

# 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.  
Галузі знань – біологія (09),  
охорона здоров'я (22).  
Спеціальності: фармація,  
промислова фармація – 226,  
медицина – 222  
(наказ МОН України  
№ 1301 від 15.10.2019 р.);  
біологія – 91 (наказ МОН України  
№ 409 від 17.03.2020 р.);  
фізична терапія, ерготерапія – 227  
(наказ МОН України  
№ 886 від 02.07.2020 р.)

**Журнал включений** до міжнародних  
наукометричних баз даних.  
Статті 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 № 3 від 16.10.2020 р.  
Підписано до друку  
26.10.2020 р.

**Редакція:**  
Начальник редакційно-видавничого  
відділу В.М. Миклашевський  
Редактор О.С. Савеленко  
Дизайн і верстка Ю.В. Полупан

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

**Віддруковано**  
у друкарні ТОВ «Х-ПРЕСС»  
69068, м. Запоріжжя,  
вул. Кругова, 165/18  
e-mail: [xpresszp@gmail.com](mailto:xpresszp@gmail.com)  
Свідоцтво про держреєстрацію  
АОО №198468 від 01.07.1999 р.  
Формат 60x841/8.  
© Папір крейдяний, безкислотний,  
Умов. друк. арк. 6.  
Тираж 200 прим. Зам. № 10/20.

Том 13, № 3(34), вересень – грудень 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 –**

канд. хім. наук Ю. В. Карпенко

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 Джєннарò Паганò (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. Клара Шєртаєва (Шимкєнт, Республіка Казахстан)

## Editorial Board

**Editor-in-Chief –** О. І. Panasenko

**Deputy Editor-in-Chief –**

A. H. Kaplaushenko

S. Ya. Dotsenko

**Executive secretary –** Yu. V. Karpenko

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. 3 September – December 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](mailto:med.jur@zsmu.zp.ua)  
<http://pharmed.zsmu.edu.ua>

© Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики, 2020



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Гоцуля А. С., Куліш С. М.**

Синтез і властивості деяких піразолпохідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу

**Бушуєв А. С., Галстян А. Г., Котова В. В.**

Рідиннофазне окиснення 2-хлортолуєну озоном до 2-хлорбензойної кислоти – напівпродукту для виробництва натрій диклофенаку

**Гоцуля А. С., Федотов С. О.**

Синтез і властивості 2-((4-феніл-5-(((5-феніламіно-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіо)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанової кислоти та її солей

**Стешенко Я. М., Мазулін О. В.**

Дослідження накопичення нітратів у траві *Thymus pulegioides* L. флори України

**Панасенко О. І., Аксьонова І. І., Денисенко О. М., Мозуль В. І., Головкін В. В.**

Дослідження хімічного складу айланту найвищого (*Ailanthus altissima* (Mill.) Swingle)

**Кучеренко Л. І., Бєленічев І. Ф., Чонка О. О., Моряк З. Б., Портна О. О.**

Вивчення протимікробної та фунгіцидної активності тіотриазоліну та декаметоксину як потенційно нової модельної суміші для застосування при захворюваннях слизової оболонки порожнини рота

**Карпун Є. О., Поліщук Н. М.**

Протимікробна та протигрибкова активність нових 4-(5-(((5-(алкілтіо)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)піридинів

**Сафонов А. А., Невмывака А. В.**

Дослідження протимікробної та протигрибкової активності 2-((5-(2-бромфеніл)-4-заміщених-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетатів

**Сафонов А. А.**

Дослідження актопротекторної активності похідних 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіолу

**Варинський Б. О.**

Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

**Хромильова О. В., Авраменко М. О., Німенко Г. Р., Гура Е. Ю.**

Щодо стандартизації гліцину та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

**Мазур І. А., Акопян Р. Р., Черковська Л. Г., Павлюк І. В., Скорина Д. Ю.**

Розробка методики стандартизації очних крапель Ангіолін

## ORIGINAL RESEARCH

**318 Hotsulia A. S., Kulish S. M.**

Synthesis and properties of some pyrazole derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol

**324 Bushuiev A. S., Halstian A. H., Kotova V. V.**

Liquid-phase oxidation of 2-chlorotoluene with ozone to 2-chlorobenzoic acid – an intermediate for diclofenac sodium production

**330 Hotsulia A. S., Fedotov S. O.**

Synthesis and properties of 2-(4-phenyl-5-(((5-phenylamino-1,3,4-thiadiazole-2-yl)thio)methyl)-1,2,4-triazole-3-yl)thio)ethanoic acid and its salts

**337 Steshenko Ya. M., Mazulin O. V.**

Study of nitrate accumulation in herbs of *Thymus pulegioides* L. for flora of Ukraine

**341 Panasenko O. I., Aksonova I. I., Denysenko O. M., Mozul V. I., Holovkin V. V.**

Investigation of chemical composition of *Ailanthus Altissima* (Mill.) Swingle

**349 Kucherenko L. I., Bielenichev I. F., Chonka O. O., Moriak Z. B., Portna O. O.**

Study of the antimicrobial and fungicidal activity of thiotriazoline and decamethoxinum as a potentially new model mixture for use of the oral mucosa

**354 Karpun Ye. O., Polishchuk N. M.**

Antimicrobial and antifungal activity of new 4-(5-(((5-(alkylthio)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)pyridines

**359 Safonov A. A., Nevmyvaka A. V.**

A study of antimicrobial and antifungal activity of 2-((5-(2-bromophenyl)-4-substituted-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetates

**365 Safonov A. A.**

A study of actoprotective activity of new 3-(thiophen-2-ylmethyl)-1*H*-1,2,4-triazole-5-thiol derivatives

**371 Varynskyi B. O.**

Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

**378 Khromylova O. V., Avramenko M. O., Nimenko H. R., Hura E. Yu.**

Regarding the standardization of glycine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

**383 Mazur I. A., Akopian R. R., Cherkovska L. H., Pavliuk I. V., Skoryna D. Yu.**

Development of standardization methods of Angiolin eye drops



## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Британова Т. С., Самко А. В.,  
Книш Є. Г.**

Національний ринок діагностичних тестів і тест-систем

**Ткаченко Н. О., Рижов О. А.,  
Громовик Б. П.**

Теорія систем як інструмент пошуку нових наукових напрямів і проблемних аспектів фармації в контексті соціальної відповідальності

**Будняк Л. І., Дарзулі Н. П.**

Порівняльний аналіз асортименту лікарських засобів для антибіотикотерапії хронічного обструктивного захворювання легень фармацевтичного ринку України та Франції

**Пухальська І. О., Адаба Мухамед, Гудзенко О. П.,  
Дроздов О. Л.**

Моніторинг асортиментної структури та динаміки цінкових показників гепатопротекторів на сучасному фармацевтичному ринку України

**Бесчасний С. П., Гасюк О. М.**

Донор монооксиду вуглецю (CORM-2) впливає на рівень імуноглобулінів сироватки крові та стан кісткового мозку в умовах імунної відповіді в мишей

**Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М.**

Вплив обструктивних порушень функції зовнішнього дихання на якість життя кардіохірургічних пацієнтів перед операцією та фізичною терапією

**Дорошенко Е. Ю., Ніканоров О. К., Ляхова І. М.,  
Черненко О. Є., Гурєєва А. М., Глухих В. І.,  
Польський С. Г., Сазанова І. О., Сиром'ятников М. М.**

Оцінювання ефективності комплексної програми фізичної терапії в пацієнтів після хірургічного лікування розриву ахіллового сухожилля

## ОГЛЯДИ

**Самура Б. Б., Панасенко М. О., Доценко С. Я.**

Множинна мієлома та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

## ORIGINAL RESEARCH

**388 Brytanova T. S., Samko A. V.,  
Knysh Ye. H.**

National market of diagnostic tests and test systems

**394 Tkachenko N. O., Ryzhov O. A.,  
Hromovik B. P.**

System theory as a tool for searching for new scientific directions and problematic aspects of pharmacy in the context of social responsibility

**401 Budniak L. I., Darzuli N. P.**

Comparative analysis of medications for antibiotic therapy of chronic obstructive pulmonary disease in the pharmaceutical market of Ukraine and France

**407 Pukhalska I. O., Adaba Mukhamed, Hudzenko O. P.,  
Drozdov O. L.**

Monitoring of the assortment structure and price dynamics of hepatoprotectors in the modern Ukrainian pharmaceutical market

**415 Beschasnyi S. P., Hasiuk O. M.**

The donor of carbon monoxide (CORM-2) affects the level of serum immunoglobulins and the state of the bone marrow during the immune response in mice

**421 Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M.**

Influence of obstructive disorders of external respiration function on the life quality of cardiac surgery patients before surgery and physical therapy

**427 Doroshenko E. Yu., Nikanorov O. K., Liakhova I. M.,  
Chernenko O. Ye., Hurieieva A. M., Hlukhykh V. I.,  
Polyskyi S. H., Sazanova I. O., Syromiatnykov M. M.**

Evaluation of the effectiveness of a physical therapy complex program in patients after surgical treatment of ruptured Achilles tendon

## REVIEW

**437 Samura B. B., Panasenکو M. O., Dotsenko S. Ya.**

Multiple myeloma and cardiovascular risk (a literature review)

## Міжнародна індексація журналу / Indexing

**Ulrich's Periodicals Directory (США)**

**Worldcat (США):** [http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first\\_page](http://www.worldcat.org/search?q=on%3ADGCNT+http%3A%2F%2Fjournals.urban.ua%2Findex.php%2Findex%2Foai+2306-8094+UANTU&fq=&dblist=638&qt=first_page)

**Index Copernicus:** <http://www.journals.indexcopernicus.com/+++++,p5664,3.html>

**BASE (Bielefeld Academic Search Engine):** <http://www.base-search.net/Search/Results?lookfor=url%3Ahttp%3A%2F%2Fpharmed.zsmu.edu.ua%2F&type=all&ling=1&name=&thes=&refid=dcresen&newsearch=1>

**Google Scholar (Академія):** <https://scholar.google.com.ua/citations?user=4D2nRcgAAAAJ&hl=ru>

**ROAD (Франція):** [http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ\\_5](http://road.issn.org/issn/2409-2932-aktual-ni-pitanna-farmacevti-noi-i-medi-noi-nauki-ta-praktiki#.VtbnPH2LQ_5)

**Publons:** <https://publons.com/journal/35108/current-issues-in-pharmacy-and-medicine-science-an>

**East View:** <https://shop.eastview.com/results/item?SKU=5121515P>

**eLibrary(РІНЦ):** <http://elibrary.ru/contents.asp?titleid=38053>



## Визначення термодинамічних параметрів морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та його домішок в умовах оберненофазової хроматографії

Б. О. Варинський\*

Запорізький державний медичний університет, Україна

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

Дослідження термодинамічних параметрів утримання дає можливість оптимізувати процес розділення у хроматографії, а також з'ясувати характер взаємодії аналітів зі стаціонарною фазою.

**Мета роботи** – встановлення залежності коефіцієнта ємності від температури для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату та розрахунок ентальпії перенесення цих речовин із рухомої фази у стаціонарну.

**Матеріали та методи.** Високоєфективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity. Субстанції 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Рухома фаза складалася з води (0,1 % HCOOH) та ацетонітрилу (0,1 % HCOOH) (95:5).

**Результати.** Визначили значення часу утримання для речовин при температурах від 30 °С до 70 °С і використовували для розрахунку коефіцієнтів ємності *k*. За методом найменших квадратів розрахували рівняння лінійної залежності  $\ln k$  від  $1/T$ . За рівнянням Вант-Гоффа розрахували ентальпії перенесення речовин.

**Висновки.** Встановили стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату. Виявили: що сполуки, що дослідили, мають негативне значення ентальпії перенесення. Це показує переважний перехід речовин із мобільної фази в нерухому.

**Ключові слова:** ентальпія, високоєфективна рідинна хроматографія, активні фармацевтичні інгредієнти.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 371–377**

### Determination of thermodynamic parameters of morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and its impurities in conditions of reverse phase chromatography

B. O. Varynskyi

The study of thermodynamic retention parameters helps to optimize the separation process in chromatography, and it is also possible to determine the nature of the interaction of analytes with the stationary phase.

**The aim of the work** – study the dependence of the capacity factor on temperature for 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate and calculation of enthalpy of transfer of substances from mobile to stationary phase.

**Materials and methods.** High performance liquid chromatographic system Agilent 1260 Infinity. Substances 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridinyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate. Zorbax SB-C18 column; 30 mm × 4.6 mm; 1.8 μm. The column temperature was 40 °C. The mobile phase consisted of water (0.1% HCOOH) and acetonitrile (0.1% HCOOH) (95:5).

**Results.** The retention time values for substances at temperatures from 30 °C to 70 °C were determined and used to calculate the capacity factors *k*. The least squares method was used to calculate the equation of the linear dependence of  $\ln k$  on  $1/T$ . The enthalpies of transfer of substances were calculated according to the Vant-Goff equation.

**Conclusions.** Standard enthalpies of transfer of analytes from mobile phase to stationary phase for 5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, morpholinium 2-(5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetate. We observe that the test compounds have a negative value of the enthalpy of transfer. This shows the predominant transition of substances from the mobile phase to the stationary one.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/216212>

UDC 544.3:547.792]:543.544.5.068.7

DOI: [10.14739/2409-2932.2020.3.216212](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216212)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 371–377

Key words: enthalpy, high performance liquid chromatography, active pharmaceutical ingredients.

\*E-mail: [varinskyi@zsmu.zp.ua](mailto:varinskyi@zsmu.zp.ua)

Received: 07.09.2020 // Revised: 28.09.2020 // Accepted: 30.09.2020



**Key words:** enthalpy, high performance liquid chromatography, active pharmaceutical ingredients.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2020; 13 (3), 371–377**

## Определение термодинамических величин морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и его примесей в условиях обращеннофазовой хроматографии

Б. А. Варинский

Исследование термодинамических параметров удерживания помогает оптимизировать процесс разделения в хроматографии, а также оценить характер взаимодействия аналитов со стационарной фазой.

**Цель работы** – установление зависимости коэффициента емкости от температуры для 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, морфолиний 2-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата и расчет энтальпии переноса указанных веществ из подвижной фазы в стационарную.

**Материалы и методы.** Высокоэффективная жидкостно-хроматографическая система Agilent 1260 Infinity. Субстанции 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион, морфолиний 2-(5-(пиридинил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Подвижная фаза состояла из воды (0,1 % HCOOH) и ацетонитрила (0,1 % HCOOH) (95: 5).

**Результаты.** Определили значение времени удержания для веществ при температурах от 30 °С до 70 °С и использовали для расчета коэффициентов емкости  $k$ . По методу наименьших квадратов рассчитали уравнение линейной зависимости  $\ln k$  от  $1/T$ . По уравнению Вант–Гоффа рассчитаны энтальпии переноса веществ.

**Выводы.** Установлены стандартные энтальпии переноса аналитов из подвижной фазы в стационарную для 5-(пиридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона, морфолиний 2-(5-(пиридинил)-1,2,4-триазол-3-илтио)ацетата. Отмечено, что исследуемые соединения имеют отрицательные значения энтальпии переноса. Это показывает преимущественный переход веществ из подвижной фазы в неподвижную.

**Ключевые слова:** энтальпия, высокоэффективная жидкостная хроматография, активные фармацевтические ингредиенты.

**Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. 2020. Т. 13, № 3(34). С. 371–377**

Похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу викликають чимале зацікавлення дослідників, які займаються пошуком нових біологічно активних речовин, що характеризуються різними видами біологічної активності. Наш інтерес стосується активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) нового ветеринарного лікарського засобу Авесстим [1], що має протизапальну, антиоксидантну, детоксикаційну, імуномодельовальну і гепатопротекторну дію.

Розроблення методик визначення АФІ має велике значення, адже вони необхідні для підтвердження якості готових лікарських засобів і субстанції, виявлення фальсифікованих препаратів і продукції, яка зберігалася в неналежних умовах. Методики використовують для дослідження адсорбції, метаболізму та екскреції, а також для визначення залишкових кількостей АФІ в сільськогосподарській продукції.

Передовими методами аналізу, що використовуються для цього, є хроматографічні та хромато-мас-спектрометричні методи, як-от високоефективна рідинна хроматографія з діодно-матричною та мас-спектрометричною детекцією. Раніше запропонували високоефективну рідинно-хроматографічну методику для визначення залишкових кількостей названого активного фармацевтичного інгредієнта в яйцях птиці [2].

Для оптимізації хроматографічних умов досліджують вплив різних факторів на утримання речовин. Температура – один з інструментів керування хроматографічними процесами. Вона впливає на селективність хроматографічної системи, а також надає багато інших переваг [3].

Дослідження термодинамічних параметрів утримання допомагає оптимізувати процес розділення у хроматографії, а також дає змогу з'ясувати характер взаємодії аналітів зі стационарною фазою. Такі розрахунки допомагають характеризувати та порівнювати колонки. Позитивна адсорбція зазвичай характеризується зменшенням ентальпії, тому підвищення температури зменшує утримання аналітів на сорбентах [4,5].

### Мета роботи

Встановлення залежності коефіцієнта ємності від температури для піридин-4-гідразиду, 5-(піридинил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тіону, морфолиний 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату і розрахунок ентальпії перенесення цих речовин із рухомої фази у стаціонарну.

### Матеріали і методи дослідження

**Хроматографічне обладнання.** Високоефективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity, що складалася з дегазатора (Agilent Technologies, Japan), бінарного насоса (Agilent Technologies, Germany), автосамплера (Agilent Technologies, Germany), термостата колонки (Agilent Technologies, Germany), діодно-матричного детектора (Agilent Technologies, Germany). Програмне забезпечення – OpenLAB CDS.

**Хроматографічні умови.** Колонка Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм. Температура колонки – 40 °С. Рухома фаза складалася з води (0,1 % HCOOH) та аце-

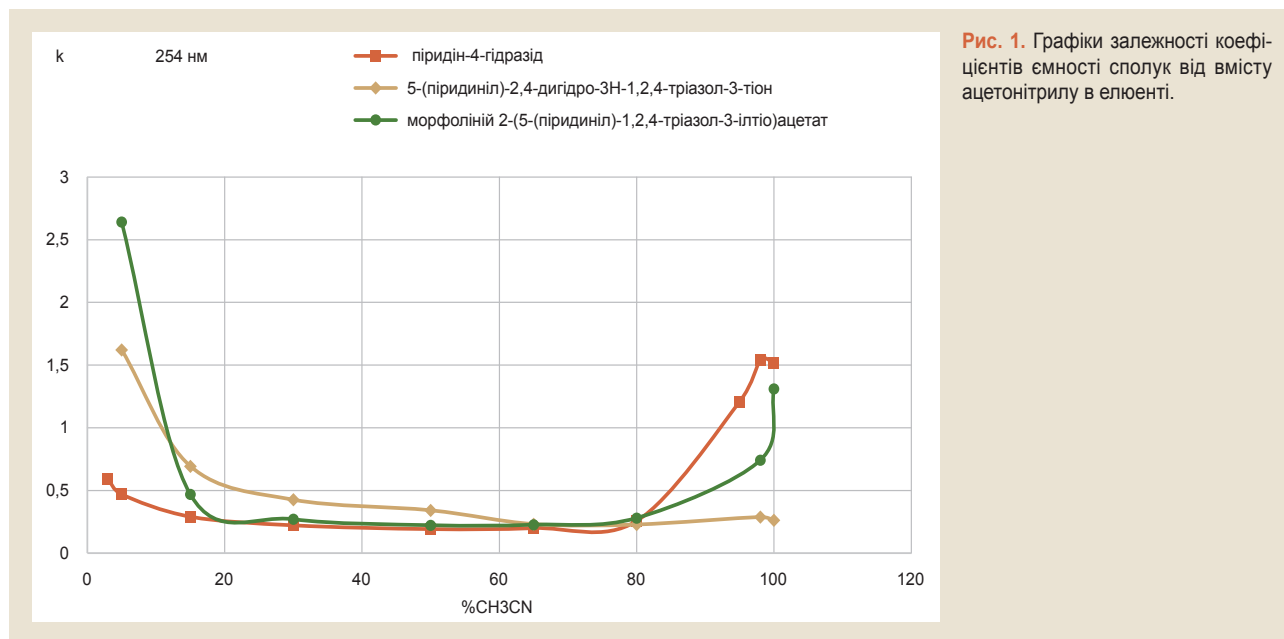


Рис. 1. Графіки залежності коефіцієнтів ємності сполук від вмісту ацетонітрилу в елюенті.

тонітрилу (0,1 % HCOOH) (95:5). Швидкість потоку – 0,4 мкл/мл. Довжина хвилі діодно-матричного детектора – 244 нм. Об’єм, що інжектують, – 5 мкл.

**Реактиви.** 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон, морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат синтезували на кафедрі природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії ЗДМУ, структура підтверджена під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора О. І. Панаценка [1].

Піридин-4-гідразид кваліфікації «хч» придбали в компанії «Укроргсинтез».

Пристрій Direct Q 3UV (Millipore, Molsheim, France) використовували для виготовлення води високої чистоти (18 MΩ, 25 °C). Ацетонітрил кваліфікації HPLC Super Gradient (Avantor Performance Materials Poland S.A., Poland), метанова кислота кваліфікації «For analysis» (98 %) (AppliChem GmbH, Germany).

**Виготовлення розчинів.** Виготовили розчини морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату з концентрацією 0,1 % у воді. Розчин 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону готували з концентрацією 0,1 % в диметилсульфоксиді.

**Визначення залежності утримання від температури.** Хроматографували розчини кожної речовини при різних температурах від 30 °C до 70 °C із кроком у 5 °C.

## Результати

Раніше дослідили залежність хроматографічного утримання від вмісту ацетонітрилу для піридин-4-гідразиду, 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату при 40 °C [6–8]. Побудували графіки залежності коефіцієнта ємності від відсоткового вмісту ацетонітрилу із використанням цих даних (рис. 1).

Максимальне розділення між речовинами при найбільшому утриманні спостерігали при 5 % ацетонітрилу (рис. 2).

Для визначення термодинамічних параметрів перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну спочатку необхідно визначити коефіцієнт ємності:

$$k = \frac{(t_r - t_0)}{t_0} = \frac{v_s}{v_m}, \quad (1)$$

де  $t_r$  – час утримання,  $t_0$  – «мертвий» час утримання (час виходу компонента, що не утримується на колонці, або час перебування несорбованої речовини у хроматографі),  $v_s/v_m$  – відношення кількості речовини (моль) аналіту у стаціонарній фазі до кількості речовини (моль) аналіту в мобільній фазі.

Відношення об’ємів рухомої фази до стаціонарної фази позначили як  $\beta$ :

$$\beta = \frac{V_M}{V_S}, \quad (2)$$

Рівняння константи рівноваги перенесення речовини з мобільної фази в нерухому:

$$K = \frac{[A]_s}{[A]_m} = \frac{v_s}{v_m} \times \frac{V_M}{V_S} = k \times \beta, \quad (3)$$

Рівняння Вант-Гоффа відоме із фахової літератури [3]:

$$\ln K = - \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (4)$$

$$\ln (k \times \beta) = - \frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R}, \quad (5)$$

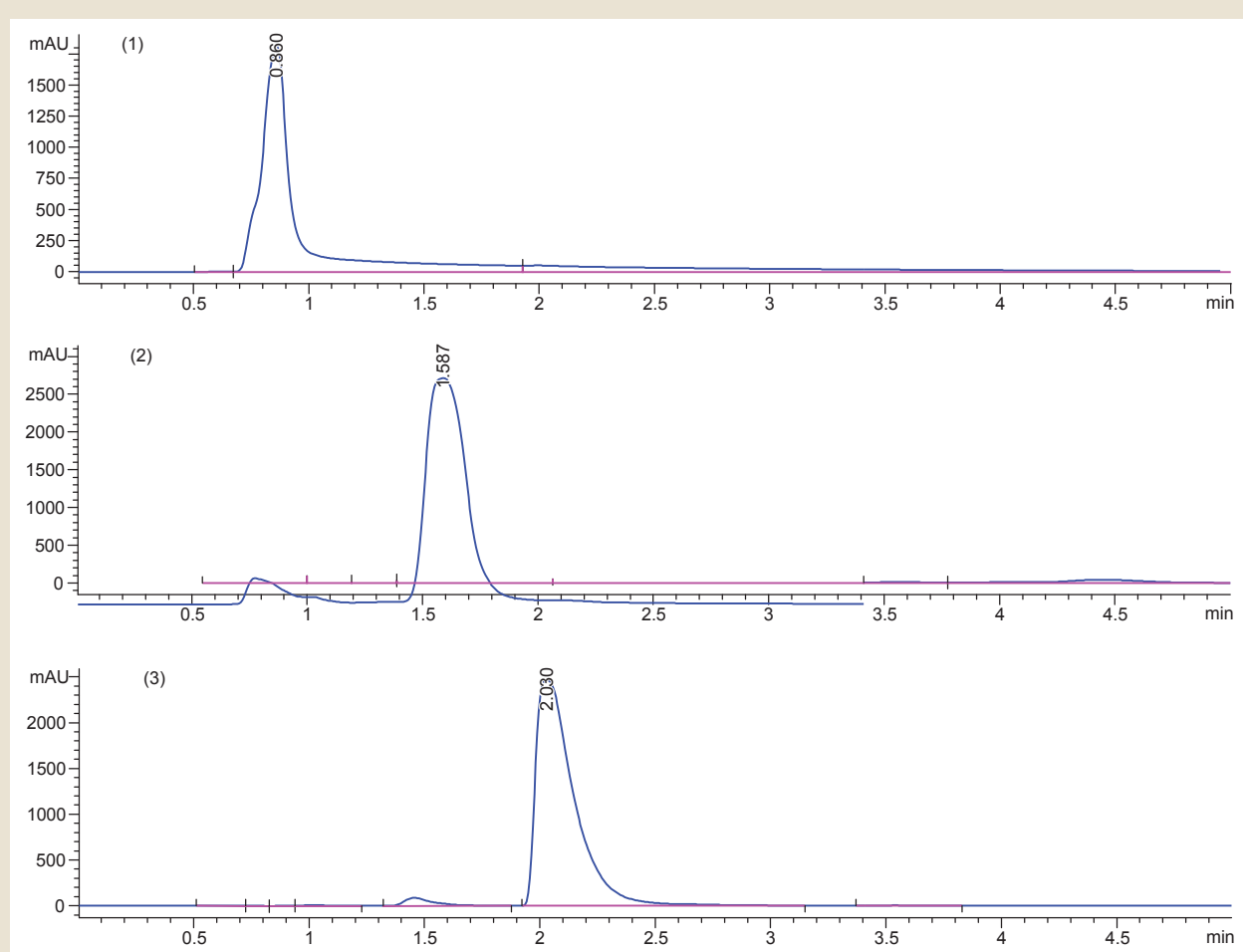


Рис. 2. Хроматограми піридин-4-гідразиду (1), 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону (2), морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату (3).

Виходячи із рівняння (5), отримали рівняння (6):

$$\ln k = -\frac{\Delta H^0}{RT} + \frac{\Delta S^0}{R} - \ln \beta, \quad (6)$$

Це рівняння привели до лінійної форми:

$$y = mx + b, \quad (7)$$

де  $y = \ln k$ ,  $x = 1/T$ ,  $m = -\Delta H^0/R$ ,  $b = \Delta S^0/R - \ln \beta$ .

Далі дослідили залежність коефіцієнта ємності від температури для кожної речовини. На підставі цього визначили ентальпію перенесення речовин із рухомої фази в нерухому.

Вплив температури на хроматографічне утримання морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату наведено на рис. 3а і 3б. При взаємодії з метановою кислотою елюента сіль утворює кислотну форму активного фармацевтичного інгредієнта, тому фактично хроматограми, що наведені на рис. 3а і 3б, відповідають кислоті.

Значення «мертвого» часу утримання визначали за часом утримання компонента  $KNO_3$ , який не утримується. Його значення дорівнювало 0,6 хв.

Середні значення часу утримання для речовин при температурах від 30 °C до 70 °C використовували для розрахунку коефіцієнтів ємності  $k$ .

За методом найменших квадратів у програмі Microsoft Excel розрахували рівняння лінійної залежності  $\ln k$  від  $1/T$  (табл. 1).

Для розрахунку стандартної ентальпії переносу аналіту з рухомої фази у стаціонарну використали кутовий коефіцієнт  $m$  рівняння лінійної залежності (табл. 2):

$$\Delta H^0 = -m \times R, \quad (7)$$

Обчислення для 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону:

$$\Delta H = -1379,1 \times 8,31 = -11,46 \text{ кДж/моль}$$

Для морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату:

$$\Delta H = -1942,1 \times 8,31 = -16,14 \text{ кДж/моль}$$

Для піридин-4-гідразиду:

$$\Delta H = -725,71 \times 8,31 = -6,031 \text{ кДж/моль}$$

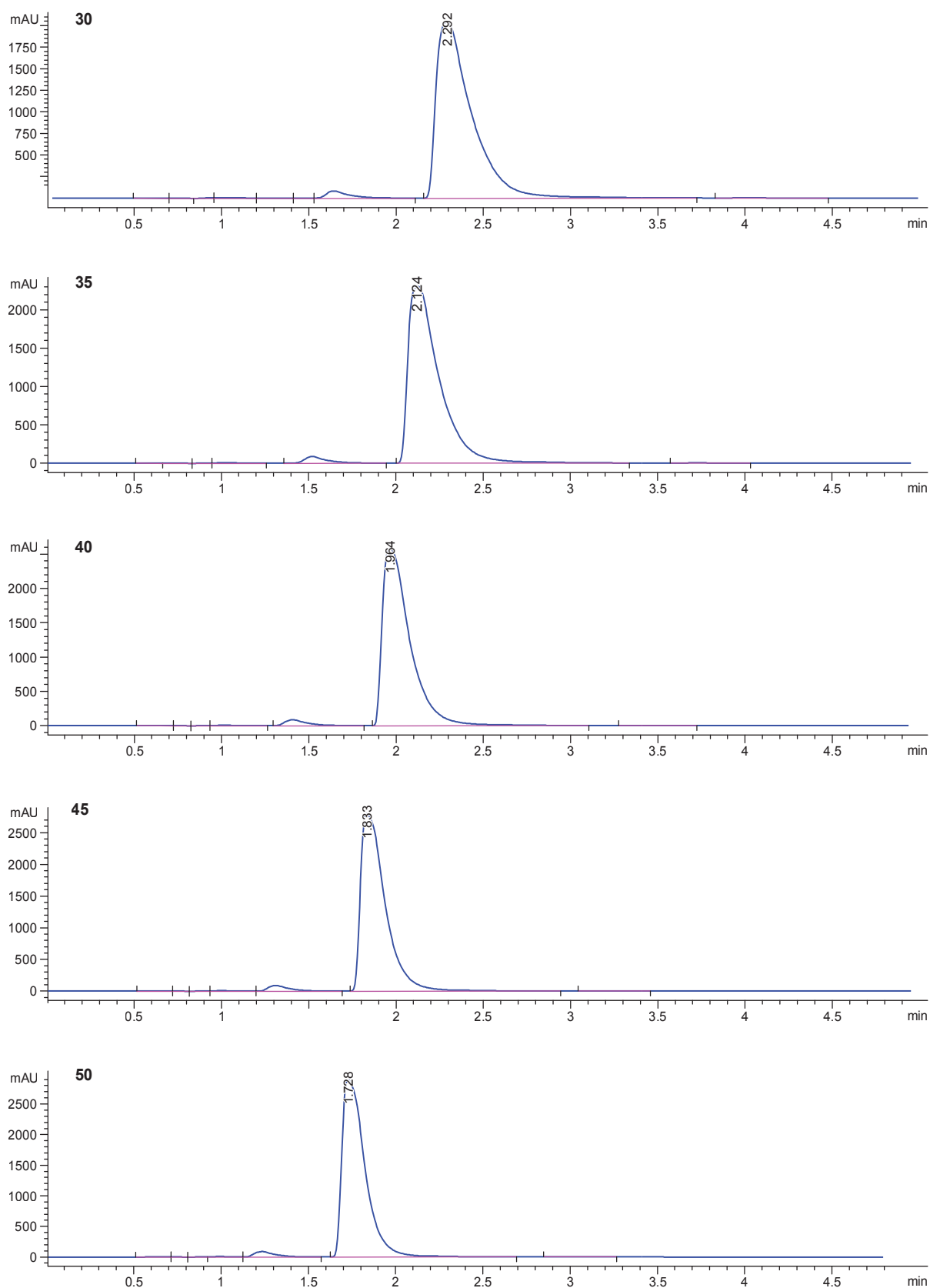


Рис. 3а. Хроматограми морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетату при різних значеннях температури (30–50 °С).



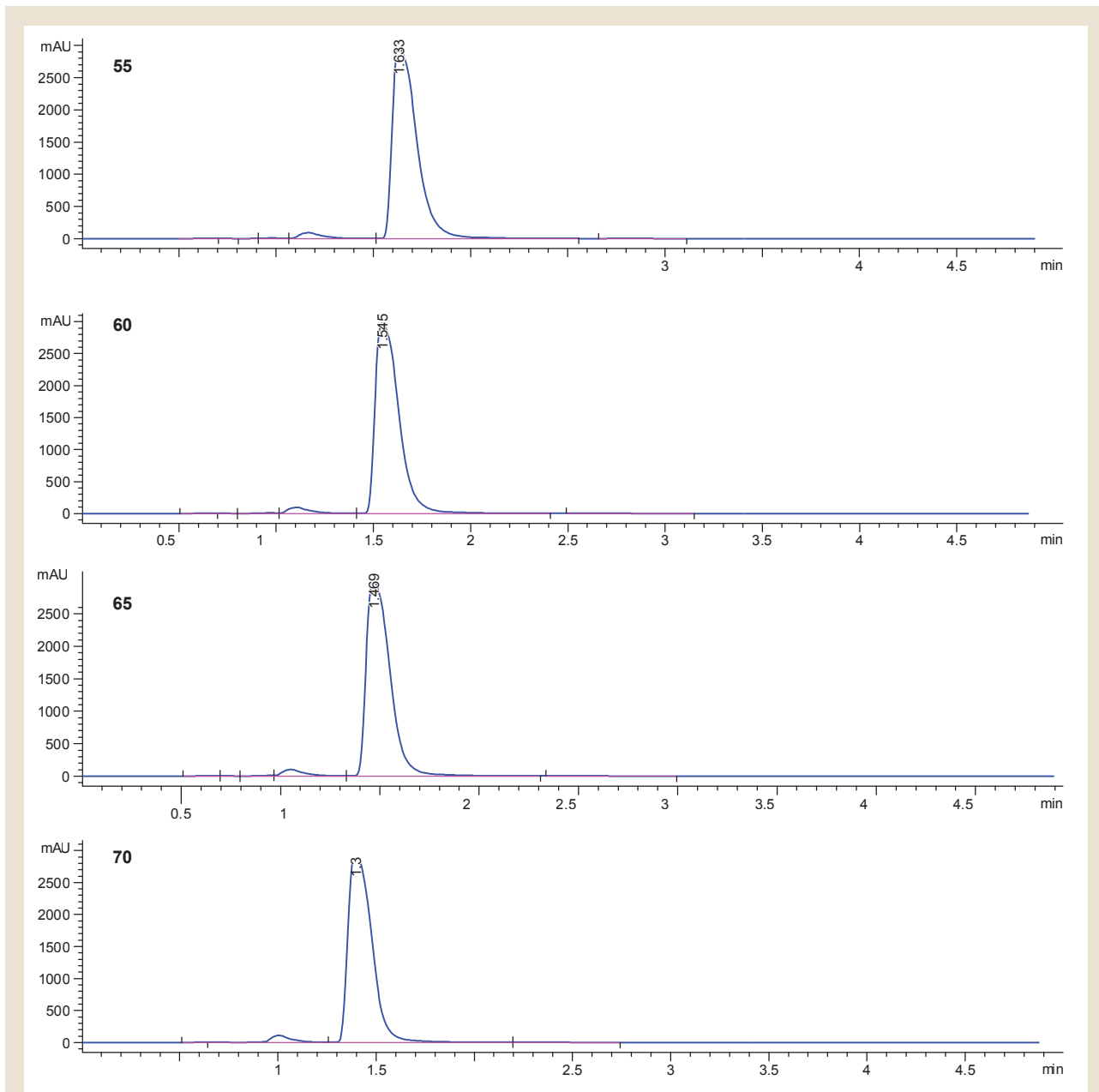


Рис. 36. Хроматограми морфоліній 2-(5-(піридин-4-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетату при різних значеннях температури (55–70 °С).

Таблиця 1. Рівняння лінійної залежності lnk від 1/T, де  $y = 1/T$ ,  $x = \ln k$

№ з/п	Речовина	Рівняння	$R^2$	Стандартна похибка регресії, S
1	5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон	$y = 1379,11x - 3,94$	0,9971	0,01035
2	морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетат	$y = 1942,0x - 5,370$	0,9997	0,004834
3	піридин-4-гідрозид	$y = 725,71x - 3,162$	0,9935	0,008249

Таблиця 2. Стандарти ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну

№ з/п	Речовина	$\Delta H^\circ$ , кДж/моль
1	5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон	-11,46
2	морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію) ацетат	-16,14
3	піридин-4-гідрозид	-6,031

## Обговорення

Виявили, що ентальпії перенесення для всіх речовин (табл. 2) є негативними, що означає вивільнення теплоти під час адсорбції на оберненофазовому сорбенті при такому складі елюента. Отже, переважає перехід із рухомої фази у стаціонарну. Це відповідає тому, що ці речовини добре утримуються на оберненофазовому сорбенті.

## Висновки

1. Встановили стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази у стаціонарну для піридин-4-гідразиду, 5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону, морфоліній 2-(5-(піридиніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на колонці Zorbax SB-C18; 30 мм × 4,6 мм; 1,8 мкм при 5 % вмісту ацетонітрилу в рухомій фазі.

2. Сполуки, що дослідили, мають негативне значення ентальпії перенесення. Це показує переважний перехід речовин із мобільної фази в нерухому.

## Подяка

Автор вдячний Запорізькому державному медичному університету й особисто ректору Запорізького державного медичного університету Юрію Михайловичу Колеснику за можливість виконання досліджень у лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії.

## Фінансування

Дослідження виконане в рамках бюджетної науково-дослідної теми МОЗ України № 0120U101650.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Варинський Б. О., канд. фарм. наук, доцент каф. фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

## Information about author:

Varynskyi B. O., PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Colloidal Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Сведения об авторе:

Варинский Б. А., канд. фарм. наук, доцент каф. физколлоидной химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

## Список літератури

- [1] Панасенко О. І. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості аміно- і тіопохідних 1,2,4-тріазолу : дис... д-ра фармац. наук: 15.00.02 / Запоріз. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2005. 412 с.
- [2] Разработка и валидация методики определения активного ингредиента препарата «Авестим» в яйцах птицы / Б. А. Варинский, В. В. Парченко, Е. Г. Кныш и др. *Азербайджанский фармацевтический и фармакотерапевтический журнал*. 2017. № 2. С. 10-17.
- [3] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography. Part I: Benefits and Practical Considerations / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *Lc Gc Europe*. 2013. Vol. 26, Iss. 2. P. 78-85.

- [4] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography. Part II: Basic Thermodynamics of Elevated-Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *Lc Gc North America*. 2012. Vol. 30, Iss. 11. P. 992-998.
- [5] Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part III: A Closer Look at the van 't Hoff Equation / D. S. Jensen, T. Teutenberg, J. Clark, M. R. Linford. *LCGC North America*. 2012. Vol. 30, Iss. 12. P. 1052-1057.
- [6] Варинський Б. О. Дослідження характеристик утримування ряду гідразидів карбонових кислот і гідразинкарботіоамідів, вихідних речовин при синтезі субстанцій для виготовлення лікарських засобів методом ВЕРХ-УФ-ЕСІ-МС. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 43. С. 320-330.
- [7] Варинський Б. О. Вивчення методом ВЕРХ-ДМД-МС закономірностей утримування ряду 1,2,4-тріазол-3-тіонів – налівпродуктів в синтезі активних фармацевтичних інгредієнтів. *Фармаком*. 2016. № 1. С. 32-40.
- [8] Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-тріазол-3-ілтіоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ/ДМД-МС / Б. О. Варинський, Є. Г. Кныш, В. В. Парченко та ін. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, № 4. С. 68-75.

## References

- [1] Panasenko, O. I. (2005). Syntez, peretvorennia, fizyko-khimichni ta biolohichni vlastyvyosti amino- i tiopokhidnykh 1,2,4-triazolu (Dis. dokt. farm. nauk) [Synthesis, transformation, physicochemical and biological properties of amino- and thioderivatives of 1,2,4-triazole (Doctoral dissertation)]. Zaporizhzhia State Medical University. [in Ukrainian].
- [2] Varinskii, B. A., Parchenko, V. V., Knysh, Ye. G., Panasenko, A. I., & Kaplaushenko, A. G. (2017). Razrabotka i validatsiya metodiki opredeleniya aktivnogo ingredienta preparata "Avestim" v yaitsakh ptitsy [Development and validation of a method for determining the active ingredient of the drug "Avestim" in poultry eggs]. *Azerbaidzhanskii farmatsevticheskii i farmakoterapevticheskii zhurnal*, (2), 10-17. [in Russian].
- [3] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2013). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part I: Benefits and Practical Considerations. *Lc Gc Europe*, 26(2), 78-85.
- [4] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2012). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part II: Basic Thermodynamics of Elevated-Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship. *Lc Gc North America*, 30(11), 992-998.
- [5] Jensen, D. S., Teutenberg, T., Clark, J., & Linford, M. R. (2012). Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part III: A Closer Look at the van 't Hoff Equation. *Lc Gc North America*, 30(12), 1052-1057.
- [6] Varynskyi, B. O. (2015). Doslidzhennia charakterystyk utrimuvannia riadu hidrazydiv karbonovykh kyslot i hidrazynokarbotioamidiv, vykhidnykh rechovyn pry syntezi substansii dlia vyhotovlennia likarskykh zasobiv metodom VERH-UF-ESI-MS. [Investigation of the retention characteristics of a number of hydrazides of carboxylic acids and hydrazinocarbothioamides, starting materials in the synthesis of substances for the manufacture of drugs by HPLC-UV-ESI-MS]. *Problemy viiskovo-medychnoi akademii*. 43, 320-330. [in Ukrainian].
- [7] Varynskyi, B. O. (2016). Vyvchennia metodom VERH-DMD-MS zakonimirostei utrimuvannia riadu 1,2,4-triazol-3-tioniv – napivproduktiv v syntezi aktyvnykh farmatsevtichnykh ingrediientiv [Study by HPLC-DMD-MS of retention patterns of a number 1,2,4-triazole-3-thions – intermediates in the synthesis of active pharmaceutical ingredients]. *Farmakom*. (1), 32-40. [in Ukrainian].
- [8] Varynskyi, B. O., Knysh, Ye. G., Parchenko, V. V., Panasenko, O. I., & Kaplaushenko, A. G. (2015). Vyvchennia zakonimirostei utrimuvannia potentsiinykh likarskykh substansii riadu 1,2,4-triazol-3-iltioatsetatnykh kyslot ta yih solei metodom VERH/DMD-MS [The study of retention regularities for the potential drug substances of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts series by the method of HPLC/DAD-MS]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 13(4), 68-75. [in Ukrainian].