V), phase B – acetonitrile R; research methods have been improved and adapted using the basic methods for LC according to Eur.Ph. with the use of standard SPU samples in the research, namely, the concentrations of the sample solutions were selected – 1.2 mg/ml and 0.006 mg/ml. 3 unregulated Eur.Ph. accompanying substances – unspecified impurities in the composition of the test sample of the paclitaxel substance.

Conclusion. According to the results of an experimental study by the HPLC method of paclitaxel substance – a substance with a complex polycyclic structure, 3 unspecified impurities were found, which are quite difficult to detect by the LC method, which indicates an urgent need to implement the HPLC method as a highly selective and high-tech method in the practice of pharmaceutical analysis of taxanes.

Key words: paclitaxel, taxol, taxanes, HPLC, unspecified impurities.

Вступ. Актуальність. Лікарські рослини та фітопрепарати становлять величезну частину фармацевтичного ринку. Серйозним недоліком є відсутність багатьох параметрів стандартизації лікарських засобів рослинного походження. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) підкреслює необхідність гарантії контролю якості лікарських рослинних засобів шляхом використання відповідних параметрів і принципів.

Стандартизація натуральних продуктів рослинного походження – це шлях до розроблення та рекомендації багатьох еталонних показників і параметрів, невід'ємних атрибутів, переконливих суб'єктивних та кількісних якостей, які надають підтвердження цінності лікарських засобів рослинного походження. Відсутність ціннісних стандартів аналізу ЛЗРП призвела до прояву побічних ефектів – від легких до сер-

йозних: цитотоксичність, некроз печінки з розвитком печінкової енцефалопатії тощо (Walker, 1993, 6–10). Таким чином, ЛЗРП потребують інструментів для визначення ідентичності, чистоти та якості, а інструменти мають бути технічно достатніми, економічно ефективними відповідно до вимог GMP (Sylvester et al., 2019, 19–20). Раніше нами створено та досліджено біологічно активні субстанції з біологічною компонентою – бактеріальними лектинами, аналіз яких виконувати досить складно через відсутність стандартизованих методів аналізу (Welchinskaya et al., 2003, 20–25; Welchinskaya et al., 1999, 243–248).

Визначення важких металів, пестицидів, мікробного забруднення, радіоактивного опромінення у складі ЛЗРП потребують визначень: фармакогностичні параметри, фізико-хімічні параметри сумішей та фітосубстанцій, мікробіологічні тести та хроматографічне дослідження (*ТШХ, ВЕРХ, ВЕТШХ, ГХ, УФ, ІЧ, ІЧ–Fourier-transforms, ААС, РХ-МС, ГХ-МС* тощо). Субстанція паклітакселу широко використовується як активна діюча речовина протипухлинних агентів. ДФУ не регламентує аналіз паклітакселу, однак стандартизовані методи аналізу цієї речовини описано у Eur.Ph. (ДФУ, 2014; Eur.Ph., 2019, 3469–3473). Супровідні речовини у складі субстанції паклітакселу за рекомендаціями Eur.Ph. аналізують за допомогою методу *РХ*. Лікарські засоби, які містять таксани, виявляють певну кількість небажаних ефектів: ураження імунної та нервової систем, нейropенія, анемія, крововиливи тощо (Han et al., 2023, 2131–2138; Wang et al., 2020, 10719–10727; Hao et al., 2023, 12383–12393; Hu et al., 2020, 5910–5953).

Паклітаксел (таксол) – це найвідоміший дитерпеноїд таксану, протипухлинний препарат природного походження, який використовується у медичній практиці під час лікування пухлин молочної залози, легень і яєчників.

Молекула паклітакселу характеризується унікальною структурною особливістю – це надзвичайно напружена трициклічна система (А, В, С) з біциклоундекановим фрагментом (А, В) із подвійним зв'язком та напругою у положеннях 1, 3, 5 циклів, яка містить 11 стереоцентрів, із них сім є суміжними хіральними центрами.

Особливість будови молекулярного каркасу паклітакселу робить його дуже складною синтетичною мішенню. За допомогою двофазного синтезу були отримані терпени: інгенол, форбол і тапсигаргін. Також отримано результати окиснення терпенових каркасів уабаїну, бетулінової кислоти і поліоксигенованих прегнанів (Min et al., 2023, 4934–4971; Kanda et al., 2020, 10293–10320; Kanda et al., 2020, 10526–10533). Загальний синтез таксолу реалізовано методом 28-ступеневого синтезу шляхом міжмолекулярного радикального сполучання та циклізації при каталізі Pd (Watanabe et al., 2023, 25894–25902). До загальних синтетичних підходів конструювання

циклічних ядер таксанів можна віднести уніфікований енантіоспецифічний метод із монотерпеноїду (S)-карвону. Завдяки стратегії ремодельовання скаффолду молекули, яка включає дивергентну реорганізацію та конвергентне з'єднання двох фрагментів із карвону, відбувається розщеплення C–C зв'язку при каталізі Pd. Метод дивергентного монотерпеноїдного ремодельовання та з'єднання конвергентних фрагментів до дитерпеноїдного синтезу відкриває доступ до структурно різномірних таксанових ядер (Perea et al., 2022, 21398–21407; Hu et al., 2021, 17862–17870; El-Mansy et al., 2021, 110–137).

Нове похідне оксетану при каталізі Ag стало вихідним продуктом для створення тетрациклічного каркасу паклітакселу (Iiyama et al., 2022, 202–206; Matoba, 2018, 7554–7557; Hu et al., 2018, 5905–5909). Для молекул таксанових дитерпенів описано 11 різних молекулярних скаффолдів (каркасів), які утворюються за рахунок перегрупувань, фрагментацій, трансанулярних утворень C–C зв'язків «класичного таксанового ядра». Лише п'ять каркасів належать до циклотаксанів. Їхньою характерною структурною особливістю є різні типи та кількість трансанулярних C–C зв'язків у каркасі таксану. Синтез цих 5-ти каркасів є найскладнішим, а деякі етапи синтезу технічно неможливі для реалізації у лабораторних умовах. Спорідненість складних таксанів і таксолу робить їх важливими для створення протипухлинних лікарських засобів (Schneider et al., 2021, 2347–2360).

Оскільки паклітаксел відноситься до оптично активних таксанів, можна передбачити присутність у складі субстанції паклітакселу оптичних ізомерів, побічних продуктів синтезу, споріднених речовин та продуктів деградації їхніх молекул. Хімічна структура таксанів є складною, під час хроматографування під впливом різних чинників (агресивні реагенти, висока температура) молекули можуть *підлягати хімічній деградації*. Цей чинник також необхідно враховувати під час підбору хроматографічних умов.

Використання у фармацевтичному аналізі таксанів сучасного та високочутливого методу *ВЕРХ* залишається актуальним, оскільки субстанція є складною хімічною сумішшю, чистота та якість якої необхідні для якісного й ефективного лікування онкологічних хворих.

Мета дослідження – адаптація з можливою модифікацією хроматографічних умов та методик дослідження методом *ВЕРХ* для підтвердження якості субстанції паклітакселу.

Матеріали та методи дослідження. Випробувальні зразки субстанції паклітакселу, фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу, фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу супровідної домішки В із концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно; метод *ВЕРХ*, хроматограф

Agilent 1260 Infinity II з УФ-детектуванням, комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Результати дослідження та їх обговорення. Eur.Ph. регламентує методи аналізу чистоти та вміст супровідних речовин субстанції паклітакселу методом *PX* (Eur.Ph., 2019, 3469–3473). Методи дослідження розроблено з урахуванням природи отриманого паклітакселу – ізольованого із природних джерел або отриманого ферментацією або напівсинтетичним процесом. Тестові та референтні розчини досліджуваної субстанції готують в ацетонітрилі. Детектування виконується при 227 нм УФ-спектрофотометричним методом. Рухомі фази: фаза А – метанол *R1*, вода для хроматографування *R* (20:80, V/V); фаза В: метанол *R1*, ацетонітрил для хроматографування *R* (20:80, V/V). У складі субстанції паклітакселу, отриманої із натуральних джерел або ферментацією, Eur.Ph. допускається 11 специфікованих та неспецифікованих домішок із лімітованим вмістом: А, В, С, D, Е, F, Н, О, Р, Q та R (Е, R – 0,5%; А, В – 0,4%; С – 0,3%; D, Р, Q – 0,2%; F – 0,1%). Для неспецифікованих домішок встановлено ліміт 0,10%. У складі субстанції паклітакселу, отриманої напівсинтетичним методом, допускається 10 домішок А, В, С, D, Е, F, О, Р, Q та R (А – 0,7%; L – 0,5%; Е – 0,4%; Н, J, М – 0,4%). Обов'язковим є виявлення домішки А – (2,О-дебензоіл-2-О-тиглоїд-паклітаксел), домішки В – цефаломанін, домішки С – паклітаксел, домішки D – 7-епі-цефаломанін та домішки Е – 7-епі-паклітаксел. Супровідні речовини представлено заміщеними цефаломанінами або паклітакселами -діацетил-, ацетил- та з іншими модифікаціями, які утворюються під час синтезу або деградації вихідних молекул. Нами проведено не описане в доступній літературі експериментальне дослідження субстанції паклітакселу методом *ВЕРХ*. Комп'ютерний аналіз результатів дослідження виконували за допомогою програми OpenLab CDS.

Умови хроматографування: температура колонки – 35°C, потік – 1,2 мл/хв, об'єм інжекції – 20 мкл, час хроматографування – 76 хв. УФ детектування виконували при 227 нм.

Для виконання аналізу субстанції паклітакселу методом *ВЕРХ* запропоновано склад рухомих фаз: *рухома фаза А:* ацетонітрил *R* – вода для хроматографування *R*, (2:3, V/V), *рухома фаза В:* ацетонітрил *R*. Розведення рухомих фаз А та В, а також, градієнти представлено в табл. 1.

Розчини субстанції паклітакселу (стандартний та досліджуваний) готували у ацетонітрилі *R* з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл.

Методика приготування випробовуваного розчину порівняння. Розчиняли у ацетонітрилі фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклітакселу та фармакопейний стандартний зразок ДФУ паклі-

такселу супровідної домішки В з концентраціями 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл, відповідно.

Методика приготування випробовуваного розчину. Розчиняли у ацетонітрилі субстанцію паклітакселу у концентрації 1,2 мг/мл.

Під час дослідження стандартного зразку паклітакселу та стандартного зразку специфікованої домішки В отримано такі результати (табл. 2).

На рис. 1 представлено хроматограму стандартних зразків субстанції паклітакселу ($R_t=19,745$ хв) та специфікованої домішки В – 10-деацетил-7-епі-паклітаксел ($R_t=16,010$ хв), отриману методом *ВЕРХ*

Таблиця 1

Градієнти

Час	Рухома фаза А (% об/об)	Рухома фаза В (% об/об)
0	100	0
26	100	0
66	17	83
67	100	0
75	100	0

Таблиця 2

Хроматографічні характеристики стандартних зразків паклітакселу та специфікованої домішки В (*ВЕРХ*)

	Стандарний розчин				
	Домішка В		Паклітаксел		R (≥1.2)
	RT	Area	RT	Area	
	16,010	42,730	19,745	18784,383	4,0
	16,018	42,962	19,757	18802,191	4,0
	16,026	42,770	19,767	18817,055	4,0
	16,034	42,863	19,776	18814,965	4,0
	16,045	42,691	19,787	18837,192	4,0
	16,051	42,875	19,795	18847,305	4,0
Середнє	16,031	42,815	19,771	18817,182	4,0
SD	0,016	0,102	0,019	22,861	
RSD(≤2.0%)	0,10%	0,24%	0,09%	0,12%	

Примітки: – *RT* – час утримування; – *Area* – площа піку; – *R* – коефіцієнт сповільнення, частка аналіту в рухомій фазі; – *SD* – стандартне відхилення; – *RSD* – відносне стандартне відхилення площі піку аналіту як критерію

Під час дослідження методом *ВЕРХ* наданого зразка субстанції паклітакселу у її складі виявлено чотири домішки супутніх речовин: Домішка Бакка-тин III, Домішка Етиловий етер, Домішка 10-Деа-цетил-паклітаксел, Домішка 7-Епі-паклітаксел; три неспецифіковані домішки: Домішка I, Домішка II, Домішка III (табл. 3).

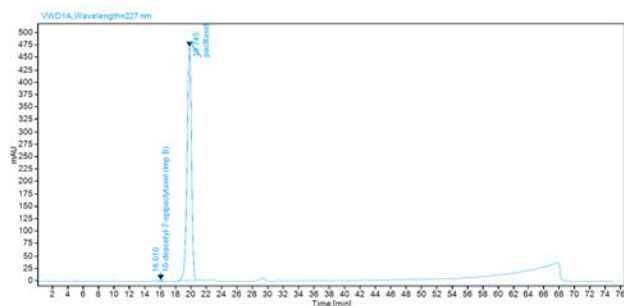
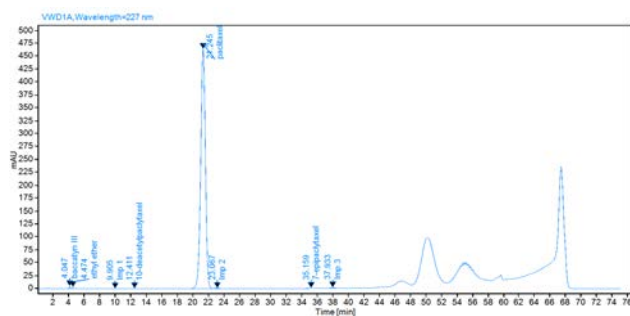


Рис. 1. Хроматограма стандартного зразку паклітакселу ($R_t=19,745$ хв) та домішки В-10-деацетил-7-епі-паклітакселу ($R_t=16,010$ хв)

Рис. 2. Хроматограма випробувальної субстанції паклітакселу ($R_t=21,245$ хв) з домішками: Баккатин III ($R_t=4,047$ хв), Етиловий етер ($R_t=4,474$ хв), 10-Деацетил-паклітаксел ($R_t=12,411$ хв), 7-Епі-паклітаксел ($R_t=35,159$ хв); неспецифікованими домішками: I ($R_t=9,905$ хв), II ($R_t=23,067$ хв), III ($R_t=37,933$ хв)



На рис. 2 представлено хроматограму досліджуваного зразку субстанції паклітакселу ($R_t=21,245$ хв) зі специфікованими та неспецифікованими домішками

Висновки

Метод *ВЕРХ* посідає важливе місце для дослідження якості фармацевтичних композицій та має значні переваги над іншими інструментальними методами: точність, швидкість, ретельність аналізу. Нами адаптовано умови хроматографічного дослідження методом *ВЕРХ* субстанції паклітакселу, а саме: модифіковано рухомі фази та співвідношення розчинників: фаза А – ацетонітрил R–вода для хроматографування R,(2:3,V/V), фаза В – ацетонітрил R; удосконалено та адаптовано методики дослідження з використанням базових методик для *PX* за Eur.Ph. з використанням у дослідженнях стандартних зразків ДФУ, а саме, підібрано концентрації розчинів зразків – 1,2 мг/мл та 0,006 мг/мл. Виявлено, що випробувальний зразок субстанції паклітакселу містить не регламентовані Eur. Ph. супутні речовини – неспецифіковані домішки, ідентифікацію яких не вдалося реалізувати методом *PX*. Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо ступеню очистки субстанції паклітакселу та готовності її використання для подальших технологічних процедур. Завдяки експериментальному дослідженню методом *ВЕРХ* субстанції паклітакселу – речовини складної поліциклічної структури, молекула якої у часі постійно приймає таутомерні модифікації, знайдено 3 неспецифіковані домішки, які, досить, важко виявляються при *PX*, що вказує на нагальну потребу у імplementації методу *ВЕРХ* як високо селективного та високотехнологічного методу у практику фармацевтичного аналізу таксанів, оскільки висока якість субстанції та лікарського засобу є гарантією ефективного і успішного лікування пацієнта.

Таблиця 3

Хроматографічні характеристики випробувального зразку субстанції паклітакселу

	Зразок							
	баккатин III		етиловий ефір б.л.		домішка 1		10-деацетил-паклітаксел	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	4,048	51,341	4,477	34,104	9,910	10,934	12,427	15,216
	4,047	51,710	4,474	34,389	9,905	10,506	12,411	15,171
	4,042	51,261	4,470	34,052	9,892	10,252	12,399	15,178
Середнє	4,046	51,437	4,474	34,182	9,902	10,564	12,412	15,188
	паклітаксел		домішка 2		7-епіпаклітаксел		домішка 3	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	21,292	19308,740	23,115	25,871	35,203	14,744	37,945	43,506
	21,245	19459,273	23,067	26,907	35,159	16,751	37,933	46,335
	21,209	19341,489	23,048	27,637	35,119	15,700	37,867	45,811
Середнє	21,249	19369,834	23,077	26,805	35,160	15,732	37,915	45,217

Примітка: Σ – середнє значення

ЛІТЕРАТУРА

- A Paclitaxel Prodrug with Copper Depletion for Combined Therapy toward Triple-Negative Breast Cancer / D. Hao et al. *ACS Nano*. 2023. Vol.17, 13. P. 12383–12393. DOI: 10.1021/acsnano.3c01792
- Asymmetric Total Synthesis of Taxol / Y.-J. Hu et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2021. Vol. 143, 42. P. 17862–17870. DOI: 10.1021/jacs.1c09637
- Comparison of Redox Responsiveness and Antitumor Capability of Paclitaxel Dimeric Nanoparticles with Different Linkers / J. Wang et al. *Chemistry of Materials*. 2020, Vol. 32,24. P. 10719–10727. DOI:10.1021/acs.chemmater.0c04080
- Convergent Synthesis of Taxol Skeleton via Decarbonylative Radical Coupling Reaction / H. Matoba et al. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, 23. P. 7554–7557. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03302
- 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. 725 с.
- European Pharmacopoeia. (10-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. 2019. Vol. 1. P. 3469–3473.
- General Synthetic Approach to Diverse Taxane Cores / M.A. Perea et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2022. Vol. 144, 46. P. 21398–21407. DOI: 10.1021/jacs.2c10272
- Heterolactone and Heterolactams A–M, Verticillane Diterpenoids with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activities from the Soft Coral *Heteroxenia ghardaensis* / X. Han et al. *Journal of Natural Products*. 2023. Vol. 86, 9. P. 2131–2138. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00330
- New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies / H.V. Welchinskaya et al. *International Journal of Biological Macromolecules*. 1999. Vol. 26, 4. P. 243–248.
- Paclitaxel (TAXOL®): Side Effects and Patient Education Issues / F. E. Walker. *Seminars in Oncology Nursing*. 1993. Vol. 9, 4 (2). P. 6–10. DOI:10.1016/S0749-2081(16)30036-5
- Recent advances in the synthesis of taxoids: 2015–2020. (2021) / M.F. El-Mansy et al. *A Platinum Open Access Journal of Organic Chemistry*. 2021. Vol. V. P.110–137. URL: <https://www.arkat-usa.org/get-file/73541/>
- Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019) / Y.-L. Hu et al. *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120, 13. P. 5910–5953. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00045
- Standardization of Natural Products and Drugs / D.S. Sylvester et al. *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 3, 2. P. 19–20. URL: <https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0197.pdf>.
- Strategies and Lessons Learned from Total Synthesis of Taxol / L. Min et al. *Chemical Reviews*. 2023. Vol. 123, 8. P. 4934–4971. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00763
- Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B / Y.-J. Hu et al. *Organic Letters*. 2018. Vol. 20, 18. P. 5905–5909. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene / F. Schneider et al. *Accounts of Chemical Research*. 2021. Vol. 54, 10. P. 2347–2360. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00873
- Total Synthesis of Paclitaxel / S. Iiyama et al. *Organic Letters* 2022. Vol. 24, 1. P. 202–206. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03851
- Total Synthesis of Taxol Enabled by Intermolecular Radical Coupling and Pd-Catalyzed Cyclization / T. Watanabe et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2023. Vol. 145, 47. P. 25894–25902. DOI: 10.1021/jacs.3c10658
- Two-Phase Synthesis of Taxol / Y. Kanda et al. *Journal of the American Chemical Society*. 2020. Vol. 142, 23. P. 10526–10533. DOI: 10.1021/jacs.0c03592
- Two-Phase Total Synthesis of Taxanes: Tactics and Strategies / Y. Kanda et al. *The Journal of Organic Chemistry*. 2020. Vol. 85, 16. P. 10293–10320. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01287
- Welchinskaya H.V., Piecuszak B., Kovalenko E.A., Sharykina N.I., Getman K.I., Podgorsky V.S. Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Мікробіологічний журнал*. 2003. Т.65, № 6. С. 20–25.

REFERENCES

- Derzhavna Farmakopeya Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine]* (2-th ed.). (2014). Derzhavne pidpriyemstvo «Ukrayins'kyi naukovy farmakopeyny tsentr yakosti likars'kykh 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, 725 [in Ukrainian].
- El-Mansy, M. F. & Donaldson, W. A. Recent advances in the synthesis of taxoids: 2015–2020. (2021). *A Platinum Open Access Journal of Organic Chemistry*, V, 110–137. Retrieved from <https://www.arkat-usa.org/get-file/73541/>
- European Pharmacopoeia* (10-th ed.). (2019). Council of Europe, Strasbourg: EDQM, 1, 3469–3473.
- Han, X., Kun, L., Fu, A., Ma, Z., Wang, Z., Xiaolei, L., Tang, X., Zhang, D. & Li, G. (2023). Heterolactone and Heterolactams A–M, Verticillane Diterpenoids with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Activities from the Soft Coral *Heteroxenia ghardaensis*. *Journal of Natural Products*, 86 (9), 2131–2138. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.3c00330
- Hao, D., Meng, Q., Li, C., Lu, S., Xiang, X., Pei, Q., Jing, X., & Xie, Z. (2023). A Paclitaxel Prodrug with Copper Depletion for Combined Therapy toward Triple-Negative Breast Cancer. *ACS Nano*, 17 (13), 12383–12393. DOI: 10.1021/acsnano.3c01792
- Hu, Y.-J., Fan, J.-H., Li, S., Zhao, J. & Li, C.-C. (2018). Synthetic Study toward the Total Synthesis of Taxezopidines A and B. *Organic Letters*, 20 (18), 5905–5909. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- Hu, Y.-J., Gu, C.-C., Wang, X.-F., Min, L. & Li, C.-C. (2021). Asymmetric Total Synthesis of Taxol. *Journal of the American Chemical Society*, 143 (42), 17862–17870. DOI: 10.1021/jacs.1c09637
- Hu, Y.-J., Li, L.-X., Han, J.-C., Min, L. & Li, C.-C. (2020). Recent Advances in the Total Synthesis of Natural Products Containing Eight-Membered Carbocycles (2009–2019). *Chemical Reviews*, 120 (13), 5910–5953. DOI: 10.1021/acs.chemrev.0c00045

- Iiyama, S., Fukaya, K., Yamaguchi, Y., Watanabe, A., Yamamoto, H., Mochizuki, S., Saio, R., Noguchi, T., Oishi, T., Sato, T. & Chida, N. (2022). Total Synthesis of Paclitaxel. *Organic Letters*, 24 (1), 202–206. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03851
- Kanda, Y., Ishihara, Y., Wilde, N. C. & Baran, Ph. S. (2020). Two-Phase Total Synthesis of Taxanes: Tactics and Strategies. *The Journal of Organic Chemistry*, 85 (16), 10293–10320. DOI: 10.1021/acs.joc.0c01287
- Kanda, Y., Nakamura, H., Umemiya, S., Puthukanoori, R. K., Appala, V. R. M., Gaddamanugu, G. K., Paraselli, B.R. & Baran, Ph.S. (2020). Two-Phase Synthesis of Taxol. *Journal of the American Chemical Society*, 142 (23), 10526–10533. DOI: 10.1021/jacs.0c03592
- Matoba, H., Watanabe, T., Nagatomo, M. & Inoue, M. (2018). Convergent Synthesis of Taxol Skeleton via Decarbonylative Radical Coupling Reaction. *Organic Letters*, 20 (23), 7554–7557. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03302
- Min, L., Han, J.-C., Zhang, W., Gu, C.-C., Zou, Y.-P. & Li, C.-C. (2023). Strategies and Lessons Learned from Total Synthesis of Taxol. *Chemical Reviews*, 123 (8), 4934–4971. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00763
- Perea, M. A., Wang, B., Wyler, B. C., Ham, J. S., O'Connor, N. R. & Nagasawa, S. (2022). General Synthetic Approach to Diverse Taxane Cores. *Journal of the American Chemical Society*, 144 (46), 21398–21407. DOI: 10.1021/jacs.2c10272
- Schneider, F., Pan, L., Ottenbruch, M., List, T. & Gaich, T. (2021). The Chemistry of Nonclassical Taxane Diterpene. *Accounts of Chemical Research*, 54 (10), 2347–2360. DOI: 10.1021/acs.accounts.0c00873
- Sylvester, S. D., Pandikumar, P. & Ignacimuthu, S. (2019). Standardization of Natural Products and Drugs. *Acta Scientifica Pharmaceutical Sciences*, 3(2), 19–20. <https://www.actascientific.com/ASPS/pdf/ASPS-03-0197.pdf>.
- Walker, F.E. (1993). Paclitaxel (TAXOL®): Side Effects and Patient Education Issues. *Seminars in Oncology Nursing*, 9(4, 2), 6–10. DOI:10.1016/S0749-2081(16)30036-5
- Wang, J., Pei, Q., Xia, R., Liu, S., Hu, X., Xie, Z. & Jing, X. (2020). Comparison of Redox Responsiveness and Antitumor Capability of Paclitaxel Dimeric Nanoparticles with Different Linkers. *Chemistry of Materials*, 32 (24), 10719–10727. DOI:10.1021/acs.chemmater.0c04080
- Watanabe, T., Oga, K., Matoba, H., Nagatomo, M. & Inoue, M. (2023). Total Synthesis of Taxol Enabled by Intermolecular Radical Coupling and Pd-Catalyzed Cyclization. *Journal of the American Chemical Society*, 145 (47), 25894–25902. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b02571
- Welchinskaya, H., Koudruavtseva, I., Kouzmenko, I. & Sharikina, N. (1999). New molecular complexes of heterocyclic bis-adducts with bacterial lectins: Synthesis and structure-activity relationship studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 26(4), 243–248.
- Welchinskaya, H., Piecuszak, B., Kovalenko, E., Sharykina, N., Getman, K. & Podgorsky, V. (2003). Biological activity of bacterial lectins and their molecular complexes with heterocyclic bis-adducts. *Mikrobiologichnyy zhurnal – Journal of Microbiology*, 65(6), 20–25.

Стаття надійшла до редакції 10.05.2024.

Стаття прийнята до друку 28.06.2024.

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.

Електронна адреса для листування з авторами:

elena_www@ukr.net