

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики



**Науково-практичний
медичний журнал
Запорізького державного
медичного університету**

Видається з квітня 1997 року.
Виходить один раз на 4 місяці.
Свідоцтво про реєстрацію
КВ №21498-11298ПР
від 04.08.2015 р.
Передплатний індекс – 86298.

Атестований
як наукове фахове видання
України категорії «Б», в якому
можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт доктора
філософії, доктора та кандидата наук.
Галузь знань – охорона здоров'я (22);
спеціальності: фармація,
промислова фармація – 226,
медицина – 222
(Наказ МОН України
№ 1301 від 15.10.2019 р.)

Журнал включений
до міжнародних
наукометричних баз даних.
Статті, що надходять до журналу,
рецензуються за процедурою
Double-blind.
Електронні копії опублікованих
статей передаються
до Національної бібліотеки
ім. Вернадського для вільного
доступу в режимі on-Line.

Ліцензія Creative Commons



Рекомендовано до друку
Вченою радою ЗДМУ
протокол № 9 від 29.05.2020 р.
Підписано до друку
26.06.2020 р.

Редакція:
Начальник редакційно-видавничого
відділу В.М. Миклашевський
Літературний редактор
О.С. Савеленко
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан,
А.М. Писарєва

Адреса редакції і видавця:
69035, Україна, м. Запоріжжя,
пр. Маяковського, 26, ЗДМУ,
e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

Віддруковано
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»
69068, м. Запоріжжя,
вул. Кругова, 165/18,
тел. (061) 220-42-29.
Свідоцтво про держреєстрацію
АОО №198468 від 01.07.1999 р.
Формат 60x841/8.
© Папір крейдяний, безкислотний,
Умов. друк. арк. 6.
Тираж 200 прим. Зам. № 6/20.

Том 13, № 2(33), травень – серпень 2020 р.

Редакційна колегія

Головний редактор –

д-р фарм. наук, проф. О. І. Панасенко

Заступники головного редактора –

д-р фарм. наук, проф. А. Г. Каплаушенко

д-р мед. наук, проф. С. Я. Доценко

Відповідальний секретар –

д-р фарм. наук, проф. В. В. Парченко

проф. К. В. Александрова (Запоріжжя)
проф. І. Ф. Бєленічев (Запоріжжя)
проф. І. В. Бушуєва (Запоріжжя)
проф. С. О. Васюк (Запоріжжя)
проф. В. А. Візір (Запоріжжя)
проф. О. В. Ганчева (Запоріжжя)
проф. В. В. Гладішев (Запоріжжя)
проф. А. М. Дашевський (Берлін, ФРН)
проф. Л. В. Деримедвідь (Харків)
чл.-кор. НАМН України, проф. Б. С. Зіменковський (Львів)
проф. Є. Г. Книш (Запоріжжя)
проф. С. І. Коваленко (Запоріжжя)
проф. М. Ю. Колесник (Запоріжжя)
проф. О. В. Мазулін (Запоріжжя)
проф. І. А. Мазур (Запоріжжя)
проф. Є. Л. Михалюк (Запоріжжя)
д-р фарм. наук Ігор Муха (Вроцлав, Польща)
академік НАМН України, чл.-кор. НАН України,
проф. О. С. Никоненко (Запоріжжя)
д-р мед. наук Джєннєро Паганє (Неаполь, Італія)
проф. М. І. Романенко (Запоріжжя)
проф. З. Б. Сакіпова (Алмати, Республіка Казахстан)
проф. В. Д. Сиволап (Запоріжжя)
проф. Е. Л. Тарасявічюс (Каунас, Литовська Республіка)
д-р мед. наук Роланд Франкенбергер (Мемфіс, США)
проф. Клєра Шєртаєва (Шимкєнт, Рєспубліка Казахстан)

Editorial Board

Editor-in-Chief – О. І. Panasenko

Deputy Editor-in-Chief –

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

Executive secretary – V. V. Parchenko

K. V. Aleksandrova (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. F. Bielenichev (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. V. Bushuieva (Zaporizhzhia, Ukraine)
A. M. Dashevsky (Berlin, Germany)
L. V. Derymedvid (Kharkiv, Ukraine)
Roland Frankenberger (Memphis, USA)
O. V. Hancheva (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. V. Hladyshv (Zaporizhzhia, Ukraine)
Ye. H. Knysh (Zaporizhzhia, Ukraine)
M. Yu. Kolesnyk (Zaporizhzhia, Ukraine)
S. I. Kovalenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. V. Mazulin (Zaporizhzhia, Ukraine)
I. A. Mazur (Zaporizhzhia, Ukraine)
Igor Mucha (Wroclaw, Poland)
Ye. L. Mykhaliuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
O. S. Nykonenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Gennaro Pagano (Naple, Italy)
M. I. Romanenko (Zaporizhzhia, Ukraine)
Z. B. Sakipova (Almaty, Kazakhstan)
Clara Shertaeva (Shymkent, Kazakhstan)
V. D. Syvolap (Zaporizhzhia, Ukraine)
E. L. Tarasiavichus (Kaunas, Lithuania)
S. O. Vasiuk (Zaporizhzhia, Ukraine)
V. A. Vizir (Zaporizhzhia, Ukraine)
B. S. Zimenkovskiy (Lviv, Ukraine)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice

Volume 13 No. 2 May – August 2020

Scientific Medical Journal. Established in April 1997
Zaporizhzhia State Medical University

Submit papers are peer-reviewed

Maiakovskiy Avenue, 26,
Zaporizhzhia, 69035,
UKRAINE

e-mail: med.jur@zsmu.zp.ua
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гоцуля А. С., Книш Є. Г.

Синтез, будова та властивості похідних 7'-((4-аміно-5-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)метил)теофіліну

Гоцуля А. С., Федотов С. О.

Синтез і властивості 5-(((5-аміно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіону та його деяких S-похідних

Вельчинська О. В.

Синтез нових алкіл похідних N⁽¹⁾-(2'-бромо-1',1'-дифлуоро-2'-хлороетил)урацилу з потенційною протипухлинною активністю

Крицишин-Дилевич А. П.

Синтез і протипухлинна активність 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідин-2-іліден)-N-арилацетамідів

Романенко М. І., Іванченко Д. Г., Александрова К. В., Макоїд О. Б.

Синтез і фізико-хімічні властивості 8-амінопохідних 7-м-бромобензил-3-метилксантину

Шепета Ю. Л., Роман О. М., Нектегаєв І. О., Лесик Р. Б.

Синтез і біологічна активність нових роданін-тріазольних кон'югатів із 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах

Юшин І. М., Лозинський А. В., Федусевич О.-М. В., Вовчук О. Я., Лесик Р. Б.

Синтез нових 5-заміщених 2-піразолілтіазол-4-онів як потенційних біологічно активних сполук

Савич А. О., Марчишин С. М., Кравчук Л. О.

Дослідження якісного складу та кількісного вмісту флавоноїдів у зборах антидіабетичних № 3 і № 4 методом ВЕРХ

Марчишин С. М., Будняк Л. І., Івасюк І. М.

Дослідження дубильних речовин у траві та бульбах смикавця їстівного (чуфи) (*Cyperus esculentus* L.) методом ВЕРХ

Одинцова В. М., Панасенко О. І., Корнієвська В. Г., Корнієвський Ю. І., Діденко Д. А.

Хромато-мас-спектрометрична характеристика настоек конюшини лучної та собачої кропиви

Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Мозуль В. І., Денисенко О. М., Карпун Є. О., Лісунова О. А.

Хромато-мас-спектроскопічне дослідження хімічного складу українських популяцій маруни щиткової

Кучеренко Л. І., Хромильова О. В., Портна О. О., Ткаченко Г. І.

Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом високоефективної рідинної хроматографії

ORIGINAL RESEARCH

176 Hotsulia A. S., Knysh Ye. H.

Synthesis, structure and properties of 7'-((4-amino-5-thio-1,2,4-triazole-3-yl)methyl)theophylline derivatives

182 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.

Synthesis and properties of 5-(((5-amino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-4-phenyl-1,2,4-triazole-3-thione and its some S-derivatives

187 Velchynska O. V.

Synthesis of new alkyl derivatives of N⁽¹⁾-(2'-bromo-1',1'-difluoro-2'-chloroethyl)uracil with potential antitumor activity

194 Kryshchyn-Dylevych A. P.

Synthesis and anticancer activity of 2-cyano-2-(4-oxo-3-phenylthiazolidin-2-ylidene)-N-arylacetamides

202 Romanenko M. I., Ivanchenko D. H., Aleksandrova K. V., Makoid O. B.

Synthesis and physical-chemical properties of 8-aminoderivatives of 7-m-bromobenzyl-3-methylxanthine

206 Shepeta Yu. L., Roman O. M., Nektiehaiev I. O., Lesyk R. B.

Synthesis and biological activity of new rhodanine-triazole conjugates with 2-(2,6-dichlorophenylamino)benzyl moiety in the molecules

214 Yushyn I. M., Lozynskyi A. V., Fedusevych O.-M. V., Vovchuk O. Ya., Lesyk R. B.

Synthesis of novel 5-substituted 2-pyrazolylthiazol-4-ones as potential biologically active compounds

219 Savych A. O., Marchyshyn S. M., Kravchuk L. O.

Investigation of the qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the herbal antidiabetic collections № 3 and № 4 by the method of HPLC

225 Marchyshyn S. M., Budniak L. I., Ivasiuk I. M.

Investigation of tannins in herb and tubers of the yellow nutgrass (*Cyperus esculentus* L.) (chufa) by HPLC method

230 Odyntsova V. M., Panasenko O. I., Korniiivska V. H., Korniiivskyi Yu. I., D. Didenko D. A.

Chromato-mass spectrometric characteristics of red clover and motherwort tinctures

237 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Mozul V. I., Denysenko O. M., Karpun Ye. O., Lisunova O. A.

Chromato-mas-spectroscopic study of the chemical composition of growing in Ukraine *Tanacetum corymbosum* (L.) Sch. Bip. populations

244 Kucherenko L. I., Khromylova O. V., Portna O. O., Tkachenko H. I.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Солодовник В. А., Гладисhev В. В., Бурлака Б. С., Пухальська І. О.

Дериватографічне вивчення мазі з піроктон оламіном для терапії та профілактики себорейного дерматиту

Бурлака Б. С., Бєленічев І. Ф., Гладисhev В. В., Супрун Е. В., Лисянська Г. П.

Обґрунтування вибору допоміжних речовин для створення інтраназального гелю рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 β (IL-1ra)

Сафонов А. А., Невмивака А. В.

Дослідження актопротекторної активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

Самура Б. Б., Панасенко М. О.

Вплив протипухлинної терапії на стан кардіогемодинаміки у хворих на множинну мієлому залежно від функції нирок

Поліщук Н. М., Кирик Д. Л., Юрчук І. Є., Філіппова О. М., Ліщенко Т. М., Єгорова С. В.

Біологічні властивості основних збудників гнійно-запальних захворювань у хірургічних хворих Запорізької лікарні швидкої допомоги

Аніщенко М. А.

Основні тенденції сучасного реформування законодавства України у сфері охорони здоров'я

Стеценко Г. С.

Концептуальні засади реформування вітчизняної охорони здоров'я: до питання формулювання принципів

Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М., Левченко Л. І., Пузік С. Г., Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Сазанова І. О.

Фізична терапія спортсменів із діафізарними переломами кісток голілки після інтрамедулярного остеосинтезу (на матеріалі командних спортивних ігор)

ОГЛЯДИ

Карпенко Ю. В., Панасенко О. І., Книш Є. Г.

Біологічно орієнтований синтез ліків (BIODS) на основі гетерилпохідних 2,5-дизаміщених 1,3,4-оксадіазолів (Частина 1)

ORIGINAL RESEARCH

249 Solodovnyk V. A., Hladyshev V. V., Burlaka B. S., Pukhalska I. O.

Derivatographic study of the ointment with piroctone olamine for therapy and prevention of seborrheic dermatitis

254 Burlaka B. S., Bielenichev I. F., Hladyshev V. V., Suprun E. V., Lysianska H. P.

Selection of excipients for the purpose of creating an intranasal gel of interleukin-1 receptor antagonist β (IL-1ra)

260 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.

Actoprotective activity research of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetates

265 Samura B. B., Panasenko M. O.

Antitumor treatment and cardiohemodynamics in patients with multiple myeloma depending on renal function

271 Polishchuk N. M., Kyryk D. L., Yurchuk I. Ye., Filippova O. M., Lishchenko T. M., Yehorova S. V.

Biological properties of the major causes factors of purulently inflammatory diseases of surgical patients in Zaporizhzhia Clinical Hospital of Emergency and Critical Care Medicine

278 Anishchenko M. A.

The main tendencies of the current reform of the Ukrainian legislation in the field of health care

288 Stetsenko H. S.

Conceptual bases for reforming the national health care system: to the formulation of principles

293 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M., Levchenko L. I., Puzik S. H., Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Sazanova I. O.

Physical therapy of athletes with diaphysis shin bone fractures after intramedullary osteosynthesis (based on team sports games)

REVIEW

302 Karpenko Yu. V., Panasenko O. I., Knysh Ye. H.

Biologically oriented synthesis of medicines (BIODS) based on heterylpoxid 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (Part 1)

До уваги авторів!

З 1 липня 2020 року редакційною колегією журналу «Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики» затверджено нові вимоги до статей, що надсилаються для публікації.

Ознайомитися з вимогами Ви можете на сайті – <http://pharmed.zsmu.edu.ua/about/submissions>



Щодо підбору оптимальних умов проведення аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом вискоєфективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко ^{ID}*1,2,A,C,F, О. В. Хромильова ^{ID}1,B,D,E, О. О. Портна ^{ID}1,E, Г. І. Ткаченко ^{ID}1,B

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

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

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Тому розробка нових лікарських засобів для лікування цих патологій є актуальним завданням сучасної фармації, а створення нового комбінованого препарату на основі гліцину (нейротрасмітерної амінокислоти) та тіотріазоліну (антиоксиданта) є доцільним і актуальним. Для нового комбінованого лікарського засобу запропонували раціональну лікарську форму – таблетки. Для створених комбінованих таблеток необхідно розробити методи стандартизації. Найчастіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження.

Нашу увагу привернув метод вискоєфективної рідинної хроматографії, який дає змогу одночасно здійснити стандартизацію діючих речовин в одній наважці. Для розробки методики ВЕРХ передусім необхідно дібрати оптимальні умови аналізу діючих речовин.

Мета роботи – підбір оптимальних умов одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном у модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували гліцин і тіотріазолін. Дослідження виконали, використовуючи модульну систему ВЕРХ BISCHOFF зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010. Використовували колонки Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. Як елюенти використовували воду, 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л у воді, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 у воді, Cu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді.

Результати. За результатами дослідження, серед різних елюентів і фаз, які використали, надалі для сумісного визначення гліцину з тіотріазоліном і в модельній суміші, і в комбінованих лікарських формах доцільно використовувати як елюент тетрабутиламоній в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Висновки. Протягом досліджень дібрали оптимальні умови одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в одній наважці. Встановили, що визначення діючих речовин необхідно здійснювати в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з застосуванням елюента з тетрабутиламонієм з одночасним використанням кислого буфера – 0,05% розчину трифтороцтової кислоти.

Optimization of glycine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, O. O. Portna, H. I. Tkachenko

Today, Ukraine is ranked first in Europe in terms of cerebrovascular morbidity and mortality from stroke. Therefore, the creation of new drugs for the treatment of these pathologies is an urgent task of modern pharmacy. For that reason, the creation of a new combination drug based on glycine – a neurotransmitter amino acid and thiothiazolin – an antioxidant is appropriate and relevant. For the new combination drug, a rational dosage form in the form of tablets was proposed. New standardization methods should be developed for the combination of tablets. Nowadays, physical-chemical methods of research are widely used for standardization of finished dosage forms, both in pharmacy and factory production. Our attention was drawn to the method of high-performance liquid chromatography, which allows us to simultaneously standardize the active substances in one sample. To develop the HPLC methodology, it is first necessary to select the optimal conditions for the analysis of active substances.

The aim of work is a selection of optimal conditions for the simultaneous determination of glycine with thiotriazoline in the model mixture by HPLC method.

Materials and methods. In the course of the research, glycine, thiotriazolin were used. The studies were performed using a BISCHOFF HPLC modular system with a Lambda 1010 spectrophotometric detector. The columns used were: Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/207180>

УДК 615.31'466.22+615.31'792].074:543.544.5.068.7

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.2.207180](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.2.207180)

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 244–248

Ключові слова: гліцин, тіотріазолін, таблетки, амінокислоти, ВЕРХ.

*E-mail: fam_chem@bigmir.net

Надійшла до редакції: 02.03.2020 // Після доопрацювання: 19.03.2020 // Прийнято до друку: 23.03.2020

As eluent used: water; 0.05 % aqueous trifluoroacetic acid solution; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l in water; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l, 0.02 M Na_2HPO_4 in water; Bu_4NHSO_4 3.4 g/l, 0.05 % trifluoroacetic acid solution in water.

Results. As can be seen from the results obtained, it is expedient to use tetrabutylammonium in the conditions of pair chromatography on the reverse phase, among different eluents and phases used, for the subsequent determination of glycine with thiotriazolin, both in the model mixture and in the combined dosage forms with the simultaneous use of acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid.

Conclusions. During the research, the optimal conditions for the simultaneous determination of glycine with thiotriazoline in one sample by HPLC were selected. It was found that the determination of the active substances should be carried in the conditions of pair chromatography on the reverse phase when using tetrabutylammonium eluent with the simultaneous use of acid buffer – 0.05 % solution of trifluoroacetic acid

Key words: glycine, thiotriazoline, tablets, amino acids, HPLC.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (2), 244–248

Підбор оптимальних умов аналізу суміші гліцину з тіотріазоліном методом вискоєфективної жидкостної хроматографії

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромылёва, Е. А. Портная, Г. И. Ткаченко

Україна займає одне з перших місць в Європі по показателям цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Пошук нових лікарських засобів для лікування цих патологій – актуальна задача сучасної фармації, а створення нового комбінованого препарату на основі гліцину (нейротрансмітерної амінокислоти) і тіотріазоліну (антиоксиданта) цілесообразно і актуально. Для нового комбінованого лікарського засобу пропонується раціональна лікарська форма – таблетки. Для створення комбінованих таблеток необхідно розробити методи стандартизації. Частіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження. Наше увагу привлек метод вискоєфективної жидкостної хроматографії, який дозволяє одночасно провести стандартизацію діючих речовин в одній навесці. Для розробки методики ВЭЖХ прежде всего необходимо подобрать оптимальные условия проведения анализа действующих веществ.

Цель работы – подбор оптимальных условий одновременного определения глицина с тіотріазоліном в модельній суміші методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. В ході досліджень використовували гліцин, тіотріазолін. Дослідження проводили з використанням модульної системи ВЭЖХ BISCOFF со спектрофотометричним детектором Lambda 1010. Використовували колонки ProntoSil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. В якості елюента використовували воду, 0,05 % водний розчин трифтороуксусної кислоти Bu_4NHSO_4 3,4 г/л в воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 в воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороуксусної кислоти в воді.

Результаты. Согласно полученным результатам, среди различных использованных элюентов и фаз в дальнейшем для совместного определения глицина с тіотріазоліном и в модельній суміші, и в комбінованих лікарських формах цілесообразно использовать в качестве элюента тетрабутиламмоний в условиях ион парного хроматографирования на обратной фазе с одновременным использованием кислого буфера – 0,05 % раствора трифтороуксусной кислоты.

Выводы. В ході досліджень подобраны оптимальные условия одновременного определения глицина с тіотріазоліном в одній навесці. Установили, что определение действующих веществ необходимо проводить в условиях ион парного хроматографирования на обратной фазе при использовании элюента тетрабутиламмония с одновременным использованием кислого буфера – 0,05 % раствора трифтороуксусной кислоты.

Ключевые слова: гліцин, тіотріазолін, таблетки, амінокислоти, ВЭЖХ.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 2(33). С. 244–248

Україна посідає одне з перших місць в Європі за показниками цереброваскулярної захворюваності та смертності від інсульту. Щороку в Україні реєструють до 150 тис. інсультів, майже 40 % хворих, які вижили, стають залежними від сторонньої допомоги, тільки близько 20 % повертаються до повноцінного життя. Тому створення нових лікарських засобів для лікування цих патологій є актуальним завданням сучасної фармації. Перспективним напрямом первинної нейропротекції при церебральній ішемії є корекція дисбалансу збудливих і гальмівних нейротрансмітерних систем за допомогою активації природних гальмівних процесів. Гліцин належить до нейротрансмітерних амінокислот, забезпечує захисне гальмування у центральній нервовій системі. Гліцин є також коагоністом глутаматних

NMDA-рецепторів, у субмікромолекулярних концентраціях необхідний для їхнього нормального функціонування [1]. Встановлено, що одночасне застосування нейрометаболічних церебропротекторів (препаратів базової терапії) з антиоксидантами здебільшого потенціює терапевтичний ефект основної діючої речовини [2,3]. Морфолінію тіазотат (тіотріазолін) – оригінальний вітчизняний антиоксидант, який застосовують у медицині протягом більш ніж 20 років. Тому доцільним і актуальним є створення нового комбінованого препарату, до складу якого входять гліцин і тіотріазолін [4–6].

Для нового комбінованого лікарського засобу запропонували та створили раціональну лікарську форму – таблетки. Для створених комбінованих таблеток

необхідно розробити методи стандартизації. Найчастіше для стандартизації готових лікарських форм і аптечного, і заводського виготовлення використовують фізико-хімічні методи дослідження. Проаналізувавши відомості наукової літератури щодо стандартизації діючих речовин, які входять до складу готових лікарських форм, встановили: найчастіше для цього використовують метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Саме цей метод, який дає змогу одночасно стандартизувати діючі речовини в одній наважці, привернув нашу увагу [7–10]. Для розробки методики ВЕРХ передусім необхідно дібрати оптимальні умови аналізу діючих речовин.

Мета роботи

Підбір оптимальних умов одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном у модельній суміші методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

На кафедрі фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету виготовили 6 серій модельних сумішей гліцину з тіотріазоліном. Під час досліджень використовували гліцин (виробник Китай, партія 101-1303008), тіотріазолін (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України, серія 2451117). Дослідження виконали, використовуючи модульну систему

ВЕРХ BISCHOFF (BISCHOFF Analysentechnik GmbH, ФРН) зі спектрофотометричним детектором Lambda 1010. У роботі використали колонки Prontosil 120-5-CN, Hypersil ODS-C18-5u. Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв. Довжина хвилі детектора – 220 нм. Як елюенти використали воду, 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л у воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,02 М Na_2HPO_4 у воді, Bu_4NHSO_4 3,4 г/л, 0,05 % розчин трифтороцтової кислоти у воді.

Досліджували концентрації діючих речовин у межах від 0,04 мг/мл до 0,4 мг/мл.

Результати

Аналіз відомостей наукової літератури показав, що визначення аліфатичних амінокислот методом ВЕРХ виконують після попередньої дериватизації різними модифікувальними агентами через їхнє низьке поглинання. Обираючи метод аналізу гліцину з тіотріазоліном, зупинилися на детектуванні при довжині хвилі 210 нм без попередньої модифікації амінокислоти.

Спочатку аналізували розчини на оберненій фазі, але аліфатичні амінокислоти за таких умов виходять на «мертвому об'ємі» (рис. 1).

Далі використовували ціановану фазу, але це не дало змоги значущо вплинути на утримування амінокислоти (отримали задовільні форму піка та час виходу тіотріазоліну, подвійні піки гліцину) (рис. 2).

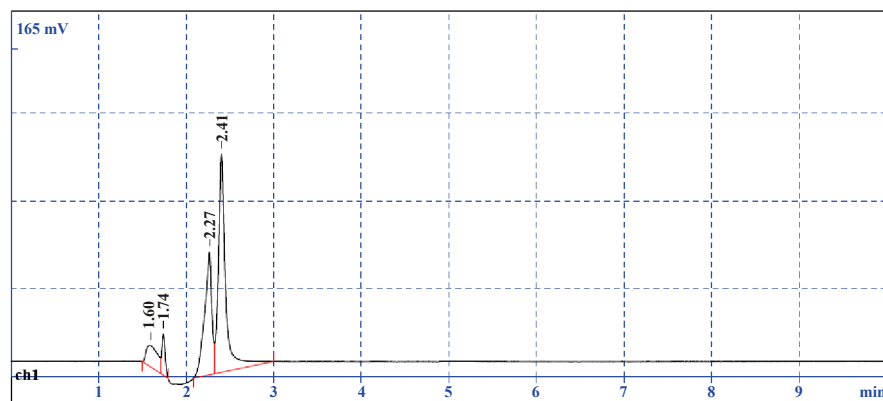


Рис. 1. Хроматограма гліцину з тіотріазоліном. Елюент – вода. Фаза – C18.

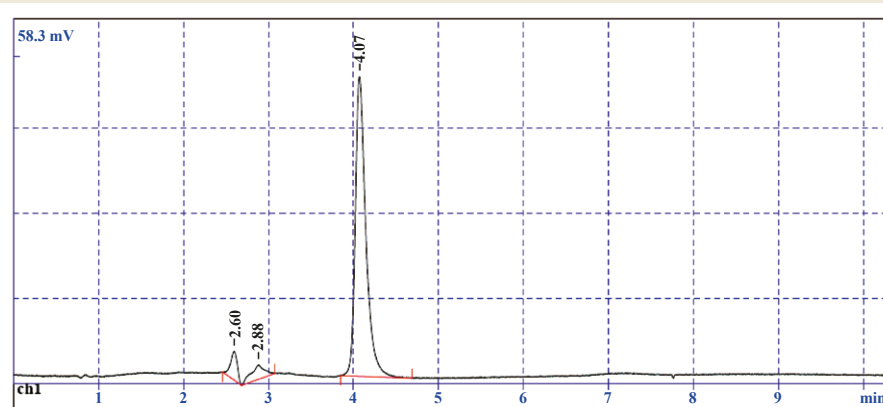


Рис. 2. Хроматограма гліцину з тіотріазоліном. Елюент – 0,05 % водний розчин трифтороцтової кислоти. Фаза – CN.

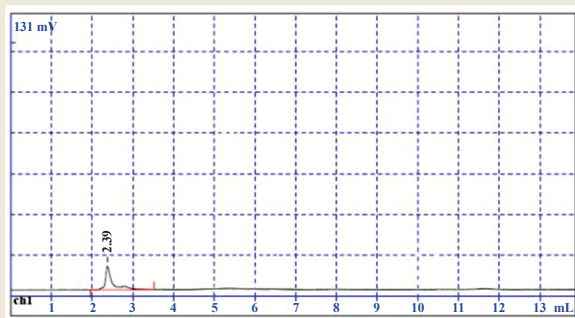


Рис. 3. Хроматограма розчину гліцину. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л та 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

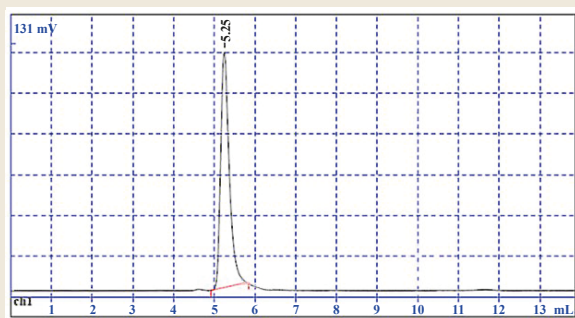


Рис. 4. Хроматограма тіотріазоліну. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л та 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

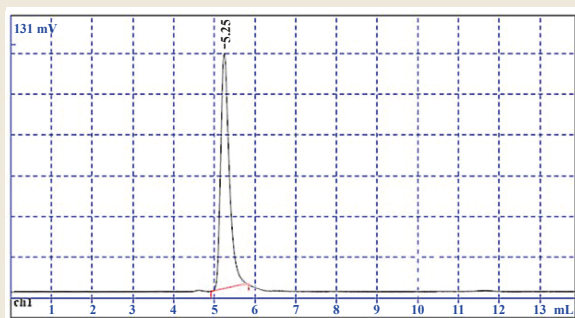


Рис. 5. Хроматограма модельної суміші гліцину з тіотріазоліном. Елюент – V_4NHSO_4 3,4 г/л і 0,05 % трифтороцтової кислоти у воді. Фаза – С18.

Час утримування гліцину збільшився у випадку використання елюента з тетрабутиламонієм в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі. Результати, які були найбільш достовірними, отримали, використовуючи кислий буфер одночасно з іон парним реагентом. Тому для визначення гліцину з тіотріазоліном у модельній суміші запропонували використовувати іон парне хроматографування з використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

За цих умов час утримування гліцину становив близько 2,38 хв, час утримування тіотріазоліну – близько 5,25 хв.

Для аналізу надалі приготували:

1. Стандартні розчини гліцину та тіотріазоліну:

– розчин 1. 0,01 г (точна наважка) гліцину розчиняють у 5 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять

елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл (рис. 3);

– розчин 2. 0,01 г (точна наважка) тіотріазоліну розчиняють у 5 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл (рис. 4).

2. Досліджуваний розчин: 0,02 г (точна наважка) суміші гліцину з тіотріазоліном у співвідношенні 1:1 розчиняють в 10 мл елюента в мірній колбі на 25,0 мл і доводять елюентом до мітки. Отримують розчин із концентрацією 0,4 мг/мл кожного компонента (рис. 5).

Для визначення ефективності та селективності методу розраховали ступінь розділення, число теоретичних тарілок, коефіцієнт симетрії [11]. У результаті підрахунків отримали такі параметри придатності хроматографічної системи:

- ступінь розділення піків гліцину і тіотріазоліну становив 7,9 (за вимогами, має дорівнювати понад 1,5);
- ефективність хроматографічної системи за піком гліцину становила 2183 теоретичних тарілок, за піком тіотріазоліну – 3248;
- коефіцієнт симетрії піку гліцину – 1,07, тіотріазоліну – 1,1 (за вимогами – від 0,8 до 1,5).

Обговорення

За результатами дослідження, серед різних елюентів і фаз, які застосували, для сумісного визначення гліцину з тіотріазоліном і в модельній суміші, і в комбінованих лікарських формах доцільно використовувати як елюент тетрабутиламоній в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Висновки

1. Під час дослідження встановили оптимальні умови одночасного визначення гліцину з тіотріазоліном в одній наважці.

2. Виявили, що визначення діючих речовин необхідно здійснювати в умовах іон парного хроматографування на оберненій фазі, застосовуючи елюент з тетрабутиламонієм з одночасним використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Фінансування

Робота є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та ТОВ НВО «Фарматрон».

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.
ORCID ID: [0000-0003-2229-0232](https://orcid.org/0000-0003-2229-0232)

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5274-9676](https://orcid.org/0000-0002-5274-9676)

Портна О. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-4752-1888](https://orcid.org/0000-0002-4752-1888)

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7604-6094](https://orcid.org/0000-0002-7604-6094)

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Portna O. O., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Портная Е. А., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список літератури

- [1] Кучеренко Л. И., Хромильова О. В., Левых А. Э. Применение нейротрансмиттерных аминокислот в современной медицине. *Рецепт.* 2016. Т. 19. № 5. С. 616-620.
- [2] Горчакова Н. А., Беленичев И. Ф., Мазур И. А. Механизм антиоксидантного и противоишемического действия тиотриазолина. *Новости медицины и фармации.* 2007. № 2. С. 11-21.
- [3] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И. А. Мазур, Н. А. Волошин, И. С. Чекман и др. Запорожье: ЗГМУ; Львов: Наутилус, 2005. 156 с.
- [4] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И. А. Мазур, И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев и др. *Фармакология та лікарська токсикологія.* 2011. № 5. С. 199-200.
- [5] Патент 114270 Україна, МПК А61К 31/198 (2006.01), А61К 31/41(2006.01) А61Р 9/10(2006.01). Комбінований лікарський засіб для первинної нейропротекції / Л. І. Кучеренко, О. В., Хромильова І. А. Мазур та ін. № а201612503; заявл. 08.12.2016; опубл. 10.05.2017, бюл. № 9.
- [6] Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolin on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia / L. Kucherenko, I. Mazur et al. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 2018. Vol. 42, Iss. 1. P. 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [7] Підбір оптимальних умов аналізу штучної суміші ізоніазиду та тиотриазоліну методом вискоєфективної рідинної хро-

матографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, З. Б. Морьяк, Г. І. Ткаченко. *Запорожский медицинский журнал.* 2014. № 2. С. 118-120.

- [8] Optimization of l-arginine and thiotriazolin compound analysis by high-performance liquid chromatography/ L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, O. V. Khromylova, Z. B. Moriak. *Запорожский медицинский журнал.* 2018. Т. 20, № 6. С. 837-840. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146760>
- [9] Садек П. Растворители для ВЭЖХ. Москва: Бином. Лаборатория знаний, 2009. 704 с.
- [10] Сапрыкин Л. В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учеб. пособие. Краснодар, 2006. 151 с.
- [11] Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 1. 1126 с.

References

- [1] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., & Levykh, A. E. (2016). Primenenie neurotransmitternykh aminokislots v sovremennoy meditsine [Use of neurotransmitter aminoacids in modern medicine]. *Retsept*, 19(5), 616-620. [in Russian].
- [2] Horchakova, N. A., Belenichev, I. F., & Mazur, I. A. (2007). Mekhanizm antioksidantnoho i protivoišemicheskoho deystviya tiotriazolina [The mechanism of antioxidant and anti-ischemic action of thiotriazolin]. *Novosti meditsyny i farmatsii*, (2), 11-21. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskii, B. S., & Stets, V. R. (2005). *Tiotriazolin: farmakologicheskie aspekty i klinicheskoe primeneniye* [Thiotriazolin: pharmacological aspects and clinical usage]. Zaporozhye; Lvov: Nautilus. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinatsii s antioksidantami – perspektivnoye napravleniye sovremennoi farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, (5), 199-200. [in Russian].
- [5] Kucherenko, L. I., Khomylova, O. V., Mazur, I. A., Belenichev, I. F., & Horbacheva, S. V. (2017). Ukrainian Patent No. 114270. *Kombinovanyi likarskyi zasib dlia pervynnoi neiroproteksii* [Combination drug for primary neuroprotection]. Retrieved from <https://base.uipv.org/search/IV/search.php?action=viewdetails&IdClaim=235074>
- [6] Kucherenko, L., Belenichev, I., Mazur, I., Khromylova, O., & Parniuk, N. (2018). Influence of the fixed combination of glycine with thiotriazolin on energy metabolism parameters in brain in conditions of experimental cerebral ischemia. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*, 42(1), 14-21. <https://doi.org/10.1501/Eczfak-0000000598>
- [7] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moriak, Z. B., & Tkachenko, H. I. (2014). Pidbir optimalnykh umov analizu sumishi izoniazidu z tiotriazolynom metodom viskoeffektivnoi ridynnoi khromatohrafi [Choice of optimal conditions of Isoniazid and Thiotriazolin artificial mixture analysis by high-performance liquid chromatography method]. *Zaporozhye medical journal*, (2), 118-120. [in Ukrainian].
- [8] Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., Khromylova, O. V., & Moriak, Z. B. (2018). Optimization of l-arginine and thiotriazolin compound analysis by high-performance liquid chromatography. *Zaporozhye medical journal*, 20(6), 837-840. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146760>
- [9] Sadek, P. (2009). *Rastvoriteli dlya VEZhKh* [Solvents for HPLC]. Moscow: Binom. Laboratoriya znaniy. [in Russian].
- [10] Saprykin, L. V. (2006). *Praktika i metodicheskie osnovy viskoeffektivnoi zhidkostnoi khromatografii* [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]. Krasnodar. [in Russian].
- [11] State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. (2014). *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy* [The State Pharmacopoeia of Ukraine] (2nd ed.). Vol. 1. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. [in Ukrainian].