



**Materials  
of scientific and practical conference  
with international participation**

# **“Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines”**

**May 25-26, 2021**



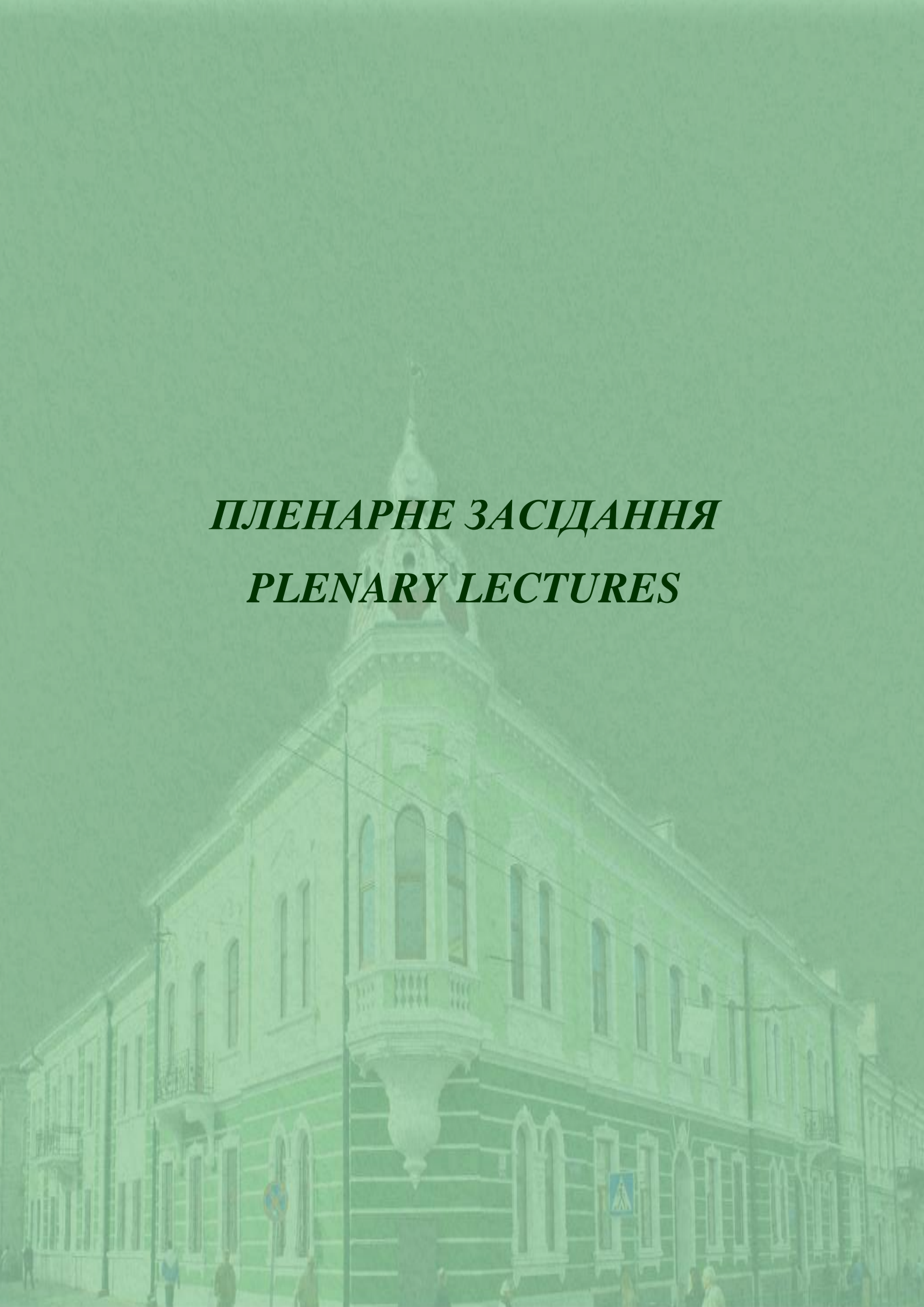
**Ternopil 2021**

**Редакційна колегія:** проф. Кліщ І.М., проф. Логойда Л.С., доц. Михалків М.М.,  
доц. Зарівна Н.О., ст. викл. Криськів Л.С.

**«Current trends in pharmaceutical chemistry and standardization of medicines»:** матеріали  
наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Тернопіль, 25-26 травня 2021 р.). – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 73 с.

*Усі матеріали збірника подаються в авторській редакції. Відповідальність за представлені  
результати досліджень несуть автори тез.*

***ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ***  
***PLENARY LECTURES***



**5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНИ ЯК АКЦЕПТОРИ МІХАЕЛЯ. PAINS ЧИ ЛІКОПОДІБНІ СТРУКТУРИ?**

Проф. Роман Лесик

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна*

Біологічно активні 5-ен-4-тіазолідинони є високоактивними сполуками з різними видами фармакологічної дії і мають перспективу як потенційні протиракові, противірусні, протимікробні та протизапальні лікарські засоби. З іншої сторони кон'югація 5-енового фрагменту з карбонільною групою С4 тіазолідинового кільця забезпечує електрофільність сполук та їх здатність в реакції приєднання Міхаеля нуклеофільних залишків білків до екзоциклічного подвійного зв'язку. Ця властивість характеризує 5-ен-4-тіазолідинони як «frequent hitters» чи «pan assay interference compounds» (PAINS), тому що зазначені особливості структури можуть надавати похідним властивостей «акцепторів Міхаеля» як «безладних інгібіторів» і бути причиною відсутності селективності при взаємодії з біомішенями та аргументом на предмет їх безперспективності для сучасного процесу пошуку ліків. Така точка зору спростовується в багатьох дослідженнях, а велика кількість сполук-лідерів відноситься саме до 5-ен-4-тіазолідинонів. З іншого боку, такі акцептори Міхаеля є одними з найефективніших активаторів Nrf2 через модифікацію Keap1, що відкриває нові перспективи в лікуванні запалення і раку. Аргументи на користь перспективності зазначених 4-тіазолідинонів також пов'язані з так званим поліфармакологічним підходом, де спорідненість до різних біомішеней розглядається як перевага. Крім того, 5-ен-4-тіазолідинони є прикладами привілейованих структур, які розглядаються як молекулярний базис, що забезпечує спорідненість до цілої родини певного білка. Кращі результати у створенні лікарських засобів можна очікувати за умови впливу сполуки на різні біомішені та залучення більш ніж одного механізму чи реакції відповіді біосистеми в межах концепції так званих multi-target drugs. Використання різноманітності 5-енового фрагмента дозволяє досягти зазначених бажаних комбінацій, наприклад, в рамках гібридного фармакофорного підходу.

У доповіді буде розглянуто можливі шляхи вирішення цієї невідповідності, серед яких «хімічний» та «біологічний». «Біологічний» шлях базується на спрямованому синтезі «акцепторів Міхаеля» згідно сучасного поліфармакологічного підходу, при якому відсутність селективності за наявності фармакологічного ефекту трактується як перевага. Зокрема, «акцептори Міхаеля» в даний час розглядаються як «новий старий інструмент» («new old tool») для створення протипухлинних агентів. В основу «хімічного» шляху покладена гіпотеза про конденсовані гетероциклічні системи (тіопірано[2,3-*d*]тіазоли, тіазоло[4,5-*b*]піридини, тощо) як циклічні ізостерні міметики фармакологічно активних 5-ен-4-тіазолідинонів без властивостей «акцепторів Міхаеля».

**NEW GENERATION NANO ANTICANCER DRUGS: NEED OF THIS CENTURY**

Prof. Imran Ali

*Jamia Millia Islamia (A Central University), New Delhi, India*

Routine chemotherapy for cancer treatment has several side and toxic effects. Recently, a new approach of nano anti-cancer drug has been developed and only few drugs are available in the market today. The unique features of these drugs are targeted action on cancer cells only without any side effect and, hence, called magic drugs. The important molecules used for preparation of nano anti-cancer drugs are cisplatin, carboplatin, bleomycin, 5-fluorouracil, doxorubicin, dactinomycin, 6-mercaptopurine, paclitaxel, topotecan, vinblastin and etoposide etc. The most commonly used materials for preparing nano particles carriers are dendrimers, polymeric, liposomal, micelles inorganic, organic etc. The proposed lecture will comprise the-of-art of nano drugs in cancer chemo-therapy including preparation, types of drugs, mechanism, future perspectives etc.

**PERSPECTIVES OF BIOCHROMATOGRAPHY FOR MODELLING ADME PROPERTIES AND ECOTOXICITY INDICES IN EARLY DRUG DISCOVERY PROCESS AND IN ENVIRONMENTAL SCIENCES.**

Dr. Fotios Tsopelas<sup>1</sup> and Prof. Anna Tsantili<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>National Technical University of Athens, Greece

<sup>2</sup>National and Kapodistrian University of Athens, Greece

Biomimetic properties defined as the retention outcome on HPLC columns containing a biological relevant agent, provide a considerable advance for rapid experimental –based estimation of ADME properties in early drug discovery stages, as well as of toxicological and ecotoxicity issues in environmental science. Such columns incorporate mainly Immobilized Artificial Membranes (IAM), Human Serum Albumin (HSA) and alpha-acid glycoprotein (AGP). On the other hand Biopartitioning Micellar Chromatography (BMC) contains a surfactant in the mobile phase, which shapes a biological relevant environment. In the present talk the different types of Biochromatography and the underlying retention mechanism will be discussed. Research results of our group on applications in modeling in vitro permeability, % of Human Oral Absorption, Plasma Protein Binding and environmental relevant indices are presented.

**ПОТОЧНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ**

доктор фарм. наук Сергій Сур

АРТЕРІУМ ЛТД., Київ

Україна на сьогодні є найбіднішою країною Європи по ВВП на душу населення і при цьому має найнижчий відсоток витрат на охорону здоров'я в держбюджеті серед країн європейського регіону.

Споживання ліків на душу населення в Україні в грошах також є найнижчим в Європі, при цьому в Україні частка ліків, яку оплачували самі споживачі (біля 86 %), була найбільша серед європейських країн

На протязі 25 років незалежності в Україні не проводилася реформа системи охорони здоров'я, не відбувся перехід до сучасної моделі страхової медицини. Розпочата у 2015 р. реформа гальмується спробами чиновників МОЗ перебрати в «ручне управління» функції новостворених ДП НСЗУ та МЗУ.

У зв'язку із дуже обмеженими ресурсами, їх варто спрямувати на вирішення найбільш пріоритетних проблем у фармацевтичному секторі.

На наш погляд, однією з найбільш актуальних і загрозливих проблем є руйнування в Україні системи виписування рецептів лікарями і відпуску з аптек рецептурних ліків без рецептів. Це призводить до вкрай нераціонального використання рецептурних лікарських засобів, їх неконтрольованого призначення і споживання. На фоні суттєвого росту споживання антибіотиків резерву в період епідемії COVID-19, особливо небезпечною стає загроза стрімкого розвитку антибіотикорезистентності патогенних мікроорганізмів, що може найближчим часом спричинити непередбачувані наслідки для життя і здоров'я українців.

Ще однією важливою проблемою є ерозія системи державного нагляду за фармацевтичним ринком і, в силу різних причин, поступова втрата Держлікслужбою спроможності виконувати свої функціональні обов'язки. Це приводить до зростання загрози появи в аптеках неякісних, фальсифікованих і незареєстрованих лікарських засобів; більш частого і серйозного безкарного порушення ліцензійних вимог аптеками і дистрибуторами, а також появи «сірих» сегментів продуктів (коли під виглядом косметичних засобів та дієтичних добавок на ринок виводяться фактично незареєстровані ліки з тими ж дозуваннями АФІ, що і в зареєстрованих лікарських засобах).

В поточній ситуації бездумне і передчасне копіювання проектів заможних країн (на кшталт впровадження системи 2D-кодування упаковок лікарських засобів) без попереднього

вирішення інших наших базових проблем, які були давно вирішені в країнах ЄС, буде нерациональним і даремним використанням обмежених ресурсів.

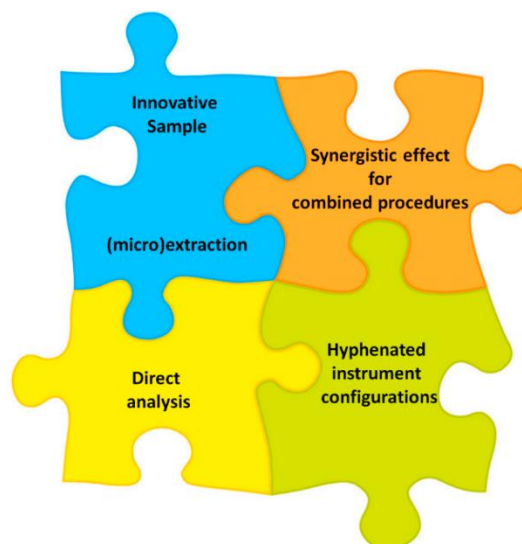
## INNOVATIVE PROCEDURE APPLIED IN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND STANDARDIZATION OF MEDICINES: CURRENT TRENDS AND FUTURE PERSPECTIVES

Prof. Marcello Locatelli

*University "G. d'Annunzio" of Chieti-Pescara, Italy*

Nowadays the availability of sample collection and clean-up procedures, but also robust and reproducible instrument configurations to obtain comparable clinical, biological and quality control data is increasingly important. In the field of Analytical Chemistry, these elements are essential. In particular, the first is the step that certainly requires a greater expenditure of time, while the second is the step that mainly can limit the sensitivity and selectivity of the entire procedure and limit its applications. As far as the instrumental configurations are concerned, we have witnessed an increase in the instrumental configurations complexity gradually more and more hyphenated, and an increase in the analytical performance of the instruments themselves (up to an instrumental sensitivity of the order of fmol). The above factors contribute to the selectivity of the method and to the improvement of the signal-to-noise ratio (S/N, relative to the sensitivity of the whole procedure). Currently, several hyphenated LC-MS techniques are capable of quantifying the analytes present at the ultra-trace level (fmol order). It should be emphasized that these highly performing configurations, often not within everyone's reach in terms of costs (both purchase and maintenance) and properly trained personnel, allow not only to obtain an accurate quantitative analysis (precise and true), but also allow to explore previously unattainable levels of concentration of the main components and/or metabolites (or degradation products).

In this plenary lecture, starting from the state of the art, we will come to evaluate what are the future perspectives in the field of Pharmaceutical Chemistry, Standardization of Medicines, and Quality Control. Particular attention will be paid to the instrumental configurations, to the recent applications in the Pharmaceutical field, and to the environmental impact that these approaches can have, trying to highlight advantages and disadvantages.



## DIHYDROFOLATE REDUCTASE AS ANTITUMOR MOLECULAR TARGET

Prof. Hussein I. El-Subbagh

*Mansoura University, Egypt*

DHFR inhibition is an important molecular target to combat cancer. A new series of 6-substituted amido, azo or thioureido-quinazolin-4(3*H*)-one was synthesized and tested for their *in-vitro* antitumor activity. Compounds **21**, **53** and **60** showed broad spectrum antitumor activity with average  $IC_{50}$  values of  $6.7 \times 10^{-7}$  M,  $7.6 \times 10^{-7}$  M and  $9.1 \times 10^{-7}$  M, respectively compared with methotrexate (**1**,  $IC_{50}$  19.26  $\mu$ M). As an attempt to reveal the mechanism of the antitumor potency, cell cycle analysis and DHFR inhibition were performed. Compounds **59** and **61** induced their cytotoxicity in Hela ( $IC_{50}$  10.6  $\mu$ M) and HCT-116 ( $IC_{50}$  15.5  $\mu$ M) cell lines, respectively through Pre-G1 apoptosis, inhibiting cell growth at G2-M phase. Compounds **29**, **33**, **59** and **61** showed DHFR inhibitory potency at  $IC_{50}$  0.2, 0.2, 0.3 and 0.3  $\mu$ M, respectively. The active DHFR inhibitors showed high affinity binding toward the amino acid residues Thr56, Ser59 and Ser118. The active compounds obeyed Lipinski's rule of five and could be used as template model for further optimization.

## STUDY OF MOLECULAR AND BIOMOLECULAR BINDING INTERACTION USING AFFINITY CAPILLARY ELECTROPHORESIS AND MICROSCALE THERMOPHORESIS

Prof. Sami Eldeeb

*Technical University Braunschweig, Germany*

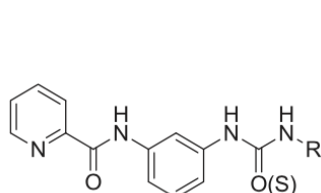
The investigation of noncovalent biomolecular interactions between two or more partner molecules is of high interest to scientists. It is a basic natural phenomenon between different kind of molecules in binary and multiple interaction manner. The interaction involves single or multiple binding sites or even cooperative interactions to drive processes in biological cells of living organisms. It is a key player in biomacromolecules as proteins DNA and RNA. Signal transduction between cells depends mainly on biomolecular interaction. Biomolecular interaction mainly protein-protein can help to understand disease etiology which might be a result of blocked, delayed or inappropriate interaction. Transient reversible interaction between biomolecules can result in a chemical modification to exert a biological effect. A number of analytical instruments are either specially designed or have the capability to practically study biomolecular interactions. This presentation highlights the role of affinity capillary electrophoresis and microscale thermophoresis to characterize biomolecular interactions.

## DESIGN, SYNTHESIS AND DOCKING STUDY OF NOVEL KINASE INHIBITORS AS ANTICANCER AGENTS

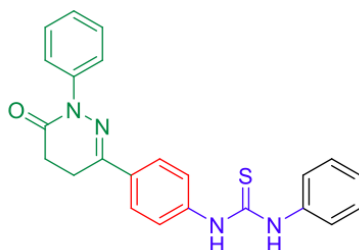
Prof. Khalid B. Selim

*Mansoura University, Egypt*

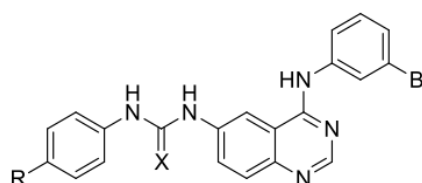
Cancer is continuing to be a major health problem in developing as well as undeveloped countries. Generally, protein kinase inhibitors play important roles in the treatment of cancer through restrain kinase autophosphorylation and hinder the signal transduction through competitive interaction with ATP binding site. So that, our research focus on design and synthesis small molecules such as picolinamides, dihydropyridazinone, and quinazolines as inhibitors for several kinase enzymes such as VEGFR-2, B-RAF and EGFR, respectively, through interaction at the ATP-binding site of these kinases [1-3].



VEGFR-2 inhibitor



B-RAF inhibitor



EGFR inhibitor

1) Mohamed A. Zeidan, Amany S. Mostafa, Rania M. Goma, Laila A. Abou-zeid, Mohamed El-Mesery, Magda A. -A. El-Sayed, **Khalid B. Selim**. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2019**, 168, 315–329.

2) Amany. S. Mostafa and **Khalid B. Selim**. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, 156, 304–315.

3) Mohamed G. Thabit, Amany S. Mostafa, **Khalid B. Selim**, Magda A. A. Elsayed, Magda N. A. Nasr. *Bioorganic Chemistry*, **2020**, 103, 104148.

**РОЗРОБКА ВІТЧИЗНЯНИХ АНТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ**

Проф. С. І. Мерзлікін

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

Вченими Національного фармацевтичного університету та Інституту проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського, м. Харків розроблений оригінальний антидіабетичний засіб «Діакамф», таблетки по 0,250 г. Активним фармацевтичним інгредієнтом є похідне камфорової кислоти - (±)-дис-3-(2'-бензімідазоліл)-1,2,2-триметилциклопентанкарбонова кислота. За результатами доклінічних досліджень на моделях цукрового діабету (ЦД) 2 типу у тварин доведена ефективність діакамфу у порівнянні з глібенкламідом щодо зниження гіперглікемії та визначений ряд переваг: протективні властивості діакамфу щодо відновлення фізіологічної здатності панкреатичних  $\beta$ -клітин, гіполіпідемічна та антиоксидантна дії, відсутність ризику розвитку гіпоглікемічних станів навіть при передозуванні (антигіперглікемічна дія). Також доведена безпечність діакамфу при хронічному застосуванні: практично нетоксичний (V клас токсичності, LD<sub>50</sub> - 14500 мг/кг, щурі, per os), не виявляє алергізуючої, мутагенної, тератогенної, ембріотоксичної, кумулятивної, імунотропної та гонадотоксичної дії. За результатами 2 фаз клінічних досліджень доведена безпечність та ефективність діакамфу при застосуванні у пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2 типу та середньої тяжкості захворювання. У 2004 р. таблетки «Діакамф» 0,250 дозвolenі до медичного застосування в Україні як антидіабетичний лікарський засіб на підставі Рішення засідання науково-експертної ради ДФЦ МОЗ України від 26.02.2004 р. У 2005 р. на діакамф (субстанцію) одержано Реєстраційне свідоцтво № UA / 3130/01/01 - Наказ МОЗ України від 25.05.2005 № 230.

Враховуючи сучасні уявлення стосовно основних патогенетичних ланок розвитку ЦД 2 типу та провідну роль при цьому інсулінорезистентності, в останні роки встановлений рецепторний механізм дії діакамфу, який обумовлений стимуляцією імідазолінових рецепторів типу I<sub>1</sub>-центральної і типу I<sub>2</sub>-периферичної. Шляхом стимуляції рецепторів типу I<sub>2</sub> - опосередковується здатність діакамфа знижувати інсулінорезистентність, а також антидіабетичні (антигіперглікемічна, гіполіпідемічна, антиоксидантна, антиатерогенна та нефропротекторна) властивості. Шляхом стимуляції рецепторів типу I<sub>1</sub> - опосередковується церебропротекторна (антигіпоксична, антиамнестична, ноотропна, антиапоптогенна та актопротекторна) дія діакамфу. На моделях синдрому інсулінорезистентності у тварин визначений ряд переваг діакамфу в порівнянні з метформіном. Проведені дослідження є підґрунтям перспективи застосування діакамфу, як лікарського засобу, що безпосередньо впливає на головну патогенетичну ланку ЦД 2 типу, та усуває ризики судинних ускладнень, як основної причини інвалідизації та смертності хворих на дану патологію.

**BIOANALYTICAL METHOD DEVELOPMENT; SECRETS OF SAMPLE PREPARATION**

Prof. Mamdouh R. Rezk

*Cairo University, Egypt*

Bioanalytical method development is the process that allows a compound of interest to be identified and quantified in a biological matrix. A critical component of bioanalysis is the sample preparation step that extract the desired analytes from their matrices such as serum, plasma, urine or cerebrospinal fluid. Depending on the characteristics of the drug and its metabolic behavior, analysis of blood or serum may be considered more appropriate than plasma. Generally, the key point in biological sample preparation is to collect them quickly and store them at the correct temperature and stabilize an unstable drug. Extraction of drugs and their metabolites from a biological matrix is carried out using different extraction techniques like liquid-liquid extraction, solid phase extraction and protein precipitation. The selected extraction technique is based on many parameters related to the drug and its concentration in the matrix. The developed process is then validated to evaluate the bioavailability,



bioequivalence, and pharmacokinetic studies. In bioanalytical validation different parameters including accuracy, precision, selectivity, sensitivity, reproducibility, and stability are evaluated.

### **LITHIUM-ENHANCED MASS SPECTROMETRY FOR UNTARGETED SHOTGUN LIPIDOMICS: ANALYSIS OF SPHINGOLIPIDS**

Prof. Ahmed M. Abdel-Megied  
*University of Maryland, USA*

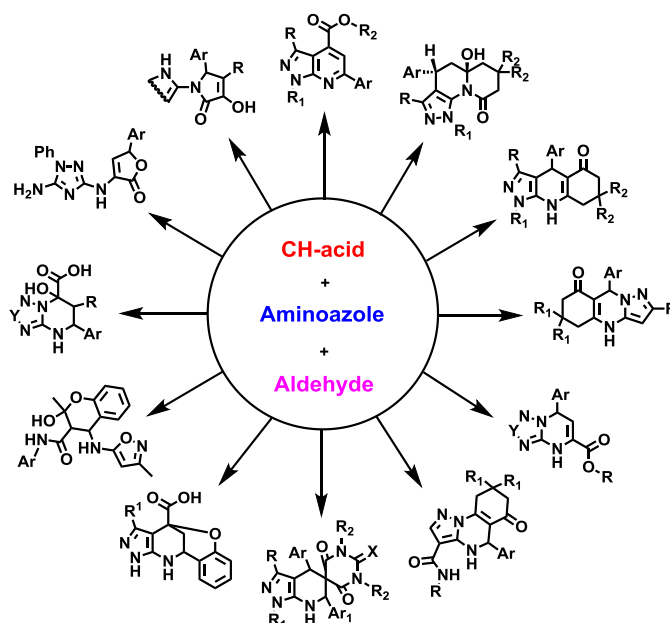
Sphingolipid structures are diverse, complex, and vary greatly in abundance, which necessitates a robust analytical platform with high specificity and sensitivity. For these reasons, liquid chromatography coupled directly to Mass spectrometry (LC-MS) is often used for SP analysis since LC can separate structurally diverse SP while MS can detect SPs with high specificity and sensitivity. In addition, LC-MS is analytically advantageous since the LC eluate can be directly introduced into the mass spectrometer, providing an efficient means to separate and detect SPs. However, MS analysis time for each analyte is limited by their respective retention time window. Introducing high-resolution tandem mass spectrometry is considered the optimum for such workflow that will enable high-confident structure characterization and abundance which spans the structural diversity and dynamic range of endogenous SP by generating multidimensional mass spectrometry-based data. In addition, lithium adduction will be incorporated into this workflow and its advantages were explored. Lithium adduct consolidation because it would provide superior fragmentation information and Ion Mobility measurements. This approach allows deeper analysis of the diverse structures and abundances of SPs that would otherwise elude from contemporary analytical workflows.

### **SWITCHABLE MULTICOMPONENT HETEROCYCLIZATIONS UNDER NON-CLASSICAL METHODS OF ACTIVATION**

Prof. Valentyn Chebanov  
*State Scientific Institution "Institute for Single Crystals" NAS of Ukraine*

Diversity-oriented synthesis (DOS) is a promising and rapidly developing area of modern organic chemistry that focuses on the medicinal-orientated tasks and on obtaining libraries of small organic molecules for high-throughput screening. Among the numerous synthetic tools, multicomponent reactions are perfect for DOS as they allow to generate the diversity of decoration, skeleton or stereochemical diversity by using each component simultaneously. Switchable multicomponent heterocyclizations, which can yield multiple reaction end products, are of interest to DOS from the viewpoint of developing methods to control their selectivity.

The new strategy we have developed to control multicomponent reactions (Condition-based Divergence Strategy) allows to switch their directions and to obtain a large number of structurally diverse heterocyclic systems.<sup>1</sup> In the report some of our recent results in tuning the chemoselectivity of switchable multicomponent reactions involving active methylene compounds, carbonyls, and aminoazoles containing several nonequivalent nucleophilic reaction centers, are observed.



The general principles of controlling the directions for such treatments with wide application of non-classical methods of activation (microwave irradiation and ultrasonication) are discussed, as well as the synthetic methodology that allows highly selective synthesis of certain types of heterocycles.

<sup>1</sup> **Some our reviews:** (a) Chebanov V.A., Gura K.A., Desenko S.M. *Topics in Heterocyclic Chemistry*, **2010**, 23, 41–84; (b) Chebanov V.A., Desenko S.M. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2012**, 48, 566 – 583; (c) Sedash Yu.V., Gorobets N.Yu., Chebanov V.A., Konovalova I.S., Shishkin O.V., Desenko S.M. *RSC Advances*, **2012**, 2, 6719 – 6728; (d) Chebanov V.A., Desenko S.M. *Diversity Oriented Synthesis*, **2014**, 1, 43-63; Sakhno Ya.I., Murlykina M.V., Morozova A.D., Kozyryev A.V., Chebanov V.A. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*, **2015**, 3, N2, 1-20; Tkachenko V.V., Chebanov V.A. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2016**, 52, 11, 866-886; Murlykina M.V., Morozova A.D., Zviagin I.M., Sakhno Ya.I., Desenko S.M., Chebanov V.A. *Frontiers in Chemistry*, **2018**, 6, article 527; Chebanov V.A., Desenko S.M., Lipson V.V., Gorobets N.Yu. in book *Multicomponent Reactions towards Heterocycles. Concepts and Application*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany **2021** (accepted)

*Секція 1.*

***СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК  
БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН***

***DIRECTED SEARCH OF  
BIOLOGICALLY ACTIVE  
SUBSTANCES***

## СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*d*]ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА ЮГЛОНУ ЯК ДІЕНОФІЛІВ

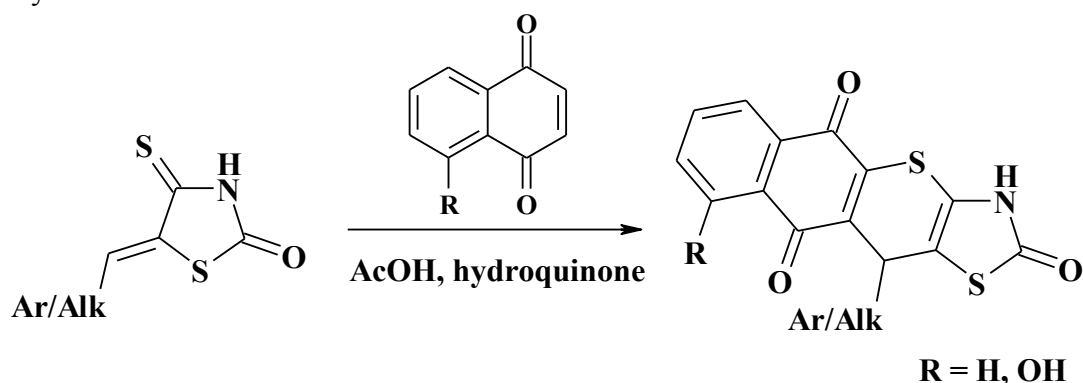
Лозинський А.В.<sup>1</sup>, Половкович С.В.<sup>2</sup>, Кархут А.І.<sup>2</sup>, Лесик Р.Б.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>2</sup>Національний університет "Львівська політехніка", Україна

Хімія похідних тiazолідинону та їх структурних аналогів уже тривалий час являється предметом вивчення багатьох наукових груп. Особливу увагу у контексті пошуку потенційних «лікоподібних» молекул серед похідних тiazолідинону відіграють їх конденсовані аналоги, зокрема похідні тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, які володіють різносторонньою біологічною активністю. Так, серед похідних на основі тіопіранотіазолу було ідентифіковано високоактивні протиракові, антитрипаносомні, противірусні, антимікробні, протизапальні, антиоксидантні агенти. Крім того, зазначену гетероциклічну систему вважають структурним імітатором біологічно активних 5-іліден-4-тіазолідинонів без властивостей характерних для «акцепторів Міхаеля», що є важливим аргументом для всестороннього вивчення тіопіранотіазолів методами медичної хімії. Слід зазначити, що існує ряд синтетичних підходів для одержання похідних на основі тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, проте найбільш ефективним способом залишається реакція *гетеро*-Дільса-Альдера. Використання даного методу синтезу дозволяє поєднати тiazолідинове ядро з іншими фармакофорними фрагментами, що є виправданим шляхом до створення нових «лікоподібних» молекул, який, окрім того, дозволяє досягти нового фармакологічного профілю, потенціювання дії та зниження токсичності. Одними із таких «фармакологічно привабливих» структур є похідні на основі 1,4-нафтохінону, які володіють широким спектром біологічної активності та є ефективними дієнофілами у реакціях *гетеро*-Дільса-Альдера, що дозволяють одержати широке коло поліциклічних систем на їх основі.

Продовжуючи дослідження в зазначеному напрямку ми опрацювали методи синтезу нових похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, які базуються на взаємодії 5-іліден-4-тіазолідинтонів як ключових гетеродієнів та 1,4-нафтохінону і юглону як дієнофілів в реакції *гетеро*-Дільса-Альдера. У результаті одержано серію конденсованих похідних для подальших хімічних перетворень та скринінгу біологічної активності.



Структура синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ЯМР та рентгеноструктурним аналізом, а механізми проходження реакції підтверджені квантово-хімічними розрахунками за використання сучасного програмного забезпечення. Фармакологічний скринінг синтезованих похідних на основі тіопірано[2,3-*d*]тіазолу здійснювався на предмет їхньої протиракової активності. Слід зазначити, що результати скринінгу дозволили ідентифікувати ряд високоактивних сполук та встановити ряд цікавих закономірностей в контексті SAR-аналізу з метою пошуку нових потенційних хіміотерапевтичних агентів серед зазначеного класу сполук.

## ЗАМІЩЕНІ ПІРОЛО[1,2-*A*][1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*C*]ХІНАЗОЛІН-5*A*(6*H*)-КАРБОНОВІ (-ПРОПАНОВІ) КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ ІНГІБИТОРИ ЛІПООКСИГЕНАЗИ

Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Ейкозаноїди, група біологічно активних речовин (БАР), які утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти і мають важливе фізіологічне значення. Утворення ейкозаноїдів проходить за ліпооксигеназним та циклооксигеназним шляхами. Серед ліпооксигеназ (ЛОГ) найбільш відомі шість ізоформ, які відіграють важливу роль в розвитку різних патологічних процесів, в тому числі і запалення. Отже, здатність БАР до інгібування ЛОГ є однією з бажаних характеристик при пошуку нових інноваційних протизапальних препаратів, а схожість процесів інгібування соєвої ЛОГ та людської ЛОГ вже багато років використовується під час їх скринінгу. Проведеними нами попередніми дослідженнями на протизапальну активність виявлено ряд перспективних сполук [1, 2], які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізація розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішеней (соєвої ЛОГ-1 (3PZW)) стали теоретичною платформою для вивчення ймовірного механізму їх дії, а саме інгібування ЛОГ та зв'язування 2,2-дифеніл-1-пікрілгідразил радикалу (ДФПГ) методами *in vitro*.

Для дослідження ліпооксигеназної та антирадикальної активностей було відібрано ряд заміщених піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонів (пропанових) кислот (рис. 1), а дослідження їх здатності зв'язувати ДФПГ та інгібувати соєву ЛОГ-1 типу 1b проведено методами *in vitro* з використанням відомих методів [3, 4]. В якості референс-сполук використані: для визначення антирадикальної активності – кислота аскорбінова (ASACID), ліпооксигеназної активності – нордигідрогваяретова кислота (NDGA).

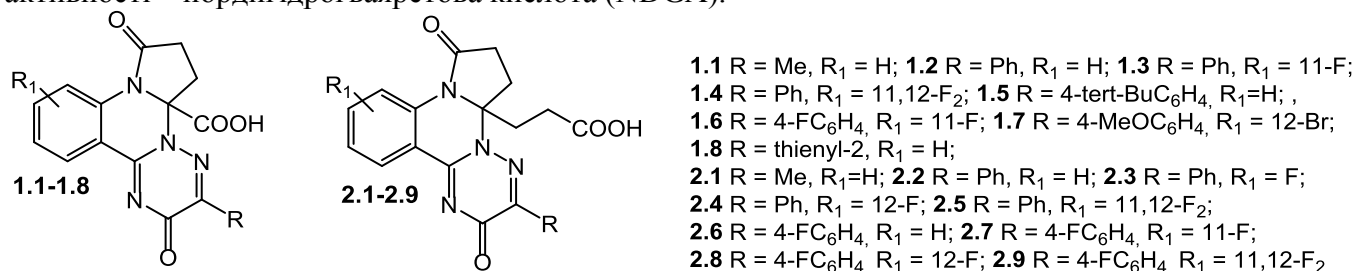


Рис. 1 Принципіальна будова заміщених 3-*R*-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонів (**1**) та пропанових (**2**) кислот

Результати досліджень здатності сполук **1** та **2** зв'язувати ДФПГ та інгібувати соєву ЛОГ-1 типу 1b представлені на рис. 2. Встановлено, що 3-*R*-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2*H*-піроло[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-5*a*(6*H*)-карбонів кислоти **1.1-1.8** як зв'язують ДФПГ на 11.02-91.94% у концентрації 10<sup>-3</sup> М, так і інгібують соєву ЛОГ на 11.02-91.84%. Важливим, для прояву високої антирадикальної та ЛОГ-інгібуючої активності є наявність у положенні 3 гетероциклу фенільного (**1.2-1.4**), 4-флуорофенільного (**1.6**) або тієнільного (**1.8**) фрагментів. Додатковим фактором, що сприяє прояву високого рівня активностей, що досліджуються є наявність атомів Флуору у положеннях 11 (**1.3, 1.6**) та 11,12 (**1.4**).

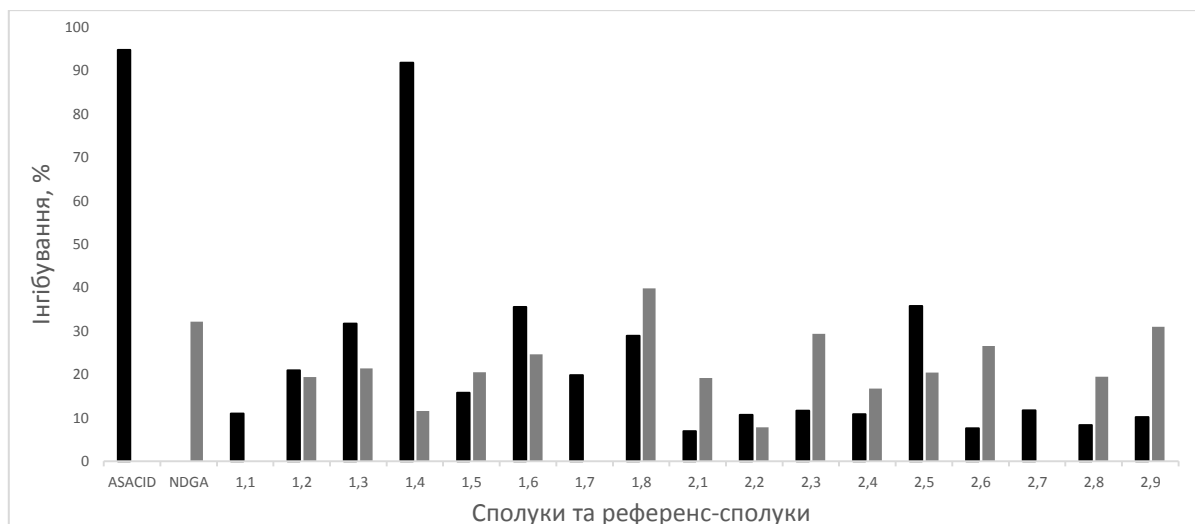


Рис. 2 Здатність зв'язувати ДФПГ (чорна лінія) та ЛОГ- (сіра лінія) інгібуюча активність сполук **1.1-1.8, 2.1-2.9**

Введення між положенням 5a піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолінової системи та карбоксильною групою (1) етиленового «спейсерного» фрагменту (2) привело до незначної втрати антирадикальної, проте посилення ЛОГ-інгібуючої дії. Так, 3-(3-R-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-іл)пропанові кислоти (2) зв'язують ДФПГ на 6.94-35.76%, а ЛОГ – на 7.83-31.02%. Більш висока АРА та ЛОГ-інгібуюча дія, як і у попередніх випадках, характерна для сполук з фенільним (2.3-2.5) або 4-флуорофенільним (2.6, 2.8, 2.9) фрагментами у положенні 3 гетероциклу. Додаткове введення атомів Флуору у положення 11 (2.3, 2.4) та 11,12 (2.5, 2.9) також приводить до посилення типів дії, що досліджуються.

Отже, проведені дослідження показали, що заміщені піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонові (-пропанові) кислоти проявляють як ЛОГ-інгібуючу, так ДФПГ-зв'язуючу активність, яка визначається наявністю ряду «критичних» фармакофорних фрагментів у молекулі, а саме арильними фрагментами у положенні 3 та атомами Флуору у положеннях 11, 12 гетероциклу. Зазначене вказує на те, що здатність зв'язувати вільні радикали та інгібувати ліпоксигеназу є важливим у пригніченні запальної реакції і може розглядатись як один із механізмів протизапальної активності.

#### Література

1. Substituted pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)[c]quinazoline-4a(5a)-propanoic acids: synthesis, spectral characteristics and anti-inflammatory activity. V. Stavytskyi, O. Voskoboinik, M. Kazunin, I. Nosulenko, S. Shishkina, S. Kovalenko. *Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii*, **2020**, 1, 61-70.
2. Заміщені 7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-алкілкарбонові кислоти – перспективний клас низькотоксичних протизапальних агентів. / В. В. Ставицький, О. Ю. Воскобойник, І. С. Носуленко, О. О. Клімова, О. А. Бражко, С. І. Коваленко // *Фармацевтичний часопис*, **2019**, 3, 5-12.
3. Kedare S. B.; Singh R. P. Genesis and development of DPPH method of antioxidant assay. *J. Food Sci. Technol.* 2011, 48, 412-422.

ВИВЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ  
ПОХІДНИХ 6-ОКСО-5,6-ДИГІДРОТІАЗОЛО[2,3-*b*][1,2,4]ТІАЗОЛ-5-ІЛ)АЦЕТАМІДУ

Процюк В.В.<sup>1</sup>, Голота С.М.<sup>2</sup>, Куцик Р.В.<sup>1</sup>, Лесик Р.Б.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

<sup>2</sup>Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького, Україна

На сьогоднішній день актуальність проблеми грибкових захворювань продовжує зростати і зумовлено це, насамперед ірраціональною антибіотикотерапією, збільшенням використання гормональних препаратів та цитостатиків та підвищенням кількості імуносупресивних станів. Кандидоз є третьою за значущістю причиною внутрішньолікарняних гемоконтактних інфекцій, а частота інвазивного кандидозу та кандидемії зросла до 10 випадків на 100 тис. населення. Враховуючи багатогранність патогенезу кандидозу та проблему малоефективного лікування, досить актуальним є питання прицільного пошуку нових, високоактивних протигрибкових сполук.

Основним завданням нашої роботи є вивчення протигрибкових властивостей нових синтетичних похідних тіазолідину, а саме - 6-оксо-5,6-дигідротіазоло [2,3-*b*][1,2,4]тріазол-5-іл)ацетаміду.

Методом дифузії в агар нами було проведено первинний скринінг протигрибкової активності 330 сполук – похідних тіазолідинів, за результатами якого виявлено 3 найактивніші речовини - похідні 6-оксо-5,6-дигідротіазоло [2,3-*b*][1,2,4]тріазол-5-іл)ацетаміду. Для відібраних сполук встановлено мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) та мінімальні фунгіцидні концентрації (МФК) мікрометодом серійних розведень у середовищі YPD. Реєстрацію динаміки росту культур здійснювали шляхом вимірювання оптичної щільності через кожні 6 год. впродовж 72 год. росту за допомогою багатofункціонального спектрофотометра Synergy HTX (BioTek Instruments, Inc., США) та аналізували у програмах Gen5 Data Analysis Software та Excel. В якості тест-культур використано клінічні штами грибів *Candida albicans*, *Candida kefyr*, *Candida lipolytica*, *Candida lusitaniae* і *Candida tropicalis*, які характеризуються різним ступенем резистентності до класичних антимікотиків (флюконазолу, клотримазолу і тербінафіну).

За даними експериментального дослідження було встановлено: для штаму *Candida albicans* FCZ<sup>I</sup>CTZ<sup>R</sup>TER<sup>R</sup> МІК **L095** становить 3,125 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл, МІК **L-1369** – 3,125 мкг/мл та МФК – >100 мкг/мл, МІК **L-1558** – 6,25 мкг/мл та МФК – >100 мкг/мл. Для штаму *Candida tropicalis* FCZ<sup>I</sup>CTZ<sup>R</sup>TER<sup>R</sup> МІК **L095** – 6,25 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл, МІК **L-1369** – < 0,8 мкг/мл та МФК – >100 мкг/мл, МІК **L-1558** – 12,5 мкг/мл та МФК – >100 мкг/мл. Для штаму *Candida lipolytica* FCZ<sup>R</sup>CTZ<sup>R</sup>TER<sup>S</sup> МІК **L095** – < 0,8 мкг/мл та МФК – 50 мкг/мл, МІК **L-1369** – < 0,8 мкг/мл та МФК – 50 мкг/мл, МІК **L-1558** – < 0,8 мкг/мл та МФК – 50 мкг/мл. Для штаму *Candida kefyr* FCZ<sup>I</sup>CTZ<sup>R</sup>TER<sup>R</sup> МІК **L095** – 50 мкг/мл та МФК – 50 мкг/мл, МІК **L-1369** – 50 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл, МІК **L-1558** – 50 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл. Для штаму *Candida lusitaniae* FCZ<sup>I</sup>CTZ<sup>R</sup>TER<sup>I</sup> МІК **L095** – 50 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл, МІК **L-1369** – 50 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл, МІК **L-1558** – 50 мкг/мл та МФК – 100 мкг/мл.

Аналізуючи криві росту тест-культур, можна зазначити, що дані речовини в концентраціях ≤25 мкг/мл виразно гальмують ріст (≥90%) помірно резистентних штамів грибів роду *Candida* впродовж 12-24 годин інкубації, а в концентраціях 50-100 мкг/мл повне пригнічення росту культур спостерігалось впродовж усього періоду спостереження (72 год.). Для штамів з високим рівнем резистентності до класичних антимікотиків досліджувані сполуки в концентраціях 100 мкг/мл здатні пригнічувати репродуктивну здатність грибкових клітин до 72 годин, а для повного її припинення необхідні концентрації >100 мкг/мл.

Таким чином, на основі прицільного мікробіологічного скринінгу похідних тіазолідинів виявлено їх значну протигрибкову активність 6-оксо-5,6-дигідротіазоло [2,3-*b*][1,2,4]тріазол-5-іл)ацетаміду, що в перспективі може бути використано для створення нових протигрибкових препаратів для доклінічного дослідження. Крім того вони можуть розглядатися в якості базових сполук для подальшої оптимізації структури і виявлення ролі окремих фрагментів молекули в прояві їх антифунгальної активності.

## СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ТІОСЕЧОВИН

Холоднюк О.В.<sup>1</sup>, Соколова К.В.<sup>2</sup>, Коваленко С.І.<sup>1</sup>, Подплетня О.А.<sup>2</sup>

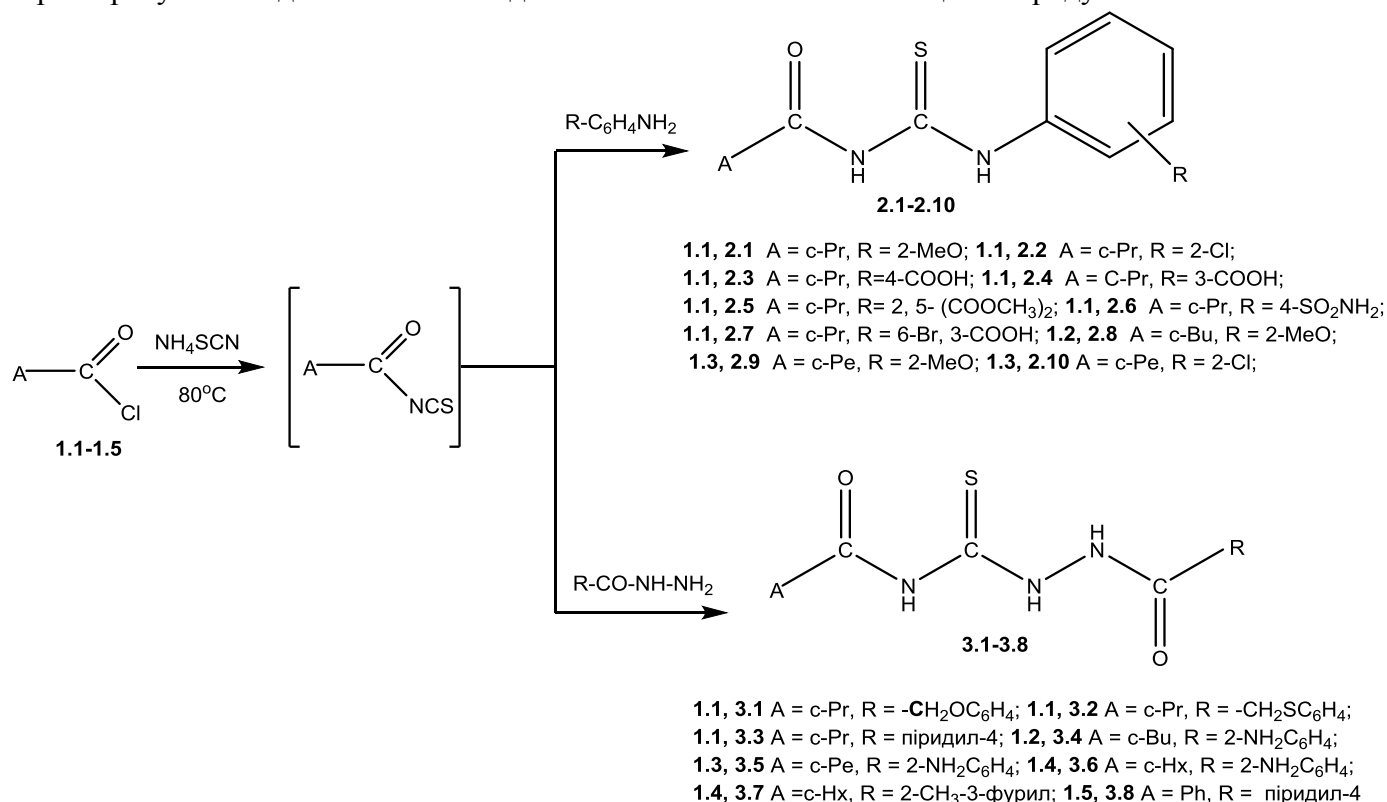
<sup>1</sup> Запорізький державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> Державний заклад "Дніпропетровська медична академія МОЗ України", Україна

Діуретики - це неоціненний та неоднорідний клас засобів, які, зазвичай, застосовуються при лікуванні набряку, гіпертонії, серцевій недостатності, електролітних розладах. Вони були запропоновані як безпечна та ефективна терапія при лікуванні гіпертонічної хвороби. Класифікацію сечогінних засобів за хімічною будовою та за механізмом їх впливу на нирки, залежно від фармакодинаміки поділяють на такі групи: салуретики, калійзберігаючі та осмотичні діуретики. Більшість сучасних діуретиків є похідними сульфаніламідів. До петльових сечогінних засобів відносять фуросемід та торасемід (останній є похідним сечовини). Відомо, що сечовина є класичним осмотичним діуретиком. Деякі препарати, що використовуються як діуретичні засоби і є похідними сульфанілсечовини [1, 2].

Для реалізації мети роботи нами розроблена стратегія заснована на поєднанні у одній молекулі циклоалкілкарбонілтіоуреїдного залишку з арильними та (ароїл-)гетароїльними фрагментами, вивчення синтезованих сполук на діуретичну активність.

Дизаміщені тіосечовини (**2**, **3**) одержані «one-pot» методом, який полягав у послідовному додаванні до циклоалкілкарбонілхлоридів (**1.1-1.5**) еквімолекулярних кількостей амонію ізотіоціанату та заміщених анілінів або гідразидів арил-(гетарил-)карбонових кислот (схема). На першому етапі реакції утворюються інтермедіати **A**, а саме відповідні циклоалкілкарбоніл ізотіоціанати, які легко приєднують відповідні *N*-нуклеофіли. Метод є препаративний, характеризується задовільними виходами та високою чистотою кінцевих продуктів.



Індивідуальність синтезованих сполук підтверджена хроматомас-спектрометрично, будова - елементним аналізом, ІЧ- та <sup>1</sup>Н-ЯМР-спектрами. На користь утворення сполук **2** та **3** вказують дані <sup>1</sup>Н ЯМР-спектрів, в яких реєструються синглетні сигнали протонів тіоамідної (-NHC(S)-) та амідних (-NHC(O)-) груп при 12.89-12.30 м.ч. та 11.75-11.02 м.ч., відповідно.

Експерименти з дослідження впливу синтезованих сполук на сечовидільну функцію нирок проведені на щурах-самцях лінії Wistar масою 120-170 г, як препарати порівняння використані



Гіпотіазид та Фуросемід. Досліджувані сполуки та Гіпотіазид були використані в дозі 25 мг/кг, а Фуросемід – 40 мг/кг.

Проведені дослідження показали, що діуретична активність сполук **2** та **3** визначається як ацильним, так і арилуридним або арил(гетарил)-тіосемікарбазидним фрагментом. Важливо, що більшість сполук за своєю активністю перевищували фуросемід та наближалися до гіпотіазиду. Виявлені найбільш активні сполуки з бензоільним та циклопропілкарбонільним замісником, для якої в рамках дослідження продовжена структурна модифікація арильного фрагменту шляхом введення фармакофорних замісників та їх подальша гетероциклізація з метою синтезу тіазолідинових, тіадіазольних та триазольних циклів, що виявляють також на діуретичну дію.

Література:

1. Sen S., Ruchika, Kumar D., Easwari TS and Gohri S. Therapeutic Aspects of Sulfonylureas: A Brief Review. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2016. 8(12):121-130.

2. Chen, S., Wang, M., & Jiang, X. Pd-Catalyzed C-S Cyclization via C-H Functionalization Strategy: Access to Sulfur-containing Benzoheterocyclics. *Chinese Journal of Chemistry*. 2018.

## **СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НОВИХ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**

Юшин І.М.<sup>1</sup>, Гзелля Анджей<sup>2</sup>, Лесик Р.Б.<sup>1</sup>.

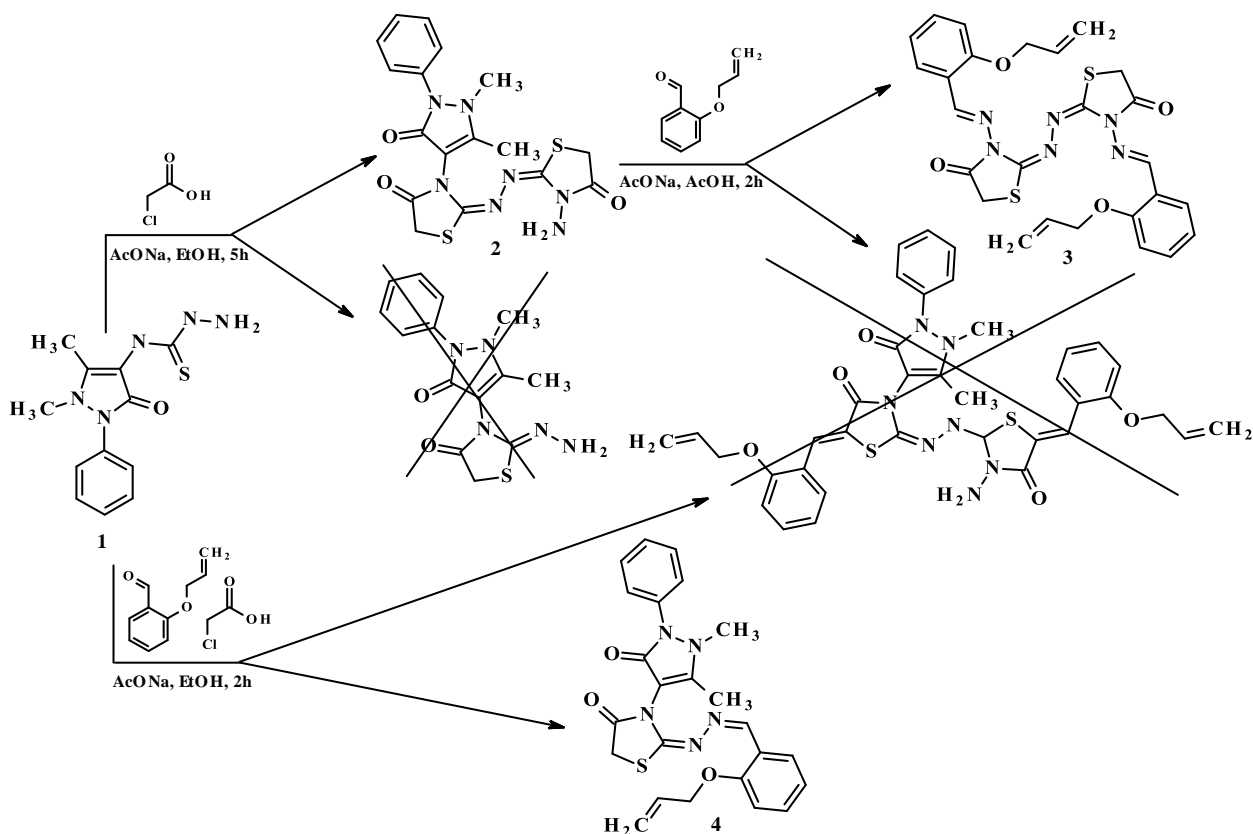
<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

<sup>2</sup>Познанський медичний університет імені Кароля Марцінковського, Республіка Польща

Ядро 4-тіазолідинону є відомим та потужним біофорним фрагментом для раціонального дизайну потенційних «лікоподібних молекул» як прототипів сучасних лікарських засобів. Сучасні дослідження фармакологічного потенціалу 4-тіазолідинонів, як відомої групи біологічно-активних сполук, вказують на їхню протипухлинну, протівірусну, протизапальну та протигрибкову дію, а в поєднанні із піразоліновим фрагментом біологічна активність збільшується за рахунок афінитету до потенційних біологічних мішеней, що дозволяє віднести тіазолідин-піразолінові системи до так званих «привілейованих» гетероциклів у методології «drug design» у сучасній фармацевтичній і медичній хімії.

У продовження нашого дослідження нами було здійснено синтез, хімічні перетворення та встановлення будови нових тіазолідинонів на основі 1-(антипірил-4)тіосемікарбазиду, як потенційних протиракових агентів на основі реакції [2+3]-циклоконденсації.

Вихідною сполукою для синтезу було обрано 1-(антипірил-4)тіосемікарбазид (**1**), який в реакції [2+3]-циклоконденсації з хлороцтовою кислотою в присутності ацетату натрію в середовищі абсолютного етанолу не привів до очікуваного (2E)-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)-2-гідразинілідентіазолідин-4-ону. Нами було встановлено, що реакція відбувається через утворення димертіоамідного інтермедіату з гідразоновим фрагментом у положенні 2 тіазолідинонового ядра, що дозволило одержати за рахунок димеризації циклоконденсованої карботіамідної групи відповідний (2E)-2-[(E)-(3-аміно-4-оксотіазолідин-2-іліден)гідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-он (**2**). Наступним етапом дослідження було вивчення реакційної здатності сполуки (**2**) як метиленактивного тіазолідинону в реакції Кньовенагеля з алілсаліциловим альдегідом та каталітичною кількістю ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти для утворення (2E,5Z)-5-[(2-алілоксифеніл)метилен]-2-[[5Z)-5-[(2-алілоксифеніл)метилен]-3-аміно-4-оксотіазолідин-2-іл]гідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-ону. Проте ми встановили, що утворився відповідний (2E)-3-[(E)-(2-алілоксифеніл)метиленаміно]-2-[(E)-[3-[(E)-(2-алілоксифеніл)метиленаміно]-4-оксотіазолідин-2-іліден]гідразоно]тіазолідин-4-он (**3**). Варто зауважити що 1-(антипірил-4)тіосемікарбазид в трьохкомпонентній одностадійній реакції з алілсаліциловим альдегідом, монохлороцтовою кислотою та з 1,5 надлишком ацетату натрію в середовищі оцтової кислоти утворює (2E)-2-[(Z)-(2-алілоксифеніл)метиленгідразоно]-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіазолідин-4-он (**4**).



Структура синтезованих сполук підтверджена мас-спектрометрією, ЯМР-спектроскопією та рентгеноструктурним аналізом, вивчаються та встановлюються механізми проходження реакцій. Синтезовані сполуки проходять скринінг на протипухлинну активність в Інституті біології клітини НАН України.

### WATER STATUS IN FUNGI *AMANITA MUSCARIA* AND THEIR COMPOSITE SYSTEM 1:9 WITH HYDROCOMPACTED NANOSILICA DIOXYDE A-300

Yelahina N.V.<sup>1</sup>, Krupskaja T.V.<sup>1</sup>, Shtrimaitis O.V.<sup>2</sup>, Paulius Jovaišas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A. A. Chuiko institute of surface chemistry, Ukrainian NAS, Ukraine

<sup>2</sup>Rivne Medical Academy, Ukraine

<sup>3</sup>"Silicio Biotechnologijos" PJSC, Lithuania

Fungi *Amanita muscaria* (red *Amanita*) used not only in folk medicine, but also in traditional medicine for the treatment of such serious diseases as epilepsy, atherosclerosis, varicose veins, etc.

A promising trend in the use of *Amanita muscaria* for both internal and external applications may be its inclusion in the composition of nanocomposite systems based on amorphous, highly dispersed silica dioxide. At the same time, it can be expected that toxic substances that are bound with *Amanita muscaria* enzymes will not be desorbed from the nanocomposite system due to the high protein-sorbing ability of nanosilica dioxide, while bioactive substances of low and medium molecular weight will be delivered to the intestinal mucosa. The purpose of this work was to study the water binding energy and the structure of water in fungi *Amanita muscaria*, the initial ones dried to a residual moisture of 120 mg / g and included in the composition of the nanocomposite with silica dioxide A-300, after its hydro-compaction to a bulk density of  $P_d = 200$  mg / ml. The state of water in the fruiting body of the fungus and its composite with hydro-compacted nanosilica A-300 was studied by low-temperature <sup>1</sup>H NMR spectroscopy.

In the initial biomaterial of the fungus *Amanita muscaria*, almost all the water is in a bound state. The amount of weakly associated water is small and amounts to 25 mg/g, of which the majority (20 mg/g) also refers to loosely bound water. After the sample is dried, the fraction of strongly bound water

increases to 30% in the aerial medium and up to 80% in the medium of CDCl<sub>3</sub> (table 1). In this case, the interphase energy increases almost three times - from 3.4 to 10.3 J/g. Such a high growth of water binding energy is probably due to its transition from the clustered state in air to the state of a nanoscale two-dimensional film in a medium of CDCl<sub>3</sub>.

Characteristics of non-freezing water layers in fungi *Amanita muscaria* with different hydration of biomaterial and composite system SiO<sub>2</sub> / *Amanita*.

Sample	C <sub>H2O</sub> mg/g	Medium	Type of water	C <sub>uw</sub> <sup>S</sup> (mg/g)	C <sub>uw</sub> <sup>W</sup> (mg/g)	G <sup>S</sup> (kJ/mol)	s (J/g)
<i>Amanita</i>	775	-	SAW	75	700	-1.7	1.2
	25	-	WAW	5	20	-1.1	0.4
	120	Air	SAW	37	83	-2.6	3.4
	120	CDCl <sub>3</sub>	WAW	100	20	-3	10.3
SiO <sub>2</sub> / <i>Amanita</i>	80	Air	SAW	57	23	-3	6.3
	10	Air	WAW	3	7	-0.75	0.13
	22	CDCl <sub>3</sub>	WAW	12	10	-5	1.8
	68	CDCl <sub>3</sub>	SAW	45	23	-3.5	4.8

It is shown that the water contained in the fungus or its composite with nanosilica can be in strongly and weakly associated states. The latter is stabilized by contact with a weakly polar medium, which simulates the hydrophobic part of phospholipid structures and the intestinal mucosa. It is suggested that in the body this effect will increase the bioavailability of the active substances desorbed from the composite system.

### **ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ 1-R<sub>2</sub>-2-((4-R<sub>1</sub>-5-(ТІОФЕН-3-ІЛМЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОЛІВ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК**

Бігдан О.А., Парченко В.В.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Відомо, що похідні 1,2,4-триазолу є об'єктом уваги науковців різних галузей завдяки багатьом унікальним властивостям цього гетероциклу. Постійно поповнюючись, «бібліотеки» оригінальних сполук створюють сприятливі умови для пошуку нових перспективних молекул, які в майбутньому можуть бути активними фармацевтичними інгредієнтами ліків (АФІ), субстанціями регуляторів росту рослин, полімеризаторами пластмас, антикорозійними засобами тощо.

Окремо слід відзначити певні наукові успіхи поєднання фрагменту тіофену та ядра 1,2,4-триазолу. Науковцями доведено перспективу подібних перетворень. Таким чином, на нашу думку, подальша хімічна модифікація похідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення типового фармакофору тіофену та інших функціональних замісників є науково обґрунтованим та актуальним завданням і може допомогти на етапі впровадження у практичну діяльність нових малотоксичних сполук.

Проводячи порівняльний аналіз інформації наукових джерел, нашу увагу привернула можливість модифікації молекули тіопохідних 1,2,4-триазолу за рахунок додаткового введення функціональних замісників. Тому ми вважали за необхідне дослідити ацилювання деяких тіопохідних 5-(тіофен-3-ілметил)-4-R<sub>1</sub>-1,2,4-триазол-3-тіолів.

Використовуючи в якості вихідних речовин сполуки, які було синтезовано раніш, нами проведено подальші перетворення. До відповідних 1-R<sub>2</sub>-2-((4-R<sub>1</sub>-5-(тіофен-3-ілметил)-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів в кожному з випадків додають надлишок оцтового ангідриду та нагрівають на водяній бані протягом 6 годин до повного розчинення осадів, охолоджують, в

кожному випадку додають воду, залишають на 24 години. Осади, які при цьому утворюються відфільтровують, кристалізують, отримують індивідуальні сполуки.

Будова синтезованих речовин у всіх випадках була підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу (УФ-, ІЧ-, ПМР-спектроскопія, хроматомас-спектрометрія, елементний аналіз), в деяких випадках застосовували рентгеноструктурні дослідження та зустрічний синтез.

## UREA TRANSPORTER INHIBITORS: POTENTIAL SALT-SPARING DIURETICS

Titko T.O.<sup>1</sup>, Drapak I.V.<sup>2</sup>, Tsapko Ye.O.<sup>1</sup>, Perekhoda L.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National University of Pharmacy, Ukraine

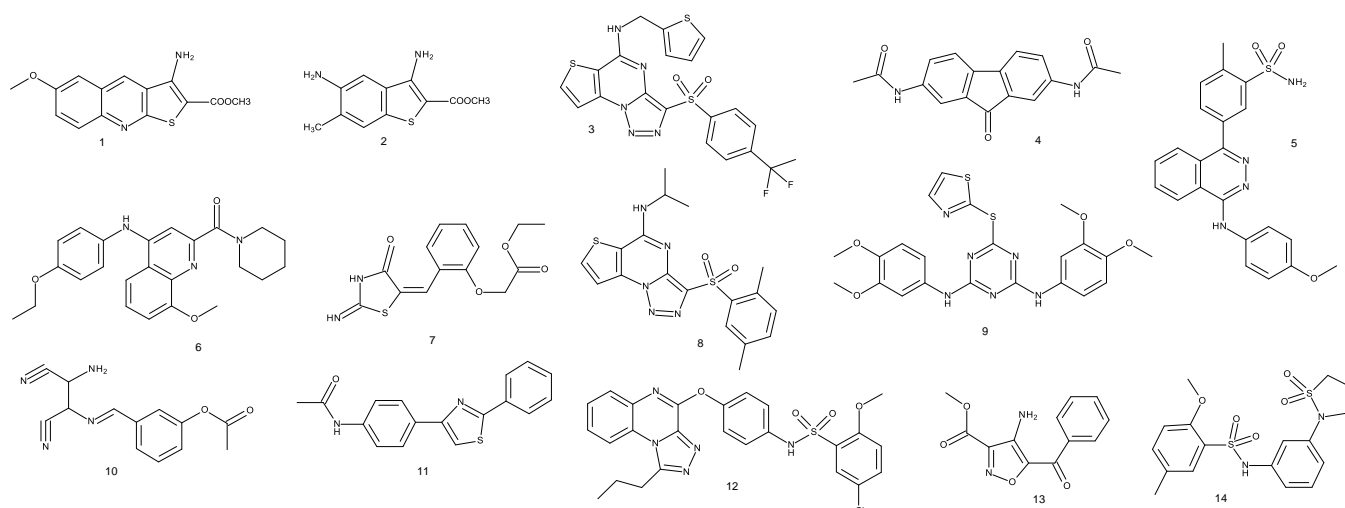
<sup>2</sup>Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The generation of a concentrated urine by the kidney involves a countercurrent multiplication mechanism, which is facilitated by aquaporins, a Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup> cotransporter in the thick ascending limb of Henle, and urea transporters (UTs) in tubule epithelial cells and in microvascular endothelia. Loss of UT function is predicted to disrupt urinary concentrating ability, and hence UTs are potential targets for the development of salt-sparing diuretics («urearetics») with a distinct mechanism of action and clinical indication profile. UTs inhibitors are suggested to be useful in the treatment of hyponatremic states associated with volume expansion, for instance, congestive heart failure, hepatic cirrhosis, nephrotic syndrome, and the syndrome of inappropriate antidiuresis.

This work is aimed to analysis of the current state of research and development of small molecules that are UTs inhibitors.

There are two types of UT proteins facilitating urinary concentrating function, namely, UT-A in kidney tubule epithelia and UT-B in vasa recta microvessels. At first investigators have targeted UT-B primarily because of ready availability of an assay using red blood cells. As a result, the lead molecules from several classes of UT-B inhibitors including thienoquinolines (1), thienopyridines (2), triazolothienopyrimidines (3), 2,7-disubstituted fluorenones (4), and 1-phenylamino-4-phenylphthalazines (5) have been identified by high throughput screening (fig. 1).

Figure 1



However, later it has been supposed that a UT-A inhibitor would be a better target. Firstly, UT-A inhibitors may be more effective as aquaretics than UT-B-selective drugs, and secondly, they would potentially have fewer adverse effects. UT-A<sub>1</sub> is protein isoform that reabsorbs up to 70% of the original filtered load of urea, therefore, is the most attractive goal for drug designers. For the last decade UT-A<sub>1</sub> inhibitors were found among known drugs and natural product (nicotine, sanguinarine, indolcarbonylchromenone, methylacetamide and dimethylthiourea). For example, in the study the

dimethylthiourea-treated rats had greater diuresis and reduced urinary salt loss, compared to furosemide-treated rats. Further investigations using a target-based screening assay of small synthetic molecules have identified different classes of UT-A<sub>1</sub>-selective inhibitors. Thus, 8-hydroxyquinolines (6), aminothiazolones (7), triazolothienopyrimidines (8), and [1,3,5]-triazines (9) are fully and reversibly inhibited UT-A<sub>1</sub> by a noncompetitive mechanism in low micromolar half-maximal inhibitory concentration. Some active UT-A<sub>1</sub> inhibitors were also identified among aminocarbonitrile butane (10), arylthiazole (11), 1,2,4-triazoloquinioxaline (12), 4-isoxazolamide (13), and  $\gamma$ -sultambenzosulfonamide (14) chemical classes. The most active compounds of each discovered class are represented in the Figure 1. Structure-activity data for UT-A<sub>1</sub> and UT-B inhibition provided information about the structural determinants for inhibitor activity. Docking computations based on homology models of UT-A<sub>1</sub> allowed revealing inhibitors binding sites for discovered drug candidates.

Scientific data reviewing has shown that UTs inhibitors are attractive target for medicinal chemists because of diversity of basic scaffolds and substituents. Considering that none of new diuretic drug has appeared on pharmaceutical market recently, UTs inhibitors are potential drug development candidates predicted to have therapeutic efficacy in states of refractory edema, such as congestive heart failure and cirrhosis, in which conventional salt transport-blocking diuretics such as furosemide have limited efficacy. UT-A<sub>1</sub> inhibitors are particularly attractive as a drug target, because they offers the exciting possibility to have less undesirable side effects on electrolytes than the conventional diuretics. In addition, a UT-A<sub>1</sub> inhibitor would have a different mechanism of action from other diuretics and would be the first diuretic to act in the inner medullary collecting duct. This opens the possibility for combination therapy with other diuretics, in addition to monotherapy with a UT-A<sub>1</sub> inhibitor.

## СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ (3H-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗІДІВ З ПЛАНАРНИМИ АРОМАТИЧНИМИ КИСЛОТАМИ

Мартиненко Ю. В., Коваленко С. І.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

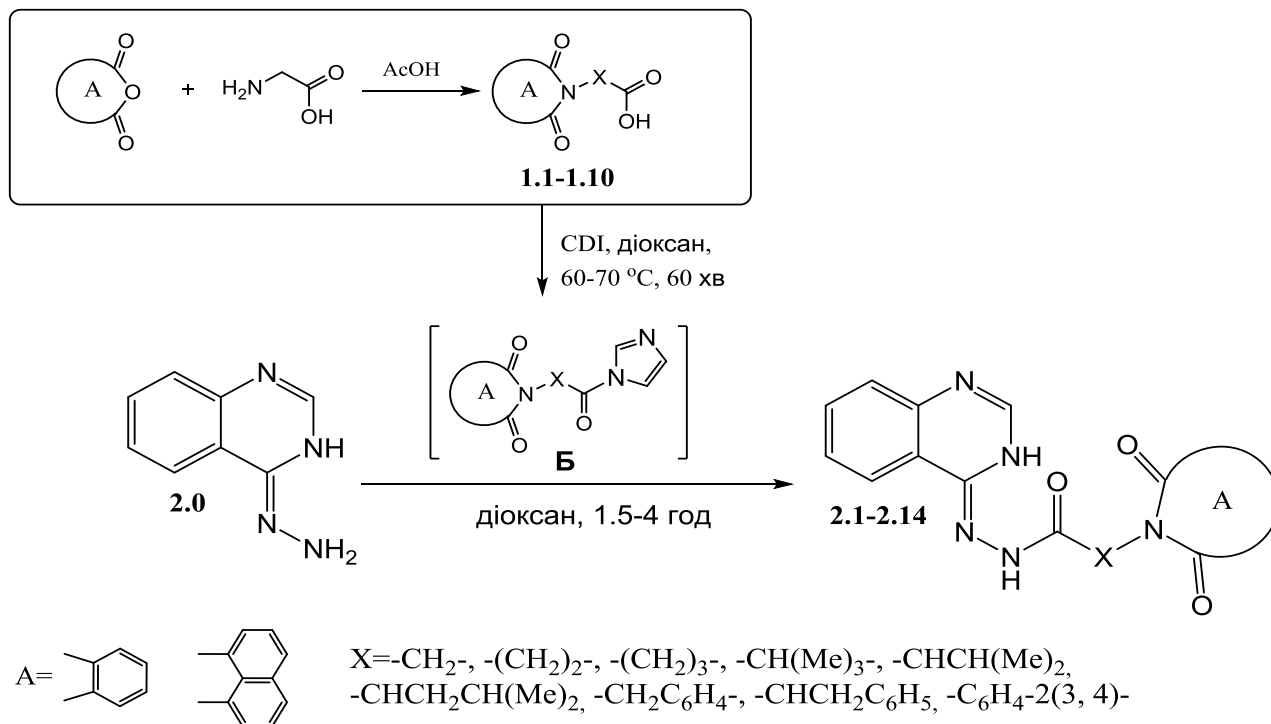
Відомо, що синтетичні та природні поліциклічні ароматичні сполуки утворюють міцні комплекси з полінуклеотидами. Утворення комплексів відбувається шляхом інтеркаляції планарних ароматичних систем між сусідніми парами гетероциклічних основ спіральних ділянок ДНК, що спричиняє порушення її структури. З врахуванням цього, інтеркалятори активно досліджуються *in vitro* та *in vivo* як потенційні хіміотерапевтичні засоби. Цікавими хіміотерапевтичними об'єктами є також похідні хіназоліну, які є інгібіторами кіназ і активно застосовуються у медичній практиці в якості протипухлинних («Вандетаніб», «Лапатиніб», «Гефітініб») та противірусних («Летермовір») препаратів. Отже, поєднання в одній молекулі хіназолінового фрагменту з планарними гетероциклічними системами є виправданим у контексті спрямованого пошуку сполук з хіміотерапевтичною дією.

З хімічної точки зору 4-гідразінохіназолін – перспективний реагент, який широко використовується у реакціях нуклеофільного заміщення для формування (3H-хіназолін-4-іліден)гідразидів карбонових кислот. Враховуючи зазначене, нами на першому етапі дослідження ацилюванням амінокислот фталевим та нафталевим ангідридами синтезовані (1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)- та (1,3-діоксо-1H-бензо[de]ізохінолін-2(3H)-іл)-алкіл-(алкаріл-, арил-)карбонілові кислоти (схема). В подальшому, активацією карбоксильної групи *N,N'*-карбонілдіімідазолом відповідні кислоти (**1**) були перетворені у *N*-ацилімідазоліди (**Б**). Останні, при кип'ятінні у діоксані та при взаємодії з 4-гідразінохіназоліном (**2.0**) протягом 1.5-4 год. формують сполуки **2**.

Будова та індивідуальність сполук **2** підтверджена комплексом фізико-хімічних методів. У хроматомас-спектрах синтезованих сполук зареєстровані індивідуальні піки квазімолекулярних іонів [M+1] та [M+2], які мають високу інтенсивність та підтверджують хроматографічну чистоту. В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах синтезованих сполук **2** у слабкому полі реєструються сигнали синглетних протонів положення 3 хіназолінового циклу при 11.61-11.29 м.ч., що вказує на їх існування в 3H-

імінній формі (імін-імінна таутомерія). Уширені сигнали синглетних протонів *NHCO*-групи гідразинового залишку резонують в області 10.87-9.45 м.ч., у деяких випадках вищенаведений сигнал подвоюється за рахунок гідрозид-гідрозонної таутомерії. Зазначене, ускладнює інтерпретацію спектрів сполук **2**, так як сигнали протонів гетероциклів проявляються у вигляді широких мультиплетів. Більш інформативними є сигнали протонів аліфатичних груп, мультиплетність яких визначається протонним оточенням.

Схема



Чутливість мікроорганізмів до синтезованих сполук оцінювали відповідно до відомих методик. Для первинного скринінгового дослідження застосовано наступні еталонні тест-культури бактерій: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 та *C. albicans* ATCC 885-653. Введення планарного фрагменту до молекули 4-гідразинохіназоліну показало, гідразиди **2** не проявляють високої активності щодо *S. aureus* та *E. coli* (МІК 100 мкг/мл, МБК 200 мкг/мл). Щодо *P. aeruginosa* та *C. albicans*, то синтезовані сполуки проявляють помірну протимікробну (МІК 50 мкг/мл) та протигрибкову активності (МІК 50 мкг/мл).

## ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-4Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

Зозулинець Д.М., Каплаушенко А.Г.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

На сьогоднішній день пошук, синтез та впровадження в практику нових лікарських засобів, виготовлених вітчизняним виробником являється актуальним завданням української фармації. Головним завданням при створенні оригінальних лікарських засобів є низька токсичність та виражений фармакологічний ефект.

Дані науково-технічної літератури за останні роки показав, що ядро хіноліну є структурним фрагментом лікарських препаратів з вираженими противомікробною та антисептичною дією. Ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковим, антидепресивним, гепатопротекторним, ранозагоюючим та противірусним ефектами, також є речовини, що знаходяться на стадії впровадження у виробництво в якості ветеринарних засобів.

Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіону. Саме тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 4-амінопохідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів з нашої точки зору мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

Було проведено синтез 4-аміно-5-(хінолін-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолу на основі якого отримано ряд нових 4-метил(арил)іденамінопохідних. Для синтезованих сполук досліджено фізико-хімічні властивості. Будову отриманих речовин підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ – спектроскопії та <sup>1</sup>Н ЯМР – спектрометрії, а їх індивідуальність за допомогою тонкошарової хроматографії.

Отримані сполуки передані для вивчення протимікробної, протигрибкової активностей та встановлення показників гострої токсичності.

### **ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

Довбня Д.В., Каплаушенко А.Г.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Пошук, синтез та впровадження в практику нових лікарських засобів, виготовлених вітчизняним виробником, на сьогодні є актуальним завданням української фармації. При створенні оригінальних лікарських засобів головним є низька токсичність та виражений фармакологічний ефект.

Дані науково-технічної літератури свідчать, що ядро 1,2,4-тріазолу є структурним фрагментом лікарських препаратів з протигрибковою, противірусною, актопротекторною, гепатопротекторною, антигіпоксичною, протипухлинною, нейротропною, антиоксидантною дією, також є речовини, що знаходяться на стадії впровадження у виробництво в якості ветеринарних засобів.

Але недостатньо вивчено фармакологічну активність в ряді 2,4 та 3,4-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону. Тому синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2,4 та 3,4-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів з нашої точки зору мають наукову новизну, теоретичну та практичну значимість.

Нами проведено синтез нових 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)нітрілів та 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)кислот, вихідними речовинами синтезу були 5-(2,4-, 3,4-диметоксифеніл)-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу, УФ-, ІЧ-спектроскопії, ПМР- і мас-спектрометрії, а їх індивідуальність методом тонкошарової хроматографії.

В цей час вивчаємо гостру токсичність, протигрибкову, протизапальну та антиоксидантну фармакологічні активності синтезованих сполук.

### **СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ПОХІДНИХ 4-R-5-ФЕНЕТИЛ-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Зозулинець Д. М.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Розвитком синтезу гетероциклічних сполук на даний час займається велика кількість науковців, оскільки вони являються одним з найперспективніших напрямків в хімічній галузі. На основі цих речовин майже кожний день створюється велика кількість альтернативних джерел енергії, продуктів аграрної промисловості, полімерних матеріалів та лікарських засобів. Створення нових високоефективних та малотоксичних лікарських засобів на сьогоднішній день являється найважливішим питанням на українському фармацевтичному ринку. Оскільки головною метою

створення нових БАР являється заміщення імпортованих лікарських засобів, які мають досить високу ціну, що робить їх малодоступними для населення.

Дослідження похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів є найбільш перспективним та цікавим напрямком, так як вони мають широкий спектр дії одночасно з низькою токсичністю похідних даної гетероциклічної системи. Сучасна медицина успішно використовує їх в якості протигрибкових, протипухлинних, антиоксидантних, гепатопротекторних, антидепресивних та противірусних лікарських засобів.

Не дивлячись на велику кількість публікацій, в науково-технічній літературі практично відсутні відомості щодо синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу, що мають у своєму складі фенетильний замісник.

Актуальність досліджень та подальший розвиток похідних 1,2,4-тріазолу доцільним являється прогнозування аспектів біологічної активності нових сполук, що буде сприяти застосуванню їх властивостей у фармації та медицині.

Нами було проведено на основі комп'ютерного прогнозу відбір спектра біологічної активності сполук. У межах такого визначення не враховуються факторів, що впливають на кількісні характеристики біологічної активності речовин. Саме тому цей метод визначення біологічної активності являється лише якісним. Метою нашого дослідження став синтез та вивчення біологічної активності 4-*R*-5-фенетил-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів. За даними програми PASS Online встановлено, що він показав себе як протимікробний, протигрибковий, жарознижувачий, актропопротекторний, антигіпоксичний та гіпоглікемічний засіб

Отримані сполуки передані для вивчення встановлення показників гострої токсичності.

## **QSAR АНАЛІЗ ПРОНИКНОСТІ РЕЧОВИН КРІЗЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР НА МОДЕЛЯХ РАМПА**

Косинська Г.П.<sup>1,2</sup>, Огніченко Л.М.<sup>1</sup>, Ширікалова А.О.<sup>2</sup>, Кузьмін В.Є.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Україна

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

Для успішної терапії ряду захворювань центральної нервової системи (хвороба Альцгеймера, інсульт, пухлини мозку та ін.) необхідний швидкий і легкий доступ лікарських засобів з крові у мозок шляхом подолання гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). Для дослідження проникності речовин крізь ГЕБ застосовується ряд методів. Класичним є проведення дослідів на живих організмах (*in vivo*). Нові досягнення науки зробили можливими експерименти на клітинних культурах (*in vitro*), а також комп'ютерне моделювання (*in silico*). Застосування теоретичних методів (QSAR/QSPR) для оцінки величин, що характеризують проникність крізь ГЕБ речовин, що досліджуються, є досить актуальним завданням. Для більшості ліків пасивна дифузія є основним процесом переміщення їх з кровотоку у мозок. На перших етапах розробки ліків, коли доводиться проводити скринінг великої кількості речовин, можна значно прискорити роботу, використовуючи модель РАМПА (parallel artificial membrane permeability assay), засновану на застосуванні штучно сконструйованих клітинних мембран. РАМПА найбільш активно використовується для досліджень доступності препаратів через шлунково-кишковий тракт і шкіру, проте була розроблена система на основі полярних ліпідів мозку свині, розчинених у додекані, що дозволяє порівнювати речовини за здатністю долати ГЕБ [1].

Метою цього повідомлення є аналіз впливу структури речовин, що досліджуються, на проникність даних речовин крізь ГЕБ. Об'єктом дослідження стала вибірка з 104 різноманітних лікарських речовин з пасивною проникністю, отриманою за допомогою методу РАМПА [2].

При використанні симплексного підходу [3] опису молекулярної структури побудовано QSAR моделі і проведено аналіз впливу структурних факторів на проникність речовин крізь ГЕБ. Для встановлення зв'язку структура - властивість використовували метод часткових найменших квадратів (PLS) і метод "випадкового лісу" (RF), що добре зарекомендували себе при побудові моделей з великим числом молекулярних дескрипторів. При побудові PLS-співвідношення усі



молекули було включено до навчання. Отримана модель має наступні статистичні характеристики: коефіцієнт детермінації  $R^2 = 0.83$ , коефіцієнт детермінації, обчислений в рамках процедури ковзного контролю,  $Q^2 = 0.74$ . Для виключення можливості помилкової кореляції була проведена процедура *Y - Scrambling*, в результаті проведення якої були отримані наступні показники:  $R^2(\text{scr}) = 0.10 \pm 0.01$ ,  $Q^2(\text{scr}) = 0.04 \pm 0.01$ . Було визначено, що найбільший вплив на проникність речовин крізь ГЕБ має ліпофільність (44%). Відносний вплив вандерваальсових взаємодій, природи атомів і електростатичного фактору становить 21%, 16% і 15%, відповідно. Зроблено аналіз структурних фрагментів, на основі якого визначено фрагменти, що найбільш сприяють або перешкоджають проникності речовин крізь ГЕБ. Для оцінки здатності до прогнозу була отримана RF модель, яка має наступні статистичні характеристики: коефіцієнт детермінації для навчаючої вибірки  $R^2 = 0.97$ , коефіцієнт детермінації, обчислений використовуючи процедуру «out-of-bag»,  $R^2_{(\text{oob})} = 0.71$ .

Отримані результати QSAR аналізу можуть бути використані для попереднього скринінгу речовин, а також молекулярного дизайну нових лікарських речовин, які будуть здатні проникати крізь ГЕБ.

Література:

1. Kansy, M., Senner, F., & Gubernator, K. // *J. Med. Chem.* – 1998. – 41(7). – P. 1007–1010.
2. Avdeef, A. // (2nd ed.). Hoboken, NJ: Wiley-Interscience. – 2012. – 698 p.
3. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N. [et al.] // *In Rec. Adv. in QSAR Studies*, Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M.Cronin, Springer. – London, 2010. – P. 127 - 176. – 422 p.

## **ПОЗАЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ РІЗНОМАНІТНИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЗДАТНИХ ПРОНИКАТИ КРІЗЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР ТА ОЦІНКА ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ**

Огніченко Л.М.<sup>1</sup>, Косинська Г.П.<sup>1,2</sup>, Ширікалова А.О.<sup>2</sup>, Кузьмін В.Є.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України, Україна

<sup>2</sup>Одеський національний медичний університет, Україна

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) являє собою селективний фільтр, який дозволяє поживним речовинам проникати з кров'яного русла у мозок, і виводити продукти життєдіяльності нервової тканини назад у кровоносне русло. У разі ліків, завдання яких знаходиться в мозку, подолання ГЕБ є складним завданням, оскільки основна роль бар'єру полягає в підтримці гомеостазу мозку і, відповідно, утрудненні проникнення чужорідних речовин у мозок.

Метою цієї роботи є застосування QSAR моделювання для попереднього позаекспериментального скринінгу щодо оцінки важливих властивостей потенційних біологічно активних речовин, які здатні проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр.

У різних джерелах наукової інформації, включаючи Інтернет, наукові монографії, наукову періодику, медичні Веб-сторінки тощо було проведено пошук інформації щодо проникнення різноманітних органічних сполук (серед яких є відомі ліки) крізь ГЕБ. Усього було зібрано інформацію щодо 608 сполук, при цьому розглядалися різні методи оцінки проникнення речовин крізь ГЕБ. Серед цих 608 сполук було знайдено наступну інформацію: для 325 сполук є інформація щодо  $\log BB$ , для 321 сполуки – інформація щодо належності до класу речовин, що проникають крізь ГЕБ (BBB+), або не проникають (BBB-), для 188 сполук – дані стосовно  $\log PS$ , для 104 різноманітних лікарських речовин дані щодо пасивної проникності, отриманої за допомогою методу РАМРА, та для 192 сполук є дані щодо проникнення крізь ГЕБ за допомогою переносника Р- глікопротеїну. Використовуючи класифікаційну QSAR модель [1] для розрахунку можливості проникнення речовин крізь ГЕБ, яка була розроблена за допомогою симплексного представлення молекулярної структури [2], було виявлено, що 349 молекул із знайденої бази речовин не проникають крізь ГЕБ. Відповідно, 259 молекул мають можливість проникати крізь ГЕБ. Для сполук, що досліджуються, було проведено позаекспериментальний скринінг, використовуючи розроблені раніше у рамках симплексного підходу представлення молекулярної структури моделі на ліпофільності [3], розчинності у воді [4], мутагенності [5]. Було проведено

дослідження ймовірних фармакологічних та токсичних ефектів за допомогою комп'ютерної системи PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук) [6]. Метод дозволяє вираховувати ймовірність ( $P_a$ ) певної активності, вплив на певні ферментні системи організму людини.

Таким чином, створено інструмент, що дозволяє проводити раціональний відбір потенційних лікарських речовин з урахуванням не тільки можливості проникнення крізь ГЕБ, але і комплексу інших необхідних властивостей.

Література:

1. Polischuk P., Mokshyna O., Kosinskaya A. [et al.] // In Adv.in QSAR modeling, Ed. Kunal Roy. – 2017. – Springer. – P. 107 - 148.
2. Kuz'min V., Artemenko A., Muratov E. [et al.] // In Rec. Adv. in QSAR Studies, Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M.Cronin, Springer. – London, 2010. – P. 127 - 176. – 422 p.
3. Ognichenko L., Kuz'min V., Gorb L. [et al.] // Mol. Inf. – 2012. – V. 31. – P. 273 - 280.
4. Kovdienko N., Polishchuk P., Muratov E. [et al.] // J.Mol. Inf. – 2010. – V. 29. – P. 394 - 406.
5. Sushko Yu., Novotarskyi S., Korner R.[et al.]//*J.Chem.Inf.Mod.* – 2010. – V.50. – P.2094 - 2111.
6. Филимонов Д.А., Поройков В.В. // Рос. хим. журн. – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66-75.

## **СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РОЗЧИННІСТЬ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИЕТИЛПІРИДИНІО ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ**

Литвинчук І.В., Шишкін І.О., Гельмбольдт В.О.

*Одеський національний медичний університет, Україна*

Амонію гексафторосилкати з біологічно активними катіонами є об'єктами активного вивчення як перспективні антикарієсні агенти. Завдяки специфічному механізму антикарієсної дії ці сполуки мають певні переваги перед традиційними препаратами фторидної терапії карієсу. Раніше було показано, що 2-, 3-, 4-карбоксиметилпіридинію гексафторосилкати володіють високою карієспрофілактичною ефективністю (КПЕ); зокрема, сіль 4-карбоксиметилпіридинію демонструє максимальну КПЕ, що перевершує аналогічний показник для NaF у 5 разів.

Метою роботи є синтез та встановлення фізико-хімічних характеристик нових сполук – 2-, 3-, 4-карбоксіетилпіридинію гексафторосилкатів як потенційних антикарієсних агентів, катіони яких містять протизапальний фармакофор – залишок пропіонової кислоти.

У роботі використовували комерційні 2-, 3-, 4-піридинпропіонові кислоти ( $L^1 - L^3$ , Sigma Aldrich, 97, 98, 97 %, відповідно), та кремнійфтороводневу кислоту (45 %, ч.д.а., Реахим). ІЧ-спектри поглинання реєстрували на спектрофотометрі Spectrum BX II FT-IR System (Perkin-Elmer), мас-спектри EI – спектрометрі MX-1311, мас-спектри FAB – спектрометрі VG 7070 (VG Analytical), як матрицю використовували гліцерин. Спектри ЯМР  $^{19}\text{F}$  реєстрували на спектрометрі Varian Gemini-200 (188,14 МГц, розчинник – ДМСО- $d^6$ , еталон  $\text{CFCl}_3$ ). Визначення розчинності гексафторосилкатів проводили відповідно до рекомендацій ДФУ.

Синтез солей  $(L^{1-3}\text{H})_2\text{SiF}_6$  (**I–III** відповідно) здійснювали шляхом взаємодії гарячих метанольних розчинів органічних основ і розчину 45 %-вої кремнійфтороводневої кислоти (мольне співвідношення  $L : \text{H}_2\text{SiF}_6 = 1 : 3$ ), вихід становить 95 – 98 %. Склад синтезованих кристалічних сполук білого (**I, II**) і світло-коричневого кольору (**III**) встановлений за даними елементного аналізу. В мас-спектрах FAB солей реєструються піки іонів  $[\text{ML}^{1-3}+\text{H}]^+$  ( $m/z = 152, I = 57, 58, 25$  %, відповідно), в мас-спектрах EI – піки іонів  $[\text{ML}^{1-3}]^+$  ( $m/z = 151, I = 6, 36, 75$  %, відповідно) і продуктів їх фрагментації, а також пік іону  $[\text{SiF}_3]^+$  ( $m/z = 85, I = 21, 40, 67$  %, відповідно). В ІЧ-спектрах **I–III** коливання  $\nu(\text{N}^+\text{H})$  катіонів виявляються в області  $3250 - 3000 \text{ см}^{-1}$ , коливання  $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$ ,  $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  і  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_2)$  – близько  $2930, 2850$  і  $1460 \text{ см}^{-1}$ . Коливання  $\nu(\text{SiF})$  і  $\delta(\text{SiF}_2)$  аніонів  $\text{SiF}_6^{2-}$  виявляються при  $740$  і  $480 - 440 \text{ см}^{-1}$ . У спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  комплексів **I–III** аніону  $\text{SiF}_6^{2-}$  відповідають синглетні сигнали з хім. зсувом близько  $\delta_{\text{F}} = -129,0$  м.д., якій є характерним для солей аніону  $\text{SiF}_6^{2-}$ .

Соли **I**, **II** дуже легко розчинні у воді, **III** легко розчинна у воді, **I–III** дуже мало розчинні в метанолі, **I** дуже мало розчинна в етанолі (96 %), **II**, **III** практично нерозчинна в етанолі, **I**, **II** легко розчинні в ДМСО, **III** помірно розчинна в ДМСО.

Вивчення КПЕ і гострої токсичності сполук **I–III** є предметом наших подальших досліджень.

### ПОШУК ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 6,7-ДИГІДРО-2H- [1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ

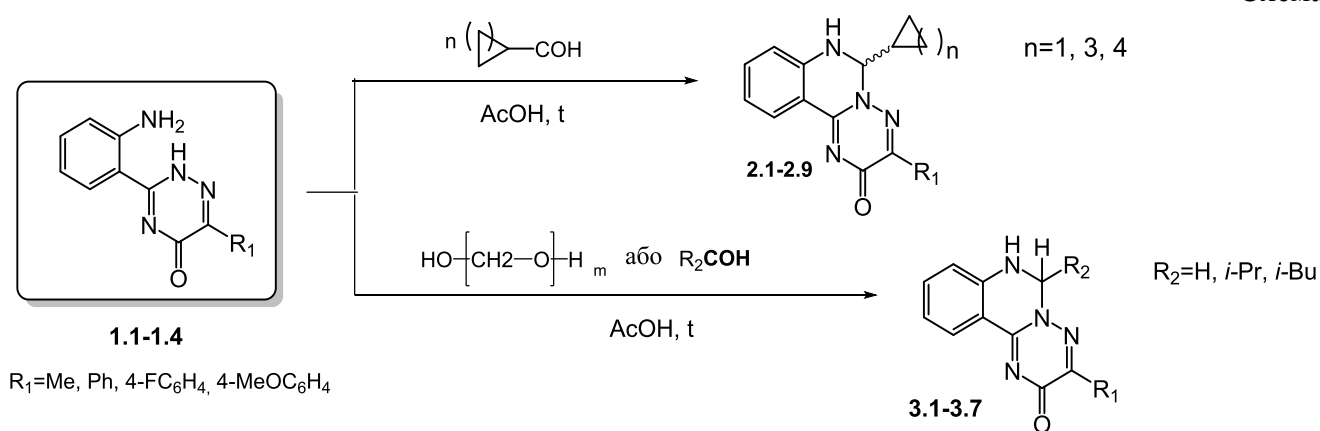
Москаленко О.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.  
Запорізький державний медичний університет, Україна

Сучасний фармацевтичний ринок має багатий асортимент протимікробних лікарських засобів. Не зважаючи на це перед людством виникає проблема резистентності мікроорганізмів до протимікробних препаратів, а звідси не можливість досягнення бажаного терапевтичного ефекту. Тому пошук нових біологічно активних речовин з високою протимікробною активністю залишається актуальним питанням сьогодення.

Метою роботи був синтез нових похідних 6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів, вивчення їх протимікробної активності.

Спрямована структурна модифікація частково гідрованої [1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолінової системи здійснювалась [5+1]-циклоконденсацією анілінів **1** з різноманітними карбонільними сполуками (параформ, аліфатичні та ароматичні альдегіди). При цьому утворюється суміш енантіомерних (*R*-,*S*-ізомери) 6-монозаміщених 3-*R*-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів (**2**, **3**, схема). Найбільш сприятливі умови для проведення зазначеної реакції було кип'ятіння вихідних сполук в оцтовій кислоті протягом 3 годин.

Схема



2.1  $R_1 = \text{Ph}$ , n=1, 2.2  $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , n=1, 2.3  $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ , n=1,  
 2.4  $R_1 = \text{Me}$ , n=3, 2.5  $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ , n=3, 2.6  $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ , n=3,  
 2.7  $R_1 = \text{Me}$ , n=4, 2.8  $R_1 = \text{MeOC}_6\text{H}_4$ , n=4, 2.9  $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ , n=4

3.1  $R_1 = \text{MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = i\text{-Pr}$ , 3.2  $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = i\text{-Pr}$ ,  
 3.3  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = i\text{-Bu}$ , 3.4  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = i\text{-Bu}$ , 3.5  $R_1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = i\text{-Bu}$ ,  
 3.6  $R_1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ ,  $R_2 = i\text{-Bu}$ , 3.7  $R_1 = \text{Ph}$ ,  $R_2 = \text{H}$

Будову сполук підтверджено комплексом фізико-хімічних методів (елементний аналіз, ІЧ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-, хромато-мас- та мас-спектри).

Протимікробну активність сполук визначали методом двократних серійних розведень у рідких поживних середовищах. Дослідження проводили на бульйоні Мюлер-Хінтона. В якості контролю протимікробної активності сполук відносно до досліджуваних штамів мікроорганізмів застосовували субстанцію антибактеріального препарату – фурацилін.

Проведений мікробіологічний скринінг показав, що 3-феніл-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[1,5-с]хіназолін-2-он (**3.7**) проявляє помірну антибактеріальну активність (МІК 100,0-200,0 мкг/мл) щодо всіх досліджуваних штамів мікроорганізмів. Тоді як введення у положення 6 гідрованої триазинохіназолінової системи циклопропільних (**2.1-2.3**), циклопентильної (**2.6**) та *ізобутильної* (**3.3**) груп приводить до посилення активності щодо штамів

*St. aureus* та *P. aeruginosa* (МІК 50,0-200,0 мкг/мл). Подальше розширення циклу до циклогексильного фрагменту (**2.7-2.9**) у положення 6 приводить до значного інгібування всіх штамів (МІК 25,0-100,0 мкг/мл). Важливо, що на протимікробну активність має певний вплив замісника в положенні 3 у сполуках **2.1-2.9** та **3.3**. Так, більш висока інгібуюча концентрація (МІК 25,0-50,0 мкг/мл) характерна для сполуки **2.7** з метильною групою у положенні 3.

Виходячи з отриманих результатів вивчення протимікробної активності деяких похідних встановлено, що заміщені 3-*R*-6,7-дигідро-2*H*-[1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолін-2-они проявляють протимікробну активність і є перспективними для подальшого спрямованої структурної модифікації.

### DOCKING STUDIES OF *N*-CYCLOALKYL-(CYCLOALKARYL)-2-[(3-*R*-2-OXO-2*H*-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-*C*]QUINAZOLIN-6-YL)THIO]ACETAMIDES TOWARDS TO COVID-19

Antypenko O.M., Berest G.G., Kovalenko S.I.  
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

There are seven coronaviruses known to infect people. Four of them are 229E, NL63, OC43, and HKU1 that typically cause a cold and only rarely result in death. The other three - MERS-CoV, SARS-CoV, and the new SARS-CoV-2 - have varying degrees of lethality. In the 2003 SARS outbreak, 10 percent of infected people died. Between 2012 and 2019, MERS killed 23 percent of infected people. Although the case fatality rate of COVID-19 is lower, the virus has already killed more people than the other two outbreaks combined, which some have attributed to the pathogen's fast transmission. That's why search of new potential inhibitors of COVID-19 is up to date.

In previous works of our research group antiviral activity of [1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolines has already been proved [1]. That's why it was interesting to check the affinity of *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides towards to COVID-19.

The research was conducted by flexible molecular docking, as an approach of finding molecules with affinity to a specific biological target. Macromolecule from Protein Data Bank (PDB) was used as a biological target, namely COVID-19 main protease (PDB ID - 6LU7) [2]. Vina was used to carry docking [3]. For visualization Discovery Studio was used.

The highest affinity revealed compounds **2** with 4-(1-adamantyl)phenyl or 1-adamantyl moiety (Fig.1). The best affinity, namely -10.0 kcal/mol had *N*-(adamantan-1-yl)-2-{[3-(4-methylphenyl)-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl]sulfanyl}acetamide, compound encrypted as MTB-26. In case of 3-ethylbicyclo[2.2.1]heptane fragment (compounds **2**) affinity was a bit lower, but still higher than the reference peptide-like inhibitor **3**. This inhibitor was taken from initial crystal structure and redocked to have value of affinity for comparison.

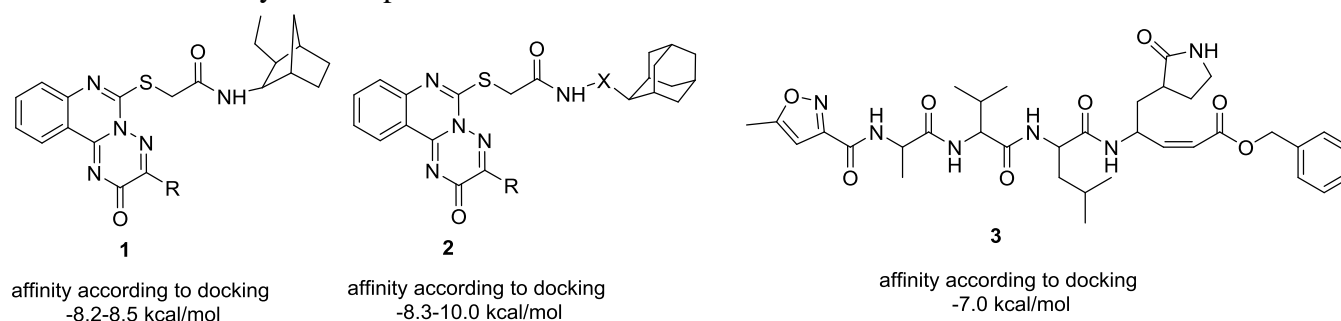


Fig. 1. Structures of docked compounds to the COVID-19 main protease.

The visualization obtained from molecular docking by Discovery Studio (Fig. 2) indicated that compound MTB-26 had two hydrogen bonds with the following amino acid residues: A:GLU166 and A:THR26 (2.97 and 3.21 Å). Also compound MTB-26 has electrostatic Pi-anion interactions between p-

tolyl moiety and A:GLU166, the distance of with was 4.96 Å. Besides two hydrophobic interactions of Pi-alkyl type were observed with A:MET49 amino acid residue (4.43 Å and 5.16 Å correspondently).

In case of visualization of interactions between the peptide-like inhibitor **3** with the active center of COVID-19 main protease, a significant number of interactions were traced, as shown in figure 2. It is interesting that, this inhibitor has interactions with the same amino acid residues, namely conventional hydrogen bond with A:GLU166 with the distance of 2.98 Å and hydrophobic interactions of alkyl type with A:MET49 with the distance of 4.73 Å. Besides hydrogen bonds could be found with: A:GLY143, A:THR190, A:GLN189, A:PHE140, A:HIS163, HIS164 and A:HIS172 and hydrophobic interactions with: A:LEU141, A:MET165, A:LEU167, A:HIS41, A:PRO168 and A:ALA191. However, it should be noted that the affinity of this inhibitor according to docking in most cases was inferior to the affinity of the tested triazino-quinazolines, which coincides with the results of *in vivo* studies on SARS-CoV of Virus Strain cell line Vero 76 [4]. Such preliminary tests showed that EC<sub>50</sub>, µg/ml of compounds **1** was 2.8-23 and 13-28 for compounds **2** and SI<sub>50</sub> of compounds **1** was 0-11 and 0-2.2 for compounds **2**.

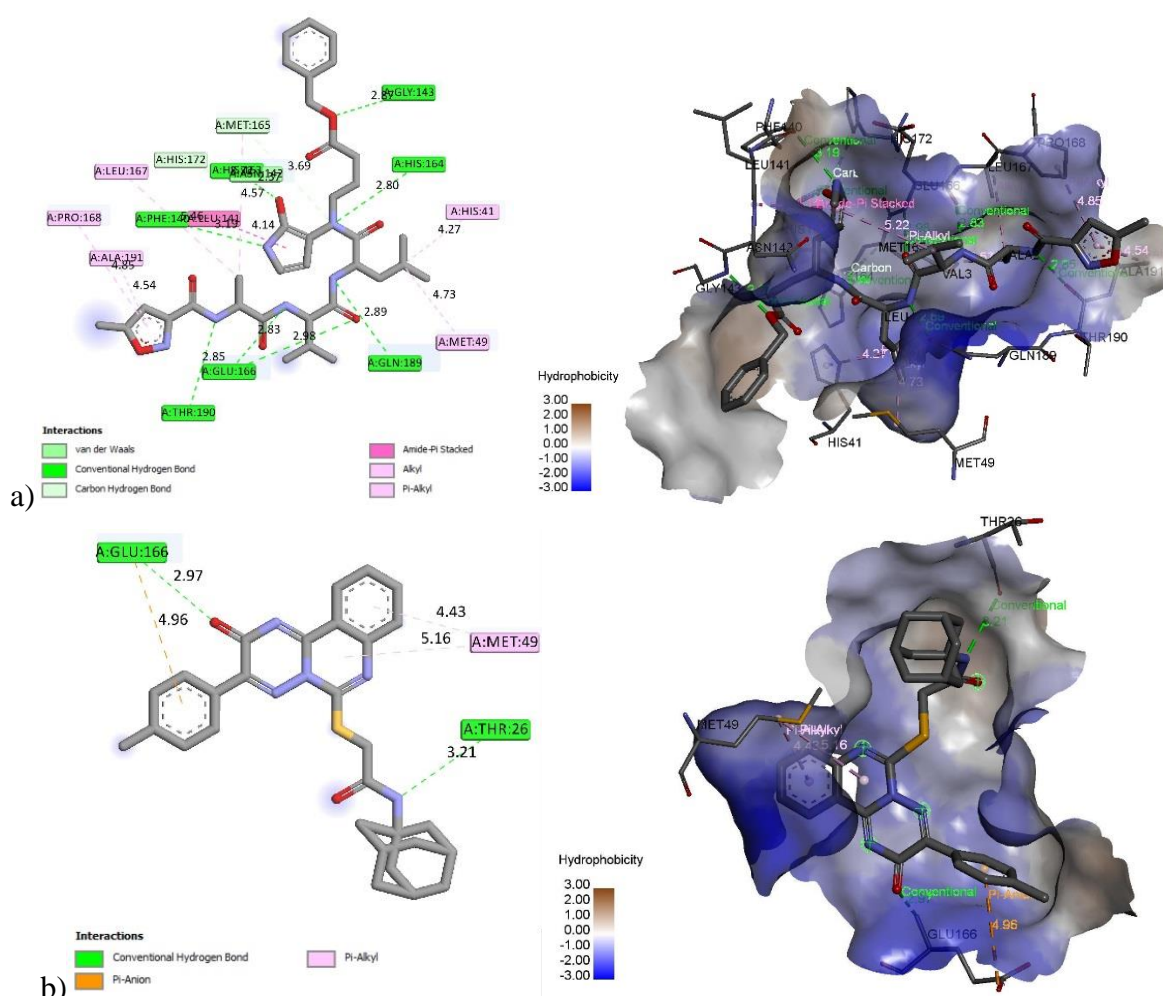


Fig 2 Visualization of affinity according to the docking a) original peptide-like inhibitor with COVID-19 in 2d and 3d; b) compound MTB-26 with COVID-19 in 2d and 3d.

As a result of conducted docking it could be stated that *N*-cycloalkyl-(cycloalkaryl)-2-[(3-*R*-2-oxo-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-6-yl)thio]acetamides have high affinity towards COVID-19. The research is ongoing.

#### References:

1. 6-Thio-substituted-2*H*-[1,2,4]triazino[2,3-*c*]quinazolin-2-ones with the dialkylaminoethyl moiety – a new class of antiviral agents O.Yu. Voskoboynik, G.G. Berest, I.S. Nosulenko, L.M. Antypenko, O.V. Krivoschey, V.M. Shvets, S.I. Kovalenko // News of pharmacy. – 2016. – Vol. 2, Iss. (86), – P. 54-58.

2. Protein Data Bank. <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do> (Accessed March 11, 2020).

3. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading O. Trott, A.J. Olson. // J. Comput. Chem. – 2010. – Vol. 31, – P. 455-461.

4. 3-R-6-тіо-6,7-дигідро-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они: синтез, функціоналізація, фізико-хімічні та біологічні властивості: дис. канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Берест Галина Григорівна; Запоріж. держ. мед. ун-т. - Запоріжжя, 2012.

## QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N<sup>3</sup> ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3Н-ТІАЗОЛО[4,5-*b*]ПІРИДИН-2-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИОКСИДАНТНИХ ЗАСОБІВ

Кленіна О.В., Огурцов В.В., Чабан Т.І.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна*

У розробці нових методів синтезу гетероциклічних сполук із заданими властивостями, особливо біологічно активних речовин, постійно зростаюче значення мають дослідження і виявлення зв'язку "структура-активність" або "структура-властивість", а також розвиток методологій комп'ютерного молекулярного моделювання.

Для встановлення об'єктивних характеристик кореляції "структура – антиоксидантна активність" з метою створення теоретичної платформи для спрямованого синтезу потенційних "лікоподібних" молекул проведено QSAR аналіз з використанням результатів фармакологічного *in vitro* скринінгу антиоксидантної активності 32 раніше синтезованих N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. Загальні структури N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників *R* наведено на рис. 1.

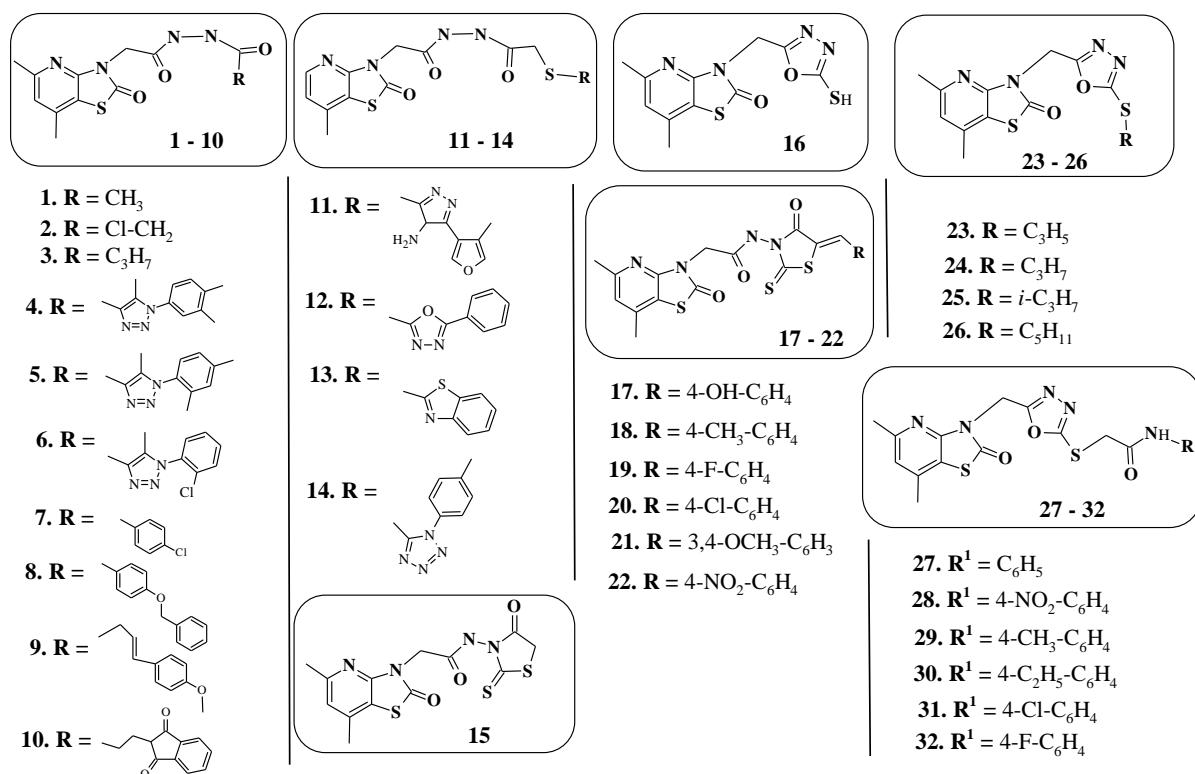


Рис. 1. Загальні структури N<sup>3</sup> заміщених похідних 3Н-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону та хімічна будова замісників *R*

За результатами аналізу було одержано ряд трьохпараметричних моделей, що характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю.

Інтерпретація одержаних моделей, які містять 2D просторовий автокореляційний коефіцієнт Морана з лагом 4, зваженим за атомними масами, **MATS4m**, дозволяє стверджувати, що присутність у молекулах речовин структурних фрагментів із сумою топологічних відстаней, рівною 4, термінальні атоми яких мають високі значення атомних мас, є небажаним. Одержані з використанням 2D автокореляційних індексів Гері **GATS2m** і **GATS5m** рівняння регресії дозволяють встановити, що присутність у молекулах досліджуваних речовин структурних фрагментів із сумами топологічних відстаней, рівними 2 і 5, термінальні атоми яких мають високі атомні маси, відповідає зростанню антиоксидантної активності сполук.

Побудовані QSAR моделі в подальшому можуть бути використані для віртуального скринінгу антиоксидантної активності речовин даного класу сполук.

### **ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ 2-(3-R-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АНІЛІНІВ З КЕТОКАРБОНОВИМИ КИСЛОТАМИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПЛУК**

Холодняк С.В., Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І.

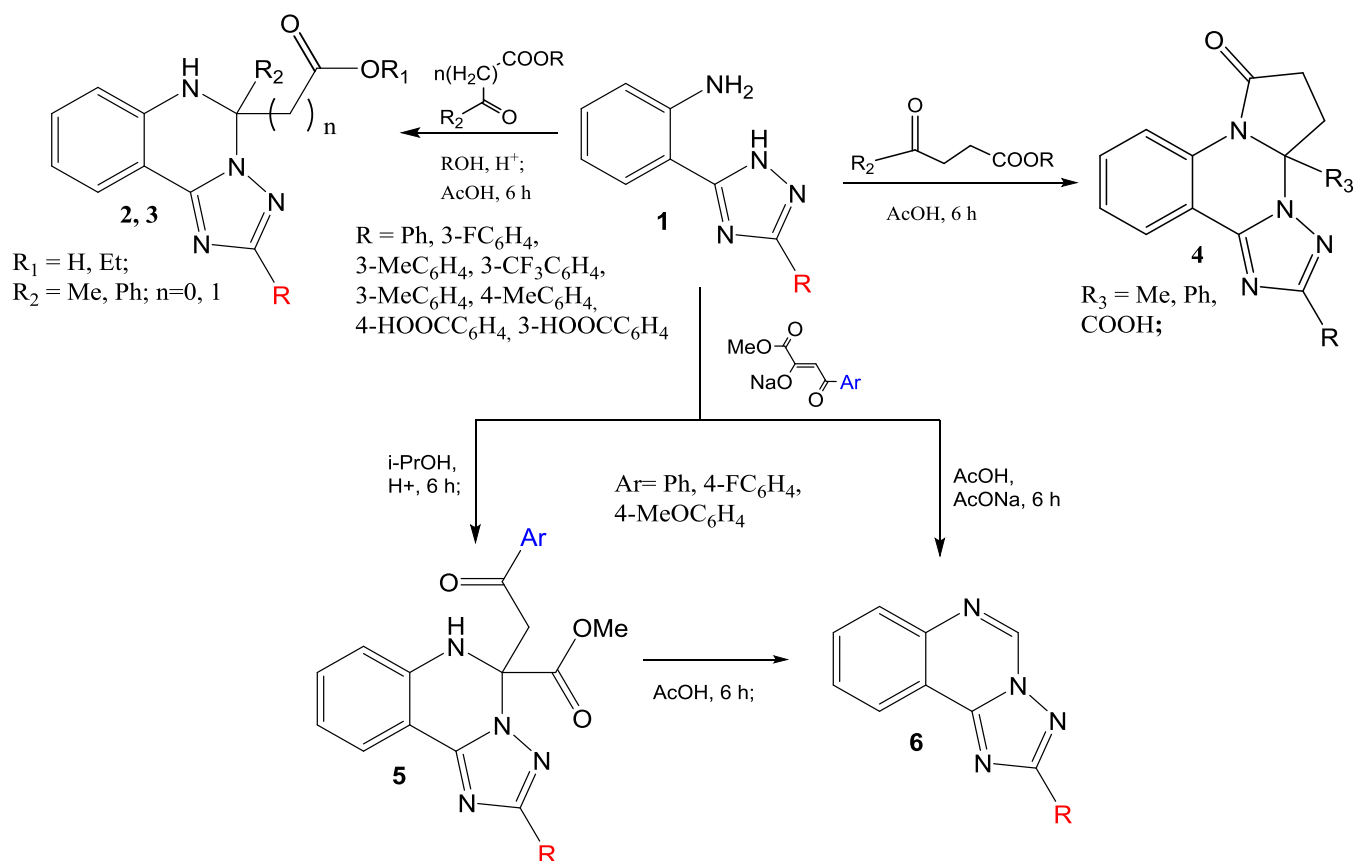
*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Оксокарбоніві кислоти та їх похідні, як моно- та ди- електрофіли, при взаємодії з різноманітними нуклеофільними реагентами надають можливості синтезу маловивчених у фармакологічному аспекті як функціональних похідних зазначених кислот, так і нових гетероциклічних систем. Отже, метою роботи є дослідження особливостей поведінки анілінів (**1**) у реакціях [5+1]-циклоконденсації з оксо- та диоксокарбонівими кислотами та їх естерами, пошуку БАР в ряду синтезованих сполук.

Встановлено, що аніліни (**1**) виявились активними 1,5-бінуклеофілами в реакціях [5+1]-циклоконденсації з 2-оксопропановою кислотою та її естером (схема). При цьому синтезовані 5-метил-2-арил-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбоніві кислоти або естери (**2**). Аніліни (**1**) також реагують з етил 3-оксобутаноатом у спиртах при кислотному каталізі з утворенням етил 2-(2-(3-R)-5-метил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)ацетатів (**3**) з виходом 17-19%, що вірогідно, пов'язано з існуванням етил 3-оксобутаноату у енольній формі.

Подовження вуглецевого ланцюга між карбоксильною та оксо-групою ще на одну гомологічну одиницю (-CH<sub>2</sub>-) у кетокарбонівих кислот привело до іншого результату. Встановлено, що аніліни (**1**) з 4-R-4-оксобутановими кислотами та їх естерами утворюють 4a-R-2-арил-5,6-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни (**4**, схема). Тобто, зазначена реакція – тандемна гетероциклізація.

Взаємодія анілінів (**1**) з натрій метил 2-гідрокси-4-оксо-4-арил-бут-2-еноатами за методом А реалізується з утворенням метил 5-(2-(4-R<sub>1</sub> феніл)-2-оксоетил)-2-арил-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-карбоксилатів (**5**, схема). Проведення зазначеної гетероциклізації за методом Б приводить до утворення 2-R-[1,2,4]-триазоло[1,5-с]хіназолінів (**6**). Останні (**6**) також утворюються із сполук **5** за методом С. На нашу думку, вирішальними стадіями реакції в утворенні сполук **6** є гідроліз та декарбоксилювання метилкарбоксилату положення **5**, окислення утвореного інтермедіату з наступним гідролітичним розщеплення сильно поляризованого С-5-С-зв'язку.



Будова синтезованих сполук доведено комплексом фізико-хімічних методів (ІЧ-, ЯМР-спектри, хромато-мас-, мас-спектри, елементний та рентгеноструктурний аналіз.

Синтезовані сполуки досліджені на протизапальну, протисудомну, антигіпоксичну та антибактеріальну активність відповідно до відомих методик. Встановлено, що всі вони проявляють помірну антибактеріальну та антигіпоксичну активність. Тоді, як для сполук 4 характерна висока протизапальна, а для сполук 3 та 5 – протисудомна активність. Дослідження у даному напрямку продовжуються.

### ПОЛІКОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ 4-ГІДРАЗИНОХІАЗОЛІНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС БІОАКТИВНИХ АГЕНТІВ ТА КОМПОНЕНТІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ

Антипенко О.М., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.  
Запорізький державний медичний університет, Україна

Сполуки, що містять поліконденсовані фрагменти привертають все більше увагу дослідників, що працюють у галузі медичної хімії та хімії функціональних матеріалів. Так, зазначені сполуки здатні то ДНК-інтеркаляції, а отже можуть виявляти протипухлинну, противірусну, антибактеріальну та інші види біологічної дії. Також, поліциклічні гетероциклічні сполуки здатні до флуоресценції та можуть бути використані в біологічних дослідженнях, створення лазерів тощо. Враховуючи зазначене розробка нових напрямків у хімії поліконденсованих гетероциклічних систем є вкрай актуальною.

Для синтезу раніше невідомих поліконденсованих хіназолінів в якості вихідних речовин були обрані заміщені 4-гідразинохіназоліни (1). Зазначені сполуки являють собою 1,4-бінуклеофіли та здатні вступати в реакції [4+1]- та [4+2]-циклоконденсації, що дозволило одержати ряд трициклічних похідних 2, 3 та 4. Останні містять електронodefіцитний піримідиновий цикл, який під дією нуклеofilів зазнає розщеплення, що супроводжується

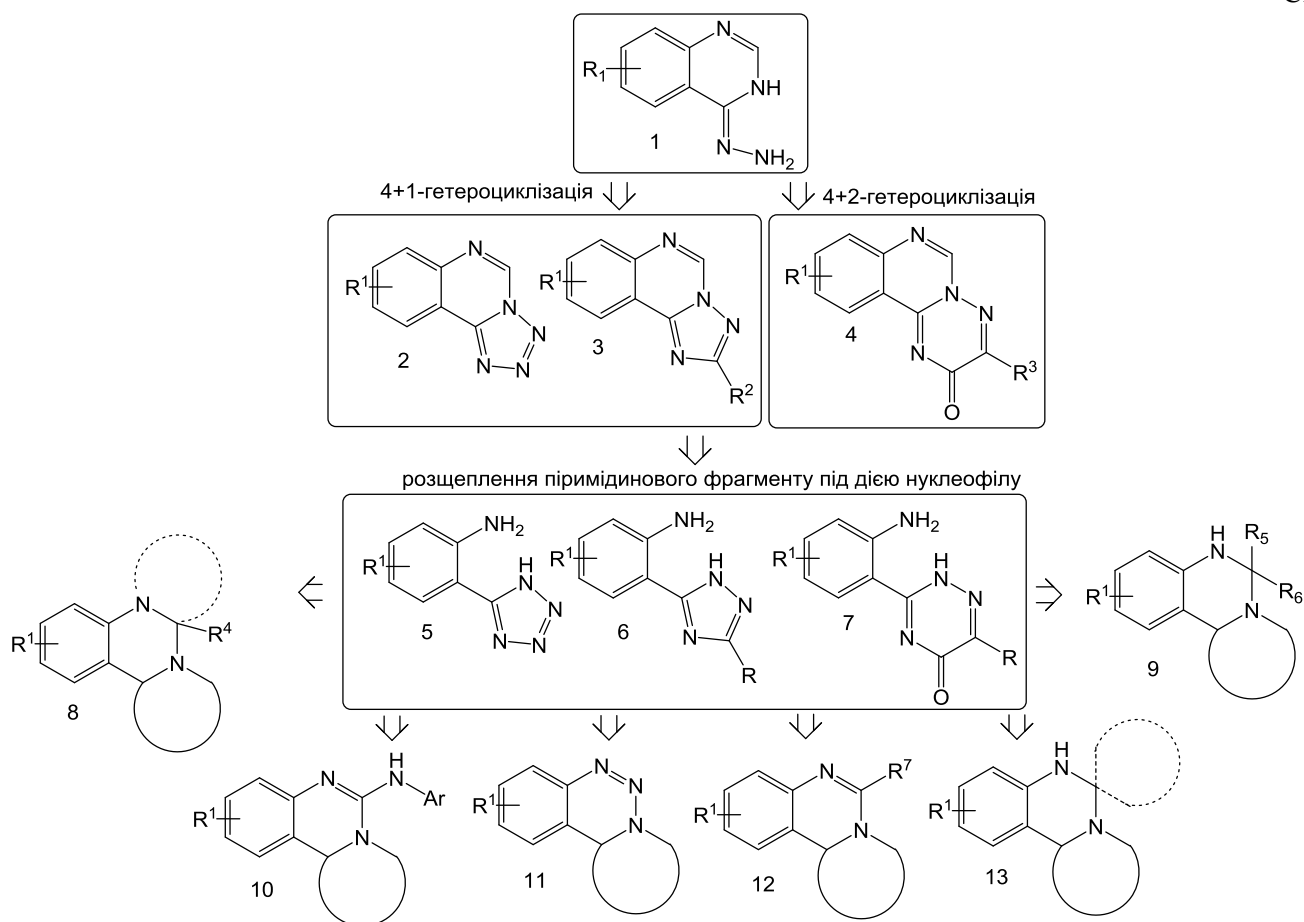


утворенням 2-азагетериланілінів **5**, **6**, **7**. Названі речовини, є 1,5-бінуклеофілами та мають вкрай широкі можливості для подальшої хімічної модифікації. Так, реакція сполук **5**, **6**, **7** з C- та N-електрофілами різної природи дозволяє одержати три-, тетра- та пентациклічні конденсовані похідні **8-13** (Схема).

Для одержаних сполук було проведено скринінг на наявність біологічної активності, що дозволило виявити ряд перспективних біоактивних агентів.

Зокрема, встановлена висока перспективність 6-S-похідних 3-R-6-тіоксо-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-ону та 5-S-похідних тетразола[1,5-c]хіназолін-5(6H)-тіону як потенційних протиракових та противірусних агентів. Також, встановлено, виражену протизапальну дію ряду карбоксилвмісних похідних [1,2,4]триазино[2,3-c]хіназоліну та піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназоліну, здатність окремих 6,6-диалкілзаміщених 3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2-онів впливати на ліпідний профіль, гіпоглікемічну дію продуктів конденсації сполук **7** з камфорним ангідридом.

Схема



Додатково встановлена здатність сполук, що містять піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазоло[1,5-*c*]хіназолінову та піридо[1,2-*a*][1,2,4]триазино[2,3-*c*]хіназолінову системи до флуоресценції, що може бути використано для створення реагентів для біологічних досліджень.

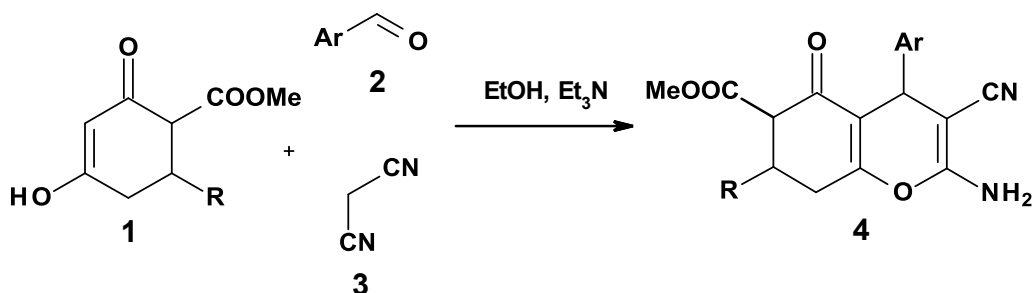
### СИНТЕЗ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ БУДОВИ НОВИХ КАРБАНЕЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-4H-ПІРАНУ

Левашов Д.В., Воронович А.С., Старчикова І.Л., Черних В.П., Шемчук Л.А.  
Національний фармацевтичний університет, Україна

Одним із ефективних методів, що використовують для побудови ядра 2-аміно-4H-пірану, відомого фармакофорного фрагмента, є трикомпонентна «доміно»-взаємодія між

енолнуклеофілами, метилактивними нітрилами та карбонільними сполуками. На сьогодні, більшість публікацій з даного напрямку присвячені пошуку нових умов, каталізаторів для даної мультикомпонентної взаємодії, а також введенню в коло досліджень нових енолнуклеофілів. Нашу увагу привернули естери 4-гідрокси-2-оксо-6-R-циклогексен-2-карбонової кислоти (1), методи добування яких є відомими, але ці речовини не досліджувались в зазначеній взаємодії.

Використання естерів (1) в якості енолнуклеофіла у трьохкомпонентній взаємодії, дозволило розробити простий, ефективний одностадійний метод синтезу хроменів з високим виходом із легкодоступних реагентів. Естери (1) вводили у взаємодію з ароматичними альдегідами (2) та малонітрилом (3) в етанолі у присутності каталітичної кількості триетиламіну. В результаті було синтезовано ряд нових 2-аміно-4-арил-6-метоксикарбоніл-5-оксо-3-ціано-5,6,7,8-тетрагідро-7-R-4H-хроменів (4).



Одержані сполуки (4) є цікавими об'єктами як у фармакологічному плані так і в якості субстратів для подальших зручних перетворень, зокрема за рахунок наявності естерної групи.

В ході досліджень нами була встановлена будова не лише синтезованих хроменів (4), але і вихідних естерів (1) (в різних джерелах наведені різні структури). Те, що будова естерів (1) не була дотепер наведена, швидше за все пов'язано з тим, що вони використовувались як проміжні продукти. Застосування РСА дозволило встановити, що із трьох можливих таутомерних форм, естери (1) в кристалічному стані перебувають у 4-гідрокси формі і існують у вигляді пари енантіомерів з *транс*-конфігурацією. Відповідно з чотирьох можливих пар енантіомерів в ході синтезу хроменів (4) утворюється лише дві пари.

## QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN CLASS OF TRICYCLIC QUINOLINE CARBOXAMIDES

Golik M.Y.<sup>1</sup>, Titko T.O.<sup>1</sup>, Drapak I.V.<sup>2</sup>, Vislous O.O.<sup>1</sup>, Perekhoda L.O.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Pharmacy, Ukraine

<sup>2</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis is modern computational method for building mathematical models based upon regression analysis, which show statistically significant correlation between chemical structure and biological/toxicological property of compounds.

The aim of our study was to reveal quantitative structure-activity relationship in two datasets, namely, 6-hydroxy-2-methyl-4-oxo-2,4-dihydro-1H-pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline-5-carboxamides and 7-hydroxy-5-oxo-2,3-dihydro-1H,5H-pyrido[3,2,1-ij]quinoline-6-carboxamides that have diuretic activity in rats.

To calculate 1D, 2D and 3D molecular descriptors of the studies compounds HyperChem and GRAGON software were used. QSAR models were built using BuildQSAR software. As a result, two one-parameter, three two-parameter and nine three-parameter linear QSAR models (1) were built on two datasets, containing 39 and 22 compounds in training and test datasets respectively:

$$Vol = aX_1 + bX_2 + cX_3 + d, \quad (1)$$

where Vol - volume of the produced urine in rats, Xi – molecular descriptor.

Table 1

Model	<i>a</i>	<i>X</i> <sub>1</sub>	<i>b</i>	<i>X</i> <sub>2</sub>	<i>c</i>	<i>X</i> <sub>3</sub>	<i>d</i>
<b>1a</b>	-0.035	S	□	□	□	□	42.643
<b>1b</b>	-0.059	V	□	□	□	□	28.591
<b>2a</b>	-0.545	P	51.429	RDF140 <sub>p</sub>	□	□	1545.962
<b>2b</b>	0.010	BE	52.421	Mor05u	□	□	1536.107
<b>2c</b>	-0.056	V	37.113	HOMO	□	□	1432.321
<b>3a</b>	46.320	R	0.512	CCI	132.781	RDF025u	809.120
<b>3b</b>	-0.513	EH	-0.106	S	131.432	HOMO	1304.123
<b>3c</b>	0.618	logP	-0.823	R	145.417	RDF140 <sub>p</sub>	1523.015
<b>3d</b>	2.342	logP	-0.071	V	131.545	Mor05u	1231.878
<b>3e</b>	-0.085	S	0.984	D	145.307	HOMO	1213.293
<b>3f</b>	-0.709	R	54.453	RDF140 <sub>p</sub>	163.634	Mor06u	1521.406
<b>3g</b>	-0.087	S	-0.878	RDF140 <sub>p</sub>	129.504	HOMO	1298.603
<b>3h</b>	-0.085	S	154.029	H7v	123.622	RDF140 <sub>p</sub>	1239.198
<b>3i</b>	-0.056	V	1.876	CCI	138.148	HOMO	1267.251

Results of QSAR analysis showed that the diuretic activity is determined by the geometric and spatial structure of molecules, logP, the values of energy, RDF- and 3D-MoRSE-descriptors. It was found that diuretic activity increases with the increase of logP value, value of refractivity, and dipole moment and with the decrease of volume and surface area of the molecule, as well its polarization. Increase of such energy descriptors values as bonds energy, core-core interaction, and energy of the highest occupied molecular orbital results in higher diuresis; decrease in hydration energy leads to higher diuretic activity.

All QSAR models obtained are characterized by high predictive ability, determined both by internal and external validation methods. Based upon results of validation of the models, the most informative two-parameter linear QSAR model **3a** (Table 1) was chosen. This model **3a** (2) has correlation coefficient (*r*) 0.796 and is characterized by sufficient adequacy (*F*=31.287) and predictive ability (*Q*<sub>2</sub>=0.871).

$$V = 46,32 (\pm 30.641)R + 0,512 CCI (\pm 0.178) + 132,781 (\pm 19.075) RDF\ 025u \pm 809.120, \quad (2)$$

where R - refractivity of the molecule,

CCI - core-core interaction,

RDF 025u - radial distribution function unweighted.

All QSAR models built are useful for virtual screening of diuretic activity of tricyclic quinolines and could help in the process of new diuretics drug design, i.e. reasonable hit selection for in-depth preclinical study, further lead optimization so on.

## СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИБІОПЛІВКОВИХ АГЕНТІВ ЯК ОДИН ІЗ ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Зубков В.О., Перехода Л.О., Ковальчук В.В., Сич І.А.

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

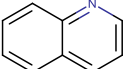
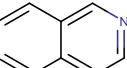
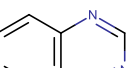
Стійкість до антибіотиків (АМР) є одною з основних глобальних проблем охорони здоров'я, яка пов'язана з високими соціальними та економічними навантаженнями на суспільство. Утворення біоплівки - це альтернативний спосіб життя бактерій, при якому мікроби приймають багатоклітинну форму для полегшення та збільшення тривалості життя в різноманітних екологічних нішах. Останні дані демонструють внесок біоплівки як екологічного резервуару резистентних бактерій. Більшість хронічних інфекцій, таких як пневмонія у хворих на муковісцидоз, остеомієліт, хронічні раневі інфекції, отити та ін., є опосередкованими біоплівками.

Крім того, біоплівки відіграють ключову роль при хронічних запальних захворюваннях, таких як хвороба Крона, та при гострих інфекціях.

За останнє десятиліття вчені почали формувати принципово нові підходи для подолання проблеми швидкої стійкості мікроорганізмів до антибіотиків. Інноваційні ідеї фокусуються на альтернативних принципах дії на мікроорганізми ніж антибіотики, а саме на розробці класу ліків, призначених впливати на фактори вірулентності мікроорганізмів. Отже, основний підхід до створення нових засобів, спрямованих на патогенну вірулентність, базується на гаслі «роззброїти, а не вбивати».

З метою оцінки поширеності застосування антибіоплівкових агентів, нами був проведений пошук в базах даних *ChemBL* і *PubChem*, з наступною кластеризацією отриманого масиву структур. В результаті запиту за ключовим словом “antibiofilm” було отримано 1143 сполуки, які коли-небудь тестувалися на прояв антибіоплівкової активності із бази *ChemBL* і 1622 із *PubChem*. Ієрархічна кластеризація даних була здійснена за допомогою програми *Jklustor* хемоінформаційної платформи *ChemAxon*. Результати проведеного пошуку вказують на те, що кількість досліджень, присвячених даній темі, є невеликим. В плані можливого підключення кафедри медичної хімії НФаУ до вирішення проблеми антибіотикорезистентності і пошуку нових антибіоплівкових агентів нас цікавили з цього масиву конденсовані азотовмісні системи. На даний момент відомо небагато сполук похідних хіноліну, ізохіноліну і піримідину, які тестували на даний вид активності (Таблиця 1).

Таблиця 1

Скаффолд	ChemBL	PubChem
	32	71
	5	-
	5	53

Враховуючи одержані результати, вважаємо продовження досліджень в цьому напрямку вельми актуальним.

### **5-ХЛОРО-4-(1,3-ОКСАЗОЛ-5-ІЛ)-1Н-ПРОЛ-3-КАРБОКСАМІДИ ЯК ПРОТИМІКРОБНІ АГЕНТИ**

Грозав Аліна<sup>1</sup>, Федорів Мар'яна<sup>2</sup>, Черноус Віталій<sup>1</sup>, Яковичук Ніна<sup>1</sup>, Кемський Сергій<sup>3</sup>, Вовк Михайло<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Буковинський державний медичний університет, Україна

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

<sup>3</sup> Інститут органічної хімії НАН України, Україна

Похідні піролу є ключовими компонентами об'ємного масиву важливих природних та синтетичних сполук і впродовж останніх років знаходять використання як перспективні скаффолди для конструювання біологічно активних речовин із широким фармакологічним профілем. В результаті системних синтетичних та біомедичних досліджень на їх основі було розроблено ряд оригінальних структур із антибактеріальною, протигрибковою, протівірусною, протизапальною, протираковою, протималярійною та іншими видами терапевтичної дії. Аналіз залежності структура-активність в ряду полізаміщених піролів дозволяє з'ясувати деякі закономірності впливу природи функціональних замісників в гетероциклі на їх біологічні властивості. Зокрема, на їх фармакологічних властивостях суттєвим чином позначається наявність у структурі пірольного ядра атомів галогенів та амідних фрагментів. Поряд із ациклічною амідною групою на біологічну активність похідних піролу істотно впливають її ізоструктурні гетероциклічні аналоги - 1,3-

оксазоли, які належать до систем із вираженим фармакофорним ефектом. Серед таких сполук варто відзначити виділені із морської губки хлоровані фенілпіролілоксазоли, які виявляють здатність інгібувати ріст ракових клітин і відомі під назвою форбазоли.

В контексті викладеного вище матеріалу, видається обґрунтованим дизайн та синтез нових похідних піролу, екзофункціоналізованих атомами хлору, амідним та 1,3-оксазолільним фрагментами, як перспективних об'єктів для пошуку біоактивних сполук. Враховуючи важливість для сучасної медицини проблеми боротьби із мікробними інфекціями, доцільним було дослідити в першу чергу протибактеріальну та протигрибкову дію синтезованих сполук. В ролі ключових субстратів для одержання цільових продуктів були обрані нещодавно синтезовані нами етил 5-хлоро-4-форміл-1*H*-пірол-3-карбоксилати, які містять схильні до подальшої структурної модифікації дві функціональні групи – альдегідну та естерну. Останні рядом препаративно зручних синтетичних перетворень були трансформовані у серію карбоксамідів **1-11**. Будова отриманих амідів підтверджена результатами вимірів ЯМР <sup>1</sup>H (<sup>13</sup>C) та мас-спектрів.

Протибактеріальну та протигрибкову активність карбоксамідів **1-11** оцінювали *in vitro* щодо тест-штамів ряду грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибків методом подвійних серійних розведень, використовуючи як розчинник деметилсульфоксид. Визначали мінімальну інгубуючу концентрацію (MIC) синтезованих карбоксамідів **1-11** щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923 F 49, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Bacillus cereus* ATCC 11778, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Proteus vulgaris* 4636, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212) та грибів (*Candida albicans* ATCC 885/653 та *Aspergillus niger* K9). Проведений біоскринінг показав, що всі досліджувані бактерії та грибки виявились чутливими до дії тестованих карбоксамідів **1-11**, мінімальна інгубуюча концентрація (MIC) коливалась в діапазоні 7.8-500 мкг/мл, що характеризує їх як перспективний клас нових протимікробних агентів.

Важливо підкреслити високу протимікробну активність деяких карбоксамідів по відношенню до збудника багатьох інфекційних захворювань *S. aureus* (MIC = 7.8-31.2 мкг/мл), який відзначається природною стійкістю до ряду протимікробних препаратів. Найкращі результати протистафілококової активності зафіксовано для амідів **9** та **10** (MIC 7.8 мкг/мл), що прирівнюється до контролю. Аналіз активності синтезованих сполук по відношенню до штамів *C. albicans* та *A. niger* засвідчує, що всі вони за винятком сполуки **7**, відзначаються вираженим протигрибковим ефектом. При цьому слід відзначити амід **8** (MIC = 7.8 мкг/мл), який за рівнем чутливості до *C. albicans* не поступається тест-препарату «Клотримазол».

## **CALENDULA OFFICINALIS EXTRACT AS A MEDIUM FOR OBTAINING SILVER NANOPARTICLES**

Petrina R.O., Khomyak S.V., Havryliak V.V., Suberliak S.A.  
*Lviv Polytechnic National University, Ukraine*

Nowadays, green synthesis of nanoparticles (NPs) is very popular due to its eco-friendly conditions without the use of hazardous chemicals, low cost, absence of by-products and pollutants. Bacteria, microscopic fungi, algae, and plants are often used for green synthesis. Herbal extracts contain many biomolecules, such as flavonoids, alkaloids, saponins, steroids, terpenoids, which act as reducing agents and stabilizers. These methods allow obtaining NPs of controlled size and shape, which is important for biomedicine. Taking into account the literature data on the green synthesis to obtain NPs through the presence of polyphenols in the extracts, we used the extract of *C. officinalis* which contains a high level of polyphenols.

The aim of study is to obtain silver nanoparticles (AgNPs) in the medium of an aqueous extract of *C. officinalis* leaves.

The synthesis was carried out in an aqueous extract of *C. officinalis* leaves. 250 ml of bidistilled water and 10 g of plant dried leaves were used, the solution was boiled for 10 min, filtered and added to 1 mM AgNO<sub>3</sub> solution (1:10, V/V), stirred at 35 °C on a magnetic stirrer. The solution was incubated at 60 °C for 24 hours in the dark. AgNPs were investigated by spectroscopy.

After 15 minutes of mixing, the formation of AgNPs was visually observed by changing the color of the extract from light yellow to brown. An absorption peak for an aqueous extract of *C. officinalis* was revealed at 325 nm. Absorption in the UV spectrum was not observed for the AgNO<sub>3</sub> solution. Absorption of the solution containing the leaf extract and AgNPs was detected after 5, 10, 15 and 20 min. The absorption peak of the solution was observed at 420 nm after 15 minutes, indicating the presence of AgNPs.

Green synthesis of AgNPs in *C. officinalis* leaf extract was performed. The presence of AgNPs was confirmed visually and by spectrophotometry. In the future, it is necessary to determine the structure and morphology of the AgNPs surface and to study their antimicrobial activity.

## 6-АРИЛІДЕНІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛИ: СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ

Салієва Леся<sup>1</sup>, Грозав Аліна<sup>2</sup>, Яковичук Ніна<sup>2</sup>, Сливка Наталія<sup>1</sup>, Вовк Михайло<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Волинський національний університет ім. Лесі Українки, Україна

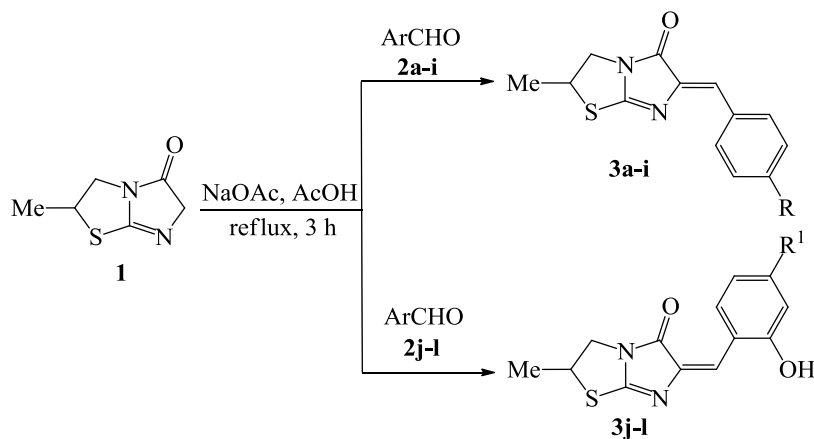
<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Україна

<sup>3</sup>Інститут органічної хімії НАН України, Україна

Біциклічна система імідазо[2,1-*b*]тіазолу є привабливим молекулярним скелетом для дизайну сполук із широким діапазоном біологічної дії. Відкриття на основі 6-феніл-2,3,5,6-тетрагідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу антигельмінтного та імуномодельючого препарату «Левамізол» викликало особливу увагу дослідників до цього типу гетероциклів. Імідазо[2,1-*b*]тіазольне ядро також входить до складу анксиолітичного агента WAY-181187 (SAX-187), антинеопластичного агента піфітрин-β, який є потужним інгібітором p53 та алостеричного модулятора рецепторів γ-аміномасляної кислоти (GABA<sub>A</sub>R).

З метою пошуку нових біологічно активних похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу ми провели спрямовану структурну модифікацію 2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-ону **1**, положення 6 якого було використано в ролі метиленової складової у конденсації Кневенагеля із ароматичними та саліциловими альдегідами **2a-l**.

Встановлено, що імідазотіазолон **1** селективно реагує із альдегідами **2a-l** у киплячій льодяній АсОН за присутності безводного NaOAc і впродовж 3 год приводить до 6-ариліден-2-метил-2,3-дигідроімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазол-5(6*H*)-онів **3a-l**. Будова всіх синтезованих сполук надійно підтверджена комплексним фізико-хімічним аналізом. Варто зазначити, що отримані продукти конденсації **3a-i** утворюються у вигляді *Z*-ізомерів, що підтверджується розміщенням синглетів протонів групи –СН= в діапазоні 6.72-6.91 м.ч.. Натомість ариліденпохідні **3j-l** існують у формі *E*-ізомерів, доказом яких є ідентифікація синглетів іліденового замісника у діапазоні 7.04-7.11 м.ч. Найвірогідніше, причина такого факту обумовлена наявністю в *орто*-положенні до іліденового фрагмента об'ємної ОН-групи, яка створює стеричні перешкоди для формування *цис*-продукту.



**2-3 a** R = H; **b** R = Me; **c** R = MeO; **d** R = Me<sub>2</sub>N; **e** R = OH; **f** R = F;  
**g** R = Cl; **h** R = Br; **i** R = NO<sub>2</sub>; **j** R<sup>1</sup> = H; **k** R<sup>1</sup> = MeO, **l** R<sup>1</sup> = OH

Антимікробну дію сполук **3 a-1** оцінювали за величиною мінімальної бактеріостатичної та фунгістатичної (МБСК, МФСК) концентрацій та мінімальної бактерицидної та фунгіцидної (МБЦК, МФЦК) концентрацій щодо референс-штамів бактерій (*Staphylococcus aureus* 25923, *Escherichia coli* 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783) та грибів (*Aspergillus niger* K 9, *Candida albicans* ATCC 885/653).

Скринінговими дослідженнями встановлено, що тестовані сполуки проявляють помірну протимікробну активність, МБСК та МФСК для яких коливається в діапазоні 31,25-250 мкг/мл.

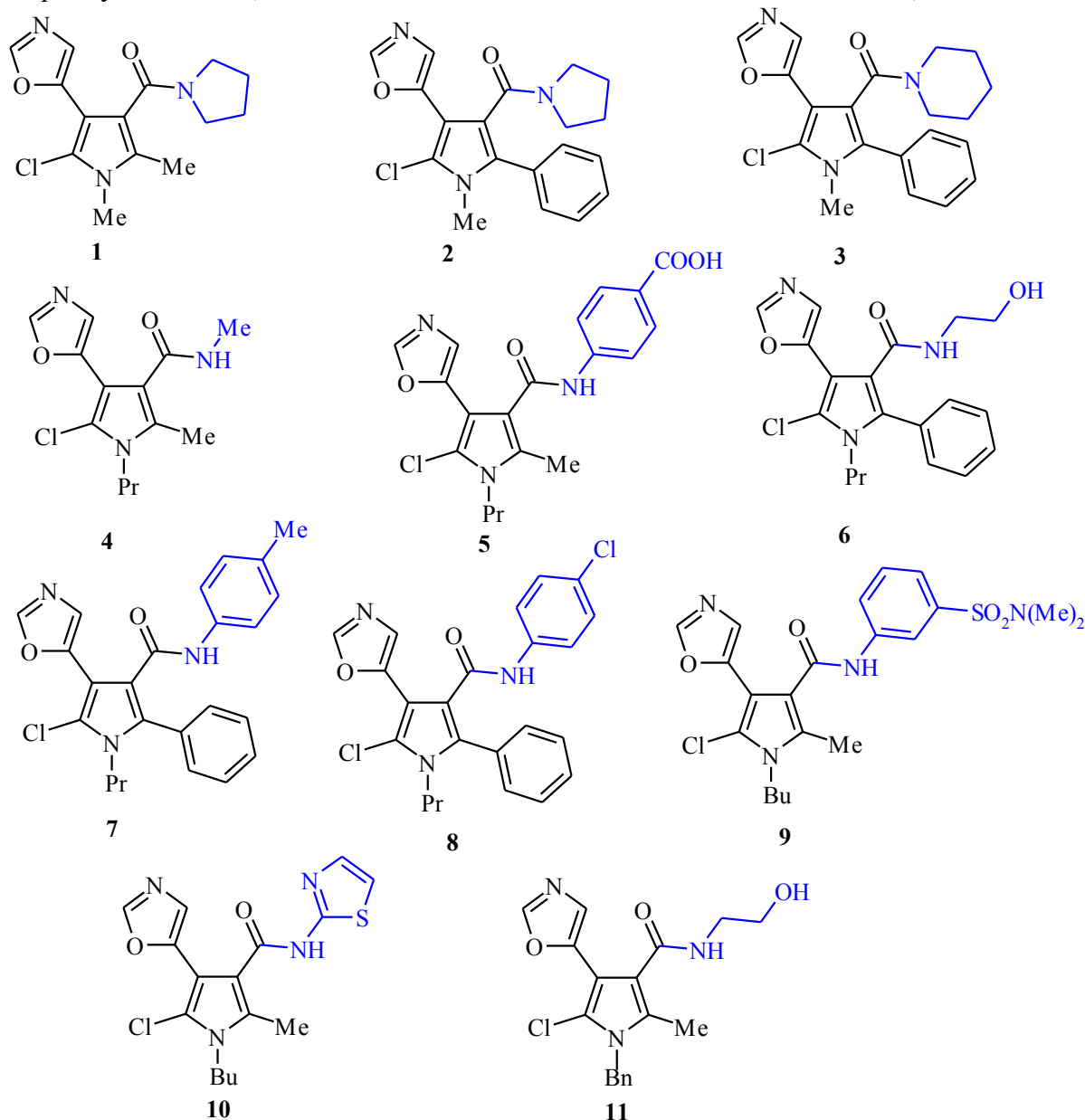


Рис. 1 5-Хлоро-4-(1,3-оксазол-5-іл)-1H-пірол-3-карбоксаміди **1-11**

Таким чином, структурною модифікацією альдегідної та естерної груп етил 5-хлоро-4-форміл-1H-пірол-3-карбоксилатів синтезована мала бібліотека 5-хлоро-4-(1,3-оксазол-5-іл)-1H-пірол-3-карбоксамідів – перспективних об'єктів для пошуку нових протимікробних агентів. Результати біологічного скринінгу дозволили виділити із тестованої групи амід **9** та **10** як сполуки з високою антистафілоковою активністю по відношенню до тест-штаму *S. aureus* та амід **8**, як сполуку з високою протигрибковою активністю по відношенню до тест-штамів *C. albicans* та *A. niger*.

## **ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІЩЕНИХ 7-*R*-8-ГІДРАЗІНОТЕОФІЛІНІВ**

Коробко Д. Б.

*Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна*

Початок ХХІ століття ознаменувався стрімким розвитком світової фармацевтичної науки в цілому й України зокрема. Арсенал лікарів поповнюється оригінальними та більш ефективними препаратами, що дає можливість значно частіше використовувати консервативне лікування різноманітних патологічних станів. Однак, не зважаючи на достатньо потужний асортимент лікарських засобів, що наявні в аптечних установах, є гостра необхідність у створенні активних фармацевтичних інгредієнтів, які б відповідали сучасним принципам фармакотерапії – вплив на етіологію та усї, або ключові, ланки патогенезу, мінімізація побічної дії тощо.

Результати багаторічних досліджень науковців різних країн поміж метильованих похідних 2,6-діоксопурину підтверджують перспективність пошуку нових біологічно активних речовин у даному ряду. З численних публікацій відомо, що новосинтезовані сполуки проявляють виражену активність (серцево-судинна, антигіпоксична, протизапальна, мембраностабілізуюча тощо) при низьких ступенях токсичності.

Метою даного дослідження було одержання серії неописаних раніше функціональних заміщених 7-*R*-8-гідразинотеофілінів, дослідження їх фізичних, спектральних і фармакологічних характеристик, а також встановлення окремих закономірностей в ряду «хімічна структура – біологічна дія».

Для синтезу вихідних 7-*R*-8-гідразинотеофілінів використовувались відповідні 7-*R*-8-бромотеофіліни, що були попередньо одержані в реакціях алкілування 8-бромотеофіліну з деякими арилалк-(еніл-, ініл-)ілгалогенідами, які є незаміщеними в ароматичній субстиненті чи містять метокси-, трифлюорометокси-групи або Флюор в 4 її положенні. Взаємодія 7-*R*-8-бромотеофілінів з гідразину гідратом відбувалась у середовищі водного діоксану при кип'ятінні протягом 4-5 годин. В подальшому, із використанням різноманітних карбонільмісних речовин (функціональні похідні альдегідів ароматичного ряду, відповідні кетони, кето-карбонові кислоти, ангідриди дикарбонівих кислот аліфатичного ряду тощо) здійснювалась утилізація 7-*R*-8-гідразинотеофілінів. За різних умов проведення хімічних перетворень із реакційних сумішей виділено продукти як первинної конденсації так і подальшої внутрішньомолекулярної гетероциклізації. По 8 положенню відповідних молекул одержано піразолільні, діоксодигідропірольний, діоксопіролідіновий, фталазинонові фрагменти. Для попередньо очищених субстанцій встановлено окремі фізичні константи. Структуру синтезованих речовин та їх індивідуальність підтверджено методами ІЧ-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії.

Пентоксифілін, представник алкілксантинів, володіє унікальним механізмом дії, який дозволяє йому збільшувати в організмі вміст ендогенних антигіпоксантив (цАМФ і простагліну) й одночасно зменшувати рівень прогіпоксанту – простагліну Е<sub>2</sub>. Тому, здавалось цілком доцільним серію одержаних речовин, які за результатами скринінгових досліджень проявили суттєвий вплив на процеси вільно-радикального окислення, протестувати на моделі нормобаричної гіпоксії.

Дослідження антигіпоксичної активності проводилось на білих мишах масою 18-20 г. В якості експериментальної моделі розглядався гострий патологічний процес, що розвивається у тварин в умовах замкнутого простору об'ємом 500 см<sup>3</sup>. Коефіцієнт антигіпоксичного захисту визначався за подовженням часу до першого апное у тварин.

Аналіз даних виконаного скринінгу показав однозначну перспективність подальших досліджень в ряду функціональних заміщених 7-*R*-8-гідразинотеофілінів і дозволив ідентифікувати сполуки-лідери, які за ефективністю значно переважають референс-препарат.



## DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF *DELPHINIUM ELATUM* CALLUS BIOMASS EXTRACTS

Petrina R., Zahorodnia D., Fedorova O., Novikov V.  
Lviv Polytechnic National University, Ukraine

The use of plant extracts with antioxidant activities (AOA) can protect against diseases associated with stress oxidation. There is information in the research literature about diterpene alkaloids, phenol compounds, glycoside presence in *Delphinium elatum* but we did not find data on AOA of this plant, as well as information about the study of plant's callus biomass.

The objective of this work was to study ethanol extracts of *D. elatum* callus biomass on AOA.

Since the plant is included in the Ukraine's Red Book, we obtained biomass *in vitro* in order to preserve the plant in nature. The extracts were obtained by infusion in 70% ethanol for 7 days at room temperature. AOA were determined by using: 1) the stable radical 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH•) and 2) 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazolin-6-sulfonic acid (ABTS). The optical density was determined spectroscopically at 517 nm for the DPPH method and 734 nm for the ABTS method. Ascorbic acid and quercetin having 100% AOA were used as controls.

The course of the reaction was observed visually by a decrease in the color intensity, which indicated a decrease in the radicals in the solution. After *D. elatum* extract was added to a purplish-blue solution with DPPH•, the radical was restored and the color intensity of the solution decreased in proportion to the decrease in the concentration of free radicals. *D. elatum* callus biomass extract showed 86.2±0.5% of AOA. The radical cations ABTS•+ arise from the reaction of ABTS with an oxidizing agent, sodium persulfate. After adding *D. elatum* extract to the blue solution with ABTS•+, the solution became colorless. *D. elatum* callus biomass extract showed 75.8±1.4% of AOA.

This study confirmed the AOA of *D. elatum* callus biomass extracts concerning the DPPH• and ABTS•+ radicals. Thus, *D. elatum* can be considered a promising source of natural antioxidants for medical and commercial purposes. We plan to continue research with a focus on finding the correlation between AOA and the composition of common phenols and flavonoids in extracts of *D. elatum* callus biomass.

## СИНТЕЗ 5-[5-(2-ГІДРОКСИЛ-ЕТИЛАМІНО)-3-МЕТИЛ-1-ФЕНІЛ-1H-ПІРАЗОЛ-4-ІМЕТИЛЕН]-2-АМІНОТІАЗОЛ-4-ОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

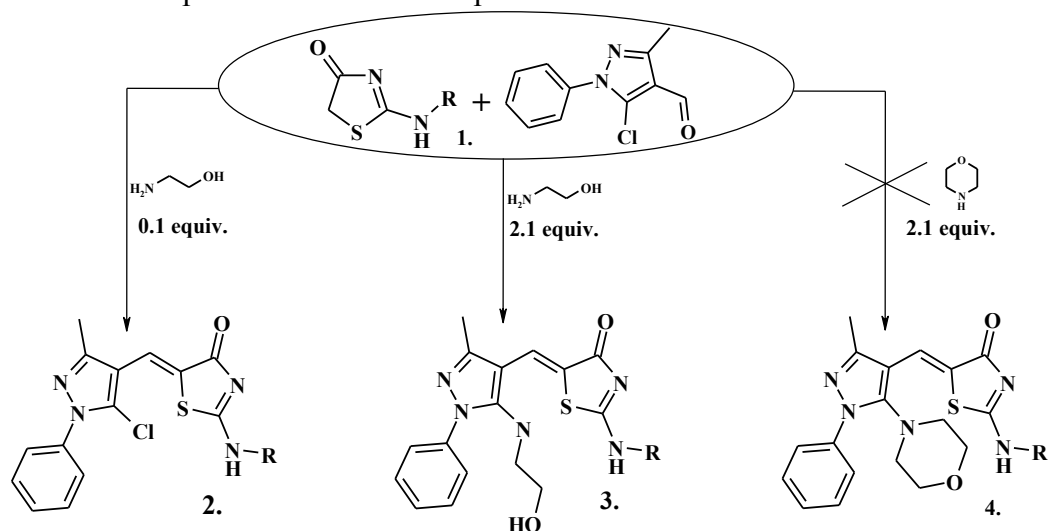
Сидоренко І.А., Лозинський А.В., Голота С.М., Лесик Р.Б.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Важливим підходом у сучасній медичній та фармацевтичній хімії є створення гібридних молекул, які об'єднують у своїй структурі кілька фармакологічно «привабливих» фрагментів, що зумовлюють відповідно підсилення біологічного ефекту та зниження токсичності. Особливу увагу у даному контексті відіграють похідні на основі 4-тіазолідинону, які є предметом зацікавлення багатьох наукових груп. Так, серед зазначених похідних було ідентифіковано високоактивні протипухлинні, антиоксидантні, протизапальні та протипаразитарні агенти. З іншого боку не менш цікавими з точки зору конструювання потенційних лікоподібних молекул є похідні на основі піразолу. Даний структурний фрагмент лежить в основі багатьох лікарських засобів та сполук, що володіють різноплановою біологічною активністю, зокрема протипухлинною, протимікробною, антиоксидантною, протидіабетичною тощо. Тому метою наведеної роботи є синтез 2-амінотіазол-піразольних гібридних молекул як потенційних біологічно активних сполук.

Враховуючи перспективність пошуку нових біологічно активних сполук серед 2-амінотіазол-піразольних гібридних молекул ми опрацювали ряд синтетичних схем їх одержання. Так, в умовах реакції 2-амінотіазолу або 3-аміно-5-метилізоксазолу з хлороацетилхлоридом в середовищі діоксану було одержано відповідні хлорацетаміди як проміжні реагенти для формування 2-заміщених 4-тіазолідинонів. Для отримання відповідних 2-аміно-4-тіазолідинонів

обрано метод синтезу, що ґрунтується на взаємодії 2-хлороацетамідів з тіоціанатами. Відомо, що зазначена реакція не зупиняється на стадії нуклеофільного заміщення, а проходить як спонтанна гетероциклізація з утворенням 4-тіазолідонового циклу, при чому завдяки лабільності останнього відбувається міграція замісників в положеннях 2 та 3 (перегрупування Діпрота), що є характерним для амідинових систем. Враховуючи вищевикладене, в результаті нагрівання відповідних хлороацетамідів з двократним надлишком тіоціанату амонію в середовищі ацетону одержано неконденсовані похідні 2-імінотіазолідин-4-ону з тіазольним/ізоксазольним фрагментами в положенні 2 (1). Зазначені похідні є метиленактивними гетероциклами, що обумовило подальшу структурну модифікацію їх в реакції Кньюенагеля з 5-хлор-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-карбальдегідом в присутності моноаміноетанолу як основного каталізатора з утворенням відповідних 5-заміщених похідних (2). Варто відзначити, що дана реакція за умов використання двократного надлишку моноаміноетанолу як каталізатора призводить до утворення 5-[5-(2-гідрокси-етиламіно)-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-ілметилен]-2-амінотіазол-4-ону (3) за рахунок заміщення хлору у п'ятому положенні піразолідинового циклу. З іншого боку при проведенні даної реакції за умов використання морфоліну заміщення хлору у п'ятому положенні піразолідинового циклу не відбувається (4). Структура одержаних сполук підтверджена результатами <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії та мас-спектроскопії.



Проведено синтез нових раніше не описаних похідних 5-[5-(2-гідрокси-етиламіно)-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-ілметилен]-2-амінотіазол-4-ону та 5-[5-хлор-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-ілметилен]-2-амінотіазол-4-ону та окреслено напрямки подальшої їх структурної модифікації.

*Секція 2.*

***СУЧАСНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ  
АНАЛІЗ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ  
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ***

***MODERN PHARMACEUTICAL  
ANALYSIS AND STANDARDIZATION  
OF MEDICINES***

## GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY AS A METHOD OF ANALYSIS OF A NUMBER OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN PLANT MIXTURES

Savych A.O., Marchyshyn S.M.

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Many years ago, herbal medicine was almost the only way to treat many diseases. However, with the development of science and technology, other methods and means of treatment have emerged, in particular synthetic drugs, which have proven to be more effective drugs with selective pharmacodynamics. Shortly after this breakthrough in medicine and pharmacy, it became clear that this group of drugs has a number of disadvantages and therefore modern pharmacotherapy is increasingly taking into account the centuries-old experience of folk medicine using phytomedicines as monotherapy and in combination with synthetic drugs. It became quite justified, after all as phytotherapy has a number of advantages over traditional therapy with using synthetic agents, namely, it is low-toxic, has a mild pharmacological effect and possibility to be used for long periods of time without significant side effects and is well combined with synthetic drugs.

Mixtures of medicinal plants deserve special attention, because due to the combination of plant components with the predominance of different groups of biologically active substances, they have a wider range of phytochemicals, and at the same time expanded pharmacodynamics.

Therefore, the aim of our study was to study a number of biologically active substances, such as carboxylic acids, carbohydrates, amino acids, in plant mixtures and to adapt the method of analysis – gas chromatography with mass spectrometry (GC-MS) to our conditions.

Chromatographic separation of all phytochemicals was performed on a gas chromato-mass spectrometric system model 6890N/5973inert (Agilent Technologies, USA) using a capillary column HP-5ms (30m×0.25mm×0.25mkm, Agilent Technologies, USA). The separation was performed in the mode of temperature programming. Detection was held in the SCAN mode in the range of (38-400 m/z). Carrier gas flow rate through a column was 1.2 mL/min.

Pre-column derivatization of carboxylic acids, amino acids and carbohydrates was performed before chromatographic determination. The method was validated for linearity, limit of detection (LOD), limit of quantitation (LOQ) and precision. Linearity was performed by injecting a series of standard solutions with a threefold derivatization procedure and a single injection for each reference standard. The mean value and standard deviation, as well as regression analysis were calculated using Microsoft Excel software package 2016 (USA). The values for LOD and LOQ were calculated based on the data obtained during linearity testing in the low concentration range of the working in the test solution, using the following formulas:  $LOD = 3.3 * s / \text{Slope}$ ;  $LOQ = 10 * s / \text{Slope}$ . Linearity testing was repeated with the same samples after a complete restart of the system with removal and re-installation of the column. Repeatability precision was determined by five-fold injection of the same sample in a row. For the resulting relative peak area of the quantifier ions the relative standard deviation (RSD) was calculated. To determine intra-day precision, five standard preparations of each reference standard with the same concentration were single injected and the resulting relative peak areas were used to calculate the RSD. Inter-day precision for the day of sample preparation and the two following days was specified by injecting five standard sample of each reference standard preparations once each on all three days. The RSD of the samples on that day together with the previous samples were calculated as above.

The analytical procedure has been validated to confirm its reliability. All the peaks of reference standards showed good linearity ( $R^2 > 0.98$ ).

The obtained results indicate the reliability of GC-MS for the identification and determination of the content of such biologically active substances, as carboxylic acids, amino acids and carbohydrates.

## METHOD DEVELOPMENT FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF VALSARTAN FROM CACO-2 CELL MONOLAYERS

Peleshok Kateryna, Logoyda Liliya

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

The procedure «biowaver» based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) is designed to confirm the bioequivalence between generic and reference drugs. BCS is an important tool which uses *in vitro* results for comparison with bioavailability *in vivo* (biowaiver). These tests are used to establish bioequivalence in applications for generic drugs, for changes that require re-registration of innovative drugs, for changes that may be during the validity of the registration certificate, requiring bioequivalence studies, as well as between drugs used in clinical trials, and drugs that will be produced on an industrial scale and are on the pharmaceutical market. The main parameters that are analyzed for API for the possibility of the procedure «biowaver» are solubility and absorption. Due to the reliability of the correlation of the results, the Caco-2 test is recommended as «gold standard» for modeling intestinal absorption, determining bioavailability and bioequivalence. In our study, optimization and critical evaluation of mobile phase composition, flow rate, and analytical column were important to obtain good resolution of peaks, which in turn affect reproducibility of the method.

The aim of the study was to develop an efficient LC-MS/MS method for determination of valsartan from Caco-2 cell monolayers.

Chromatography was achieved on Phenomenex Luna, 50 × 2.0 mm, 5 μm column. Samples were chromatographed in a gradient mode (eluent A (acetonitrile – water – formic acid, 5 : 95 : 0.1, v/v), eluent B (acetonitrile–formic acid, 100:0.1, v/v)). The initial content of eluent B is 15%, which linearly increases to 100% in 0.9 min and up to 1.2 min is 100% from 1.21 min returns to the original 15%. The mobile phase was delivered at a flow rate of 0.400 mL/min into the mass spectrometer ESI chamber. The sample volume was 3 μL.

Under these conditions, the peak of valsartan is eluted for about 1.23 min. The total chromatographic run time is 1.5 min, so the developed analytical method for the determination of valsartan to study intestinal permeability in the model of the Caco-2 test is rapid. Valsartan showed low permeability and undergoes active transportation. A decrease in the efflux coefficient in the presence of verapamil indicates that valsartan is a substrate of the P-gp transporter. Recovery value of valsartan is 94 % and this indicates that the results of the experiment are reliable. As a result, it can be concluded that the developed analytical method for the determination of valsartan for the study of permeability (Caco-2 test) is easy to perform and express method. The developed analytical technique is characterized by a number of advantages: simpler sample preparation and solvents are selected, which allow to simplify the experiment and reduce the time and cost of analysis.

In summary, a rapid, simple LC-MS/MS method was developed for determination of valsartan from Caco-2 cell monolayers. Statistical analysis proves that the method is reproducible and selective for the estimation of valsartan. Acquired results demonstrate that proposed strategy can be effortlessly and advantageously applied for examination of valsartan from Caco-2 cell monolayers.

## LC-MS/MS METHOD DEVELOPMENT THE DETERMINATION OF METOPROLOL AND MELDONIUM IN HUMAN PLASMA

Horyn Mariana, Logoyda Liliya

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Combination therapy of meldonium and metoprolol is used in the treatment of various chronic cardiovascular diseases and disorders of the cerebral circulation, as well as to improve mental and physical capacity. The main purpose of this study was to develop a simple, precise, rapid and accurate method for the quantification of metoprolol and meldonium in human plasma. Meldonium can be perfectly determined by HILIC chromatography and metoprolol by conventional reversed-phase HPLC. We tried to find a common method that would allow us to identify both analytes at one time - reversed-phase HPLC with an ion-pair

reagent for meldonium. Alas, such a mutual compromise struck on both analytes, and failed to obtain the necessary results, despite several attempts, even when switching to a more sensitive instrument. As a result, we had to go back to the separate methods on the surface, and immediately everything turned out. Sampling remained common - methanol precipitation. In the present study, optimization and critical evaluation of mobile phase composition (gradient), flow rate, and analytical column were important to obtain good resolution of peaks of interest from the endogenous components, which in turn affect reproducibility and sensitivity of the method. Selection of chromatographic conditions for the proposed method was optimized to suit the preclinical pharmacokinetic studies.

The resolution of peaks of metoprolol was best achieved with Discovery C18, 50 × 2.1 mm, 5 μm column and meldonium - ZORBAX HILIC Plus, 50 × 2.1 mm, 3.5 μm column. Samples of metoprolol were chromatographed in a gradient mode (eluent A (acetonitrile – water – formic acid, 5 : 95 : 0.1 v/v), eluent B (acetonitrile – formic acid, 100 : 0.1 v/v)). The initial content of the eluent B is 0%, which increases linearly by 1.0 min to 100% and to 1.11 min returns to the initial 0%. The mobile phase was delivered at a flow rate of 0.400 mL/min into the mass spectrometer ESI chamber. The injection volume was 5 μL. Samples of meldonium were chromatographed in an isocratic using mobile phase water – acetonitrile – ammonium formate buffer 200 mM, 20 : 75 : 5 v/v).

The total chromatographic run time was 2.0 minutes and the elution of metoprolol, meldonium and IS occurred at ~1.39 and 1.18 minutes, respectively. A linear response function was established at 2 - 200 ng/mL for metoprolol and 50 -5000 ng/mL for meldonium in human plasma. The % mean recovery for metoprolol in LQC, MQC and HQC was 99.0%, 107.5% and 96.8%, for meldonium in LQC, MQC and HQC was 94.1%, 100.2% and 93.1% respectively. The lowest concentration with the RSD <20% was taken as LLOQ and was found to be 2.31 ng/mL for metoprolol, 47.70 ng/mL for meldonium. The % accuracy of LLOQ samples prepared with the different biological matrix lots were found 115.4% for metoprolol and 95.5% for meldonium, which were found within the range of 80.00–120.00% for the seven different plasma lots. % CV for LLOQ samples was observed as 12.8% and 7.7% respectively, which are within 20.00% of the acceptance criteria.

In conclusion, a highly sensitive, specific, reproducible, rapid and high-throughput LC-MS/MS assay was developed and validated to quantify metoprolol and meldonium in human plasma as per the regulatory guidelines. The present method involved a simple precipitation method of sample preparation, which gave consistent and reproducible recoveries. Acquired results demonstrate that proposed strategy can be effortlessly and advantageously applied for routine examination of metoprolol and meldonium in human plasma. The combination was taken up for developing a bioanalytical method development and validation so that further it would be useful for performing pharmacokinetic studies.

## THE KINETIC DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF ACETYLCHOLINESTERASE AND ITS INHIBITORS BY EXPLOITING THE OXIDATION OF 3,3',5,5'- TETRAMETHYLBENZIDINE

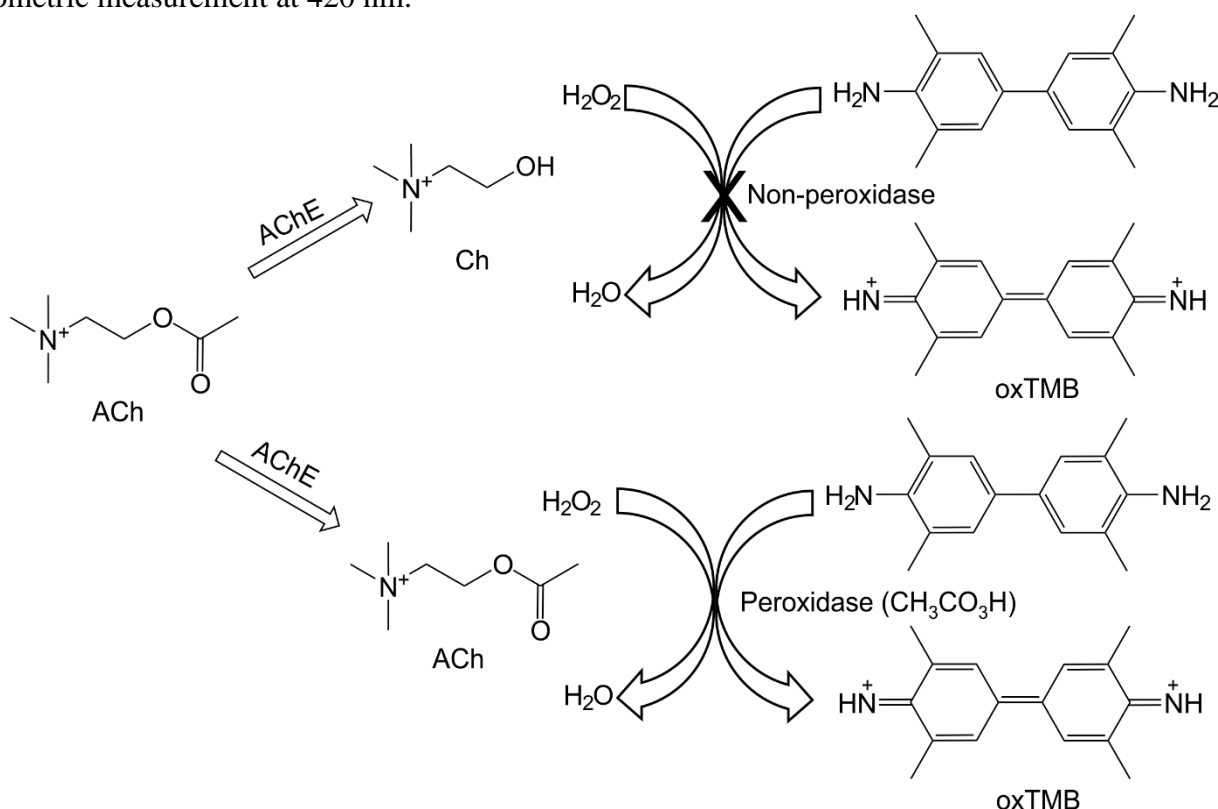
Blazheyevskiy M.Ye., Koval'ska O.V.  
*National University of Pharmacy, Ukraine*

**Introduction.** Activity of Acetylcholinesterase (AChE) is frequently measured because of new drugs testing or in an assay of neurotoxic compounds in food or environment. When activity of AChE assessed, Ellman's method is typically preferred as a standard protocol. The method was discovered by Ellman et al. and used without particular changes up today. The method consists of two steps. In the first step, substrate biochemical reaction acetylthiocholine (or butyrylthiocholine when BChE assayed) is split by AChE into thiocholine and acetic acid. In the next step, thiocholine reacts with 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) providing yellow colored 5-thio-2-nitrobenzoic acid. The method has some drawbacks such as low stability of 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoic acid) and interference of hemoglobin, thiol moiety containing compounds such as cysteine, reduced glutathione or oximes. Because of the aforementioned disadvantages of the assay, there is a demand for a new, more reliable, assay suitable for a routine determination of cholinesterases activity.

**Aim.** To develop a new enzymatic kinetic photometric procedure for determination of acetylcholinesterase activity

**Materials and methods.** We describe a sensitive and selective colorimetric method for the determination of the activity of the enzyme acetylcholinesterase (AChE). Detection is based on the fact that acetylcholine (ACh) catalyzes (due to formation of peracetic acid in the previous reaction of perhydrolysis with excess hydrogen peroxide) the oxidation of the substrate 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) by  $H_2O_2$  into ox-TMB with an absorption peak at 420 nm, but this oxidation is suppressed if ACh is pre-hydrolyzed by AChE to form acetic acid, which does not catalyze the formation of ox-TMB.

**Results and discussion.** Here, a new substrate, 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB), is used as a chromogenic reagent. It is hypothesized that the new substrate would be an alternative to the standard Ellman's method and assay based on the new substrate will not have drawbacks of the Ellman's method. We describe a sensitive and selective colorimetric method for the determination of the activity of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) and its inhibitors. Detection is based on the fact that acetylcholine (ACh) catalyzes (due to formation of peracetic acid in the previous reaction of perhydrolysis with excess hydrogen peroxide) the oxidation of the substrate 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine (TMB) by  $H_2O_2$  to form a brown product (ox-TMB) with an absorption peak at 420 nm, but this oxidation is suppressed if ACh is pre-hydrolyzed by AChE to form acetic acid, which does not catalyze the formation of ox-TMB. In the presence of inhibitor, the activity of AChE is inhibited, thereby inducing the recovery of the brown coloration. Based on these findings, a highly sensitive method is developed for the determination of AChE and its inhibitors. The assay only requires mixing of a buffer (pH 8.2), solutions ACh (0.05 mg/mL), AChE (0.4 mg/mL) in blank experiment) or a sample of inhibitor with AChE after incubation for 20 min (in work experiment), excess  $H_2O_2$  (10 %), and after incubation for 10 min TMB and photometric measurement at 420 nm.



Scheme. Proposed method for determination of cholinesterases activity using TMB as a chromogenic reagent

The method has been extended to the analysis of inhibitor neostigmine which act as anticholinesterase compound where the decrease in rate of the Cholinesterase - Acetylcholine ester hydrolysis is linearly related to concentration of the neostigmine. The inhibitor neostigmine causes 50 % enzyme inhibition in 0.1  $\mu$ M concentration. This analytical system has a wide scope in that it may be applied to the determination of the activity of various other hydrolases with proper substrates.

**Conclusions.** The enzymatic kinetic photometric procedures has been developed to determine of acetylcholinesterase activity and its inhibitors by exploiting the acetylcholine-catalyzed oxidation of 3,3',5,5'-tetramethylbenzidine by hydrogen peroxide

## IODOMETRIC DETERMINATION OF PLATYPHYLLINE HYDROTARTRATE USING OXONE AS REAGENT

Blazhcheyevskiy M.Ye., Moroz V.P., Kuts A.A.

*National University of Pharmacy, Ukraine*

Platyphylline (PT) is a pyrrolisidine alkaloid that is found in plants of the Hrestovnikov family (Senécio). The active substance of the drug is used in the form of hydrotartrate, according to the Latin prescription for the substance *Platyphyllini hydrotartratis*, which can inhibit the cholinergic system, which transfers excitation from parasympathetic nerves to the performing organs, thereby providing a calming effect on the vasomotor center, and blocks the N-Cholinergic receptors of the autonomic ganglia. The drug has an anticholinergic dose-dependent effect, that is, in lower doses they inhibit the secretion of salivary and bronchial glands, sweating, accommodation of the eyes, causing pupil dilatation, increased heart rate, while high doses reduce the contractile activity of the digestive tract, including the biliary tract and gall bladder. In addition - the urinary tract and inhibits gastric secretion. As for pharmacokinetics, PT can easily pass through histogematically barriers, including, and hematoencephalic, cellular and synaptic membranes. The correct dosage and intervals of introduction do not appeal drug cumulation, however, introduction of high doses causes accumulation it in TsNS fabrics in powerful concentration. It is metabolized in a liver and it eliminirutsya in kidneys and intestines. Platyphylline is the international name (MNN) which was accepted to the use in Great Britain (BAN). Platyphylline hydrotartrate as a cholinolytic and antispasmodic agent is mainly used at spasms of smooth muscles of internals, stomach ulcer and duodenum, cholecystitis or cholelithiasis, pancreatitis acute or other chronic types, bronchial asthma or laryngospasms, arterial hypertension, stenocardia, spasms of cerebral arteries and angiotrofonevroza as a part of a combination therapy. For the diagnostic purposes PT use for a mydriasis, at research of an eyeground, when determining a true refraction of an eye, acute inflammatory diseases of eyes, an inflammation of an iris of the eye, a keratitis and other injuries of an eye.

In this post potassium hydrogen peroxomonosulfate ( $\text{KHSO}_5$ ) based Oxone (the triple salt  $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ) reagent has been used an oxidant for the determination of PT in pure Platyphylline hydrotartrate substance (produced by JSC Batfarma, Georgia with 98.5% content of the basic substance) and its pharmaceutical preparations such as solution for injections («Platyphyllinum-zdorovje», in 1 ampoule there is 1 ml of the transparent solution intended for injections, Platyphyllinum hydrotartrate (2 mg). As an excipient – the distilled water for injections (Health, FC, Ltd company, Kharkiv, Ukraine) and extempore prepared 0.5% ophthalmic solutions respectively.

The possibility of application of  $\text{KHSO}_5$  as reagent for oxidimetric determination of Platyphylline hydrotartrate was investigated.

Kinetic of PT oxidation by potassium hydrogen peroxomonosulfate ( $\text{KHSO}_5$ ) was studied in aqueous buffer solutions of pH 6.0; 6.7; 7.8; 8.4 and 9.8 under second-order conditions at the temperature 293 K. The second order rate constants,  $k$  ( $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ) were calculated from kinetic values. Semi-logarithmic plots of  $\log_{10} c_t / [c_{\text{PT}} - (c_0 - c_t)]$  vs. time N-oxidation of PT by potassium hydrogen peroxomonosulfate for different pH was shown (Fig. 1). A suitable mechanism scheme based on these observations was proposed (see Fig. 2).

This main principle of this method is based on the fact, that each pharmaceutical drug contains a specific organic functional group, which on oxidation in the presence of selected oxidant (here Oxone is used as an oxidant) provides the new oxidized product. This type of oxidation reaction between the drug molecule and an oxidant establishes a stoichiometric relationship between the drug molecule and an oxidant. This relationship is the basis of quantitative estimation of drugs in pure form and their pharmaceutical preparations. In this research, oxidizing reagent Oxone oxidizes the Nitrogen atom of PT to the corresponding PT N-oxide. Thus an oxidant Oxone establishes a 1 : 1 ratio with Platyphylline



drug. Methods of preparative chemistry and voltammetry without isolation from solution proved the authenticity of the reaction product. Oxidative determination of this drug was carried out by adopting the iodometric titration (visual volumetric) method.

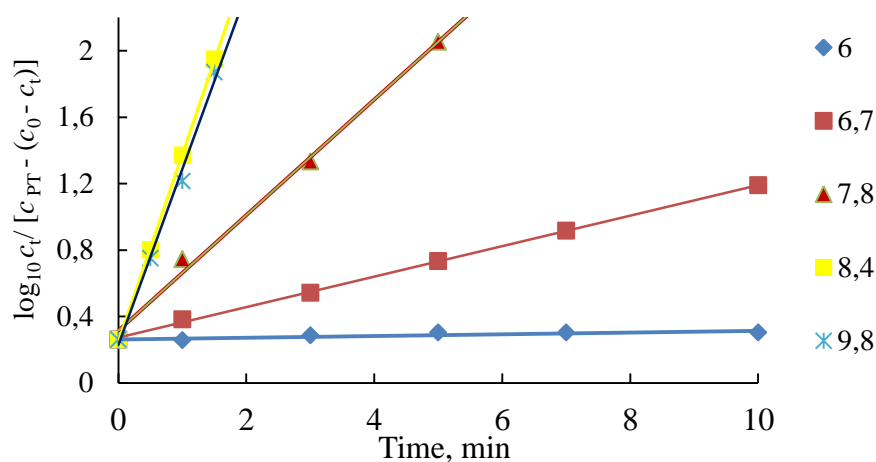


Fig.1 Semi-logarithmic plots of  $\log_{10} c_t / [c_{PT} - (c_0 - c_t)]$  vs. time N-oxidation of Platyphylline by potassium hydrogen peroxomonosulfate for different pH.  $c(PT)=1 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $c(KHSO_5)=1.82 \cdot 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . pH: 6.0 - 9.8.

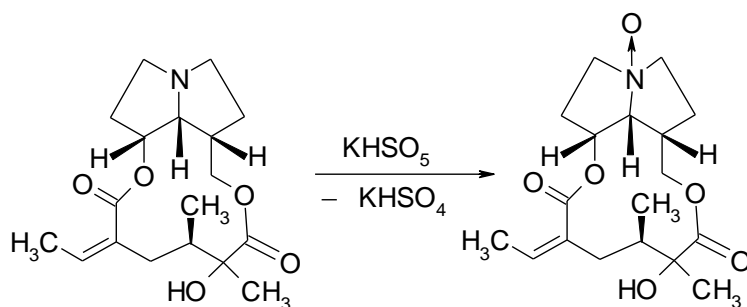


Fig. 2 Scheme of the oxidation process of Platyphylline using Oxone

This main principle of this method is based on the fact, that each pharmaceutical drug contains a specific organic functional group, which on oxidation in the presence of selected oxidant (here Oxone is used as an oxidant) provides the new oxidized product. This type of oxidation reaction between the drug molecule and an oxidant establishes a stoichiometric relationship between the drug molecule and an oxidant. This relationship is the basis of quantitative estimation of drugs in pure form and their pharmaceutical preparations. In this research, oxidizing reagent Oxone oxidizes the Nitrogen atom of Platyphylline to the corresponding Platyphylline N-oxide. Thus an oxidant Oxone establishes a 1 : 1 ratio with Platyphylline drug. Methods of preparative chemistry and voltammetry without isolation from solution proved the authenticity of the reaction product - respectively, Platyphylline N-oxide. Oxidative determination of this drug was carried out by adopting the iodometric titration (visual volumetric) method. Platyphylline hydrotartrate was determined by indirect titration with  $KHSO_5$ . The required amount of Platyphylline hydrotartrate was dissolved in water, pH 8.5 buffer solution and  $KHSO_5$  solution was added. After 5 min, the solution was acidified. The excess  $KHSO_5$  was iodometry titrated applying either visual end-point detection. The advantages of the applied analytical techniques in the determination of PT in Platyphylline hydrotartrate substance and solution for injections «Platyphyllinum-zdorovje» were presented. The recovery of this analyte in preparation sample ranged from 99.05 to 101.0%. A paired *t*-test showed that all results obtained for bulk drug, using the proposed procedure and the official procedure respectively, agreed at the 95% confidence level. The applied technique was very simple, convenient, accurate, precise and economical. The proposed method was validated by recovery analysis, by drug addition method.

The results of the quantitative determination of PT in a solution for injection of  $2 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$  and prepared 0.5% ophthalmic solution ex tempore showed satisfactory precision and accuracy:  $RSD \leq 2\%$ ,  $[(\bar{x} - \mu) 100\% / \mu] < RSD$ .

**Conclusions.** A procedure have been developed and the possibility of quantitative determination of Platyphylline hydrotartrate in the pharmaceutical preparations by iodometric method using the hydrogen peroxomonosulphate as analytical reagent has been demonstrated.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ESI-MS ФРАГМЕНТАЦІЇ СОЛЕЙ 1,2,4-ТРИАЗОЛІЛТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ, АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Усенко Д.Л., Варинський Б.О.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

**Метою роботи** було дослідження ESI-MS фрагментації солей 1,2,4-тріазолілтїоацетатних кислот при різній напрузі фрагментації. Деякі з цих кислот вже впроваджені в практику, а деякі – потенційними активними фармацевтичними інгредієнтами.

**Матеріали і методи.** Для дослідження було використано одноквадрупольний мас-спектрометричний детектор Agilent 6120. Система Agilent 1260 Infinity HPLC.

**Результати і обговорення.** Досі існує декілька основних закономірностей поведінки досліджуваних похідних 1,2,4-тріазолу в іонному джерелі при різній напрузі в області дисоціації ініційованої зіткненнями (CID): більшість із вивчених речовин утворюють димерні катіони, деякі з них створюють аддукти з іонами натрію і калія, а руйнування тріазольного циклу може призвести до утворення тричленних гетероциклів. Вивчення фрагментації зазначених речовин може бути використано для ідентифікації згаданих речовин, а також для підтвердження структури нових сполук за мас-спектрами на основі описаних схем.

## РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ТАБЛЕТКАХ «СІОФОР»

Іванюша О.Г., Бугайова В.В., Васюк С.О.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

**Введення.** Цукровий діабет (ЦД) відноситься до глобальних медико-соціальних проблем. Це обумовлено не лише прогресуючим зростанням кількості хворих, а й надзвичайно високим ризиком розвитку його ускладнень – діабетичних ангіопатій, які призводять до втрати працездатності, інвалідизації та смертності цієї категорії хворих. Згідно даних ВООЗ, у 90 % людей, які страждають діабетом, діагностовано 2-й тип цього захворювання. Тому застосування цукрознижувальних препаратів відіграє важливу роль у підтримці належного життєвого рівня, нормалізації концентрації глюкози в крові та запобіганні ускладнень. Метформіну гідрохлорид є препаратом першої лінії для лікування ЦД II типу, тому розробка нових економічних та високочутливих методів для визначення його вмісту у складі лікарських форм є актуальною.

**Мета роботи** – розробка та валідація спектрофотометричної методики кількісного визначення метформіну в таблетках на основі його взаємодії з сульфоталейновими барвниками.

**Матеріали і методи.** Об'єктом дослідження було обрано таблетки, вкриті плівковою оболонкою фірми Berlin-Chemie – «Сіофор», з концентрацією діючої речовини 500 мг. Також було використано субстанцію метформіну гідрохлориду фармакопейної чистоти, сульфоталейнові барвники та розчинники класу ЧДА. Вимірювання оптичної густини проводили на спектрофотометрі Specord 200 (Analytik Jena, Німеччина).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що метформін, за рахунок наявності первинної аміногрупи, реагує з бромтимоловим синім (БТС) у водно-ацетоновому середовищі (1:50) за кімнатної температури з утворенням стійкого продукту жовтого кольору, що має максимальне значення оптичної густини в діапазоні 404 – 406 нм. Закон Бера дотримується в межах концентрацій аналізованої сполуки від 5,2 до 7,8 мкг/мл. Зазначена реакція є високочутливою, бо молярний коефіцієнт поглинання – високий ( $1,95 \cdot 10^4$ ), а межа виявлення – низька (0,33 мкг/мл)

Розроблена методика була успішно валідована на вимогу Державної фармакопеї України за такими валідаційними характеристиками, як діапазон застосування, лінійність, прецизійність, правильність та робастність.

**Висновки.** Отже, розроблено нову, просту, високочутливу та точну методику кількісного визначення метформіну гідрохлориду в таблетках, яка була успішно опробована на лікарській формі «Сіофор». Даний метод задовольняє вимоги ДФУ і тому може бути рекомендований для використання у лабораторіях контролю якості.

## **ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДУ ДО РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК ІЗОСОРБІДУ ДИНІТРАТУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ**

Олійников Д.С., Каплаушенко А.Г.

*Запорізький державний медичний університет, Україна*

Ізосорбїду динїтрат відноситься до групи органічних нїтратів, засобів першого вибору при купїруванні та для профїлактики нападів стенокардії. Потреба в сучасних кардіологічних препаратах з високим рівнем ефективності і безпеки створює необхідність подальшої розробки нових лікарських засобів.

Мета роботи - вибір концепції сучасної твердої пероральної лікарської форми ізосорбїду динїтрату та технологічного підходу для її реалізації.

Пероральний прийом довгий час є переважаючим шляхом введення лікарських засобів. Пероральні системи з модифікованим вивільненням мають багато переваг перед традиційними швидкорозчинними формами:

- зниження частоти прийому за рахунок вивільнення лікарської речовини протягом більш тривалого періоду часу в порівнянні зі звичайними таблетками або капсулами;
- мінімізація накопичення лікарської речовини при довгостроковому застосуванні;
- відсутність або зниження побічних ефектів, що викликаються високими концентраціями активного компонента в крові;
- високий рівень дотримання пацієнтом режиму застосування препарату за рахунок зниження кратності прийому протягом доби;
- можливість контролювати і управляти концентрацією діючої речовини в крові, підвищення ефективності лікування;
- економічно більш ефективне фармацевтичне виробництво за рахунок зниження загальної кількості дозованих одиниць, необхідних для пацієнта, в порівнянні зі звичайними лікарськими формами.

В даний час найпоширенішими лікарськими формами з модифікованим вивільненням є матричні таблетки. Такі форми виробляються шляхом включення активних фармацевтичних інгредієнтів в гідрофобні і / або гідрофільні полімерні матриці для досягнення контрольованого вивільнення ліків.

Однак матричні таблетки мають і свої суттєві недоліки.

- склади з пролонгованим вивільненням містять більш високу дозу лікарської речовини, і будь-яка втрата цілісності таблетки може привести до передозування;
- на характер вивільнення значно впливають прийом їжі і швидкість транзиту через кишечник;
- профіль вивільнення між окремими таблетками може мати деякі відмінності.

Більш дорогими для виробництва, але, в той же час більш надійними в біофармацевтичній поведінці, є мультидозовані лікарські форми.

Лікарські форми, що складаються з безлічі частинок, набувають все більшої популярності в порівнянні з поодинокими монолітними лікарськими формами. Серед потенційних переваг мультидозованих форм можна виділити передбачуваний транзит по шлунково-кишковому тракту, надійність доставки лікарської речовини, гнучкість в моделюванні вивільнення і поліпшену біодоступність з меншою внутрішньосуб'єктною варіабельністю.

Пелети є одними з найпопулярніших мультидозованих лікарських форм. Пелетами прийнято називати дрібні сипучі сферичні або напівсферичні частки, одержувані гранулюванням (агломерацією) дрібних порошоків або гранул лікарських і допоміжних речовин. Для отримання готової лікарської форми пелетами зазвичай заповнюють тверді желатинові капсули, але пелети також можуть бути спресовані в таблетки.

Так як ізосорбиду динітрат є речовиною з вузьким терапевтичним діапазоном, реалізація концепції мультидозованої форми особливо важлива для мінімізації впливу на вивільнення як технологічних, так і фізіологічних факторів.

Технологія екструзії-сферонізації є найбільш популярним способом виробництва пелет і має наступні переваги:

- можливість досягнення більш високого вмісту активного компонента;
- можливість нівелювання небажаних фізичних характеристик активних інгредієнтів (низька насипна щільність, гігроскопічність) за рахунок використання різних інертних наповнювачів;
- висока щільність отриманих пелет і вузький розподіл за розмірами;
- більш гладка поверхня пелет в порівнянні з іншими технологіями.

Таким чином, для виготовлення пеллет ізосорбиду динітрату доцільно використовувати метод екструзії-сферонізації. Даний підхід дозволяє отримати щільні гладкі гранули з високим вмістом лікарської речовини.

#### **CHEMILUMINESCENT DETERMINATION OF N-ACETYLCYSTEINE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY REACTION WITH 9-CYANO-10- METHYLACRIDINIUM NITRATE**

Blazheyevskiy M.<sup>1</sup>, Ievtukhov V.<sup>2</sup>, Kryskiw L.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*National University of Pharmacy, Ukraine*

<sup>2</sup>*Gdansk University, Poland*

<sup>3</sup>*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Acetylcysteine also known as *N*-acetyl-*L*-cysteine (NAC), ((2R)-2-(Acetylamino)-3-sulfanylpropanoic acid) is a mucolytic that reduces the viscosity of secretions probably by the splitting of disulfide bonds in mucoproteins. NAC has been used as a mucolytic in a variety of respiratory disorders associated with productive cough. NAC is also able to promote the detoxification of an intermediate paracetamol metabolite, and has a key role in the management of paracetamol overdose. It is used in the diagnostic bronchography, treatment of dry eye associated with abnormal mucus production. NAC is under investigation for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis, aspergillosis, burns, diffuse parenchymal lung disease, HIV infection, AIDS, kidney disorders, acute liver failure, carbon tetrachloride poisoning and also at overcoming nitrate tolerance in patients with coronary heart disease or heart failure. Off-label it uses for contrast agent-associated nephrotoxicity prevention, keratoconjunctivitis sicca and uncomplicated gonorrhoea treatment. NAC is available in different dosage forms e.g. inhalation solution, intravenous solution, oral capsule, oral tablet, effervescent, compounding powder, oral tablet.

The drug substance NAC is the subject of British, American and European monographs. BP and Ph. Eur. describe iodimetric titration in the presence of diluted hydrochloric acid, after cooling in iced water. End-point detection carried out with starch solution as an indicator. For NAC injection there is iodometric titration in the presence of glacial acetic acid without indicator. USP recommends HPLC with a UV-detector for NAC assay in pure substance and the same for NAC in sterile solution in water prepared with the aid of sodium hydroxide.

As a variant of the iodimetric method for the determination of NAC in pure substance and drugs in the absence of ascorbic acid, the method of peroxyacidimetric titration in an acidic medium in the presence of potassium iodide at room temperature was proposed. Several analytical procedures have been previously reported for the determination of NAC in its bulk, pharmaceutical preparations and/or biological fluids which include voltamperometric, amperometric, colorimetric, spectrophotometric, HPLC

etc. An attempt has been made to determine NAC in the presence of ascorbic acid using diperoxyazelaic acid or potassium hydrogenperoxomonosulphate as a titrant and potentiometric end-point detection. There are also luminol based flow-injection CL procedures and techniques based on the effect of CL inhibition.

This report is devoted to the development of a new rapid method of CL determination of NAC (pure substance of N-acetyl-L-cysteine, Moehs Catalana S.A., pharmaceutical preparations with NAC - "Acetylcystein 200 Heumann Brausetabletten", 200 mg, Heumann Pharma GMBH Nurnberg Ein Unternehmen der Searle-Gruppe, Germany, "AC-FS" 200 mg, coated tablets, "Farmastart", Ukraine) by reaction with 9-cyano-10-methylacridinium nitrate (CMA). It is known that CMA, similarly to other acridinium derivatives, specifically reacts with reducing nucleophiles like NAC in the presence of oxygen in solution to produce the intermediate CMA dioxetane, which decomposes to form the N-methyl acridone molecule in the excited state. Relaxation of the latter to the ground state is accompanied by emission of quantum of light (Fig. 1).

The intensity of CL was measured in relative units on the device with photoelectric multiplier FEU-84-A, low currents meter IMT-0.5 and quick-acting (time constant 0.1 s) automatic potentiometer. CL reaction was performed in a cylindrical 30 mm quartz cell with 10 mL work volume. We used the following mixing sequence:  $[\text{KOH} + \text{NAC}]_{\tau} + \text{CMA}$ .

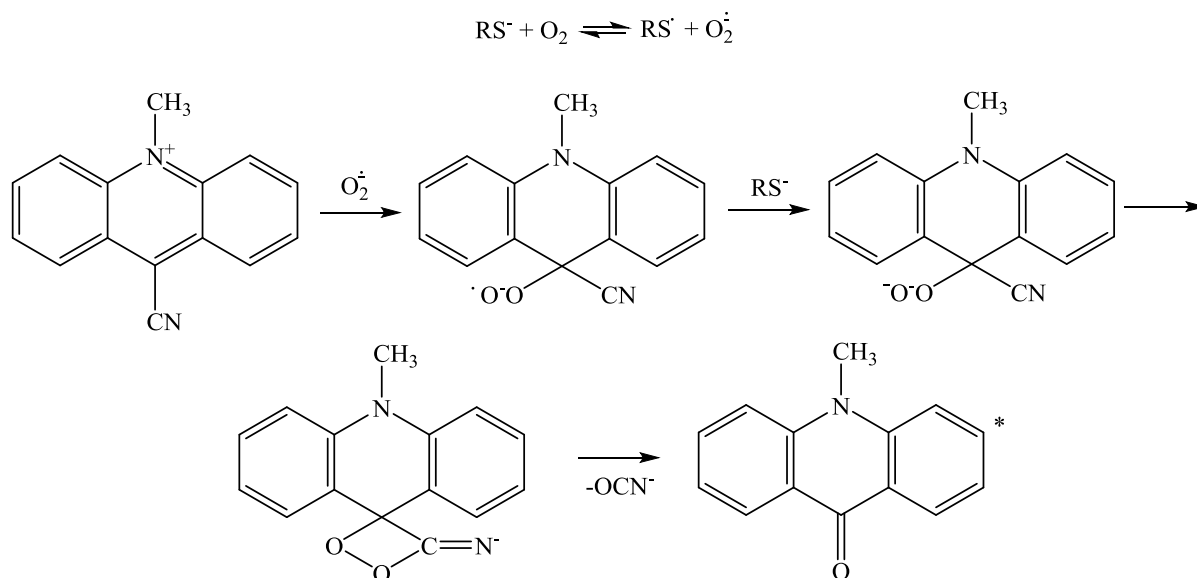


Fig.1 Chemistry of CL process in the system CMA-oxygen-NAC

The dependence of the maximum intensity of CL on the alkali concentration in the NAC-oxygen-alkali-CMA system, was experimentally obtained. The most intense of CL in the presence of  $2.5 \times 10^{-5}$  mol/L CMA is observed in solution with potassium hydroxide concentration of 0.5 mol/L. The calibration curve obtained by plotting the maximum value of CL intensity vs. final concentration of NAC under the optimum conditions for CL reaction of NAC kinetic determination showed a linear relationship over the range  $10^{-5} \dots 10^{-4}$  mol/L (Fig. 2).

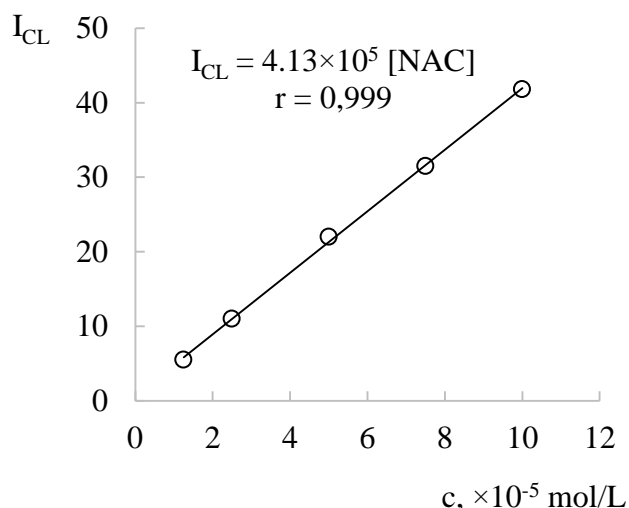


Fig. 2 Calibration curve of NAC determination in CMA-oxygen-NAC system

The results of NAC determination by the proposed method in model mixtures show  $RSD \leq 2\%$  ( $\delta = -0.4\%$ ,  $n = 5$ ). LOD ( $3S$ ) and LOQ ( $10S$ ) was achieved of  $3 \times 10^{-6}$  mol/L and of  $1 \times 10^{-5}$  mol/L respectively. The results of NAC determination in pharmaceutical preparations ( $n = 10$ ,  $P = 0.95$ ): “**Acetylcystein 200 Heumann Brausetabletten**” (labelled amount of NAC = 0.201 g),  $\bar{X} = 0,1996$  (99,3%),  $S = \pm 0,0042$ ,  $S_{\bar{X}} = \pm 0,0013$ ,  $\Delta\bar{X} = \pm 0,003$ ,  $RSD = 2,1\%$ ,  $\delta = -0,71\%$  and “**AC-FS**” (labelled amount of NAC = 0.198 g),  $\bar{X} = 0,1974$  (99,7%),  $S = \pm 0,0039$ ,  $S_{\bar{X}} = \pm 0,0012$ ,  $\Delta\bar{X} = \pm 0,0028$ ,  $RSD = 2\%$ ,  $\delta = -0,32\%$ , where  $\delta = (\bar{X} - [\text{labelled amount of NAC}]) \times 100 / [\text{labelled amount of NAC}]$ .

**Conclusions.** We have developed a new CL method of NAC determination in bulk and commercially available pharmaceutical preparations, which is based on the direct interaction of active oxygen forms generated in the preliminary one-electron reduction of oxygen by the examined thiol-containing analyte. The proposed procedure is promising for its further application for the determination of NAC in pharmaceutical preparations in the absence of ascorbic acid, which interferes the determination.

## THE RELEVANCE OF STANDARDIZATION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE TREATMENT OF CARDIAC DISEASES

Sakhanda I.V.

*Bogomolets National Medical University, Ukraine*

The issues of standardization and quality control of herbal medicinal products and herbal medicinal products manufactured in Ukraine continue to remain extremely relevant. The dynamics of the number of names of medicinal products registered in Ukraine is steadily increasing, with a considerable part of them, about 30 %, being either medicinal plant raw materials, or herbal preparations, or agents obtained with the use of herbal components.

Rational pharmacotherapy involves the choice in the particular clinical situation of optimal drugs. The rational use of drugs by most specialists means the use of drugs with proven efficacy, safety and optimal cost, proving the achievement of clinical effect. This means that the decision to use each drugs should be made on the basis of an analysis of objective data on its effectiveness, safety and economic feasibility. The availability of objective information plays a key role in rational pharmacotherapy when choosing the best evidence-based treatment options. Often, the results of randomized clinical trials are not sufficient to draw a definitive conclusion about the place of drugs in clinical practice.

The high turnover of plant-derived drugs is due to a number of reasons, the main of which are the etiopathogenetic action of herbal remedies, the individual approach to the patient, the possibility of long-term admission, the high degree of safety with sufficient efficiency, as well as the relative cheapness and

availability. Undoubtedly, herbal remedies may not completely replace the therapy of synthetic drugs, but may find effective treatment. An increase in the consumption of medicinal herbs and fees is also observed in the markets of European countries.

In the treatment of cardiovascular diseases (CVD) use a large arsenal of drugs: nitrates,  $\beta$ -blockers, calcium channel blockers, antihypertensive agents of different groups, metabolic drugs. In recent years, a fundamentally new approach to the treatment of cardiopathology has been actively developing, which consists in the combined use of traditional synthetic drugs and plant-derived drugs, since the plant-derived drugs are in most cases compatible with synthetic drugs, which leads to synergism of their action. The effectiveness of the treatment of CVD with the help of plant-derived drugs is due to the softness, prolonged action, the absence of many side effects, which are indispensable companions to the reception of synthetic drugs. Interest in the treatment of these drugs is also caused by changes in the age structure of the population: the increase in the elderly and the elderly suffering from CVD, which require long-term use of drugs, and the risk of unwanted side effects should be minimal. It is believed that the complex of biologically active substances formed in a living plant cell has a greater resemblance to the human body than the pure substance is isolated, so the plant-derived drugs is more easily assimilated and produces fewer side effects. It should be noted that medicinal herbal raw materials are the cheapest and most affordable source of medication.

The largest share among all phytopreparations for the treatment of CVD in the Ukrainian market belongs to individual compounds (43,6 %) and herbal remedies from medicinal plants.

It is important to note that standardization of medicinal plant raw materials and phytopreparations is an urgent task at the present stage of the development of pharmaceutical science and requires specialists working in this field, careful systematization and more detailed analysis of the data obtained during the experiments for their further inclusion in the relevant sections of the developed regulatory document. The toxic properties, as well as the undesirable side effects of some herbal medicines, require careful and informed choice of herbal remedies for both individual and complex use. When appointing herbal medicine doctors, it is advisable to choose those that do not give complications in each case, because herbal medicines play a significant role in the arsenal of modern treatment of cardiovascular diseases.

## ELABORATION AND STANDARDIZATION OF THE EYE DROPS WITH LEVOFLOXACIN

Hudz N., Vasiutyk N., Fetko M.

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine*

**Topicality.** In the early 90's of last century, fluoroquinolones occupied the main place in the treatment of eye infections. An important feature of levofloxacin, like other recent fluoroquinolones, is tolerability, which allows its use in eye drops at a concentration of 0.5%, which ensures its penetration in a high concentration in the cornea compared to the second generation of fluoroquinolones.

**The aim of the work was** to develop the composition and technology of extemporaneous eye drops with levofloxacin using various isotonic additives in peacetime and in conditions of removing emergency situations.

**Results.** It is established that the State Register of Medicinal Products of Ukraine contains 125 medicinal products on the base of levofloxacin. Among them are solutions for infusions, coated tablets, eye drops and active pharmaceutical ingredient.

The characteristic features of eye drops of the industrial pharmaceutical manufacture are a nominal volume of 5 ml and the presence of benzalkonium chloride as an antimicrobial preservative. Eye drops, which are manufactured in individual packagings with a nominal volume of 0.3 ml, do not contain any preservatives. Another group of excipients in the eye drops are excipients with the function of adjusting the pH value (sodium acetate, acetic acid, hydrochloric acid, sodium hydroxide, etc.). Manufacturers employ sodium chloride or mannitol as isotonic additives. One more group of excipients is thickeners in order to give prolongation of eye drops.

The composition and technology of extemporaneous levofloxacin eye drops were elaborated and justified. To ensure the isotonicity of eye drops with levofloxacin (286 mosmol/l), it is proposed to add

5% glucose or mannitol, or 0.87% sodium chloride. 1 M hydrochloric acid solution and/or 1 M sodium hydroxide solution are added in order to adjust a pH of the eye drops in the range of 6.0 to 7.0. The algorithm of the correction of pH of levofloxacin solutions is provided. It was established that the nature of the isotonicizing agents had a little influence on pH of the eye drops.

The technological scheme of eye drops was offered, which includes the following stages: dissolution of the components with a primary quality control and adjusting pH of a solution on the stage of its preparation; filtering, packing, sealing; control over the absence of mechanical inclusions; sterilization; secondary quality control; marking and registration for dispensing.

The features of the production of eye drops of levofloxacin in the conditions of liquidation of emergency situations are provided. Among them is filtration with simultaneous filling containers. The standardization of the elaborated eye drops is provided.

The composition and technology of the eye drops with levofloxacin was probed in the conditions of education and producing pharmacy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University.

**Conclusions.** The obtained results are a base for the organization of extemporaneous preparation of the eye drops in producing pharmacies of Ukraine.

### ROBUSTNESS EVALUATION IN VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICINES IN DOSAGE FORMS

Donkor Annie Abbeyquaye, Oluwatobiloba Joy Omotosho, Fatma Abdelmalek Mohamed, Obianuju Florence Ezike, Adaeze Elizabeth Ajie, Agyemang Fredua Sarpong, Liliya Logoyda  
*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

The generally accepted definition of the term "robustness" with respect to analytical methods is specified in ICH Q2 (R1): "the robustness of an analytical procedure is a measure of its capacity to remain unaffected by small, but deliberate variations in method parameters and provides an indication of its reliability during normal usage". ICH Q2 (R1) also states that the robustness assessment "should show the reliability of an analysis with respect to deliberate variations in method parameters. If measurements are susceptible to variations in analytical conditions, the analytical conditions should be suitably controlled or a precautionary statement should be included in the procedure. One consequence of the evaluation of robustness should be that a series of system suitability parameters (e.g., resolution test) is established to ensure that the validity of the analytical procedure is maintained whenever used". The aim of the study was to evaluate the robustness in validation of analytical method for the quantitation of antihypertensive API in dosage forms, using Youden's test, and determine the analytical parameters that present greater influence in the final results of the analysis.

In the investigation of the robustness of analytical methods, one of two main methods are frequently used: The "One-factor-at-a-time" method (the alternative name is "One-variable-at-a-time procedure") is a concurrent study of the influence of only one factor on the robustness of an analytical method with fixed values of all other factors at a time. The experimental design approach (design of experiment) is the method of simultaneous investigation of the influence of several factors on robustness of the method using a certain plan (matrix) of experiments.

The robustness evaluation of HPLC and spectrophotometric methods for antihypertensive API quantitation was performed using the method proposed by Youden Steiner. Seven analytical parameters were selected and small variations were induced in the nominal values of the method. Then, eight runs were performed with an aim to determine the effect of each parameter in the final result. The analytical conditions at the nominal values are represented by capital letters and the conditions with the small variation are represented by lowercase letters. The seven parameters and its respective variations were combined in eight assays, performed in a random order. The analyses results are shown by letters from s to z. Hence, when combination 1 was assayed, the obtained result was s. When combination 2 was assayed, the obtained result was t, and so successively. For evaluating the effect of in the final result of the analyses, the following equation was used:

$$\text{Effect } C/c = (s + u + w + y) / 4 - (t + v + x + z) / 4 \text{ Eq. (1).}$$



Through the use of Youden's test, it is possible to establish certainly the parameters which present higher influence in the final result of the analyses and perform a more rigorous control in the eventual variations of these parameters that may occur during a routine analysis.

In summary, Youden's test proved to be an efficient and helpful tool for the robustness evaluation of HPLC and spectrophotometric methods for assay of antihypertensive API in dosage forms. This was done in order to make analytical scientists more successful and businesses more profitable and productive.

## **РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІУ ХЛОРИДУ В СУПОЗИТОРІЯХ**

Бевз О.В., Таран С.Г., Перехода Л.О.

*Національний фармацевтичний університет, Україна*

Бензалконію хлорид ( $C_{22}H_{40}ClN$ , М.м. 354,0) відноситься до фармакотерапевтичної групи D08AJ01 - контрацептивні, антисептичні препарати і використовується як ефективний засіб контрацепції. Він є сумішшю алкілбензилдиметиламонію хлоридів і має формулу  $[C_6H_5CH_2N(CH_3)_2R]Cl$ , де R є сумішшю алкілів, включаючи всі або деякі з груп, що починаються з  $n-C_8H_{17}$ , та іншими вищими гомологами  $n-C_{12}H_{25}$ ,  $n-C_{14}H_{29}$ ,  $n-C_{16}H_{33}$ , які й формують основну частку АФІ. Супозиторії на ліпофільній основі, що містять бензалконію хлорид в кількості 18,9 мг, представлені на ринку вітчизняними та імпортованими виробниками. Кількісне визначення бензалконію хлориду в субстанції згідно з вимогами Європейської Фармакопеї, Британської Фармакопеї та Фармакопеї США, проводять методом йодатометрії, який вимагає значної пробопідготовки, потребує використання великої кількості реактивів і має ускладнене фіксування кінцевої точки титрування. Фармакопея США рекомендує визначати бензалконію хлорид в кремах, очних і назальних краплях методом рідинної хроматографії. З метою визначення кількісного вмісту бензалконію хлориду в лікарських засобах використовують метод обернено-фазової рідинної хроматографії. В літературі описане використання з цією метою хроматографічних колонок з полярною та неполярною прищепленими фазами, а також використання хроматографічних колонок з прищепленою фазою, але із застосуванням іон-парного реагенту.

Мета роботи – запропонувати оптимальний, експресний, чутливий і економічний метод кількісного визначення бензалконію хлориду в однокомпонентних інтравагінальних супозиторіях для використання в лабораторіях різного рівня оснащення.

Для кількісної оцінки вмісту бензалконію хлориду нами запропонований метод УФ-спектрофотометрії, що заснований на власному світлопоглинанні активного фармацевтичного інгредієнту у воді, підкисленій 0,1 М розчином кислоти хлористо-водневої до рН 4,0 (відповідає середовищу сперматоцидної та бактерицидної дії активного компонента в організмі людини). Вивчення характеру УФ-спектру бензалконію хлориду за власним поглинанням при розчиненні речовини безпосередньо в акцепторному середовищі показало наявність трьох максимумів при довжинах хвиль 257 нм, 263 нм і 268 нм. Експериментально встановлено, що у даних умовах розчин бензалконію хлориду стабільний протягом години і спостерігається підпорядкованість стандартних розчинів закону Бугера-Ламберта-Бера в межах концентрації діючої речовини від 0.01% до 0.10%.

З метою подальшого застосування спектрофотометричної методики для кількісного визначення бензалконію хлориду нами обраний максимум за довжини хвилі ( $263 \pm 2$ ) нм, що є специфічним для ароматичних сполук. Дану методику було апробовано на трьох серіях зразків різних виробників інтравагінальних однокомпонентних супозиторіїв («Еротекс» (Загальне україно-іспанське підприємство «Сперко-Україна», Україна), «Фарматекс» (Innothera chouzu, Франція), та «Евітекс» (ТОВ «Монфарм», Україна). Результати, що одержані при проведенні експериментів, підтвердили, що інші компоненти супозиторію не заважають проведенню

дослідження. Таким чином, запропонована методика є специфічною, чутливою і не потребує жодних додаткових реактивів та дороговартісного обладнання.

В результаті проведених досліджень нами розроблено спектрофотометричну методику кількісного визначення бензалконію хлориду в однокомпонентних вагінальних супозиторіях, що не потребує застосування додаткових реактивів, є економічно вигідною і може застосовуватися в лабораторіях різного рівня оснащення.

## **TLC ANALYSIS OF MONOSACCHARIDES IN DENSE EXTRACT OF CREEPING THYME**

Zarivna Nadiya, Mosula Liudmila, Poliak Olha

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

One of the priority areas of modern Pharmacy is the creation of domestic medicines on the basis of medicinal herbal raw materials. Long known, and remains relevant for the production of drugs today, is the creeping thyme (CT). Development of mucolytic drug based on dense extract of creeping thyme and essential oil of thyme ordinary provides for the development of technology for dense extract of creeping thyme. We have selected the optimum condensation conditions that allow to obtain the extract in the short term with the maximum and stable content of biologically active substances of investigated raw material and liquid extract of creeping thyme. In the standardization of herbal medicinal products of creeping thyme, we proposed specific monosaccharides as identification markers, the same principle was applied to standardize liquid and dense extract. Therefore, the aim of our work is to investigate the qualitative composition of polysaccharides in dense extract of creeping thyme.

Identification of monosaccharides in dense extract of creeping thyme and performance using the thin-layer chromatography method on the plates "Silica gel" (Merck, Germany) in the solvent system *water R – acetonitrile R* (15:85) using a solution of reference sample or standard sample of monosaccharides (arabinose, galactose, rhamnose, fructose, glucose, xylose). Chromatograms were indicated by the solution of thymol (0.5 g of thymol, 5 ml of concentrated sulfuric acid and 95 ml of 96% ethanol).

As a result of chromatographic analysis, we identified seven monosaccharides, one of which remained unknown due to the lack of required standard.

As a result of TLC analysis, the presence of fructose, glucose, arabinose, xylose and rhamnose in the test extract was established. According to the ratio of the size and the color intensity of the spots on the chromatograms, it was concluded that the predominant monosaccharide is fructose, and from the reducing monosaccharides is glucose, which will allow them to chooset markers of quality dense extract of creeping thyme. The next stage of our research will be the determination of the quantitative content of monosaccharides in the dense extract of creeping thyme.

## **TLC METHOD DEVELOPMENT FOR THE ESTIMATION OF LISINOPRIL AND ATORVASTATIN IN PHARMACEUTICALS**

Shulyak Nataliia, Logoyda Liliya

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Hypertension is one of the most prime health issues worldwide owing to its high population frequency, significant burden of the disease, risk of disability and impact on life expectancy. The major risk factor of hypertension and other cardiovascular diseases is hypercholesterolemia. In this study, atorvastatin and lisinopril were chosen as representative example of fixed dose combination where clinical data proves the promising of such combined therapy for patients. Lisinopril and atorvastatin are active pharmaceutical ingredients which are very seldom combined in single pharmaceutical dosage forms. Analysis of modern scientific publications on the creation of pharmaceutical development based on atorvastatin and lisinopril has not yielded any results. Pharmaceutical development of atorvastatin and

lisinopril by our scientific group proposes for using the ratio of (1/1) for lisinopril (10 mg) and atorvastatin (10 mg).

The aim of the present study was to improve to more rapid, simple, selective, less expensive methods TLC (thin layer chromatography) analysis of simultaneous determination of lisinopril and atorvastatin in pharmaceuticals. The present study assessed mobile phases of lisinopril and atorvastatin for TLC.

Thin layer chromatography can be used to: monitor the progress of a reaction, identify compounds, determine the purity of a substance. Method of simultaneous identification of lisinopril and atorvastatin by TLC was developed. We investigated different mobile phases to optimize the development of analytical methods of lisinopril and atorvastatin by TLC. It was established that the most optimal R<sub>f</sub> observed using mobile phase ammonia R (25 %) – propanol R (30:70, v/v). According to the SPhU and Note for guidance on validation of analytical procedures: text and methodology (CPMP/ICH/381/95) to test the Identification must be validated, to determine such characteristics as specificity and suitability of the chromatographic system. The maximum difference of R<sub>f</sub> values in the same plate (for two series of plates) must not exceed the value of 0.02. Originally, plates were tested according to the requirements of SPhU on chromatographic resolution. When checking for the stability of the solution at the time we started chromatography of lisinopril and atorvastatin freshly prepared test solution sustained, over time for 30 min. Visual assessment of spots on the size and intensity of staining confirms that they clearly appear as freshly cooked and seasoned in time solutions (for plates of different series). The solutions were stable over time and new areas, had been identified. Thus, we explored the validation characteristics – specificity and suitability of the chromatographic system that met, the eligibility criteria established by the SPhU. Therefore, the present study provided a suitable as well as accurate method for simultaneous determination of lisinopril and atorvastatin, which is of potential practical significance in development of analytical methods.

In conclusion, we developed TLC method for simultaneous determination of lisinopril and atorvastatin. We found that the most optimal R<sub>f</sub> observed using mobile phases for simultaneous determination of lisinopril and atorvastatin: ammonia R (25 %) – propanol R (30:70). The validation study of the characteristics of specificity and suitability of the chromatographic system, confirmed that they meet the eligibility requirements under the SPhU. Projects for future research will be aimed at developing analytical methods of analysis of lisinopril and atorvastatin.

## APPLICATION OF HPLC METHOD IN THE DETERMINATION OF AMINO ACIDS IN THE SOME MEDICINAL PLANTS

Slobodianiuk L.V.<sup>1</sup>, Budniak L. I.<sup>1</sup>, Marchyshyn S. M.<sup>1</sup>, Kostyshyn L. V.<sup>2</sup>, Skrynchuk O. Ya.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Ukraine

The subject of this study was the use of a high-performance liquid chromatography method for the analysis of amino acids. The contents of amino acids were determined in the *Saponaria officinalis* L., *Crambe cordifolia*, *Crambe koktebelica*, *Centaureum erythraea* Rafn. and *Gentiana cruciata* L.

The method involved the acid hydrolysis of the sample (24 h at 110 °C), automated derivatization of the amino acids with the aid of o-phthalaldehyde and 9-fluorenylmethyl chloroformate reagents. Furthermore, o-phthalaldehyde derivatization is suitable for the analysis of primary amines only; hence, secondary amino acids need to be derivatized by another reagent. 9-Fluorenylmethyl chloroformate is such a reagent used for the derivatization of secondary amino acids. We are managed to bring together o-phthalaldehyde and 9-fluorenylmethyl chloroformate in an automated derivatization procedure to enable the simultaneous detection of both primary and secondary amino acids.

Samples were analyzed using separation on a column Zorbax AAA and detection using a fluorescence detector. Mobile phase A – 40 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7.8; mobile phase B – CH<sub>3</sub>CN:CH<sub>3</sub>OH:H<sub>2</sub>O (45:45:10, v/v/v).

Identification of amino acids was done according to their retention time (with using standards as a reference) at 265 nm. The quantitative content of amino acids is calculated from the value of the peak area of the amino acids.

The high-performance liquid chromatography method identified 16 free and bound amino acids of the roots of *Saponaria officinalis* L. Free L-arginine 0.42 µg/mg, L-proline 0.34 µg/mg, L-glutamic 0.23 µg/mg were present in the greatest amount. The quantitative contents of amino acids showed a tendency to increase significantly after hydrolysis. The contents of bound L-arginine 2.02 µg/mg, glycine 1.65 µg/mg, L-glutamic 1.19 µg/mg, and L-leucine 1.04 µg/mg were the greatest.

The results of the research revealed that the leaves of *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* contain fifteen and sixteen free amino acids respectively. Among the free amino acids L-histidine was presented in *Crambe cordifolia* leaves in the greatest amount, its content was 12.19 µg/mg. The content of free L-arginine, L-valine, L-phenylalanine, L-isoleucine was the greatest in *Crambe koktebelica* leaves, it was 2.23 µg/mg, 2.04 µg/mg, 1.74 µg/mg, 1.50 µg/mg respectively. The content of bound L-glutamic acid, Glycine, L-arginine, L-leucine was the highest in *Crambe cordifolia* and *Crambe koktebelica* leaves.

Sixteen free and seventeen bound amino acids were identified in the herb of *Centaureum erythraea* Rafn. The herb of *Gentiana cruciata* L. contained thirteen free and fifteen bound amino acids. L-glutamic acid, L-arginine, L-aspartic acid, and L-cystine were predominant of *Centaureum erythraea* Rafn. herb. Amino acids L-lysine, L-serine, L-aspartic acid, and L-phenylalanine were present in the herb of *Gentiana cruciata* L. in the greatest amount.

The method is characterized by high specificity (the difference between the retention times of the raw materials samples and standard mixtures were below 1.7 %) and a wide linear range (from 10 to 1000 nmol cm<sup>-3</sup>, r<sup>2</sup> = 0.9999). An important contribution to these results came from the automation adopted for amino acid derivatization, which guarantees highly reproducible reaction times and lack of degradation. The results demonstrated that the procedure could be used as a method for the determination of the composition of amino acids in the various medicinal plants.

## МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОСЕНСОРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОАЛКАЛОЇДІВ

Марценюк В.П.<sup>1</sup>, Дзядевич С.В.<sup>2</sup>, Сверстюк А.С.<sup>3</sup>, Багрій-Заяць О.А.<sup>3</sup>, Козодій Н.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Університет в Бельсько Бяла, Польща

<sup>2</sup> Інститут молекулярної біології та генетики, Україна

<sup>3</sup> Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

<sup>4</sup> Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя, Україна

Визначення глікоалкалоїдів в продуктах харчування є дуже цікавими об'єктами з біологічної точки зору, завдяки їх токсичності. Розроблені на сьогодні методи для визначення загального вмісту глікоалкалоїдів базуються на використанні колориметрії, вискоєфективної рідинної хроматографії, тонкошарової та газової хроматографії, радіоімунологічного аналізу. Перерахованим методам притаманні висока вартість, довготривалість та складність методик підготовки проб. З метою оптимізації та модифікації існуючих методів аналізу шкідливих речовин в продуктах харчування, є доцільним створення простих, дешевих, високочутливих методів визначення глікоалкалоїдів на основі біосенсорів. При цьому, з метою економії часових та сировинних ресурсів (ферментів, субстратів та інгібіторів) доцільним та економічно вигідним є створення і дослідження адекватних математичних моделей біосенсорів для визначення глікоалкалоїдів (α-чаконіну, наприклад) з можливістю верифікації змодельованого відгуку, а також оцінювання величини похибки, відносно експериментальних даних.

Розробка математичної моделі біосенсора для визначення глікоалкалоїдів є надзвичайно актуальною задачею, вирішення якої дасть змогу проводити оптимізацію відповідних аналітичних характеристик та мінімізацію проведення лабораторних експериментів із токсичними та дороговартністними речовинами при підборі оптимальних концентрацій компонентів.

Математична модель ферментативної реакції у потенціометричному біосенсорі при інгібіторному визначенні глікоалкалоїду α-чаконіну, відповідно до [1] описується наступною системою диференціальних рівнянь:

$$\frac{dn_e(t)}{dt} = -k_s n_e(t) n_s(t) - k_i n_e(t) n_i(t) + k'_s n_{es}(t) + k'_i n_{ei}(t) + k_p n_{es}(t) \quad (1)$$

$$\frac{dn_s(t)}{dt} = -k_s n_e(t) n_s(t) - \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) + k'_s n_{es}(t) + \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (2)$$

$$\frac{dn_{es}(t)}{dt} = k_s n_e(t) n_s(t) - k'_s n_{es}(t) - \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) + \alpha k'_i n_{esi}(t) - k_p n_{es}(t) \quad (3)$$

$$\frac{dn_i(t)}{dt} = -k_i n_e(t) n_i(t) - \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) + k'_i n_{ei}(t) + \alpha k'_i n_{esi}(t) \quad (4)$$

$$\frac{dn_{ei}(t)}{dt} = k_i n_e(t) n_i(t) - k'_i n_{ei}(t) - \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) + \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (5)$$

$$\frac{dn_{esi}(t)}{dt} = \alpha k_i n_{es}(t) n_i(t) - \alpha k'_i n_{esi}(t) + \alpha k_s n_{ei}(t) n_s(t) - \alpha k'_s n_{esi}(t) \quad (6)$$

$$\frac{dn_p(t)}{dt} = k_p n_{es}(t) - k_w n_p(t) \quad (7)$$

де  $k_s$ ,  $k'_s$ ,  $k_i$ ,  $k'_i$ ,  $k_p$  – відповідні константи швидкості реакцій утворення комплексів;  $k_w$  – константа вимивання;  $\alpha$  – константа, чисельне значення якої визначає інгібування або активування ензиму;  $n_e(t)$ ,  $n_s(t)$ ,  $n_i(t)$ ,  $n_p(t)$ ,  $n_{es}(t)$ ,  $n_{ei}(t)$ ,  $n_{esi}(t)$  – концентрації ензиму, субстрату, інгібітору, продукту, а також ензим-субстратного, ензим-інгібіторного та ензим-субстрат-інгібіторного комплексів відповідно, які змінюються з часом. Зміна в часі концентрації продукту  $n_p(t)$  прямо пропорційна відгуку біосенсора.

За результатом верифікації результатів змодельованого та експериментального відгуків отримано залежність зміни абсолютної похибки на етапах наявності ензиму, субстрату та інгібітору. Максимальна похибка при наявності ензиму та субстрату становить 0,03 ум. од., що відповідає 3%. Максимальна похибка верифікації проявляється на ділянці стабілізації відгуку біосенсора на дію інгібітора та не перевищує 0,045 ум. од., що відповідає 4,5%. Формування максимальної похибки моделі в порівнянні з експериментальною кривою у вказаній області пояснюється особливостями роботи біосенсора при стабілізації його відгуку на дію інгібітора.

Розроблено математичну модель роботи потенціометричного біосенсора на основі бутирилхолінестераза для інгібіторного визначення  $\alpha$ -чаконіну. Встановлено аналітичні аспекти інгібування іммобілізованої бутирилхолінестерази  $\alpha$ -чаконіном. Використовуючи новий підхід «метод ступеню інгібування», експериментально було встановлено тип інгібування іммобілізованого ензиму при аналізі  $\alpha$ -чаконіну. Створена модель описує біохімічні реакції, що відбуваються в мембрані біосенсора під час вимірювання  $\alpha$ -чаконіну у вигляді системи диференціальних рівнянь, яка чисельно розв'язана, використовуючи пакет R. Чисельне моделювання проводилося при початкових концентраціях ензиму, субстрату та інгібітору, які використовувалися при експериментальних дослідженнях. Досліджено фізичний зміст констант швидкостей формування відповідних комплексів. Грунтуючись на цьому були підібрані відповідні константи таким чином, щоб змодельований відгук максимально співпадав із експериментальним відгуком біосенсора, що було використано для моделювання відгуків біосенсора на додавання субстратів та інгібіторів. Отримані результати чисельного моделювання є особливо актуальними при розробці нових біосенсорів, мінімізуючи використання дороговартісних та токсичних речовин.

#### Література:

1. Martsenyuk V., Sverstiuk A., Dzyadevych S. Identification of parameters and investigation of stability of the mathematical model of biosensor for measuring  $\alpha$ -chaconine. *Scientific Journal of TNTU*. 2019. Vol. 96. № 4. P. 101–111.

## СТАНДАРТИЗОВАНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИРОВИНИ – КВІТІВ ХРИЗАНТЕМИ САДОВОЇ СОРТУ ПЕКТОРАЛЬ

Козир Г.Р., Каріна Ю.

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

Ефективність процесу екстракції біологічно активних речовин з рослинного матеріалу в найбільшій мірі залежить від технологічних властивостей самої сировини, фізико-хімічних характеристик екстрагенту та діючих речовин, які ми екстрагуємо та методів екстракції.

Метою наших досліджень було визначення технологічних властивостей квітів хризантеми садової сорту Пектораль, що необхідно для розробки оптимальної технології одержання фітозасобів.

Об'єктом дослідження були квіти хризантеми садової багаторічної сорту Пектораль (*Chrysanthemum L.*), що належить до роду квіткових рослин з родини айстрові (*Asteraceae*) або складноцвіті (*Compositae*). Квіти хризантеми садової сорту Пектораль вирощеної на дослідній ділянці НОК «Червона калина» ТНМУ ім. І.Я.Горбачевського, заготовлені у фазі масового цвітіння в серпні – жовтні.

Першою стадією переробки сировини є подрібнення, що визначає наступні режими технологічних процесів та суттєво впливає на інтенсивність екстракції. Ступінь подрібнення сировини визначали ситовим аналізом.

Питома, об'ємна, насипна густина дозволяють визначити пористість, нарізність і вільний об'єм шару, що дає можливість встановити необхідні співвідношення сировини та екстрагенту. Подальші наші дослідження спрямовані на визначення цих показників.

Об'ємна густина – це фактор, що визначає рівномірність змішування компонентів, залежить від будови рослинного матеріалу – об'ємна густина, це співвідношення кількості подрібненої сировини при даній вологості до її об'єму, враховуючи вільний об'єм клітин, пор, капілярів. Результат дослідження:  $0,43586 \text{ г/см}^3 \pm 0,1112 \text{ г/см}^3$

**Питома маса** – це відношення маси до об'єму подрібненої рослинної сировини. Встановлено питому густину –  $1,3215 \text{ г/см}^3 \pm 0,058 \text{ г/см}^3$ .

Насипна густина це показник, який визначає здатність сировини до втрамбування. Насипна густина – співвідношення між масою сировини подрібненої та повним об'ємом, сировини з порами часток та об'ємом між ними. Даний показник займає чільне місце серед багатьох технологічних характеристик сировини, так як дозволяє визначити об'єм завантаження екстракторів.

Насипна густина після усадки характеризує здатність сировини до втрамбування та визначається за ДФУ 2.9.12. Встановлено: насипна густина до усадки  $0,2136 \text{ г/см}^3 \pm 0,0136 \text{ г/см}^3$ ; насипна густина після усадки:  $0,2528 \text{ г/см}^3 \pm 0,147 \text{ г/см}^3$ .

Коефіцієнт поглинання визначають при розрахунку об'єму екстрагенту, що зливають при вилученні біологічно активних речовин. Даний показник залежить від багатьох чинників, зокрема від ступеня та способу подрібнення сировини, її пористості, вологості, виду екстрагенту та його природи, тощо. Для визначення об'єму екстрагента, що заливається визначали коефіцієнт поглинання за різницею об'єму екстрагента, яким залили певну кількість сировини, та об'ємом зливої витяжки, віджавши шрот. Встановлено коефіцієнт поглинання становить  $2,1 \pm 0,08330$

**Показник набухання** це параметр, що враховують при розрахунку завантаження екстракторів, режиму екстрагування та для того, щоб знати, який об'єм займає сировина після набухання. Результат дослідження:  $2,1 \pm 0,09$ .

**Висновки.** Визначено основні технологічні параметри квітів хризантеми садової сорту Пектораль, які суттєво впливають на процес екстрагування. Провели визначення об'ємної густини, питомої маси, насипної густини, коефіцієнта поглинання, ступеня подрібнення, ступеня набухання та досліджено фракційного складу ситовим аналізом.

*Секція 3.*

***АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
БІОАНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ  
ТА ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО  
АНАЛІЗУ***

***TOPICAL ISSUES OF  
BIOANALYTICAL METHODOLOGY  
AND CHEMICAL-TOXICOLOGICAL  
ANALYSIS***

**COMPARATIVE INVESTIGATION OF TOXICOLOGICAL CHARACTERISTIC AND  
SPECIFIC BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE MEDIUM-CHAIN ALIPHATIC MONO- AND  
DIPEROXYCARBOXYLIC ACIDS**

Blazheyevskiy M. Ye., Prysiazhniuk O. V., Mozgova O. O.  
*National University of Pharmacy, Ukraine*

Peracids are characterized by high oxidation potential and therefore are very reactive oxidizing species and antimicrobial agents. The peroxy bond is weak and can be cleaved readily which results in low stability of peracids. Peracids can decompose spontaneously and explosively under thermal and can undergo uncontrolled decomposition which can be catalyzed by organic or metal compounds. Therefore, peracids are treated as explosive materials and are covered by special regulations for shipping and storage. The shorter the alkyl chain the more unstable the peracid is. This is the result of a higher percentage share of active oxygen in the molar mass of peracid. The average dissociation energy of the peroxy bond of peracids is low which causes the lowest stability in the group of organic peroxides. Aromatic Perbenzoic acid caused skin tumors in mice but it is safer than peracetic or performic acid. However, there are no appropriate results for safety measures for this species. Short-chain aliphatic peracids are miscible with water while the longer-chain ( $C_6$  and higher) are not. As a result, short-chain peracids exhibited low toxicity on animals and longer-chain are non-toxic and non-irritant. The most popular peracids are the short-chain and the hazard with handling these hazardous materials limits their commercial application. For example, the transport and storage of peracetic acid is prohibited. High stability of the dodecanebis(peroxoic acid) at room temperature and non-shock sensitivity was confirmed with DSC. The stability tests for medium-chain aliphatic monoperoxyacids ( $C_6$ – $C_{12}$ ) which can be the safe alternative to very reactive short-chain analogs also was presented. Replacing of short-chain peracids with less hazardous medium-chain peracids may lead to an economically viable process. Moreover, the application of a more effective antimicrobial analog, which minimizes the potential for chemical accidents, including explosions, is in compliance with the idea of green chemistry.

Increasingly stringent environmental regulations of technological processes, mostly with regard to safety, forced the modification of a number of preventive processes, in particular concerning chemical disinfection and sterilization processes. The results discussed expanded and developed safe agents based on medium-chain peracids. The key development was to study comparative toxicological characteristics in vitro and to perform stability tests of several linear medium-chain aliphatic monoperoxyacids (per $C_8$ – $C_{12}$ ) and medium-chain aliphatic diperoxyacid (diper $C_9$ ). Substances of peroxide acids: per $C_8$ , per $C_{10}$ , per $C_{12}$ , diperoxyazelaic acid (diper $C_9$ ) are in 5.6; 22.8; 64 and 1.6 times less toxic than reference substance – peracetic acid (per $C_2$ ). This work delivered a new knowledge concerning a comparative antimicrobial (bactericidal) activity of studied medium-chain aliphatic peracids and their thermal sensitivity. These fundamental stability studies resulted in the emergence of safe antimicrobial agents. Nonanebis(peroxoic acid) and Peroxyoctanoic acid were proposed as an agent in the chemical disinfection processes for the first time. Medium-chain aliphatic peracids were demonstrated to be very robust. Sufficiently high bactericidal activity was achieved after relatively short exposition times (from 10 min to 2 h for spores of *B. anthracoid*), at near-ambient temperature (20 °C).

In summary, in this work it has been demonstrated how stability studies can underpin the rational design of antimicrobial agents that in turn lead to a both safer and economically viable chemical disinfection and sterilization process.

**USAGE OF TLC IN TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF BISOPROLOL**

Mykhalkiv M., Ivanusa I.

*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine*

Bisoprolol is medication, which belongs to beta blockers. It is used with or without other medications to treat high blood pressure. Lowering high blood pressure helps prevent strokes, heart attacks, and kidney problems. It works by blocking the action of certain natural chemicals in the body such as epinephrine on the heart and blood vessels. This effect lowers the heart rate, blood pressure, and



strain on the heart. The main side effects of bisoprolol are feeling dizzy or sick, headaches, cold hands or feet, constipation or diarrhea – these are usually mild and short-lived. More than 500 cases of bisoprolol poisoning were registered according to the websites FDA and patientsville.com.

TLC as a screening method is most commonly used at the preliminary stage of the analysis. The negative result of TLC-screening gives the evidence of the absence of the toxic drug dosage. The positive result of TLC-screening assumes performing of the confirmative stage, which concludes the complex of chemical, physicochemical and pharmacological tests. TLC as a screening method has retained favour as an analytical method primarily because of its simplicity, reliability, low cost, separation of drugs and their metabolites, purification from biological admixtures, and selectivity of detection through the use of various location procedures. Although TLC is primarily a separation technique, under controlled conditions it can be used for identification and quantification.

**Aim.** To study the bisoprolol behavior and to determine  $R_f$  values under chromatographing conditions in the solvent systems generally accepted in forensic toxicology.

**Results.** The chromatographic mobility of bisoprolol has been studied in 11 solvents systems; the systems are used as standard mobile phases according to recommendations of the International Association of Forensic Toxicologists for TLC-screening of organic compounds of acid, neutral and basic nature. Alcoholic solutions were prepared for our investigation according to The State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU): an exact weight of the tablet mass equivalent to 0.1 g of test substance was placed into the conical flask, 25.00 ml of *methanol P* was added, stirred for 30 min and centrifuged. Supernatant liquid is used for analysis.

Chromatographic plates "Sorbfil" (silica gel CTX-1A, fraction 5-17  $\mu\text{m}$ , layer thickness 90-120  $\mu\text{m}$ , base type - aluminum, plate size 100  $\times$  150 mm) were used for TLC screening.

According to the obtained results, it can be stated that TF (ethyl acetate) systems are not suitable for the analysis of objects for the presence of bisoprolol, because  $R_f$  of the substances equals 0. The best  $R_f$  values are observed in the systems: TAL (chloroform - methanol - propionic acid (72:18:10))  $R_f = 0,77$ , TAD (chloroform - methanol (90:10))  $R_f = 0,79$ , TA (methanol - strong ammonia solution) (100:1,5), plates sprayed with, 0.1 mol/L potassium hydroxide in methanol, and dried)  $R_f = 0,73$ , TE (ethyl acetate–methanol–strong ammonia solution (85:10:5))  $R_f = 0,73$  and TAD (chloroform–methanol (90:10))  $R_f = 0,79$ .

**Conclusion.** The  $R_f$  values of bisoprolol in the standard solvent systems according to recommendations of the International Association of Forensic Toxicologists have been determined.

## АНАЛІЗ МІАНСЕРИНУ В СЕЧІ ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ

Горлачук Н.В.

*Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна*

**Вступ.** Міансерин (лерівон) - тетрациклічний антидепресант, відноситься до групи піперазино-азепінових сполук, який посилює адренергічну передачу до головного мозку за рахунок блокади пресинаптичних адренорецепторів. Останнім часом в Україні відзначається значне збільшення немедичного використання атипового антидепресанту – міансерину. За даними вітчизняних наркологів та психіатрів зустрічаються відомості про зловживання цього препарату наркоманами. В літературних джерелах є данні про те, що даний лікарський засіб поєднує в собі властивості опію, героїну та кокаїну. Прийом міансерину у великих дозах (400 –600 мг внутрішньовенно) призводить до стану ейфорії і дає наркотичний ефект в декілька разів сильніший від героїну та кокаїну.

**Мета роботи** - вивчення продуктів метаболізму міансерину в організмі людини, які виявляються в сечі в ході досліджень методом газової хроматографії і газової хроматографії - мас спектрометрії.

**Методи дослідження.** Для проведення аналізу застосовували  $\frac{1}{4}$  хлороформових елюатів, одержаних при очистці методом ТШХ. Елюати випаровували досуха, сухі залишки розчиняли в 0,1 мл диметилформаміді і вводили в прилад. Аналіз проводили на газовому хроматографі Agilent

6890N з мас-селективним детектором Agilent 5973 і автоінжектором Agilent 7683 (США), обладнаному хроматографічною кварцевою капілярною колонкою FactorFOUR фірми Varian (США). Газ-носіє – гелій.

**Результати й обговорення.** Аналіз екстрактів, отриманих як при кислих, так і при лужних значеннях рН, показали наявність в них метаболітів міансерину М-7 деметилміансерин. Крім основного метаболіту (М-7) в екстрактах, отриманих при рН 3-4 також присутній дезалкілдезаміноміансерин, а в екстрактах, отриманих при рН 9-10 - гідроксиміансерин і метаболіт, структуру, якого на даний момент встановити не вдалося. На основі того, що основний метаболіт міансерину М-7 ізолюється з сечі як при кислих значеннях рН (рН = 3-4), так і при лужних (рН = 9-10), для хромато-мас-спектрометричного аналізу його можливе використання як кислих, так і лужних екстрактів. На рис. 1 представлена хроматограма суміші міансерину з його метаболітом М-7 виділених із сечі.

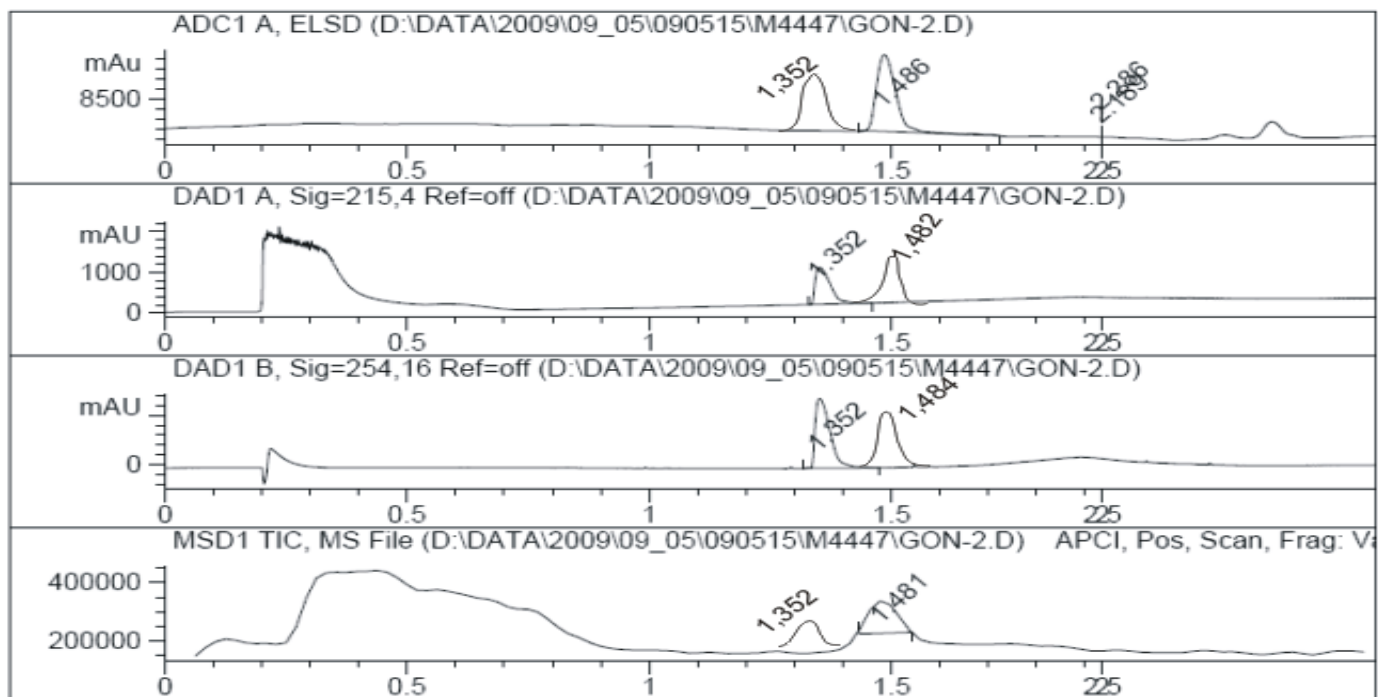


Рис. 1. Хромато-мас-спектроскопічне дослідження міансерину і його метаболіту М-7

**Висновок.** Показана можливість використовувати методи газової хроматографії та мас-спектрометрії для аналізу метаболітів. Основний метаболіт міансерину може ізолюватися із сечі при кислих, а також при лужних значеннях рН середовища.

## ІНФОРМАЦІЙНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНИХ ДІЙ ТА ВИПАДКІВ ОТРУЄННЯ АРИППРАЗОЛОМ

Кучер Т. В.<sup>1</sup>, Мерзлікін С. І.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна

<sup>2</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна

Відповідно даних ВООЗ, на початку ХХІ ст. у світі нараховувалося понад 45 млн. хворих на шизофренію. Як свідчить статистика, наразі в Україні 1,2 млн жителів, а це понад 3% населення, страждає психічними розладами. Серед них – близько 175000 зареєстрованих хворих, що мають шизофренію чи шизоафективні розлади. Для лікування даних захворювань застосовують атипичні антипсихотичні засоби (ААПЗ), що орієнтовані на рецептори 5-НТ2А та D2. При цьому більшість ААПЗ не тільки діє на дофамінові рецептори, але і блокують рецептори інших нейромедіаторних систем: серотонінової, гістамінової, адреналінової тощо. З деякими з цих властивостей пов'язаний

ряд загальних побічних ефектів та вплив на психічний стан. Відповідно даних джерел діти, підлітки та молоді люди, які приймали ААПЗ під час клінічних досліджень, мали суїцидальні думки та спроби самогубства. Також у літературі приведені випадки самогубства (спроби або завершений суїцид) у пацієнтів із шизофренією, що приймали дані препарати. Ці обставини роблять актуальною розробку методів хіміко-токсикологічного аналізу (ХТА) на лікарський засіб, що спричинив отруєння.

У продовження праць за розробкою методів ХТА психотропних засобів метою дослідження є проведення інформаційного огляду побічних дій та випадків гострих отруєнь арипіпразолом, у тому числі при комбінуванні з іншими препаратами.

Арипіпразол – атипичний антипсихотичний препарат другого покоління зі своєрідним фармакодинамічним профілем. Це частковий агоніст рецептора дофаміну D<sub>2</sub>, а також частковий агоніст рецептора 5-HT<sub>1A</sub> та антагоніст рецептора 5-HT<sub>2A</sub>. Арипіпразол випускається під різноманітними торговими назвами (Абізол, Абіліфай, Алемб'юк, Амдоал, Арілентал, Аріпегіс) у вигляді таблеток, розчину для перорального застосування, суспензії для ін'єкцій. Арипіпразол може викликати ряд побічних ефектів, зокрема головний біль, безсоння, збудження, нервозність, непритомність, запаморочення, сонливість, рухові розлади, акатизію тощо. Відповідно даних сайту ehealthme.com за період 2014-2018 рр. побічні ефекти були у 15810 пацієнтів, що приймали препарат. Зокрема: збільшення ваги, тардивна дискінезія, акафазія, цукровий діабет, шизофренія, кома, психотичний розлад, паркінсонізм, астенія, самогубство, біль у животі, запаморочення, задишка, хвилювання, тривога. Деякі джерела наводять дані можливого погіршення психічного стану, пов'язаного з першим застосуванням арипіпразолу у пацієнтів, які вже отримували інші антипсихотичні препарати. Відповідно до даних patientsville.com зареєстровано 10132 випадки побічних ефектів арипіпразолом, з них – 287 випадків завершених суїцидів, госпіталізовано 3391 пацієнт. Побічні ефекти, що проявлялись: головний біль, тривога, втома, психотичний розлад, блювота, депресія, дистонія, галюцинації, агресія, злоякісний нейролептичний синдром, втрата свідомості, спроба самогубства, суїцид, гіпергідроз, астенія, роздратованість. Одночасно з арипіпразолом при суїцидах приймалися: венлафаксин, кветіапін, оксазепам, лоразепам, вальпроєва кислота, метформін, амісульприд, ламотриджин, сероквель, карбамазепін, оланзапін, гліпізид, рисперидон.

Здійснений інформаційний огляд токсикологічних наслідків застосування арипіпразолу. Визначені основні побічні ефекти та причини смертельних випадків, що обумовлені передозуванням під час лікування. Підвищують ризик отруєнь даним препаратом його комбіноване застосування та одночасний прийом лікарських засобів інших фармакологічних груп, що у значній мірі ускладнює проведення хіміко-токсикологічних досліджень для встановлення причини отруєння. Визначений перелік цих засобів для розробки методів ХТА.

## **МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТІХХ ПРИ ОТРУЄННІ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНОМ**

Михалків М.М.<sup>1</sup>, Івануса І.Б.<sup>1</sup>, Пилипчик Н.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Україна

<sup>2</sup>Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка,  
Україна

**Вступ.** Антигістамінні препарати третього покоління, зокрема левоцетиризин, мають високу вибірковість дії по відношенню до гістамінових рецепторів. Ці препарати не чинять седативної дії, а також не впливають на роботу серцево-судинної системи. Застосування левоцетиризину виправдане при необхідності проведення тривалої антиалергійної терапії, зокрема при лікуванні сезонного і хронічного алергічного риніту, ринокон'юнктивіту, кропив'янки, контактного та атопічного дерматитів.

Левоцетиризин – це R-енантіомер, або активний ізомер цетиризину. Здатність зв'язуватися і тривалість зв'язку з H<sub>1</sub>-рецептором у левоцетиризину в два рази перевищують афінність цетиризину та приблизно в 30 разів – афінність декстроцетиризину.

Згідно з даними сайту patientsville.com в багатьох країнах світу зареєстровано низку випадків отруєнь левоцетиризином. У період з 2009 по 2018 роки зафіксовано 200 повідомлень про отруєння левоцетиризином, з яких 5 – з летальними наслідками. В США описано один випадок вживання препарату з метою суїциду.

Враховуючи вище сказане, левоцетиризин достатньо часто використовується при лікуванні різноманітних захворювань і стає причиною отруєнь. В літературних джерелах відсутня інформація щодо хіміко-токсикологічного аналізу даного лікарського засобу, тому є необхідність в подальшому проведенні токсикологічних досліджень.

**Мета досліджень.** Вивчити поведінку левоцетиризину дигідрохлориду в різних системах розчинників з метою подальшого їх застосування в токсикологічному аналізі.

**Результати.** В судово-хімічному аналізі метод хроматографії в тонкому шарі сорбенту застосовують як один із експресних методів, який дозволяє одночасно очистити витяжку від домішок, ідентифікувати і розділити токсичні речовини різних груп, виділених із біологічного матеріалу. Нами були проведені дослідження левоцетиризину дигідрохлориду методом ТШХ в системах розчинників, рекомендованих Міжнародним комітетом із систематичного токсикологічного аналізу міжнародної асоціації судових токсикологів.

Для проведення дослідження готували спиртові розчини наступним чином: точну наважку таблетної маси, еквівалентну 0,1 г досліджуваної речовини, поміщали у конічну колбу, додавали 25,00 мл *етанолу Р*, перемішували протягом 30 хв. і центрифугували. Використовували надосадову рідину. Для проведення ТШХ – скринінгу використовували хроматографічні пластинки „Sorbfil” (силікагель СТХ-1А, фракція 5-17 мкм, товщина шару 90-120 мкм, тип основи – алюміній, розмір пластинки 100×150 мм).

Відповідно до отриманих результатів можна стверджувати, що для аналізу досліджуваних об'єктів на наявність в них левоцетиризину дигідрохлориду придатні лише загальна система розчинників ТАІ (хлороформ — метанол — пропіонова кислота (72:18:10)), система розчинників для аналізу речовин кислотного характеру ТАD (хлороформ - метанол (90:10)) та система розчинників для аналізу речовин основного характеру ТАЕ (метанол). В інших системах розчинників рекомендованих Міжнародним комітетом із систематичного токсикологічного аналізу міжнародної асоціації судових токсикологів (ТАJ, ТАК, ТF, ТЕ, ТD) речовина практично не піднялася по пластинці або має дуже мале значення  $R_f$ . Оскільки лише три регламентовані Міжнародним комітетом системи розчинників нам підходили для аналізу, то ми провели додаткові дослідження поведінки цих речовин в інших, більш полярних системах розчинників. Для аналізу можна використати наступні системи розчинників: ацетон-вода (3:2), пропанол:вода (70:30), концентрований розчин аміаку-пропанол (30:70), бутанол-ацетатна кислота-вода (40:10:20).

**Висновок.** Для аналізу левоцетиризину дигідрохлориду краще використовувати більш полярні системи розчинників.

## **ЗМІСТ**

<b>ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ</b> <i>Plenary lectures</i>	2
<b>5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНИ ЯК АКЦЕПТОРИ МІХАЕЛЯ. PAINS ЧИ ЛІКОПОДІБНІ СТРУКТУРИ?</b> Лесик Роман	3
<b>NEW GENERATION NANO ANTICANCER DRUGS: NEED OF THIS CENTURY</b> Imran Ali	3
<b>PERSPECTIVES OF BIOCHROMATOGRAPHY FOR MODELLING ADME PROPERTIES AND ECOTOXICITY INDICES IN EARLY DRUG DISCOVERY PROCESS AND IN ENVIRONMENTAL SCIENCES.</b> Fotios Tsopelas and Anna Tsantili	4
<b>ПОТОЧНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ</b> Сур Сергій	4
<b>INNOVATIVE PROCEDURE APPLIED IN PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND STANDARDIZATION OF MEDICINES: CURRENT TRENDS AND FUTURE PERSPECTIVES</b> Marcello Locatelli	5
<b>DIHYDROFOLATE REDUCTASE AS ANTITUMOR MOLECULAR TARGET</b> Hussein I. El-Subbagh	5
<b>STUDY OF MOLECULAR AND BIOMOLECULAR BINDING INTERACTION USING AFFINITY CAPILLARY ELECTROPHORESIS AND MICROSCALE THERMOPHORESIS</b> Sami Eldeeb	6
<b>DESIGN, SYNTHESIS AND DOCKING STUDY OF NOVEL KINASE INHIBITORS AS ANTICANCER AGENTS</b> Khalid B. Selim	6
<b>РОЗРОБКА ВІТЧИЗНЯНИХ АНТИДІАБЕТИЧНИХ ЗАСОБІВ: ДОСЯГНЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ</b> Мерзлікін С. І.	7
<b>BIOANALYTICAL METHOD DEVELOPMENT; SECRETS OF SAMPLE PREPARATION</b> Mamdouh R. Rezk	7
<b>LITHIUM-ENHANCED MASS SPECTROMETRY FOR UNTARGETED SHOTGUN LIPIDOMICS: ANALYSIS OF SPHINGOLIPIDS</b> Ahmed M. Abdel-Megied	8
<b>SWITCHABLE MULTICOMPONENT HETEROCYCLIZATIONS UNDER NON-CLASSICAL METHODS OF ACTIVATION</b> Chebanov Valentyn	8

## **Секція 1. СПРЯМОВАНИЙ ПОШУК БІОЛОГІЧНО**

**АКТИВНИХ РЕЧОВИН.  
DIRECTED SEARCH OF BIOLOGICALLY  
ACTIVE SUBSTANCES**

10

**СИНТЕЗ НОВИХ ПОХІДНИХ ТІОПІРАНО[2,3-*d*]ТІАЗОЛУ НА ОСНОВІ 1,4-НАФТОХІНОНУ ТА ЮГЛОНУ ЯК ДІСНОФІЛІВ**

11

Лозинський А.В., Половкович С.В., Кархут А.І., Лесик Р.Б.

**ЗАМІЩЕНІ ПРОЛО[1,2-*A*][1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-*C*]ХІНАЗОЛІН-5А(6*H*)-КАРБОНОВІ (-ПРОПАНОВІ) КИСЛОТИ – ПЕРСПЕКТИВНІ ІНГІБІТОРИ ЛІПООКСИГЕНАЗИ**

12

Ставицький В.В., Носуленко І.С., Воскобойник О.Ю., Коваленко С.І.

**ВИВЧЕННЯ ПРОТИГРИБКОВИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ ПОХІДНИХ 6-ОКСО-5,6-ДИГІДРОТІАЗОЛО[2,3-*b*][1,2,4]ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АЦЕТАМІДУ**

14

Процюк В.В., Голота С.М., Куцик Р.В., Лесик Р.Б.

**СИНТЕЗ ТА ДІУРЕТИЧНА АКТИВНІСТЬ НОВИХ ТІОСЕЧОВИН**

15

Холодняк О.В., Соколова К.В., Коваленко С.І., Подплетня О.А.

**СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НОВИХ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК**

16

Юшин І.М., Гзелля Анджей, Лесик Р.Б.

**WATER STATUS IN FUNGI *AMANITA MUSSCARIA* AND THEIR COMPOSITE SYSTEM 1:9 WITH HYDROCOMPACTED NANOSILICA DIOXYDE A-300**

17

Yelahina N.V., Krupskaja T.V., Shtrimaitis O.V., Jovaišas Paulius

**ХІМІЧНА МОДИФІКАЦІЯ 1-*R*<sub>2</sub>-2-((4-*R*<sub>1</sub>-5-(ТІОФЕН-3-ІЛ)МЕТИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)ЕТАНОЛІВ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СПОЛУК**

18

Бігдан О. А., Парченко В. В.

**UREA TRANSPORTER INHIBITORS: POTENTIAL SALT-SPARING DIURETICS**

19

Titko T.O., Drapak I.V., Tsapko Ye.O., Perekhoda L.O.

**СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ (3*H*-ХІНАЗОЛІН-4-ІЛІДЕН)ГІДРАЗИДІВ З ПЛАНАРНИМИ АРОМАТИЧНИМИ КИСЛОТАМИ**

20

Мартиненко Ю.В., Коваленко С. І.

**ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 4-АМІНО-5-(ХІНОЛІН-2-ІЛ)-4*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ**

21

Зозулинець Д.М., Каплаушенко А.Г.

**ПОШУК ФАРМАКОЛОГІЧНИХ АКТИВНИХ РЕЧОВИН СЕРЕД ПОХІДНИХ 5-(2,4-, 3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

22

Довбня Д.В., Каплаушенко А.Г.

**СИНТЕЗ ТА ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ S-ПОХІДНИХ 4-*R*-5-ФЕНЕТИЛ-3*H*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ**

22

Ігнатова Т.В., Каплаушенко А.Г., Зозулинець Д. М.

<b>QSAR АНАЛІЗ ПРОНИКНОСТІ РЕЧОВИН КРІЗЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР НА МОДЕЛЯХ РАМРА</b> Косинська Г.П., Огніченко Л.М., Ширикалова А.О., Кузьмін В.Є.	23
<b>ПОЗАЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ РІЗНОМАНІТНИХ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ЗДАТНИХ ПРОНИКАТИ КРІЗЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР ТА ОЦІНКА ЇХ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ</b> Огніченко Л.М., Косинська Г.П., Ширикалова А.О., Кузьмін В.Є.	24
<b>СИНТЕЗ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА РОЗЧИННІСТЬ 2-, 3-, 4-КАРБОКСИЕТИЛПІРИДИНІО ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ</b> Литвинчук І.В., Шишкін І.О., Гельмбольдт В.О.	25
<b>ПОШУК ПРОТИМІКРОБНИХ АГЕНТІВ СЕРЕД 6,7-ДИГІДРО-2H-[1,2,4]ТРИАЗИНО[2,3-с]ХІНАЗОЛІН-2-ОНІВ</b> Москаленко О.С., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.	26
<b>DOCKING STUDIES OF N-CYCLOALKYL-(CYCLOALKARYL)-2-[(3-R-2-OXO-2H-[1,2,4]TRIAZINO[2,3-C]QUINAZOLIN-6-YL)THIO]ACETAMIDES TOWARDS TO COVID-19</b> Antypenko O.M., Berest G.G., Kovalenko S.I.	27
<b>QSAR АНАЛІЗ ПОХІДНИХ N<sup>3</sup> ЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ 3H-ТІАЗОЛО[4,5-Ь]ПІРИДИН-2-ОНУ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ АНТИОКСИДАНТНИХ ЗАСОБІВ</b> Кленіна О.В., Огурцов В.В., Чабан Т.І.	29
<b>ОСОБЛИВОСТІ ВЗАЄМОДІЇ 2-(3-R-1H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-5-ІЛ)АНІЛІНІВ З КЕТОКАРБОНОВИМИ КИСЛОТАМИ ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СИНТЕЗОВАНИХ СПОЛУК</b> Холодняк С.В., Красовська Н.І., Ставицький В.В., Коваленко С.І.	30
<b>ПОЛІКОНДЕНСОВАНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ НА ОСНОВІ 4-ГІДРАЗИНОХІНАЗОЛІНУ – ПЕРСПЕКТИВНИЙ КЛАС БІОАКТИВНИХ АГЕНТІВ ТА КОМПОНЕНТІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ</b> Антипенко О.М., Воскобойнік О.Ю., Коваленко С.І.	31
<b>СИНТЕЗ ТА ВСТАНОВЛЕННЯ БУДОВИ НОВИХ КАРБАНЕЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 2-АМІНО-4H-ПІРАНАУ</b> Левашов Д.В., Воронович А.С., Старчикова І.Л., Черних В.П., Шемчук Л.А.	32
<b>QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP IN CLASS OF TRICYCLIC QUINOLINE CARBOXYAMIDES</b> Golik M.Y., Titko T.O., Drapak I.V., Vislous O.O., Perekhoda L.O.	33
<b>СТВОРЕННЯ НОВИХ АНТИБІОПЛІВКОВИХ АГЕНТІВ ЯК ОДИН ІЗ ШЛЯХІВ ПОДОЛАННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ</b> Зубков В.О., Перехода Л.О., Ковальчук В.В., Сич І.А.	34
<b>5-ХЛОРО-4-(1,3-ОКСАЗОЛ-5-ІЛ)-1H-ПІРОЛ-3-КАРБОКСАМІДИ ЯК ПРОТИМІКРОБНІ АГЕНТИ</b>	35

Грозав Аліна, Федорів Мар'яна, Черноус Віталій, Яковичук Ніна, Кемський Сергій,  
Вовк Михайло

**CALENDULA OFFICINALIS EXTRACT AS A MEDIUM FOR OBTAINING SILVER NANOPARTICLES** 36

Petrina R.O., Khomyak S.V., Navryliak V.V., Suberliak S.A.

**6-АРИЛДЕНІМІДАЗО[2,1-*b*]ТІАЗОЛИ: СИНТЕЗ ТА ПРОТИМІКРОБНА ДІЯ** 37

Салієва Леся, Грозав Аліна, Яковичук Ніна, Сливка Наталія, Вовк Михайло

**ПОШУК ПЕРСПЕКТИВНИХ АНТИГІПОКСАНТІВ СЕРЕД ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАМІЩЕНИХ 7-*R*-8-ГІДРАЗІНОТЕОФІЛІНІВ** 39

Коробко Д. Б.

**DETERMINATION OF ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF DELPHINIUM ELATUM CALLUS BIOMASS EXTRACTS** 40

Petrina R., Zahorodnia D., Fedorova O., Novikov V.

**СИНТЕЗ 5-[5-(2-ГІДРОКСИЛ-ЕТИЛАМІНО)-3-МЕТИЛ-1-ФЕНІЛ-1*H*-ПІРАЗОЛ-4-ІЛМЕТИЛЕН]-2-АМІНОТІАЗОЛ-4-ОНІВ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНОАКТИВНИХ СПОЛУК** 40

Сидоренко І.А., Лозинський А.В., Голота С.М., Лесик Р.Б.

## **Секція 2. СУЧАСНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.**

### **MODERN PHARMACEUTICAL ANALYSIS AND STANDARDIZATION OF MEDICINES** 42

**GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY AS A METHOD OF ANALYSIS OF A NUMBER OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN PLANT MIXTURES** 43

Savych A.O., Marchyshyn S.M.

**METHOD DEVELOPMENT FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF VALSARTAN FROM CACO-2 CELL MONOLAYERS** 44

Peleshok Kateryna, Logoyda Liliya

**LC-MS/MS METHOD DEVELOPMENT THE DETERMINATION OF METOPROLOL AND MELDONIUM IN HUMAN PLASMA** 44

Horyn Mariana, Logoyda Liliya

**THE KINETIC DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF ACETYLCHOLINESTERASE AND ITS INHIBITORS BY EXPLOITING THE OXIDATION OF 3,3',5,5'-TETRAMETHYLBENZIDINE** 45

Blazheyevskiy M.Ye., Koval'ska O.V.

**IODOMETRIC DETERMINATION OF PLATYPHYLLINE HYDROTARTRATE USING OXONE AS REAGENT** 47

Blazheyevskiy M.Ye., Moroz V.P., Kuts A.A.

**ДОСЛІДЖЕННЯ ЕСІ-МС ФРАГМЕНТАЦІЇ СОЛЕЙ 1,2,4-ТІАЗОЛІЛІТІОАЦЕТАТНИХ КИСЛОТ, АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ** 49



Усенко Д.Л., Варинський Б.О.

**РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИДУ В ТАБЛЕТКАХ «СІОФОР»** 49

Іванюша О.Г., Бугайова В.В., Васюк С.О.

**ОБГРУНТУВАННЯ ПІДХОДУ ДО РОЗРОБКИ ТАБЛЕТОК ІЗОСОРБІДУ ДИНІТРАТУ З МОДИФІКОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ** 50

Олійников Д.С., Каплаушенко А.Г.

**CHEMILUMINESCENT DETERMINATION OF N-ACETYLCYSTEINE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS BY REACTION WITH 9-CYANO-10-METHYLACRIDINIUM NITRATE** 51

Blazheyevskiy M., Ievtukhov V., Kryskiw L.

**THE RELEVANCE OF STANDARDIZATION OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS FOR THE TREATMENT OF CARDIAC DISEASES** 53

Sakhanda I.V.

**ELABORATION AND STANDARDIZATION OF THE EYE DROPS WITH LEVOFLOXACIN** 54

Hudz N., Vasiutyk N., Fetko M.

**ROBUSTNESS EVALUATION IN VALIDATION OF ANALYTICAL METHODS OF ANTIHYPERTENSIVE MEDICINES IN DOSAGE FORMS** 55

Donkor Annie Abbeyquaye, Oluwatobiloba Joy Omotosho, Fatma Abdelmalek Mohamed, Obianuju Florence Ezike, Adaeze Elizabeth Ajie, Agyemang Fredua Sarpong, Liliya Logoyda

**РОЗРОБКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІО ХЛОРИДУ В СУПОЗИТОРІЯХ** 56

Бевз О.В., Таран С.Г., Перехода Л.О.

**TLC ANALYSIS OF MONOSACCHARIDES IN DENSE EXTRACT OF CREEPING THYME** 57

Zarivna Nadiya, Mosula Liudmila, Poliak Olha

**TLC METHOD DEVELOPMENT FOR THE ESTIMATION OF LISINAPRIL AND ATORVASTATIN IN PHARMACEUTICALS** 57

Shulyak Nataliia, Logoyda Liliya

**APPLICATION OF HPLC METHOD IN THE DETERMINATION OF AMINO ACIDS IN THE SOME MEDICINAL PLANTS** 58

Slobodianiuk L.V., Budniak L.I., Marchyshyn S.M., Kostyshyn L.V., Skrynchuk O.Ya.

**МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ БІОСЕНСОРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ГЛІКОАЛКАЛОЇДІВ** 59

Марценюк В.П., Дзядевич С.В., Сверстюк А.С., Багрій-Заяць О.А., Козодій Н.В.

**СТАНДАРТИЗОВАНІ ПІДХОДИ ДО ВИВЧЕННЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК СИРОВИНИ – КВІТІВ ХРИЗАНТЕМИ САДОВОЇ СОРТУ ПЕКТОРАЛЬ** 61

Козир Г.Р., Каріна Ю.

<b>Секція 3. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ БІОАНАЛІТИЧНОЇ МЕТОДОЛОГІЇ ТА ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНОГО АНАЛІЗУ. TOPICAL ISSUES OF BIOANALYTICAL METHODOLOGY AND CHEMICAL-TOXICOLOGICAL ANALYSIS</b>	62
<b>COMPARATIVE INVESTIGATION OF TOXICOLOGICAL CHARACTERISTIC AND SPECIFIC BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE MEDIUM-CHAIN ALIPHATIC MONO- AND DIPEROXYCARBOXYLIC ACIDS</b> Blazheyevskiy M. Ye., Prysiazhniuk O.V., Mozgova O.O.	63
<b>USAGE OF TLC IN TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF BISOPROLOL</b> Mykhalkiv M., Ivanusa I.	63
<b>АНАЛІЗ МІАНСЕРИНУ В СЕЧІ ХРОМАТО-МАС-СПЕКТРОМЕТРИЧНИМ МЕТОДОМ</b> Горлачук Н.В.	64
<b>ІНФОРМАЦІЙНИЙ ОГЛЯД ПОБІЧНИХ ДІЙ ТА ВИПАДКІВ ОТРУЄННЯ АРИППРАЗОЛОМ</b> Кучер Т.В., Мерзлікін С.І.	65
<b>МОЖЛИВОСТІ ВИКОРИСТАННЯ ТШХ ПРИ ОТРУЄННІ ЛЕВОЦЕТИРИЗИНОМ</b> Михалків М.М., Івануса І.Б., Пилипчик Н.А.	66
<b>ЗМІСТ</b>	68