

*Тернопільський національний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
Національний фармацевтичний університет*

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

3(55)/2020

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University
National University of Pharmacy*

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal
Published 4 times per year



УДК 543.544.5:544.3:547.792'82

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.3.11423>

ТЕРМОДИНАМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБЕРНЕНО-ФАЗОВОГО ХРОМАТОГРАФІЧНОГО УТРИМАННЯ МОРФОЛІНІЙ 2-((4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-(ПІРИДИНІЛ)-4Н-1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО) АЦЕТАТУ ТА ЙОГО ТЕХНОЛОГІЧНИХ ДОМІШОК

Б. О. Варинський

Запорізький державний медичний університет

varinsky@zsmu.edu.ua

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
24.06.2020

Після доопрацювання / Revised:
24.07.2020

Прийнято до друку / Accepted:
30.07.2020

Ключові слова:

термодинамічні характеристики;
рідинна хроматографія;
похідні 1,2,4-тріазолу.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Зробити термодинамічний опис перенесення морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетату, піридин-4-карбогідразиду, 2-ізонікотиноіл-*N*-(2-метоксифеніл) гідрозин-1-карботіоаміду і 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону з рухомої фази в стаціонарну.

Матеріали і методи. Високоєфективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бінарний насос, автосамплер, термостат колонки, діодно-матричний детектор, програмне забезпечення OpenLAB CDS).

Результати й обговорення. Для визначення термодинамічних параметрів було визначено коефіцієнт ємності залежно від зміни абсолютної температури. За допомогою методу найменших квадратів побудовано рівняння лінійної залежності. Розраховано значення стандартної молярної ентальпії перенесення аналітів із рухомої в стаціонарну фазу. Ентальпії перенесення для більшості речовин є негативними, тобто процес адсорбції на обернено-фазовому сорбенті відбувається з виділенням тепла, тобто є екзотермічним.

Висновки. Визначено стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази в стаціонарну фазу для морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетату, піридин-4-карбогідразиду, 2-ізонікотиноіл-*N*-(2-метоксифеніл) гідрозин-1-карботіоаміду та 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3Н-1,2,4-тріазол-3-тіону. Усі сполуки, за винятком піридин-4-карбогідразиду, мають негативне значення ентальпії перенесення, що свідчить про переважний перехід цих аналітів із рухомої фази в стаціонарну.

Вступ. Похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону є цікавими об'єктами при пошуку біологічно активних сполук, що мають різноманітну фармакологічну активність [1, 2].

Морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетат є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) потенційного лікар-

ського засобу «Тіометрізол», який має антиоксидантний і протиішемічний механізм дії [3]. Раніше було досліджено закономірності утримання цієї речовини в умовах обернено-фазової хроматографії [4]. Насамперед було визначено вплив складу елюенту на характеристики утримання. Температура є додатко-

вим фактором щодо керування утриманням у вискоэффективній рідинній хроматографії. Відомо, що існує максимальний тиск, при якому може працювати хроматографічна система. Підвищення температури знижує в'язкість елюенту, тому знижується тиск у колонці. За рахунок цього вода краще розчиняє неполярні сполуки, тому що знижується діелектрична константа середовища. При зміні температури може значно змінюватись селективність хроматографічної системи. Термостатування колонки дозволяє уникнути коливання утримання при зміні кімнатної температури [5].

Дослідження термодинамічних параметрів утримання речовин, по-перше, допомагає з'ясувати характер утримання, по-друге, покращує процес оптимізації розділення. Наприклад, ентальпія перенесення аналіту із рухомою в стаціонарну фазу показує різницю у взаємодії аналіту із рухомою фазою та зі стаціонарною фазою. Це лондоновські дисперсні зв'язки, диполь-індуковані, диполь-дипольні, водневі зв'язки і тому подібне. Негативне значення ентальпії перенесення показує, що перенесення речовини із рухомої фази в стаціонарну є переважним. Лінійна залежність $\ln k$ від $1/T$, що витікає із рівняння Вант-Гоффа, дозволяє на невеликій кількості експериментів передбачати залежність хроматографічної поведінки при різних температурах. Розрахунки за рівнянням Вант-Гоффа дозволяють характеризувати колонку та порівнювати її з іншими колонками [6, 7].

У роботах [8–10] повідомляється про дослідження термодинамічних характеристик утримання різних сполук.

Вивчення термодинаміки утримання досліджуваних речовин дозволяє краще з'ясувати природу хроматографічного утримання. Дослідження термодинамічних параметрів утримання морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату проводиться вперше.

Мета роботи – визначення впливу температури на характеристики утримання та проведення термодинамічного дослідження хроматографічної поведінки, а саме встановлення стандартної ентальпії перенесення морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату із рухомої фази в стаціонарну фазу.

Матеріали і методи.

Об'єкти дослідження.

Готували розчин морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату із концентрацією 0,01 % у воді. Також виготовлено 0,1 % розчини піридин-4-карбогідразиду, 2-ізонікотиноіл-N-(2-метоксифеніл)гідразин-1-карботіоамід в 50 % ацетонітрилі. Готували розчин 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон із концентрацією 0,1 % у диметилсульфоксиді.

Реактиви.

Морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, 2-ізонікотиноіл-N-(2-метоксифеніл)гідразин-1-карботіоамід та 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон синтезовано на кафедрі фізико-лоїдної хімії ЗДМУ і підтверджено структуру під керівництвом доктора фармацевтичних наук, професора Каплаушенка А. Г. Піридин-4-карбогідразид (ХЧ) приєдбано в компанії «Укроргсинтез».

Воду високої чистоти (18 MΩ, 25 °C) було отримано за допомогою пристрою Direct Q 3UV (Millipore, Molsheim, France). Ацетонітрил кваліфікації «HPLC Super Gradient» (Avantor Performance Materials Poland S.A., Poland), метанова кислота кваліфікації «For analysis» (98 %) (AppliChem GmbH, Germany).

Обладнання.

Вискоэффективна рідинно-хроматографічна система Agilent 1260 Infinity складалась із 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 °C. Рухома фаза складалась із води (0,1 % HCOOH) та ацетонітрилу (0,1 % HCOOH) (84:16). Швидкість потоку 0,4 мкл/хв. Довжина хвилі діодноматричного детектора була 272 нм. Об'єм, що було інжектровано, 5 мкл.

Дослідження впливу температури на характеристики утримання.

Визначали шість разів час утримання кожної речовини при різних температурах від 30 до 70 градусів із кроком в 5 градусів.

Результати й обговорення. Для дослідження ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази в нерухому було використано методіку розділення морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, піридин-4-карбогідразид, 2-ізонікотиноіл-N-(2-метоксифеніл)гідразин-1-карботіоаміду та 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону на колонці Zorbax C18 30x4,6, 1,8 мкм розмір зерна сорбенту [11,12].

Щоб визначити термодинамічні параметри перенесення аналіту із рухомої фази в стаціонарну необхідно було визначити коефіцієнт утримання:

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

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), $\frac{v_s}{v_M}$ – відношення кількості речо-

вини (моль) аналіту в стаціонарній фазі до кількості речовини (моль) аналіту в рухомій фазі.

Відношення об'ємів рухомої фази до стаціонарної фази позначаємо як β :

$$\beta = \frac{v_S}{v_M} \quad (2)$$

Запишемо рівняння константи рівноваги процесу перенесення аналіту із рухомої фази в стаціонарну фазу:

$$K = \frac{[A]_S}{[A]_M} = \frac{v_S}{v_M} \cdot \frac{v_M}{v_S} = k \cdot \beta \quad (3)$$

Відоме рівняння Вант-Гоффа [6]:

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

Комбінуємо рівняння (3) та (4) і отримуємо наступне рівняння:

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

Приводимо це рівняння до лінійної форми:

$$y = mx + b, \quad (6)$$

$$\text{де } y = \ln k; \quad x = \frac{1}{T}; \quad m = -\frac{\Delta H^0}{R}; \quad b = \frac{\Delta S^0}{R} - \ln \beta$$

Таким чином, для визначення термодинамічних параметрів необхідно визначити коефіцієнт ємності залежно від зміни абсолютної температури та побудувати графік $\ln k$ від $1/T$, в подальшому за допомогою методу найменших квадратів побудувати рівняння лінійної залежності.

Вплив температури на хроматографічне утримання морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату наведено на рисунку 1.

«Мертвий» час утримання дорівнював 0,6 хв. Визначали середнє значення часу утримання для кожної температури, розраховували коефіцієнти ємності k . Рівняння лінійної залежності $\ln k$ від $1/T$ для усіх речовин було розраховано за методом найменших квадратів у програмі Microsoft Excel та наведено в таблиці 1.

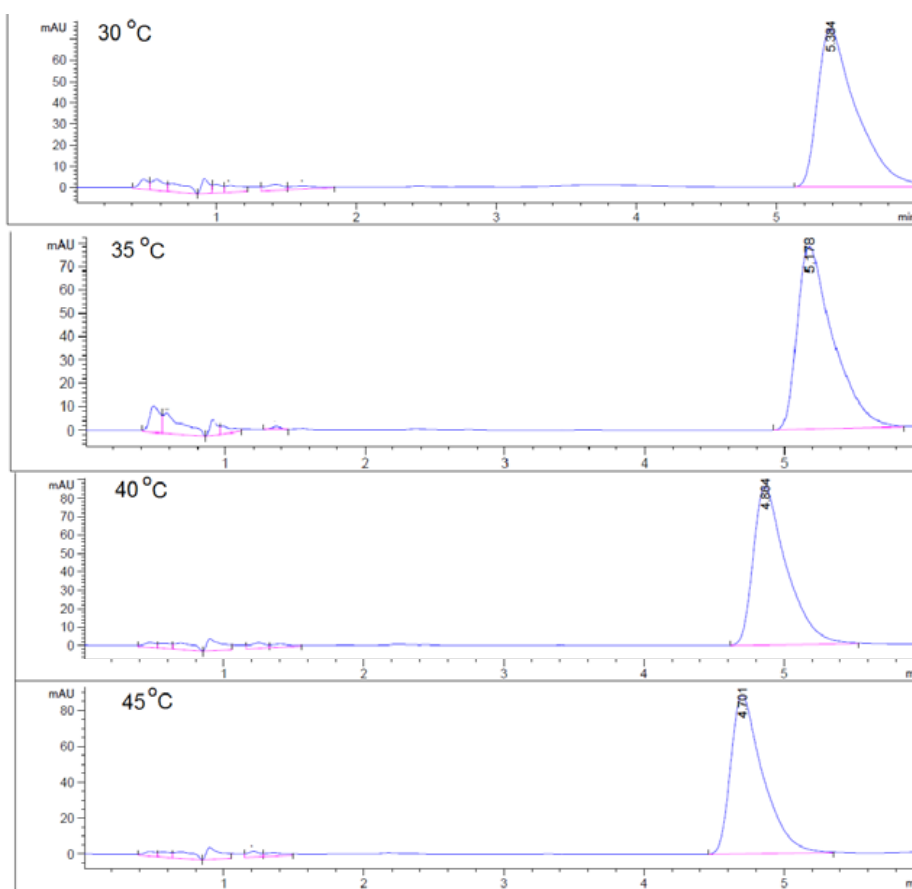


Рис. 1. Хроматограми морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату при різних значеннях температури.

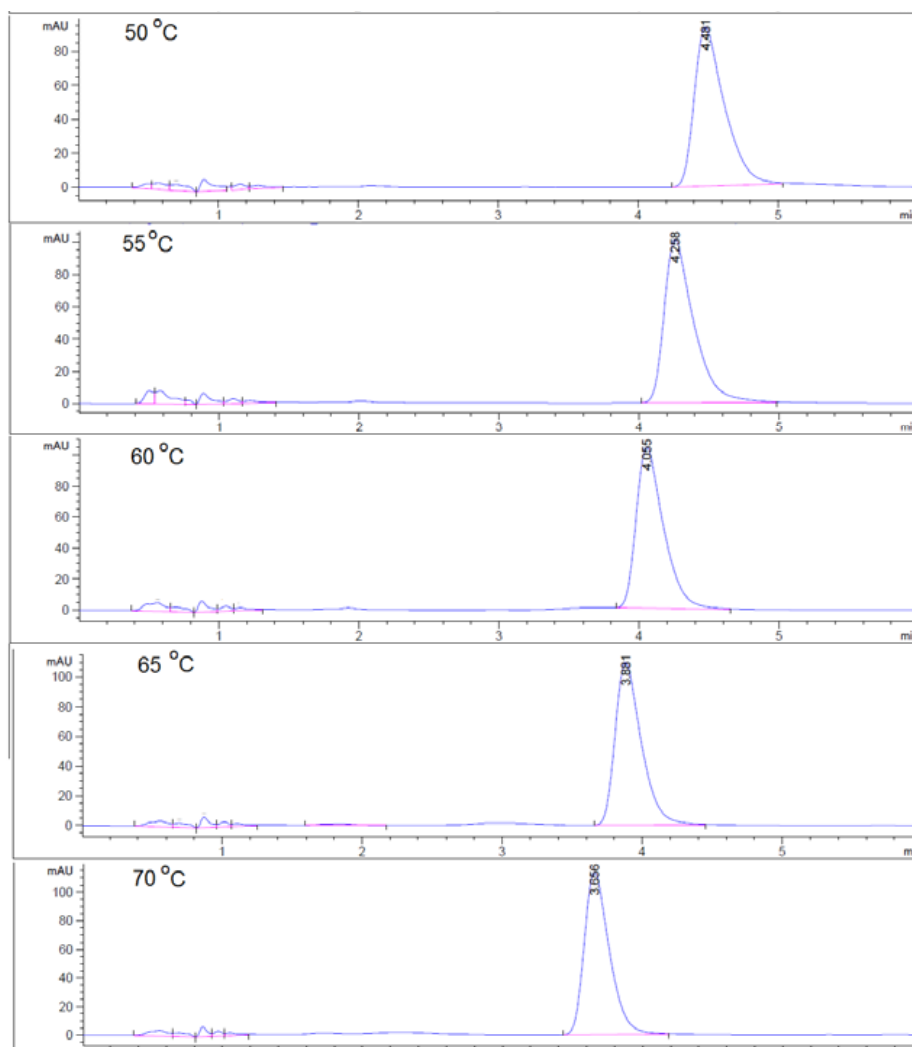


Рис. 1 (продовження). Хроматограми морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетату при різних значеннях температури.

Таблиця 1

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

| № з/п | Речовина | Рівняння | R^2 | Стандартна похибка регресії, S |
|-------|---|-------------------------|--------|--------------------------------|
| 1 | 4-(2-метоксифеніл) -5- (піридиніл) -2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон | $y = 1297,3x - 2,0199$ | 0,997 | 0,01008 |
| 2 | морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетат | $y = 1187,3x - 1,825$ | 0,9977 | 0,007955 |
| 3 | 2-ізонікотиноіл-N-(2-метоксифеніл) гідрозин-1-карботіоамід | $y = 1010,4x - 1,5503$ | 0,9887 | 0,01521 |
| 4 | піридин-4-карбогідрозид | $y = -56,359x - 1,7344$ | 0,5741 | 0,006834 |

Розрахунок стандартної молярної ентальпії перенесення аналітів із рухомої в стаціонарну фазу.

Кутовий коефіцієнт m рівняння лінійної залежності дозволяє розрахувати стандартну ентальпію

перенесення аналіту із рухомої фази в стаціонарну фазу:

$$\Delta H^\circ = -m \cdot R \quad (7)$$

Для 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону:

$$\Delta H = -1297,3 \cdot 8,31 = -10,78 \text{ кДж/моль}$$

Для морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетату:

$$\Delta H = -1187,3 \cdot 8,31 = -9,87 \text{ кДж/моль}$$

Для 2-ізонікотиноїл-N-(2-метоксифеніл) гідрозин-1-карботіоаміду:

$$\Delta H = -1010,4 \cdot 8,31 = -8,40 \text{ кДж/моль}$$

Для піридин-4-карбогідрозиду:

$$\Delta H = -(-56,359) \cdot 8,31 = 0,47 \text{ кДж/моль}$$

Ентальпії перенесення для речовин 1–3 (див. табл. 1) є негативними, тобто процес адсорбції на оберненофазовому сорбенті відбувається з виді-

ленням тепла та є екзотермічним. Це пояснює, що ці речовини переважно переходять із рухомої фази в стаціонарну, а не навпаки. Таким чином, вони добре утримуються на обернено-фазовому сорбенті. Речовина 1 (табл. 2) має найбільше по модулю значення ентальпії, що пояснюється зі збільшенням гідрофобності і відповідно більшою взаємодією із октадецильним сорбентом, але для піридин-4-карбогідрозиду значення ентальпії перенесення є позитивним, що пояснює погане утримання на обернено-фазовому сорбенті.

Перспективному подальших досліджень є вивчення термодинамічних характеристик даних сполук в умовах гідрофільної хроматографії.

Таблиця 2

Стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази в стаціонарну

| № з/п | Речовина | ΔH^0 , кДж/моль |
|-------|---|-------------------------|
| 1 | 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіон | -10,78 |
| 2 | морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетат | -9,87 |
| 3 | 2-ізонікотиноїл-N-(2-метоксифеніл) гідрозин-1-карботіоамід | -8,40 |
| 4 | піридин-4-карбогідрозид | 0,47 |

Висновки. 1. Визначено стандартні ентальпії перенесення аналітів із рухомої фази в стаціонарну для морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату, піридин-4-карбогідрозиду, 2-ізонікотиноїл-N-(2-метоксифеніл)гідрозин-1-карботіоаміду та 4-(2-метоксифеніл)-5-(піридиніл)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіону. 2. Встановлено, що більшість досліджуваних сполук має негативне значення ентальпії перенесення, що свідчить про переважний перехід цих аналітів із рухомої фази в стаціонарну.

Подяка. Автор висловлює щирі подяки Запорізькому державному медичному університету і особисто ректору Запорізького державного медичного університету Юрію Михайловичу Колеснику за можливість проведення досліджень в лабораторії рідинної хромато-мас-спектрометрії.

Дані про фінансову підтримку. Робота виконується в рамках бюджетної науково-дослідної теми МОЗ України 0120U101650.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

THERMODYNAMIC CHARACTERISTICS OF REVERSE-PHASE CHROMATOGRAPHIC RETENTION OF MORPHOLINIUM 2-((4-(2-METHOXYPHENYL)-5-(PYRIDINYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO) ACETATE AND ITS TECHNOLOGICAL IMPURITIES

B. O. Varynskyi

Zaporizhzhia State Medical University

varinsky@zsmu.edu.ua

The aim of the work. Thermodynamic description of the morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate, pyridin-4-carbohydrazide, 2-isonicotinoyl-N-(2-methoxyphenyl) hydrazin-1-carbothioamide and 4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thion transfer from the mobile phase to the stationary.

Materials and Methods. High performance liquid chromatography system Agilent 1260 Infinity (degasser, binary pump, autosampler, column thermostat, diode array detector, software OpenLAB CDS).

Results and Discussion. The retention factors depending on the change in absolute temperature was determined. The equation of linear dependence is constructed using the least squares method. The value of the standard molar enthalpy of analyte transfer from mobile to stationary phase is calculated. The enthalpies of transfer for most substances are negative, in the process of adsorption on the reverse phase sorbent occurs with the release of heat and is exothermic.

Conclusions. Standard enthalpies of analytes transfer from mobile phase to stationary phase for morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridinyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, pyridine-4-carbohydrazide, 2-isonicotinoyl-N-(2-methoxyphenyl)hydrazine-1-carbothioamide and 4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridinyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione were determined. All compounds, with the exception of pyridine-4-carbohydrazide, have a negative enthalpy of transfer, indicating a predominant transition of these analytes from the mobile phase to the stationary one.

Key words: thermodynamic characteristics; liquid chromatography; 1,2,4-triazole derivatives.

ТЕРМОДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОГО ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО УДЕРЖИВАНИЯ МОРФОЛИНИЙ 2-((4-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-5-(ПИРИДИНИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ИЛ)ТИО) АЦЕТАТА И ЕГО ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ

Б. А. Варинский

Запорожский государственный медицинский университет
varinsky@zsmu.edu.ua

Цель работы. Термодинамическое описание переноса морфолиний 2-((4-(2-метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата, пиридин-4-карбогидразида, 2-изоникотиноил-N-(2-метоксифенил)гидразин-1-карботиоамида и 4-(2-метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона из подвижной фазы в стационарную.

Материалы и методы. Високоэффективная жидкостно-хроматографическая система Agilent 1260 Infinity (дегазатор, бинарный насос, автосамплер, термостат колонки, диодно-матричный детектор, программное обеспечение OpenLAB CDS).

Результаты и обсуждение. Для определения термодинамических параметров рассчитан коэффициент емкости в зависимости от изменения абсолютной температуры. С помощью метода наименьших квадратов рассчитано уравнение линейной зависимости. Рассчитано значение стандартной молярной энтальпии переноса аналитов из подвижной в стационарную фазу. Энтальпии переноса для большинства веществ являются отрицательными, то есть процесс адсорбции на обращенно-фазовом сорбенте происходит с выделением теплоты и является экзотермическим.

Выводы. Определены стандартные энтальпии переноса аналитов из подвижной фазы в стационарную фазу для морфолиний 2-((4-(2-метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата, пиридин-4-карбогидразида, 2-изоникотиноил-N-(2-метоксифенил)гидразин-1-карботиоамида и 4-(2-метоксифенил)-5-(пиридин-4-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тиона. Все соединения, за исключением пиридин-4-карбогидразида, имеют отрицательное значение энтальпии переноса, что говорит о преимущественном переходе этих аналитов из подвижной фазы в стационарную.

Ключевые слова: термодинамические характеристики; жидкостная хроматография; производные 1,2,4-триазола.

Список бібліографічних посилань

1. Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості S-похідних 5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-триазол-3-тіонів : дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2006.
2. Каплаушенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Укр. біофармац. журн.* 2009. № 4 (4). С. 48–56.
3. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону: дис. д-ра фармацевт. наук : 15.00.02 / Запоріж. держ. мед. ун-т. Запоріжжя, 2012. 420 с.
4. Вивчення закономірностей утримування потенційних лікарських субстанцій ряду 1,2,4-триазол-3-ілітоацетатних кислот та їх солей методом ВЕРХ/ДМД-МС / Б. О. Варинський та ін. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry.* 2015. Vol. 13. № 4. P. 22–33.
5. Linford M. R., Teutenberg Th., Clark J. Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part I: Benefits and Practical Considerations. *LCGC Europe.* 2013. Vol. 2. No. 26. P. 78–85.
6. Linford M. R., Jensen D. S., Teutenberg Th., Clark J. Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part II: Basic Thermodynamics of Elevated Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship. *LCGC North America.* 2012. Vol. 30, No. 11, P. 992–998.
7. Linford M. R., Jensen D. S., Teutenberg Th., Clark J. Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part III: A Closer Look at the van't Hoff Equation. *LCGC North America.* 2012. Vol. 30, No. 12. P. 1052–1057.
8. Enantiomeric Separation and Thermodynamic investigation of (R)-5-[1-(4-Nitrobenzylsulfonyloxy)ethyl]-5-(pyridine-2-yl)-[1,3,4]-thiadiazole, a Key Intermediate of Nafithromycin. Vipul P. Rane,

- Ahirrao V. K., Patil K. R. et al. *Analytical Chemistry Letters*. 2019. Vol. 9, No. 5. P. 625–633.
- Separation of atropisomers by chiral liquid chromatography and thermodynamic analysis of separation mechanism. Ling Zhang, Hu Yu, Galella E. et al. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2017. Vol. 7. P. 156–162.
 - Study of the mechanism of enantioseparation Part VI: Thermodynamic study of HPLC separation of some enantiomers of phenylcarbamic acid derivatives on a (S,S) Whelk-O 1 column. Jana Dungalov, Lehotay J., Krupc'ik J. et al. *Journal of Separation Science*. 2004. Vol. 27, No. 12. P. 983.
 - Varynskyi B., Kaplaushenko A., Zidan F. Al. Development and validation of HPLC-DAD method of determination morpholin-4-ium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in a bulk drug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018. Vol. 9, No. 3. P. 2200–2209.
 - Varynskyi B. O., Kaplaushenko A.G. The development and validation of HPLC-DMD method for intermediate products impurities determination of morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridine-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in bulk drug. *Zaporozhye medical journal*. 2017. No. 3. P. 373-380.

References

- Kaplaushenko AG. Synthesis, physicochemical and biological properties of S-derivatives of 5- (2-, 3-, 4-nitrophenyl) -1,2,4-triazole-3-thions. [dissertation]. Kyiv: Kyiv Medical Academy, P. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; 2006. Ukrainian.
- Kaplaushenko AG. [Methods of synthesis and biological activity of 1,2,4-triazole-3-thions]. *Ukr biofarm zhurn*. 2009;4(4): 48-56. Ukrainian.
- Kaplaushenko AG. Synthesis, structure and biological activity of 4-mono- and 4,5-disubstituted 1,2,4-triazole-3-thione derivatives. [dissertation]. Zaporizhzhia: Zaporizhzhia State Medical University; 2012. Ukrainian.
- Varynskyi BO, Knysh YeG, Parchenko VV, Panasenko AI, Kaplaushenko AG. [Study of patterns of retention of potential drug substances of a number of 1,2,4-triazol-3-ylthioacetic acids and their salts by HPLC/DMD-MS]. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;13(4):22-33. Ukrainian.
- Linford MR, Teutenberg Th, Clark J. Elevated temperatures in liquid chromatography, part I: Benefits and practical considerations. *LCGC Europe*. 2013;2(26): 78-85.
- Linford MR, Jensen DS, Teutenberg Th., Clark J. Elevated Temperatures in Liquid Chromatography, Part II: Basic Thermodynamics of Elevated Temperature LC, Including the van 't Hoff Relationship. *LCGC North America*. 2012; 30(11): 992-8.
- Linford MR, Jensen DS, Teutenberg Th, Clark J. Elevated temperatures in liquid chromatography, part III: A closer look at the van't Hoff equation. *LCGC North America*. 2012; 30(12): 1052-7.
- Rane VP, Ahirrao VK, Patil KR, Jadhav RA, Ingle RG, More KB et al. Enantiomeric Separation and Thermodynamic investigation of (R)-5-[1-(4-Nitrobenzylsulfonyloxy)-ethyl]-5-(pyridine-2-yl)-[1,3,4]-thiadiazole, a Key Intermediate of Nafithromycin. *Analytical Chemistry Letters*. 2019; 9(5): 625-33. Available from: <https://doi.org/10.1080/22297928.2019.169443>.
- Zhang L, Hu Yu, Galella E, Tomasella FP, Fish WP. Separation of atropisomers by chiral liquid chromatography and thermodynamic analysis of separation mechanism. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. 2017;7: 56-162. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2017.03.003>.
- Dungalov J, Lehotay J, Krupc'ik J, Ciz'marik J, Armstrong DW. Study of the mechanism of enantioseparation. Part VI: Thermodynamic study of HPLC separation of some enantiomers of phenylcarbamic acid derivatives on a (S,S) Whelk-O 1 column. *Journal of Separation Science*. 2004; 27(12): 983. Available from: DOI: 10.1002/jssc.200301591.
- Varynskyi B, Kaplaushenko A, Zidan FAI. Development and validation of HPLC-DAD method of determination morpholin-4-ium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridin-4-yl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in a bulk drug. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018;9(3): 2200-09.
- Varynskyi BO, Kaplaushenko AG. The development and validation of HPLC-DMD method for intermediate products impurities determination of morpholinium 2-((4-(2-methoxyphenyl)-5-(pyridine-4-yl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate in bulk drug. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017;3:373-80. Available from: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2017.3.100947>.

Відомості про автора

Варинський Б. О. – канд. фармацевт. наук, доцент кафедри фізикоїдної хімії, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна. Email: varinsky@zsmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-1551-8879.

Information about the author

Varynskyi B. O. – PhD (Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy), Associate Professor of the Physcolloidal Chemistry Department, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine. Email: varinsky@zsmu.edu.ua, ORCID 0000-0002-1551-8879.