

О. Ю. Воскобойник, К. П. Медведева, С. І. Коваленко, С. О. Васюк

## Спектрофотометричне визначення оригінальної субстанції Хінабут і таблетованої лікарської форми на її основі

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** натрію 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутаноат, Хінабут, субстанція, таблетки, аналіз, спектрофотометрія.

Мета роботи – розроблення високочутливої, простої у виконанні й валідної спектрофотометричної методики кількісного визначення оригінальної субстанції Хінабут і таблетованої лікарської форми на її основі. Коректність і правильність методики, котра запропонована для виконання запланованих завдань, доведені шляхом здійснення стандартизованої процедури валідації. Числові показники лінійної залежності, котрі одержані згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ) (коефіцієнт кореляції  $r$ , залишкова сума квадратів відхилень  $s_y$ , вільний член лінійної регресії  $a$ ), відповідають всім вимогам щодо параметрів лінійної залежності. Встановлення прецизійності та правильності методики показало її відповідність до вимог ДФУ. Для підтвердження коректності методики при відтворенні в іншій лабораторії визначили прогноз повної невизначеності методики. Показали, що методика даватиме коректні результати й в інших лабораторіях.

## Спектрофотометрическое определение оригинальной субстанции Хинабут и таблетированной лекарственной формы на её основе

А. Ю. Воскобойник, Е. П. Медведева, С. И. Коваленко, С. А. Васюк

Цель работы – разработка высокочувствительной, простой в исполнении и валидной спектрофотометрической методики количественного определения оригинальной субстанции Хинабут и таблетированной лекарственной формы на её основе. Корректность и пригодность предложенной методики для выполнения запланированных заданий доказаны путём проведения стандартизированной процедуры валидации. Полученные согласно Государственной Фармакопее Украины (ДФУ) числовые показатели линейной зависимости (коэффициент корреляции  $r$ , остаточная сумма квадратов отклонений  $s_y$ , свободный член линейной регрессии  $a$ ) соответствуют всем требованиям относительно параметров линейной зависимости. Установление прецизионности и правильности методики показало её соответствие требованиям ДФУ. Для подтверждения корректности методики при воспроизводимости в других лабораториях определён прогноз полной неопределённости методики. Показано, что методика будет давать корректные результаты в других лабораториях.

**Ключевые слова:** натрия 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хиназолин-6-ил)бутаноат, Хинабут, субстанция, таблетки, анализ, спектрофотометрия.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №1 (94). – С. 72–76

## Spectrophotometric determination of original active pharmaceutical ingredient Quinabut and tablets based on it

O. Yu. Voskoboynik, K. P. Medvedeva, S. I. Kovalenko, S. O. Vasyuk

**Aim.** The sensitive, efficient and express method for original active pharmaceutical ingredient Quinabut determination and based on it tablets was described in presented article.

**Methods and results.** Detailed analysis of physicochemical properties of studied compound conducted by authors allowed to substantiate the usage of purified water as solvent. It was shown, that UV-spectra of active pharmaceutical ingredient was characterized by absorption maximum at 232 nm. Length wave mentioned above was used for further studies. The elaborated method is based on evaluation of proper absorption of active pharmaceutical ingredient solution, data of absorption of studied sample and standard solution was used for calculation of the final results.

**Conclusions.** Correctness and suitability of proposed method for realization of planned tasks were proven by conduction of standardized validation procedure. The evaluation of linearity was conducted in range of concentration wherein the compliance with Beer law was observed. Indexes of linear dependence, that were obtained according to SPhU recommendations (correlation coefficient  $r$ , residual sum of deviation squares, free term of linear regression) were in compliance with requirements for linear dependence parameters. Conducted evaluation of precision and accuracy of method showed it compliance with requirements of SPhU. The prediction of total irreproducibility was conducted for confirmation of method correctness by repeating in other laboratories. It was shown that proposed method would produce correct results in other laboratories.

**Key words:** Sodium 4-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoate, Quinabute, Substance, Tablets, Analysis, Spectrophotometry.

Zaporozhye medical journal 2016; №1 (94): 72–76

Як відомо, створення новітнього лікарського засобу є вкрай складним, високовартісним і тривалим процесом, котрий складається з багатьох етапів і потребує зусиль науковців різних спеціальностей. Кожний період становлення нового лікарського препарату майже завжди є окремим дослідженням зі своїми особливостями. Так, одним із таких етапів є опрацювання методів аналізу як для субстанції, що досліджується, так і до лікарської форми на її основі.

Нині серед відомих нам аналітичних інструментів перевага надається фізико-хімічним методам аналізу, зокрема спектрофотометричним, і хоча з цим методом конкурують хроматографічні підходи, він має низку переваг, серед них – простота та швидкість виконання аналізу, нижча вартість обладнання й менші вимоги до рівня підготовки персоналу. Особливо ці переваги важливі, коли потенційний лікарський препарат перебуває на етапах доклінічного дослідження, а



інвестиції в його розроблення обмежені.

Саме тому спектрофотометричні методи використали для розроблення методів аналізу для перспективного лікарського препарату Хінабут (натрію 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутаноат), котрий був створений колективами науковців Запорізького державного медичного університету й Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова. [1–7].

### Мета роботи

Розроблення високочутливої, простої у виконанні й валідної спектрофотометричної методики кількісного визначення оригінальної субстанції Хінабут і таблетованої лікарської форми на її основі.

### Матеріали і методи дослідження

*Об'єкти дослідження, розчинники та обладнання.* Для виконання дослідження використали субстанцію Хінабут (натрію 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]тріазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутаноат) й лікарський засіб – таблетки з 0,1 г. Як розчинник застосовували воду очищену. Аналітичне обладнання: спектрофотометр Specord 200, ваги електронні АВТ-120-5DM, мірний посуд класу А.

*Загальна методика кількісного визначення субстанції Хінабут.* Точну наважку субстанції Хінабут (0,0400 г) вміщують у мірну колбу місткістю 100,00 мл, розчиняють у воді очищеній та доводять тим самим розчинником до позначки, перемішують. 1,00 мл розчину, що одержали, переносять у мірну колбу місткістю 50,00 мл і доводять водою очищеною до позначки. Абсорбцію вимірюють на тлі розчинника при довжині хвилі 232 нм.

*Методика кількісного визначення субстанції Хінабут у таблетках.* Точну наважку таблеткової маси (0,07765–0,17441) вміщують у мірну колбу місткістю 100,00 мл, розчиняють у воді очищеній, доводять тим самим розчинником до позначки та ретельно перемішують. Розчин, що отримали, фільтрують через паперовий беззольний фільтр (синя стрічка), відкидаючи перші порції фільтрату. 1,00 мл розчину, що вміщують у мірну колбу місткістю 50,00 мл, доводять водою очищеною до позначки. Паралельно здійснюють визначення з 1,00 мл 0,0400% розчину порівняння субстанції Хінабут, котрий готують шляхом розчинення у воді очищеній точної наважки субстанції. Абсорбцію досліджуваного та стандартного розчинів вимірюють на тлі розчинника при 232 нм. Розрахунок вмісту діючої речовини у грамах виконують за типовою формулою 1:

$$x = \frac{A \cdot p_{\text{зас}}}{A_0 \cdot p \cdot l \cdot 100} \cdot k, \quad (1)$$

де  $A$  – оптична густина досліджуваного розчину;

$p_{\text{зас}}$  – середня маса лікарської форми;

$A_0$  – оптична густина стандартного розчину;

$p$  – наважка лікарської форми, г;

$l$  – товщина шару, см;

$k$  – розрахунковий коефіцієнт з урахуванням розведень і концентрації стандартного розчину.

### Результати та їх обговорення

Підбір розчинника для розроблення методики кількісного визначення субстанції Хінабут за власним поглинанням

здійснювали, керуючись даними про розчинність субстанції, а також враховуючи доступність та нетоксичність розчинника. Як найбільш доступний та нетоксичний розчинник для розроблення методики обрали воду очищену. УФ-спектр поглинання субстанції (рис. 1) характеризується трьома смугами поглинання. Найбільш інтенсивною є смуга з максимумом при 232 нм, тому наступні вимірювання здійснювали саме за цієї довжини хвилі.

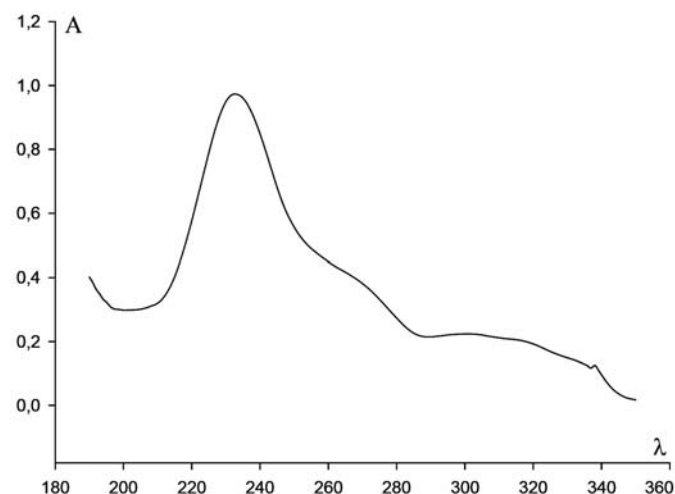


Рис. 1. УФ-спектр поглинання субстанції Хінабут у воді очищеній.

*Валідація методики.* Коректність та придатність методики, котра запропонована для виконання запланованих завдань, доведені шляхом здійснення стандартизованої процедури валідації [8]. Визначили основні валідаційні характеристики – лінійність, прецизійність і правильність.

*Лінійність.* Лінійність визначали у межах концентрацій, в котрих спостерігається підпорядкування закону Бера 0,512–1,15 мг/100 мл субстанції Хінабут (62–138% від номінальної концентрації). Розчини з відомою концентрацією отримували шляхом розведення 0,0400% розчину субстанції Хінабут: 0,70; 0,90; 1,00; 1,10; 1,30 мл вміщували в колби місткістю 50,00 мл, доводили водою очищеною до позначки та вимірювали оптичну густина розчинів.

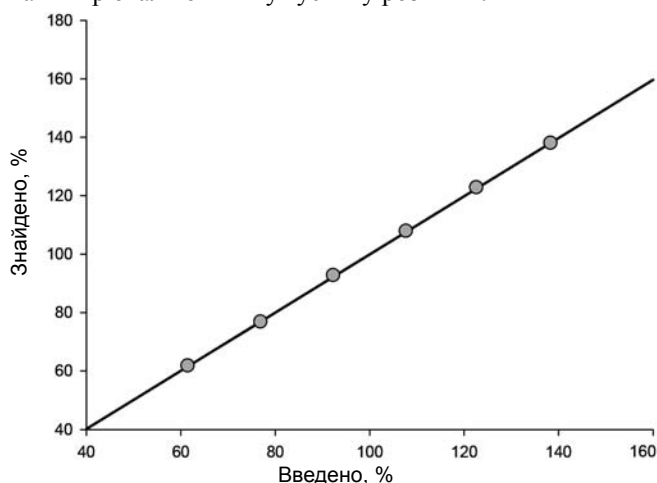


Рис. 2. Лінійна залежність оптичної густини від концентрації субстанції Хінабут у нормалізованих координатах.

Таблиця 3

**Встановлення збіжності результатів кількісного визначення субстанції Хінабут у таблетках (n=9, p=0,95)**

Лікарський препарат	Метрологічні характеристики					
	$\bar{X}, \%$	S	RSD	$\Delta_{x,r}$	$\Delta_{\bar{x},r}$	$A_s, \%$
Таблетки Хінабут по 0,10 г (100,0%)	97,03	0,818	0,843	1,57	0,523	1,60

На основі даних, що отримали, будували графік залежності абсорбції від концентрації (рис. 2). Числові показники лінійної залежності розраховували за допомогою регресійного аналізу методом найменших квадратів [9]. Знайдено:  $y_i = 0,9960 x_i + 0,3133$ . Величини, що одержали, – коефіцієнт кореляції  $r$ , залишкова сума квадратів відхилень  $su$ , вільний член лінійної регресії  $a$ , кутовий коефіцієнт  $b$  – наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

**Числові показники лінійної залежності**

Величина	Значення	Критерії	Висновок
$b \pm (s_b)$	0,9960±(0,0041)	–	–
$a \pm (s_a)$	0,3133±(0,4201)	$a \leq \Delta a = t(95\%;4) \cdot s_a = 0,8955$	відповідає
$s_{x,0}(\%)$	0,2616	$\leq \Delta_{A_s}(\%) / t(95\%;4) = 0,7505$	відповідає
$r$	1,000	$\geq 0,9982$	відповідає

Числові показники лінійної залежності, котрі одержані згідно з Державною Фармакопесю України (табл. 1), свідчать про те, що виконуються всі вимоги щодо параметрів лінійної залежності, тобто лінійність методики підтверджується в діапазонах концентрацій, що обрали (62–138%).

**Прецизійність та правильність.** Згідно з ДФУ, правильність результатів встановлювали методом добавок. Методика є правильною, тому що виконується умова практичної незначущості  $|\bar{X} - 100| \leq 0,32 \cdot \Delta_{A_s}$ , де  $|\bar{X} - 100|$  оцінюють відносно максимально припустимої невизначеності аналізу ( $\Delta_{A_s} \%$ ) [8]. Дані наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

**Результати визначення правильності методом добавок**

Концентрації компонентів		
Введено у % до концентрації розчину порівняння $(C_i/C_{st}) \cdot 100\% *$	Знайдено у % до концентрації розчину порівняння $(A_i/A_{st}) \cdot 100\% *$	Знайдено у % до введеного $X_i = (A_i/A_{st}) \cdot 100 / (C_i/C_{st}) *$
82,06	81,99	99,92
102,1	101,9	99,84
122,1	122,0	99,96
Середнє, $\bar{X}\%$		99,91
Відносне стандартне відхилення, $Sx\%$		0,1307
Відносний довірчий інтервал $\Delta x = t(95\%, 8) \cdot Sx = 1,8595 \cdot Sx =$		0,2431
Критичне значення для збіжності результатів $\Delta x \leq$		1,60
Систематична похибка $\delta =  \bar{X} - 100 $		0,09
Критерій незначущості систематичної похибки 1) $\delta \leq \Delta x / 3 = 0,2431 / 3 = 0,0810$ ; 2) якщо не виконується, то $\delta \leq 0,512$		дотримується по другому критерію
Загальний висновок по методиці:		коректна

Примітка: \* – середнє для трьох визначень.

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності згідно з вимогами ДФУ [8]. Дані підтверджують, що значення довірчого інтервалу ( $\Delta_{x,r}$ ) менше за максимально допустиму невизначеність аналізу ( $\Delta_{A_s} \%$ ), тому методику можна вважати точною на рівні збіжності (табл. 3).

**Прогноз повної невизначеності методики.** Для підтвердження коректності методики при відтворенні в іншій лабораторії необхідно дати прогноз повної невизначеності методики.

Джерелами невизначеності результату аналізу в спектrophотометричному методі є вимірювальні прилади, посуд (ваги, мірна колба, піпетка). Кожне вимірювання при здійсненні аналізу має свою невизначеність.

Невизначеність результату аналізу складається з декількох окремих невизначеностей. Повна невизначеність результатів аналізу не повинна перевищувати максимально припустиму невизначеність результатів аналізу ( $\Delta_{A_s}$ ). Повна невизначеність, що прогнозується, розраховується за формулою

$$\Delta_{A_s} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2},$$

де:  $\Delta_{SP}$  – невизначеність пробопідготовки;

$\Delta_{FAO}$  – прогнозована невизначеність вимірювань (кінцева аналітична операція) = 0,70% [8].

Для прогнозу невизначеності пробопідготовки методики розраховували похибки кожної операції для розчину порівняння та розчину, що випробовували, виходячи з розрахункової формули кількісного визначення (1), а також загальну невизначеність ( $\Delta_{SP}$ ). Для цього використовували підхід і граничні невизначеності мірного посуду, описані в [8]. Дані наведені в таблиці 4.

Таблиця 4

**Розрахунок невизначеності пробопідготовки**

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули (1)	Невизначеність, $\Delta\%$
розчин порівняння		
1) взяття наважки субстанції Хінабут	$\rho$	0,02 мг/40,0 мг $\times 100\% = 0,05\%$
2) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 100,00 мл	$k$	0,12%
3) взяття аліквоти піпеткою 1,00 мл	$k$	0,60%
4) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50,00 мл	$k$	0,17%
випробовуваний розчин		
1) взяття наважки субстанції Хінабут	$\rho$	0,020 мг/173,5 мг $\times 100\% = 0,01\%$
2) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 100,00 мл	$k$	0,12%
3) взяття аліквоти піпеткою 1,00 мл	$k$	0,60%
4) доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50,00 мл	$k$	0,17%



$$\Delta_{Sp} = \sqrt{0,05^2 + 0,12^2 + 0,60^2 + 0,17^2 + 0,01^2 + 0,12^2 + 0,60^2 + 0,17^2} = 0,89\%$$

$$\Delta_{As} = \sqrt{0,89^2 + 0,70^2} = 1,14\% \leq \max \Delta_{As} = 1,6\%$$

Як бачимо, прогнозована повна невизначеність результатів для методики кількісного визначення не перевищує критичного значення  $\max \Delta_{As} = 1,6\%$ . Отже, методика даватиме коректні результати й в інших лабораторіях.

### Висновки

1. Розроблено чутливу, економічну та експресну спек-

трофотометричну методику кількісного визначення субстанції Хінабут і таблеток за власним поглинанням, котру валідовано згідно зі стандартною процедурою валідації методом стандарту.

2. Доведено, що методика відповідає вимогам Державної Фармакопеї України за основними валідаційними характеристиками, а саме: лінійністю, прецизійністю, правильністю та діапазоном застосування.

### Список літератури

1. Патент України на винахід №97586 МПК (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)алкілкарбонові кислоти / С.І. Коваленко, Г.І. Степанюк, Д.Ю. Скоруна та ін. (UA). – Заявл. 12.11.2010; Опубл. 20.02.2012. // Бюлетень. – №4.
2. Патент України на корисну модель №81634 МПК (2013.01) A61K 31/00. Солі (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)алкілкарбонових кислот, що підвищують фізичну витривалість організму / Г.І. Степанюк, О.В. Почелова, Н.І. Черноіван та ін. (UA). – Заявл. 20.12.2012; Опубл. 10.07.2013 // Бюлетень. – №13.
3. Патент України на корисну модель №84257 МПК (2013.01) A61K 31/215. Застосування натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]-хіназолін-6-іл)бутанової кислоти в якості церебропротекторного засобу / Н.О. Семененко, Г.І. Степанюк, А.І. Семененко та ін. (UA). – № U201306088; Заявл. 17.05.2013; Опубл. 10.10.2013 // Бюлетень. – №19. – 4 с.
4. Скринінг анальгетичної активності в ряду похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)карбонових кислот / Г.І. Степанюк, Н.Г. Черноіван, С.І. Коваленко та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №1(20). – С. 52–55.
5. Оцінка церебропротекторної дії похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]-триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)карбонових кислот на моделі гострого порушення мозкового кровообігу в щурів / Г.І. Степанюк, Н.О. Семененко, С.І. Коваленко та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №6(25). – С. 22–26.
6. Вплив натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2H-[1,2,4] триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (сполуки DSK38) на вуглеводно-енергетичний обмін у мозку щурів за умов гострого порушення мозкового кровообігу / Н.О. Семененко, Г.І. Степанюк, О.В. Марчук та ін. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – №3(34). – С. 28–34.
7. Порівняльна оцінка курсового введення натрієвої солі 3-(2-оксо-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-6-іл)пропанової кислоти та бемітілу на поведінково-пошукові реакції щурів в умовах тривалої гіпокінезії / А.В. Саенко, Г.І. Степанюк, С.І. Коваленко // Український медичний альманах. – 2014. – №2(17). – С. 138–142.
8. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : Науково-експертний фармакопейний центр, 2008. – Доповнення 2. – 2008. – 620 с.
9. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – X. : PIPEГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
10. Kovalenko, S. I., Stepaniuk, H. I., Skoryna, D. Yu., Voskoboinik, O. Yu., Shelest, O. H., Berest, H. H., et al. (patentee) (2012) Patent Ukraine na vynakhid №97586 MPK (2009) S07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2N-[1,2,4]-triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il) alkylkarbonovi kysloty [Patent of Ukraine for invention №97586 MPK (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01) (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-6-il)alkylkarbonovye kisloty [(3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkylcarboxylic acids]]. *Bulleten*, 4. [in Ukrainian].
11. Stepaniuk, H. I., Pochelova, O. V., Chornoivan, N. I., Voskoboinik, O. Yu., Skoryna, D. Yu., & Kovalenko, S. I. (patentee) (2013) Patent Ukraine na korysnu model №81634 MPK (2013.01) A61K 31/00. Soli (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2N-[1,2,4] triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)alkylkarbonovykh kyslot, shcho pidvyshchuyut fizychnu vytrivalist orhanizmu [Patent of Ukraine for useful model № 81634 MPK (2013.01) A61K 31/00. Soli (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c] khinazolin-6-il)alkylkarbonovykh kyslot, shcho pidvyshchuyut fizychnu vytrivalist organizmu. [Salts of (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkylcarboxylic acids that increases, physical endurance of organism]]. *Bulleten*, 13. [in Ukrainian].
12. Semenenko, N. O., Stepaniuk, H. I., Semenenko, A. I., Kovalenko, S. I., Voskoboinik, O. Yu., & Skoryna, D. Yu. (patentee) (2013) Patent Ukraine na korysnu model №84257 MPK (2013.01) A61K 31/215. Zastosuvannya natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2N-[1,2,4]triazyno[2,3-s]-khinazolin-6-il)butanovoi kysloty v yakosti tserebroprotektornoho zasobu [Patent of Ukraine for useful model №84257 MPK (2013.01) A61K 31/215. Zastosuvannya natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-6-il)butanovoi kysloty v yakosti tserebroprotektornoho zasobu [Application of sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoic acid as cerebroprotective remedy. № U201306088]. *Bulleten*, 19, 4. [in Ukrainian].
13. Stepaniuk, H. I., Chornoivan, N. H., Kovalenko, S. I., Shelest, O. H., Skoryna, D. Yu., Tsimbaliuk, V. V., et al/ (2011) Skrynnih analhetychnoi aktyvnosti v riadu pokhidnykh (3-R-2-okso-2N-[1,2,4] tryazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)karbonovykh kyslot [Screening of actoprotective activity among (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)carboxylic acids]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(20), 52–55. [in Ukrainian].
14. Stepaniuk, H. I., Semenenko, N. O., Kovalenko, S. I., Skoryna, D. Yu., & Semenenko, S. I. (2011) Otsinka tserebroprotektornoi dii pokhidnykh (3-R-2-okso-2N-[1,2,4]-tryazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)karbonovykh kyslot na modeli hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu v shchuriv [Evaluation of cerebroprotective activity of (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl) carboxylic acids on acute disturbed cerebral circulation model on mice]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(25), 22–26. [in Ukrainian].
15. Semenenko, N. O., Stepaniuk, H. I., Marchuk, O. V., Semenenko, A. I., Voskoboinik, O. Yu., & Kovalenko, S. I. (2103) Vplyv natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2N-[1,2,4]triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il) butanovoi kysloty (spoluky DSK-38) na vuhleводно-enerhetychnyi obmin u mozku shchuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu [Effect of sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoic acid (compound DSK-38) on carbohydrate and energy metabolism of rats on acute disturbed cerebral circulation model]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3(34), 28–34. [in Ukrainian].

### References

1. Kovalenko, S. I., Stepaniuk, H. I., Skoryna, D. Yu., Voskoboinik, O. Yu., Shelest, O. H., Berest, H. H., et al. (patentee) (2012) Patent Ukraine na vynakhid №97586 MPK (2009) S07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01). (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2N-[1,2,4]-triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il) alkylkarbonovi kysloty [Patent of Ukraine for invention №97586 MPK (2009) C07D 253/00 (2006/01), C07D 253/10 (2006/01) (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-6-il)alkylkarbonovye kisloty [(3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkylcarboxylic acids]]. *Bulleten*, 4. [in Ukrainian].
2. Stepaniuk, H. I., Pochelova, O. V., Chornoivan, N. I., Voskoboinik, O. Yu., Skoryna, D. Yu., & Kovalenko, S. I. (patentee) (2013) Patent Ukraine na korysnu model №81634 MPK (2013.01) A61K 31/00. Soli (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2N-[1,2,4] triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)alkylkarbonovykh kyslot, shcho pidvyshchuyut fizychnu vytrivalist orhanizmu [Patent of Ukraine for useful model № 81634 MPK (2013.01) A61K 31/00. Soli (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c] khinazolin-6-il)alkylkarbonovykh kyslot, shcho pidvyshchuyut fizychnu vytrivalist organizmu. [Salts of (3-R-8-R<sub>1</sub>-9-R<sub>2</sub>-10-R<sub>3</sub>-11-R<sub>4</sub>-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkylcarboxylic acids that increases, physical endurance of organism]]. *Bulleten*, 13. [in Ukrainian].
3. Semenenko, N. O., Stepaniuk, H. I., Semenenko, A. I., Kovalenko, S. I., Voskoboinik, O. Yu., & Skoryna, D. Yu. (patentee) (2013) Patent Ukraine na korysnu model №84257 MPK (2013.01) A61K 31/215. Zastosuvannya natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2N-[1,2,4]triazyno[2,3-s]-khinazolin-6-il)butanovoi kysloty v yakosti tserebroprotektornoho zasobu [Patent of Ukraine for useful model №84257 MPK (2013.01) A61K 31/215. Zastosuvannya natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]khinazolin-6-il)butanovoi kysloty v yakosti tserebroprotektornoho zasobu [Application of sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoic acid as cerebroprotective remedy. № U201306088]. *Bulleten*, 19, 4. [in Ukrainian].
4. Stepaniuk, H. I., Chornoivan, N. H., Kovalenko, S. I., Shelest, O. H., Skoryna, D. Yu., Tsimbaliuk, V. V., et al/ (2011) Skrynnih analhetychnoi aktyvnosti v riadu pokhidnykh (3-R-2-okso-2N-[1,2,4] tryazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)karbonovykh kyslot [Screening of actoprotective activity among (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)carboxylic acids]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 1(20), 52–55. [in Ukrainian].
5. Stepaniuk, H. I., Semenenko, N. O., Kovalenko, S. I., Skoryna, D. Yu., & Semenenko, S. I. (2011) Otsinka tserebroprotektornoi dii pokhidnykh (3-R-2-okso-2N-[1,2,4]-tryazyno[2,3-s]khinazolin-6-il)karbonovykh kyslot na modeli hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu v shchuriv [Evaluation of cerebroprotective activity of (3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl) carboxylic acids on acute disturbed cerebral circulation model on mice]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 6(25), 22–26. [in Ukrainian].
6. Semenenko, N. O., Stepaniuk, H. I., Marchuk, O. V., Semenenko, A. I., Voskoboinik, O. Yu., & Kovalenko, S. I. (2103) Vplyv natriievoi soli 4-(2-okso-3-metyl-2N-[1,2,4]triazyno[2,3-s]khinazolin-6-il) butanovoi kysloty (spoluky DSK-38) na vuhleводно-enerhetychnyi obmin u mozku shchuriv za umov hostroho porushennia mozkovoho krovoobihu [Effect of sodium salt of 4-(2-oxo-3-methyl-2H-[1,2,4] triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoic acid (compound DSK-38) on carbohydrate and energy metabolism of rats on acute disturbed cerebral circulation model]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 3(34), 28–34. [in Ukrainian].



7. Saienko, A. V., Stepaniuk, H. I., & Kovalenko, S. I. (2014) Porivnialna otsinka kursovoho vvedennia natriievoi soli 3-(2-okso-3-fenil-2H-[1,2,4]triazyno[2,3-c]khinazolin-6-il)propanovoi kysloty ta bemitylu na povedinkovo-poshukovi reaktsii shchuriv v umovakh tryvaloї hipokinezii [Comparative evaluation of course administration of sodium salt of 3-(2-oxo-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)propanoic acid and bemethyl on behavior and search reactions of rats in long hypokinesia condition]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*, 2(17), 138–142. [in Ukrainian].
8. (2008) *Derzhavna farmacopeia Ukrainy [State pharmacopeia of Ukraine]*, (Sup. 2). Kharkiv: Naukovo-ekspertnyi farmakopeinyi tsentr. [in Ukrainian].
9. (2004) *Derzhavna farmacopeia Ukrainy [State pharmacopeia of Ukraine]*, (Sup. 1). Kharkiv: RIREG. [in Ukrainian].

**Відомості про авторів:**

Воскобойник О. Ю., к. фарм. н., доцент каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет,  
E-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com.

Медведева К. П., к. фарм. н., асистент каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Коваленко С. І., д. фарм. н., професор, зав. каф. органічної та біоорганічної хімії, Запорізький державний медичний університет,  
E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com.

Васюк С. О., д. фарм. н., професор, зав. каф. аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

**Сведения об авторах:**

Воскобойник А. Ю., к. фарм. н., доцент каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет,  
E-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com.

Медведева Е. П., к. фарм. н., ассистент каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Коваленко С. И., д. фарм. н., профессор, зав. каф. органической и биорганической химии, Запорожский государственный медицинский университет,  
E-mail: kovalenkosergiy@gmail.com

Васюк С. А., д. фарм. н., профессор, зав. каф. аналитической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

Voskoboynik O. Yu., MD, PhD, Associate Professor, Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University,  
E-mail: a.yu.voskoboynik@gmail.com.

Medvedeva K. P., MD, PhD, Assistant, Department of Analytic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Kovalenko S. I. MD, PhD, DSci, Profitor, Head of the Department of Organic and Bioorganic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Vasyuk S. O., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Analytic Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Поступила в редакцию 11.02.2016 г.