

Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference

"Topical Problems of Modern Science"

November 18, 2017
Warsaw, Poland

Vol.5

Copies may be made only from legally acquired originals.
A single copy of one article per issue may be downloaded for personal use (non-commercial research or private study). Downloading or printing multiple copies is not permitted. Electronic Storage or Usage Permission of the Publisher is required to store or use electronically any material contained in this work, including any chapter or part of a chapter. Permission of the Publisher is required for all other derivative works, including compilations and translations. Except as outlined above, no part of this work may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means without prior written permission of the Publisher.

Publisher –
RS Global Sp. z O.O.,

Scientific Educational
Center
Warsaw, Poland

Numer KRS: 0000672864
REGON: 367026200
NIP: 5213776394

**Publisher Office's
address:**
Dolna 17,
Warsaw, Poland,
00-773

Website:
<https://ws-conference.com/>

E-mail:
rsglobal.poland@gmail.com
Tel: +4(857) 898 55 10

The authors are fully responsible for the facts mentioned in the articles. The opinions of the authors may not always coincide with the editorial boards point of view and impose no obligations on it.

CONTENTS

CHEMISTRY

Khmel'nitskaya Milana Eduardovna, Juraev Abdukhahor Jalilovich
SYNTHESIS OF SILICON DERIVATIVES
OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES..... 4

BIOLOGY

Grigoryan A. V., Karapetyan A. F.
THE CLASTOGENIC IMPACT OF WATER IN HRAZDAN RIVER ON LIVER
HEPATOCYTES AND PERIPHERAL BLOOD ERYTHROCYTES OF LAKE FROG
(PELOPHYLLAX RIDIBUNDUS)..... 7

Zarkua M. Z.
STUDY OF THE ANTIFUNGAL ACTION
OF THE BUDS OF KALANCHOE DIAGREMONTIANA..... 11

Григор'єва О. А., Ант О. А., Камишина В. А.
ВІКОВА ЛЕКТИНГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА
СУГЛОБОВОГО ХРЯЩА ЩУРІВ..... 13

MEDICINE

Kostiuk T., Shynchukovskyi I., Shpak D.
PHYSICAL EXAMINATION OF PATIENTS
WITH TEMPOROMANDIBULAR DYSFUNCTION..... 16

Zharikov M. Y., Zharikova V. M., Lukianenko D. M., Hryhorenko L. V., Baibakov V. M.
ANALYSIS INFLUENCE OF AN EXPERIMENTAL HEMODYNAMIC
OVERLOAD ON THE SECRETORY COMPONENTS STATE OF A HEART..... 18

Альхуссейн В. В., Альхуссейн М. А.
РОЗРОБКА МЕТОДУ ЯКІСНОГО АНАЛІЗУ МАЗІ
З ЕКСТРАКТОМ КОРИ ТОПОЛІ ТРЕМТЯЧОЇ..... 22

Воробей Л. І.
ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ ТА ДІАГНОСТИКИ ПАТОЛОГІЇ ВАГІТНОСТІ
У ЖІНОК З ОБТЯЖЕНИМ АКУШЕРСЬКИМ АНАМНЕЗОМ..... 26

Матвєйшина Т. М.
ДИНАМІКА ЩІЛЬНОСТІ РОЗПОДІЛУ ЗАЛИШКІВ А-D-МАНОЗИ В
СТРУКТУРАХ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОВОЇ ЧАСТИНИ ГЛОТКИ
ЩУРІВ В ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО
ВВЕДЕННЯ АНТИГЕНА..... 32

Азимов И. М., Абдуганиев У. Б., Рахматова М. Х., Таринова М. В., Азимов М. И.
ИССЛЕДОВАНИЕ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ
НА ПРИМЕРЕ СИНДРОМА ВАН ДЕР ВУДА..... 36

Раца В. В., Федів О. І., Вівсяник В. В.
ПОКАЗНИКИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ
ПРИ ХРОНІЧНОМУ ПАНКРЕАТИТІ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ..... 39

Сахарчук Т. В., Шестакович Е. Н.
ДІАГНОСТИКА РАКА ПРЯМОЇ КИШКИ ЧЕЛОВЕКА МЕТОДОМ
УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ДІАГНОСТИКИ..... 41

Зуппарханова Дано, Эргашева Н. О.
АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ВРЕДНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ
ФАКТОРОВ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ..... 44

Пулатова Севара Шамситдиновна, Оразханов Досхан Оразхан угли
КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ... 46

Попов Н. Н., Пионтковская О. В., Оленич В. Б., Савво А. Н.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НООТРОПНОГО ПРЕПАРАТА В СОЧЕТАНИИ С
ИММУНОТРОПОМ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (ЦАС),
РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ЦНС)..... 48

VETERINARY SCIENCE AND PHARMACY

Anna Kriukova, Inna Vladymyrova
THE ELEMENT COMPOSITION STUDY OF SOPHORA JAPONICA..... 53

Savelieva E. V., Vladymyrova I., Shumova G., Tishakova T. S.
INVESTIGATION OF FATTY ACID COMPOSITION OF HERB
AND ROOTS OF FETID MEADOW RUE (THALICTRUM FOETIDUM L.)..... 55

Syrovaya A. O., Lukianova L. V., Kolesnyk M. R., Adamu Isaaka
THE EXPERIMENTAL STUDY OF PHARMACEUTICAL
COMPOSITION PIROXICAM AND CAFFEINE..... 60

Амирханова А. Ш., Устенова Г. О., Курбатова Н. В., Алдасугурова Ч. Ж.
АНАТОМО - МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ТРАВЫ
ОСТРОЛОДОЧНИКА ГЛАДКОГО (OXYTROPIS GLABRA LAM.DC.)..... 65

Койлыбаева Молдир Кудайбергеновна, Устенова Гульбарам Омаргазиевна
ПОЛУЧЕНИЕ КОЛЛАГЕНА ИЗ ЖИВОТНОГО СЫРЬЯ..... 70

Спиридонова Н. В., Сілін О. В., Лебединець В. О., Завада О. О.
РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 7-АЗЕПАН-1-
ІІ-1-ЕТИЛ-6-ФТОР-3-(4-ФЕНІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІІ)-ХІНОЛІНА-4(1Н)-ОНА..... 74

Чолак Ирина Семенівна, Ємельянова Оксана Іванівна, Карпюк Уляна Володимирівна
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ВПЛИВУ
ВОДНОГО ВИТЯГУ «СОФОРА» З ПУП'ЯНКІВ СОФОРИ ЯПОНСЬКОЇ
НА КОРЕКЦІЮ АЛІМЕНТАРНОЇ ДИСТРОФІЇ..... 78

ECOLOGY

Хомутенко А. С., Юзефович Р. В.
ГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ ТА ІНШІ ПАТОЛОГІЇ ПЛОДУ
ЛЮДИНИ І ДИТЯЧА СМЕРТНІСТЬ В УКРАЇНІ..... 82

Рибалова О. В., Коробкіна К. М.
НОВИЙ ПІДХІД ДО ОЦІНКИ ЗАБРУДНЕННЯ ҐРУНТІВ ВАЖКИМИ МЕТАЛАМИ..... 86

Тазитдинова Р. М., Бейсенова Р. Р., Абжаппаров А. А.
ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ КРЫС ПРИ
СОЧЕТАННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ ЦИНКА И МЕДИ..... 90

РОЗРОБКА ТА ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ 7-АЗЕПАН-1-ІЛ-1-ЕТИЛ-6-ФТОР-3-(4-ФЕНІЛ-1,3-ТІАЗОЛ-2-ІЛ)-ХІНОЛІНА-4(1H)-ОНА

¹Спиридонова Н. В.,
²к. хім. наук Сілін О. В.,
¹д. фармац. наук Лебединець В. О.,
³к. фармац. наук Завада О. О.

¹Україна, м. Харків, Національний фармацевтичний університет;
²Україна, м. Київ, ТОВ "НВП Укроргсинтез";
³Україна, м. Харків, Харківський національний медичний університет

Abstract. The results of the development of a method for quantitative determination of 7-azepan-1-yl-1-ethyl-6-fluoro-3-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)-quinoline-4 (1H)-one in the substance by the method of non-aqueous potentiometric titration. The method was evaluated using validation parameters: correctness, accuracy, linearity, range of application. According to the results of the conducted studies, the validation characteristics were found to meet the eligibility criteria, and the proposed method may be involved in the methods of quality control on the substance.

Keywords: quinoline, quantitative determination, potentiometric titration, standardization, validation.

Введення. Згідно із міжнародними вимогами необхідною умовою впровадження препарату в медичну практику є його стандартизація на кожному етапі життєвого циклу, яка передбачає розробку нормативної документації, що регламентує показники якості та вимоги до методів їх визначення.

Розробка методик кількісного визначення діючої речовини нової субстанції є актуальним і складним завданням. Особливої уваги заслуговує стандартизація нових біологічно активних сполук, які є перспективними як потенційні лікарські засоби (ЛЗ).

З метою пошуку нових антибактеріальних засобів нами синтезовано низку нових похідних хіноліну. У попередніх публікаціях описано шляхи синтезу та модифікацію базової структури [1, 2]. Попереднє комп'ютерне прогнозування та подальші дослідження дозволили обрати сполуку-лідера: 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хінолін-4(1H)-он (схема 1), для якої необхідно провести комплекс робіт зі стандартизації.

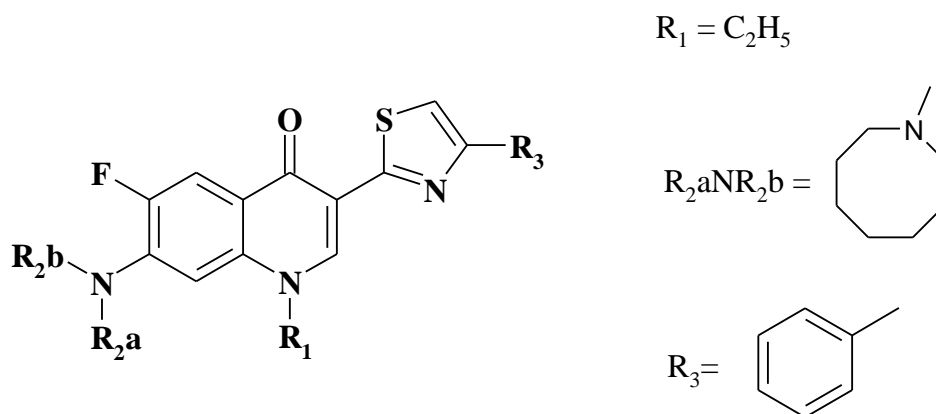


Рис. 1. Структурна формула синтезованої сполуки

Одним із найважливіших показників якості субстанції згідно із вимогами Європейської фармакопеї (ЄФ), є кількісний вміст діючої речовини, який для синтетичних субстанцій має бути не меншим за 98,5 % [3].

Вимоги щодо якості фармацевтичної субстанції, які регламентуються ЄФ, передбачають використання прямих методів аналізу для кількісного визначення. Такий підхід обумовлений

тим, що такі методи, до яких належить і метод потенціометричного титрування, є більш точними та забезпечує допустиму невизначеність методики [3].

Субстанції, що погано розчиняються у воді (такі як похідні хіноліну), зазвичай визначають титруванням у середовищі неводних розчинників.

Мета. Метою наших досліджень була розробка та валідація методики кількісного визначення 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она в синтезованій субстанції методом потенціометричного титрування.

Об'єкт дослідження: вперше синтезований 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хінолін-4(1H)-он.

Розчинники та реактиви: метанол, кислота оцтова льодяна, кислота мурашина безводна, 0.1 М розчин кислоти хлорної (відповідають вимогами чинної редакції ЄФ).

Обладнання: аналітичні ваги АВ 204 фірми Mettler Toledo (Швейцарія) та рН-метр "Seven Easy" цього ж виробника, з комбінованим скляним електродом із рухомою муфтою діафрагмою-шліфом для титрування в неводному середовищі, бюретки класу А.

Результати дослідження. Досліджувана речовина є погано розчинною у воді. Як було зазначено, в таких випадках використовують метод потенціометричного титрування у неводних розчинниках. Нами було використано кислоту оцтову льодяну та кислоту мурашину безводну. В середовищі оцтової кислоти речовина не повністю розчинялась, в наслідок чого були одержані занижені значення кількісного вмісту 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она в субстанції. Виходячи з вищезазначеного, в якості розчинника було використано кислоту мурашину безводну. Для поліпшення розчинності сполуку спочатку розчиняли в метанолі.

Визначення проводили за наступною методикою: 0,225 г (точна наважка) субстанції 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она розчиняли в 20 мл метанолу Р, додавали 50 мл кислоти мурашиної безводної і титрували 0.1 М розчином кислоти хлорної. Точку еквівалентності визначали потенціометрично за першим стрибком потенціалів на кривій титрування. Кількісний вміст основної речовини визначали, враховуючи, що 1 мл 0.1 М розчину хлорної кислоти відповідає 44.76 мг 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она. Вміст 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она в субстанції, у відсотках, обчислювали за формулою:

$$X = \frac{V \cdot 0,04476 \cdot K \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot (100 - W)}, \quad (1)$$

де V – об'єм 0,1 М розчину натрію гідроксиду, витрачений на титрування випробовуваного розчину, мл;

K – поправний коефіцієнт до молярності титранту;

0,04476 – кількість грам 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она, що відповідає 1 мл 0,1 М розчину натрію гідроксиду;

m – маса наважки субстанції;

W – вміст води у субстанції, %.

Для підтвердження відповідності методики кількісного визначення критеріям придатності: специфічність, лінійність, правильність та прецизійність в визначеному діапазоні застосування, на наступному етапі досліджень проводили валідацію розробленої методики.

Оцінку коректності методики провели шляхом розрахунку прогнозованої повної невизначеності аналізу Δ_{AS} та її порівняння з максимально припустимою невизначеністю результатів аналізу, що пов'язана з допусками вмісту аналізованої речовини в субстанції згідно із МКЯ. За рекомендаціями ЄФ, прогнозована невизначеність пробопідготовки має бути незначуща, для напіврізниць допусків вмісту діючої речовини в субстанції, у відсотках, що в нашому випадку складає 1,5 % $\max \Delta_{AS} = 1,5$.

Результати розрахунків прогнозованої повної невизначеності аналізу Δ_{AS} представлені в таблиці 1.

У ході виконання випробувань нами доведено специфічність аналітичної методики. Було визначено, що об'єм титранту, який витрачається на титрування холостого розчину (метанол, мурашина кислота), становить 1 краплю ($\leq 0,05$ мл), отже, методика характеризується достатньою специфічністю. Результати визначення специфічності узагальнено в таблиці 2.

Таблиця 1. Розрахунок невизначеності методики аналізу

Фактор	Розрахунок невизначеності, %
Пробопідготовка: -взяття наважки 225 мг.	$\Delta_{m1} = 0,2/225*100 \% = 0,09$
Кінцева аналітична операція: -невизначеність концентрації 0,05 М розчину хлорної кислоти: ▪наважка калію гідрофталату PO при встановленні титру 0,1 М розчину хлорної кислоти – 350 мг; ▪встановлення титру – бюретка 25 мл з невизначеністю 0,05 мл) -невизначеність титрування субстанції (бюретка 25 мл з невизначеністю 0,05 мл)	$\Delta_{m2} = 0,2/350*100 \% = 0,057$ $\Delta_{v2} = 0,05*100/20 = 0,25$ $\Delta_{v3} = 0,05*100/20 = 0,25$

Валідаційні характеристики визначали на модельних розчинах у діапазоні застосування методики $\pm 20\%$ від робочої концентрації, відповідно діапазон концентрацій становить від 400,0 мг до 600,0 мг.

Таблиця 2. Вплив компонентів холостого розчину на результат визначення

№ п/п	Об'єм титранту, що був витрачений на титрування, мл	
	«холостий розчин»	випробовуваний розчин
1	1 крапля ($\leq 0,05$ мл)	5,03
2	1 крапля ($\leq 0,05$ мл)	5,03
3	1 крапля ($\leq 0,05$ мл)	5,04

Дослідження лінійності методики проведені одночасно з визначенням параметрів прецизійності й правильності. Розрахунки параметрів лінійності, прецизійності та правильності методики у «нормалізованих» координатах наведені у табл. 3.

Таблиця 3. Результати визначення параметрів лінійності, прецизійності та правильності методики

Розчин №	Введено X_i , г	Об'єм титранту, $V_{\text{екв}}$, мл	Y_i , Знайдено Y_i , мг	$Z_i = Y_i / X_i * 100\%$
1	0,1801	4,03	0,1802	100,06
2	0,1913	4,28	0,1914	100,05
3	0,2025	4,52	0,2024	99,95
4	0,2139	4,78	0,2138	99,95
5	0,2251	5,03	0,2252	100,04
6	0,2361	5,28	0,2362	100,04
7	0,2475	5,52	0,2471	99,84
8	0,2588	5,78	0,2589	100,04
9	0,2699	6,01	0,2689	99,63
середнє значення Z_{cp}				99,96
S_0 (стандартне відхилення), %				0,142
відносний довірчий інтервал, $\Delta z = t(95\%, 8) * S_0(\%) = 1,8595 * S_0(\%)$				0,264
похибка, $\delta = Z_{\text{cp}} - 100 $				0,04

Експериментальні дані обробляли методом найменших квадратів для прямої $Y_i = b * x_i + a$ (рис. 1).

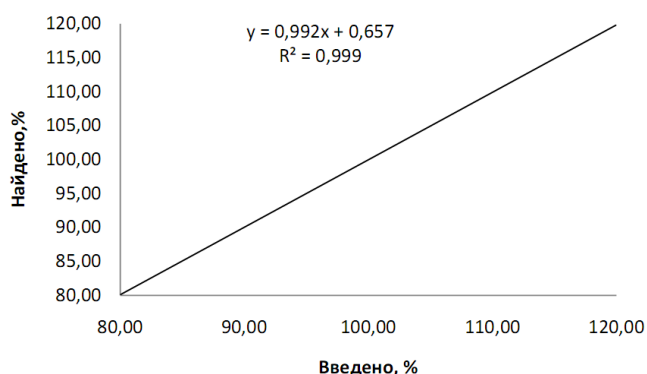


Рис. 1. Графік лінійної залежності в нормалізованих координатах $Y_i = b * x_i + a$

Порівняння отриманих розрахунків валідаційних характеристик методики з критеріями прийнятності свідчать про їх відповідність (табл. 4).

Таблиця 4. Відповідність розрахованих валідаційних параметрів методики критеріями прийнятності

Параметр	Критерій прийнятності	Розраховане значення параметру	Висновок
Лінійність:			
a	$\leq 2,4$	0,6575	Відповідає
S_0	$\leq 0,79$	0,142	Відповідає
r	$\geq 0,99833$	$R^2=0,9999$ $r=0,99995$	Відповідає
Правильність:			
статистична незначущість			
max σ	$\leq \Delta z/\sqrt{n}=0,46$	0,04	Відповідає
практична незначущість			
max σ	$\leq \max \Delta_{AS} * 0,32 = 0,48$	0,04	Відповідає
Прецизійність (збіжність):			
Δz	$\leq \max \Delta_{AS} = 1,5$	0,264	Відповідає

Висновки. Розроблена методика кількісного визначення основної речовини у новій перспективній лікарській субстанції протимікробної дії 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она та проведена її валідація. В результаті проведених досліджень встановлено, що методика визначення речовини має задовільну прецизійність (збіжність), аналітична область застосування складає від 80 до 120 %. Також підтверджена лінійна залежність витрати титранту від кількісного вмісту основної речовини, коефіцієнт кореляції R становить 0,9999. Доведено також специфічність методики.

Виходячи з цього, можна констатувати, що розроблена аналітична методика може бути використана для кількісного визначення 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она в субстанції.

Запропонована методика кількісного визначення 7-азепан-1-іл-1-етил-6-фтор-3-(4-феніл-1,3-тіазол-2-іл)-хіноліна-4(1H)-она в субстанції дозволяє стандартизувати речовину для її подальшого застосування як фармацевтичної субстанції та може бути рекомендована для включення в аналітичну нормативну документацію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Спиридонова, Н. В. Синтез N¹-алкіл-7-діалкіламіно-6-фторохінолін-4-он-3-карбонітрilів / Н. В. Спиридонова, О. В. Сілін, С. М. Коваленко, І. О. Журавель // Журн. орг. фар. хім. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 65–69.
2. Спиридонова, Н. В. Синтез функциональных производных на основе взаимодействия 3-циано-фторхинолонов с нуклеофильными реагентами / Н. В. Спиридонова, А. В. Силин, С. Н. Коваленко, И. А. Журавель // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 3. – С. 420–423.
3. European pharmacopoeia. – 8.2 ed. – Strasbourg.: EDQM, 2014. – 4154 p.
4. Гризодуб, А. И. Стандартизованная процедура валидации количественных методов титрования лекарственных средств / А. И. Гризодуб, Д. А. Леонтьев, Т. Н. Доценко, В. А. Загорий // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 5–29.

**Proceedings of the
II International Scientific
and Practical Conference
"Topical Problems Of Modern Science"**

(November 18, 2017, Warsaw, Poland)

Vol.5

MULTIDISCIPLINARY SCIENTIFIC EDITION

Indexed by:



Passed for printing 19.11.2017. Appearance 23.11.2017.

Typeface Times New Roman.

Circulation 300 copies.

RS Global S. z O.O., Warsaw, Poland, 2017