

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



**СУЧАСНА ФАРМАЦІЯ:  
ІСТОРІЯ, РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ**

**Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю,  
присвяченої 20-й річниці заснування  
Дня фармацевтичного працівника України**

19-20 вересня 2019 р.  
м. Харків

У 2 томах  
Том 1

---

---

**MODERN PHARMACY:  
HISTORY, REALITIES AND PROSPECTS OF DEVELOPMENT**

**Proceedings of the scientific-practical conference  
with international participation, dedicated to the 20<sup>th</sup> anniversary  
of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine**

September 19-20, 2019  
Kharkiv

In two volumes  
Volume 1

Харків  
НФаУ  
2019

**Редакційна колегія:**

**Головний редактор:** проф. А. А. Котвіцька

**Заступник редактора:** проф. В. П. Черних

**Відповідальні секретарі:** проф. Н. М. Кононенко, доц. І. М. Владимірова

**Члени редакційної ради:** проф. А. Л. Загайко, Т. А. Романько, В. В. Журенко, Н. І. Голубєва, О. М. Білинська

*Регістраційне посвідчення УкрІНТЕІ № 54 від 31.01.2019 р.*

С 89 **Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку** : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України, м. Харків, 19-20 вересня 2019 р. : у 2 т. / редкол. : А. А. Котвіцька та ін. – Харків : НФаУ, 2019. – Т. 1. – 378 с.

Збірник містить матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 20-й річниці заснування Дня фармацевтичного працівника України «Сучасна фармація: історія, реалії та перспективи розвитку», в яких представлено сучасний стан та актуальні питання розвитку наукових напрямів фармацевтичного сектора галузі охорони здоров'я: конструювання, синтез і модифікація біологічно активних сполук та створення на їх основі лікарських субстанцій; сучасні аспекти розробки та промислового виробництва лікарських, косметичних засобів і добавок дієтичних, госпітальна фармація; біофармацевтичні аспекти створення екстемпоральних лікарських засобів, удосконалення складу і технології алопатичних і гомеопатичних лікарських засобів; сучасний стан та перспективи використання лікарських рослин і розробки фітотерапевтичних засобів; фармацевтичний аналіз, стандартизація та організація виробництва лікарських засобів; фармацевтична та медична біотехнологія, нанотехнології у фармації; організація та економіка у фармації, менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоекономіка на етапах створення, реалізації та застосування лікарських засобів; механізми патологічних процесів та їх фармакологічна корекція; клінічна фармація: від експериментальної розробки лікарських засобів до стандартизації фармацевтичної допомоги; соціальна фармація; фармацевтична освіта в Україні.

Для широкого кола наукових та практичних працівників фармації та медицини.

Редакційна колегія не завжди поділяє погляди авторів статей.

Автори опублікованих матеріалів несуть повну відповідальність за підбір, точність наведених фактів, цитат, економіко-статистичних даних, власних імен та інших відомостей. Матеріали подаються мовою оригіналу.

**Editorial board:**

**Editor in Chief:** prof. A. A. Kotvitska

**Deputy Editor:** prof. V. P. Chernykh

**Executive secretaries:** prof. N. M. Kononenko, assoc. prof. I. M. Vladymyrova

**Members of the Editorial Board:** prof. A. L. Zagayko, T. A. Romanko, V. V. Zhurenko, N. I. Golubeva, O. M. Bilynska

*Registration Certificate of UkrINTEI № 54 dated January 31, 2019*

**Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: proceedings of the scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20<sup>th</sup> anniversary of the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine, Kharkiv, September 19-20, 2019** : in 2 vol. / ed. board. : A. A. Kotvitska et al. – Kharkiv : NUPh, 2019. – Vol. 1. – 378 p.

The collection presents the proceedings of the of scientific-practical conference with international participation dedicated to the 20<sup>th</sup> anniversary the founding of the Day of the Pharmaceutical Worker of Ukraine “Modern Pharmacy: history, realities and prospects of development”.

The current state and topical issues of development of scientific directions of the pharmaceutical sector of healthcare are presented: design, synthesis and modification of biologically active compounds and the creation of medicinal substances based on them; modern aspects of development and industrial production of medicines, cosmetics and dietary supplements, hospital pharmacy; biopharmaceutical aspects of the creation of extemporaneous drugs, improving the composition and technology of allopathic and homeopathic medicines; current state and prospects of use of medicinal plants and development of herbal medicines; pharmaceutical analysis, standardization and organization of drug production; pharmaceutical and medical biotechnology, nanotechnology in pharmacy; organization and economy in pharmacy, management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomics at the stages of creation, sales and administration of medicines; mechanisms of pathological processes and their pharmacological correction; clinical pharmacy: from experimental drug development to standardization of pharmaceutical care; social pharmacy; pharmaceutical education in Ukraine.

For a wide range of scientific and practical workers of pharmacy and medicine.

The editorial board does not always share the views of the articles authors.

The authors of the published materials are solely responsible for the selection, accuracy of the facts, quotations, economic statistics, proper names and other information. The materials are submitted in the original language.

Блажеєвський М.Є., Бондаренко Н.Ю. Кількісне визначення глутатіону методом хемілюмінесценції за ефектом інгібування реакції окиснення люмінолу гідроген пероксидом в присутності гемоглобіну.....	315
Мерзлікін С.І., Степаненко В.І., Погосян О.Г., Кучер Т.В. Застосування хромогенних реагентів для аналітичної діагностики отруєнь вертинексом.....	317
Варинський Б.О. Дослідження метаболізму морфоліній 2-((4-(2-метолксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетата .....	319
Алексєєва Т.В., Петрушова Л.О., Галич М.О. Визначення показників якості рослинних олій промислового виробництва.....	321
Полуян С.М., Бондар В.С. Порівняльна характеристика методів ізолювання тренталу.....	323
Сич І.В., Сич І.А., Таран С.Г., Перехода Л.О. Перспективи використання методу міцелярної тонкошарової хроматографії у фармацевтичному аналізі.....	325
Кучеренко Л.І., Мазур І.А., Беленічев І.Ф., Хромильова О.В. Створення нового оригінального ендотеліопротектора на основі похідних 1,2,4-тріазолу.....	327
Кучеренко Л.І., Хромильова О.В., Скорина Д.Ю., Ткаченко Г.І. Використання високоефективної рідинної хроматографії при розробці нового лікарського засобу «Аргітрил» .....	329
Кизим О.Г., Петухова І.Ю. Дослідження електродоактивних речовин мембран іонселективних електродів для антибіотиків аміноглікозидного ряду .....	331
Баюрка С.В., Карпушина С.А. Виявлення продуктів біотрансформації амітриптиліну в умовах токсикологічного скринінга .....	333
Томаровська Л.Ю., Баюрка С.В., Карпушина С.А. Ізолювання атомoksetину з біологічного матеріалу за допомогою хлороформу .....	335
Петрус В.В., Леонтєв Д.А., Гризодуб О.І., Воловик Н.В. Прогноз технологічного варіювання на стадії фармацевтичної розробки для промислового випуску таблеток дезлоратадину .....	337
Mamina O.O., Kabachny V.I., Tomarovska T.O. Analysis of terazosin by HPLC method.....	340
Бондарєва Л.В., Гарна С.В., Дроздова О.О., Васильєва О.А., Опрошанська Т.В. Проблема фальсифікації лікарських засобів в Україні.....	342
Бєвз О.В., Леонтєв Д.А., Ващенко О.В., Воловик Н.В., Криванич О.В. Добір та атестація фармакопейного стандартного зразку для кваліфікації термогравіметричного обладнання.....	344
Леонтєв Д.Д., Котов А.Г., Леонтєв Д.А. Використання методології вибору методу аналізу для ідентифікації харчових барвників в оболонках таблеток .....	346
Фетісова О.Г., Андрюкова Л.М., Шпичак О.С., Яковенко В.К. Аналіз можливих змін до виробництва стерильних лікарських засобів, що плануються у керівництві з належної виробничої практики.....	349
Проскуріна К.І., Євтіфєєва О.А. Аналітичний огляд методик кількісного визначення суми гідроксикоричних кислот у лікарській рослинній сировині методом спектрофотометрії.....	351
Бєвз Н.Ю., Крузе А.Ю., Гарна Н.В. Лєвоцетиризину дигідрохлорид: фармакологічні властивості та методи контролю якості .....	353
Бєзрук І.В., Гаврилов І.О., Матерієнко А.С., Грудько В.О. Дослідження іонної асоціації харчового барвника кармоїзину з дибазолом .....	355
Сабельнікова О.В., Сиротенко Г.А., Котова Е.Е., Котов А.Г. Ідентифікація кропу пахучого плодів за вмістом карвону методом ТШХ .....	358

**ДОСЛІДЖЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ МОРФОЛІНІЙ 2-((4-(2-МЕТОКСИФЕНІЛ)-5-(ПІРИДИН-4-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТА****Варинський Б.О.***Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна**Кафедра фізикоїдної хімії**varinsky@zsmu.zp.ua*

Морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) препарату тіометризол, який проявляє нейропротективну активність із адаптогенними властивостями із антиоксидантним та анти ішемічним механізмом дії [1].

Вивчення метаболізму речовин є важливим завданням. Наявність і кількісний вміст багатьох ксенобіотиків в організмі можна визначити за присутністю характерних метаболітів. Це важливо для хіміко-токсикологічних досліджень, допінгового контролю, терапевтичного моніторингу ліків та ін. Є багато прикладів, що метаболіти проявляють більшу фармакологічну активність, ніж вихідна лікарська речовина.

Метою даного дослідження є визначення складу основного метаболіту морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату хроматографією з методом мас-спектрометрії.

Система рідинної хроматографії Agilent 1260 Infinity, що складалась із дегазатора, бінарного насоса, автосамплера, термостата колонки, діодно-матричного детектора, мас-спектрометричного детектора (одноквадрупольний детектор Agilent 6120).

Було використано колонку Agilent Zorbax RX-SIL (4,6×50 мм, 1,8 мкм) в режимі гідروفільної хроматографії (HILIC). Елюент складався із 0,1% HCOOH в ацетонітрилі та 100мМ HCOONH<sub>4</sub> в воді (80:20). Ізократичний режим 0,4 мл/хв. Об'єм інжекції 1 мкл.

Швидкість газу-осушувача (нітрогену) була 12 л/хв. Температура газу-осушувача 347°C, тиск на небулайзері 35 psig. Напруга на фрагментаторі 150 В. Сканування відбувалось в діапазоні m/z 100-1000.

Морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат було синтезовано на кафедрі фізикоїдної хімії Запорізького державного медичного університету. Його структуру було підтверджено професором Каплаушенко А.Г. [2].

При хроматографуванні в кислотному середовищі, в присутності метанової кислоти (рН 2,7), морфолінієва сіль перетворюється на протоновану кислотну форму, тому на мас-спектрометричному детекторі спостерігається квазімолекулярний іон із m/z 343, що відповідає вихідному активному фармацевтичному інгредієнту.

Проведено дослідження метаболізму морфоліній 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату. При рідинно-хромато-мас-спектрометричному дослідженні на хроматограммі спостерігаються два найбільш інтенсивних піків. Один пік відповідає АФІ (час утримання приблизно 2,85 хв.), інший основному метаболіту (час утримання приблизно 1,75 хв.). Для метаболіту моноізотопна маса квазімолекулярного іона є 357 а.о.м. Ця маса дорівнює M+14, де M – моноізотопна маса квазімолекулярного іона батьківської речовини (M=343 а.о.м.). Зростання маси на 14 а.о.м. відповідає метилуванню батьківської речовини [3].

Таким чином, під час метаболізму завдяки реакції метилування активної речовини утворюється 5-((карбоксиметил)тіо)-4-(2-метоксифеніл)-1-метил-3-(піридин-4-іл)-4Н-1,2,4-тріазол -1-іум катіон.

Раніше [4] було проведено газово-хромато-мас-спектрометричне дослідження метаболізму АФІ. Автори припустили, що основним метаболітом є тіон, який є напівпродуктом при синтезі вказаної речовини. Але в світі нових досліджень ми надали нову інтерпретацію мас-спектрам і стверджуємо, що відбувається утворення метаболіта по реакції метилування. Це повністю відповідає рідинно-хромато-мас-спектрометричним дослідженням і підтверджується як моноізотопною масою молекулярного іону (356 а.о.м.), так і утворенням відповідних фрагментних іонів.

Як відомо [3], метильна група переноситься на нуклеофільний акцепторний субстрат, що містить атоми з надлишком електронної щільності, такі як кисень, нітроген, сульфур. Але метилування за О (кисень) зазвичай відбувається для фенолів або катехолів, за S (сульфур) для сульфгідрильних груп, за N (нітроген) для аліфатичних, ароматичних, N-гетероциклічних сполук. Досліджувана сполука не є фенолом або катехолом, не має сульфгідрильної групи. Але вона відноситься до N-гетероциклічних сполук. Тому молекула метилується N-метилтрансферазою. Фермент N-метилтрансфераза є ферментом другої фази метаболізму деяких ксенобіотиків [3-5].

На підставі розрахування зарядів на атомах 2-((4-(2-метоксифеніл)-5-(піридин-4-іл)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) ацетату за допомогою ChemBioOffice за методом Хюккеля було запропоновано структуру метильного похідного. Відбувається створення 1-N-метильного похідного, тому що на першому атому нітрогену найбільший негативний заряд і має відповідно найбільші нуклеофільні властивості.

Виявлений метаболізм можна очікувати і щодо інших похідних 1,2,4-тріазолу. Тому метою наших подальших досліджень є вивчення закономірностей біотрансформації для подібних сполук.

### Література

1. Каплаушенко А.Г. Дослідження зі створення нового оригінального вітчизняного лікарського засобу на основі 1,2,4-тріазолу. / А. Г. Каплаушенко // Науковий журнал МОЗ України. – 2013. – № 2. – С. 115-121 . – Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/njmoz\\_2013\\_2\\_14](http://nbuv.gov.ua/UJRN/njmoz_2013_2_14).
2. Каплаушенко А.Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону: автореф. дис. ... д-ра фармац. наук : 15.00.02 / Каплаушенко Андрій Григорович; Запоріж. держ. мед. ун-т. – Запоріжжя, 2012. – 42 с.
3. A handbook of bioanalysis and drug metabolism / Edited by Gary Evans. – Boca Raton London New York Washington: CRC PRESS, 2004. – 396 с.
4. Ansher S. S. Amine N-methyltransferases from rabbit liver / S. S. Ansher, W. B. Jakoby. // J. Biol. Chem.. – 1986. – №261. – С. 3996–4001.
5. Formation of quaternary amines by N-methylation of azaheterocycles with homogeneous amine N-methyltransferases / [P. A. Crooks, C. S. Godin, L. A. Damani та ін.]. // Biochem. Pharmacol.. – 1988. – №37. – С. 1673–7.. doi:10.1016/0006-2952(88)90426-1.
6. Визначення можливих метаболітів деяких S-похідних 1,2,4-тріазолу / В. В. Парченко, А. Г. Каплаушенко, О. І. Панасенко та ін. Укр.біофармац. журн. 2010; 5 (10): 32–37.