



УДК: 615.214.2'453.6.011/014
DOI: 10.14739/2409-2932.2017.2.103758

В. М. Одинцова, О. С. Бідненко

Обґрунтування вибору допоміжних речовин з метою створення таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату методом вологої грануляції (частина 2)

Запорізький державний медичний університет, Україна

Сполука адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат уперше синтезована на кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету, що отримала умовну назву «Ада-трин». Згідно з фармакологічними дослідженнями вона проявляє нейролептичні властивості та планується для використання у вигляді таблеток, як і більшість нейролептиків. Отже, актуальною є розроблення технології таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату. Під час фармакологічних досліджень підібрали оптимальну дозу препарату на одне приймання, що становила 70 мг.

Мета роботи – вивчення впливу різних груп допоміжних речовин на фармако-технологічні властивості таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

Матеріали та методи. У процесі роботи дослідили чотири групи допоміжних речовин, котрим притаманні різні фізичні, технологічні властивості. Вивчаючи чотири якісні фактори, використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотири-факторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрата. Досліджували 16 допоміжних речовин, більшість із них з'явилися на ринку в останні роки, та немає відомостей про їхнє використання у фармацевтичній технології під час створення таблетованих лікарських форм. У досліді використали сучасне обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стиратності (прилад для визначення стиратності Pharmatest D-63512 Hainburg, ФРН), часу розпадання (ERWEKA D-63150, ФРН) і таблетпрес (Республіка Білорусь).

Результати. Враховуючи фармако-технологічні властивості та результати морфометричних дослідів, запропонований метод вологої грануляції для отримання таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат.

Висновки. Досліджений вплив чотирьох груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату та підтверджено можливість їх отримання методом прямого пресування. Підібрані оптимальні допоміжні речовини та розроблений склад таблеток.

Ключові слова: адамантан, 1,2,4-триазол, таблетки, допоміжні речовини, волога грануляція, нейролептики.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 156–161

Обоснование выбора вспомогательных веществ с целью создания таблеток адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата методом влажной грануляции (часть 2)

В. М. Одинцова, А. С. Бидненко

Соединение адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата впервые синтезировано на кафедре токсикологической и неорганической химии Запорожского государственного медицинского университета и получило условное название «Ада-трин». Согласно фармакологическим исследованиям оно проявляет нейролептические свойства и планируется для использования в виде таблеток, как и большинство нейролептиков. Исходя из вышесказанного, актуальным является разработка технологии таблеток адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата. В ходе фармакологических исследований подобрана оптимальная доза на один приём, которая составляет 70 мг.

Цель работы – изучение влияния различных групп вспомогательных веществ на фармако-технологические свойства таблеток адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата.

Материалы и методы. В процессе работы исследованы четыре группы вспомогательных веществ, которым присущи различные физические и технологические свойства. При изучении четырёх качественных факторов использовали один из планов дисперсионного анализа – четырёхфакторный эксперимент на основании гипер-греко-латинского квадрата. Исследовали 16 вспомогательных веществ, большинство из которых появились на рынке в последние годы. Сведения об использовании их в фармацевтической технологии при создании таблетированных лекарственных форм отсутствуют. В опытах было использовано современное оборудование для определения однородности массы таблеток, истираемости (прибор для определения истираемости Pharmatest D-63512 Hainburg, ФРГ), времени распада (ERWEKA D-63150, ФРГ) и таблетпрес (Республика Беларусь).

Результаты. Учитывая фармако-технологические свойства и результаты морфометрических исследований был предложен метод влажной грануляции для получения таблеток адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацетата.

Выводы. Исследовано влияние четырех групп вспомогательных веществ на технологические характеристики таблеток адамантан-1-аммоний 2-((5-(адамантан-1-ил)-4-фенил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)тио)ацета, подтверждена возможность их получения методом прямого прессования. Подобраны оптимальные вспомогательные вещества и разработан состав таблеток.

Ключевые слова: адамантан, 1,2,4-триазол, таблетки, вспомогательные вещества, влажная грануляция, нейролептики.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2017. – Т. 10, № 2(24). – С. 156–161

Excipients choice justification for the creation of Adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate tablets by the method of wet granulation (part 2)

V. M. Odyntsova, O. S. Bidnenko

Introduction. The compound adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate was first synthesized at the Department of Toxicology and Inorganic Chemistry (Zaporizhya State Medical University), and received the name "Adatryn". According to pharmacological studies, it shows neuroleptic properties and can be used in pill form, as most neuroleptics. Thus it is important to develop pills technology of adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate. During pharmacological studies the optimum dose at one time was 70 mg.

The aim of this work was to study the effect of different groups of excipients on pharmaco-technological properties of adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate tablets.

Materials and methods. In the process, we studied four groups of adjuvants, which have various physical and technological properties. In the study of four qualitative factors we used one of dispersion analysis plans – four-factor experiment based on hyper-Greco-Latin square. 16 Excipients were studied, most of which have appeared on the market in recent years and there is no information about their use in pharmaceutical technology in creation of tablet dosage forms. In the experiments we used modern equipment to determine the mass uniformity of drugs, abrasion (abrasion device to determine Pharmatest D-63512 Hainburg, Germany), the time of disintegration (ERWEKA D-63150, Germany), and drugpres (Belorussia).

Results and discussion. Given pharmaco-technological properties and the results of morphometric studies proposed a method of wet granulation to obtain adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate tablets.

Conclusions. The influence of four groups of auxiliary substances on the technological characteristics of the adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate tablets, has confirmed the possibility of their obtaining by method of direct pressing. Optimal excipients and the composition of the drugs have been chosen.

Key words: adamantane, 1,2,4-triazole, tablets, excipients, wet granulation, neuroleptics.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2017; 10 (2), 156–161

Психічне здоров'я громадян – індикатор інтелектуального та морального стану суспільства, його духовного потенціалу. Оцінюючи величину економічного й соціального збитку, котрий завданий проблемами, що пов'язані з низьким рівнем психічного здоров'я, з'ясовано, що в цей час відбувається «неоголошена криза» психічного здоров'я. 450 мільйонів осіб у світі страждають на психічні розлади, зокрема 160 мільйонів – на депресії, 70 мільйонів – на алкоголізм, 50 мільйонів – на епілепсію, 24 мільйони – на шизофренію. Щорічно у світі один мільйон людей завершує життя самогубством, 20 мільйонів здійснюють суїцидальні спроби [1].

У країнах, де є державні форми психіатричної допомоги, показники поширеності психічних розладів певною мірою корелюють із розвитком психіатричної мережі. Так, у Китаї на психіатричному обліку перебуває 0,54% населення, у Болгарії – 1,43%, у Польщі – 4,0%, у Чехії – 8,1%, в нашій країні – 2,04% населення. Відомо, що більшість нейролептиків застосовуються у вигляді таблеток [1].

На кафедрі токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету синтезована сполука адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, що отримала умовну назву «Адатрин». Згідно з фармакологічними дослідженнями, сполука проявляє нейролептичні властивості [2] та планується для використання у вигляді таблеток. Під час фармакологічних досліджень підбрали оптимальну дозу препарату на одне приймання, що становила 70 мг.

У результаті вивчення впливу лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів вста-

новили: оптимальна активність лікарської речовини досягається тільки за умови призначення її в раціональній лікарській формі. Це допомагає уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

Отже, актуальною є розроблення технології таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату [2,3].

У попередніх дослідженнях вивчили чотири групи допоміжних речовин (ДР), що проявляють різні фізичні, технологічні властивості. Вивчили вплив ДР на процес пресування та зовнішній вигляд таблеток [4].

Мета роботи

Вивчення впливу різних груп ДР на фармако-технологічні властивості таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату.

Матеріали і методи дослідження

Нині в Україні для прогнозування та оптимізації технологічних процесів успішно застосовується математичне планування експерименту, що увійшло в технологічну науку та практику. Його використання дає можливість зменшити похибку експерименту, кількість експериментальних досліджень, встановити взаємодію між факторами тощо.

Під час виконання технологічної частини роботи використовували активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) адамантан-1-амонію 2-((5-(адамтан-1-іл)-4-феніл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат.

Під час роботи дослідили чотири групи допоміжних речовин, яким притаманні різні фізичні, технологічні вла-

стивості. У досліджах використовували сучасне обладнання для визначення однорідності маси таблеток, стиранності (прилад для визначення стиранності Pharmatest D-63512 Hainburg, ФРН), часу розпадання (ERWEKA D-63150, ФРН) і таблетопрес (Республіка Білорусь).

Досліджували 16 допоміжних речовин як вітчизняного, так і закордонного виробництва (Польща, ФРН, Бразилія, Японія, КНР) [5,6].

Враховуючи наукові літературні дані та досвід попередніх технологічних досліджень, запропонували такий теоретичний склад таблеток (*табл. 1*):

Таблиця 1. Теоретичний склад на одну таблетку

Діюча речовина	0,0700 (35%)
Фактор А	0,082 (41%)
Фактор В	0,04 (20%)
Фактор С	Q. S.
Кальцію стеарат	0,002 (1%)
Фактор D	0,007 (3%)

Результати та їх обговорення

Під час вивчення чотирьох якісних факторів використовували один із планів дисперсійного аналізу – чотирифакторний експеримент на основі гіпер-греко-латинського квадрата [7,8].

Матриця планування експерименту та результати дослідження наведені в *таблиці 2*. Для вірогідності (уникнення помилки) результатів дослідження кожного параметра здійснили дві серії дослідів [8].

Таблиця 2. Матриця планування експерименту та результати дослідження серій таблеток

№ з/п	A	B	C	D	y_1	y_1	y_2	y_2	y_3	y_3
1	a_1	b_1	c_1	d_1	0,76	0,83	32,53	31,86	0,50	0,47
2	a_1	b_2	c_2	d_4	5,43	5,21	15,58	15,20	0,43	0,48
3	a_1	b_3	c_3	d_2	0,85	0,72	37,33	36,38	0,78	0,77
4	a_1	b_4	c_4	d_3	27,23	27,45	41,08	40,66	0,87	0,82
5	a_2	b_1	c_2	d_3	15,76	16,03	36,42	34,28	0,47	0,44
6	a_2	b_2	c_1	d_2	4,56	4,06	14,2	15,15	0,65	0,61
7	a_2	b_3	c_4	d_4	12,93	13,87	33,92	34,80	0,61	0,66
8	a_2	b_4	c_3	d_1	7,35	7,02	40,33	41,62	0,58	0,57
9	a_3	b_1	c_3	d_4	5,61	5,11	38,28	39,02	0,33	0,31
10	a_3	b_2	c_4	d_1	2,96	2,45	32,4	31,08	0,66	0,69
11	a_3	b_3	c_1	d_3	0,79	0,84	25,62	27,61	0,38	0,35
12	a_3	b_4	c_2	d_2	0,41	0,90	29,33	28,56	0,89	0,87
13	a_4	b_1	c_4	d_2	0,1	0,24	27,17	27,28	0,85	0,81
14	a_4	b_2	c_3	d_3	0,88	0,76	23,25	24,06	0,66	0,62
15	a_4	b_3	c_2	d_1	0,45	0,32	22,25	23,76	0,83	0,79
16	a_4	b_4	c_1	d_4	0,93	1,31	30,58	31,23	0,86	0,85

y_1 та y_1 : однорідність маси таблеток першої та другої серії дослідів, %; y_2 та y_2 : розпадання таблеток першої та другої серії дослідів; y_3 та y_3 : стиранність таблеток першої та другої серії дослідів, %.

Результати експериментальних досліджень піддавали дисперсійному аналізу, на підставі якого робили висновок про вплив вивчених факторів на технологічні властивості таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату [9].

У попередніх дослідженнях вивчили вплив факторів та їхніх рівнів на процес пресування та зовнішній вигляд таблеток [4]. Відтак на цьому етапі дослідили однорідність маси, розпадання та стиранність таблеток.

Досліджували вплив факторів та їхніх рівнів на однорідність маси таблеток та однорідність дозування.

На *рисунку 1* досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкращі показники спостерігали, використовуючи сорбіт і лудифлеш, що мають перевагу над цукровою пудрою та лактозою.

Серед наповнювачів на основі МКЦ і солей кальцію (фактор В) за впливом на однорідність маси таблеток найкращі показники спостерігали під час використання МКЦ бурст і МКЦ 102, що мають перевагу над МКЦ 101 і кальцію дигідрофосфатом.

Аналіз природозв'язувальних розчинів (фактора С) щодо впливу на однорідність маси таблеток показав: найкращі показники спостерігали, використовуючи крохмальний клейстер і розчин ГПМЦ, що мають перевагу над розчинами МЦ і колідону.

Аналізуючи *рисунок 2*, видно, що досліджувані допоміжні речовини розміщені за впливом на однорідність маси таблеток. Найкращі показники однорідності спостерігали під час використання неусиліну й тальку, котрі мають чималу перевагу перед МКЦ 200 та просолвом 90.

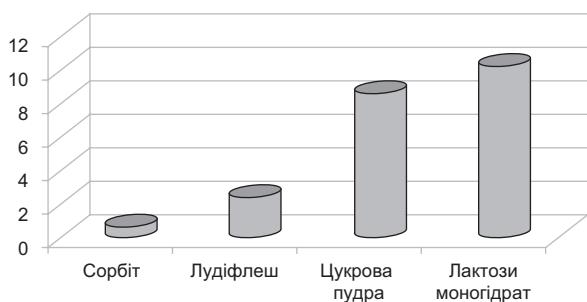


Рис. 1. Вплив наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на однорідність маси таблеток.

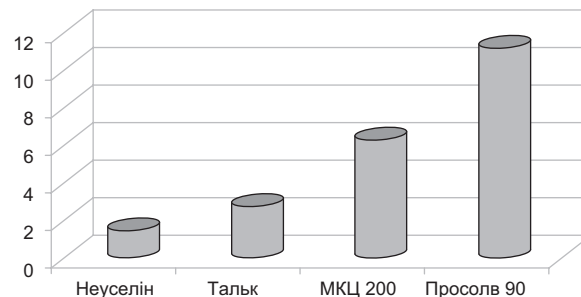


Рис. 2. Вплив природи ковзких речовин (фактор D) на однорідність маси таблеток.

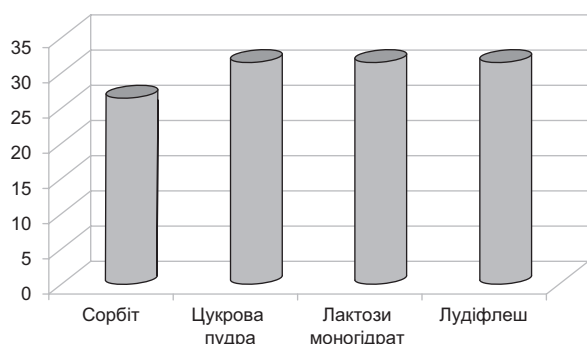


Рис. 3. Вплив природи наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на час розпадання таблеток.

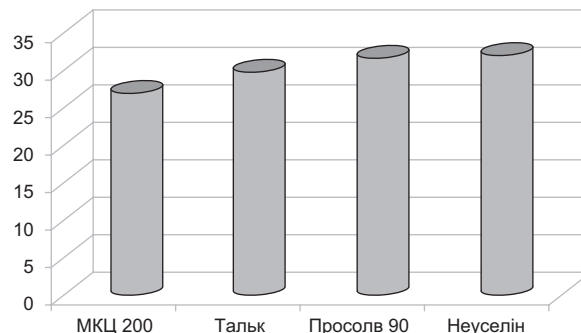


Рис. 4. Вплив природи ковзких речовин (фактор D) на час розпадання таблеток.

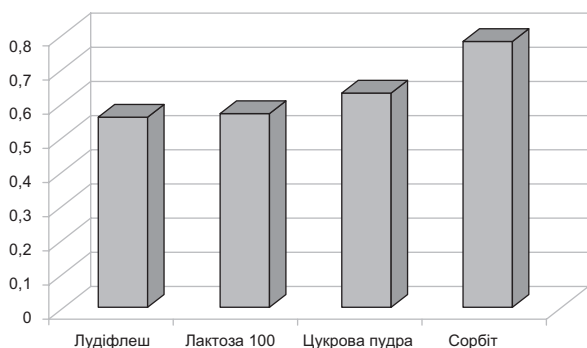


Рис. 5. Вплив природи наповнювачів на основі цукрів (фактор А) на стираність таблеток.

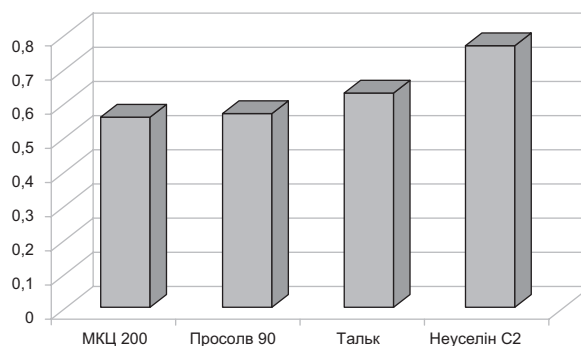


Рис. 6. Вплив природи ковзких речовин (фактор D) на стираність таблеток.

Далі досліджували вплив факторів та їхніх рівнів на розпадання таблеток.

Аналіз *рисунка 3* показав, що найшвидше розпадались таблетки при використанні сорбіту, який має незначну перевагу над цукровою пудрою, лактозою, лудіфлешом.

Серед наповнювачів на основі МКЦ і солей кальцію (фактор В) найменший вплив на час розпадання таблеток спостерігається при використанні МКЦ бурст, що має чималу перевагу над МКЦ 102, МКЦ 101 і кальцію дигідрофосфатом.

Вплив природи зв'язувальних розчинів (фактор С) на час розпадання таблеток показав: найшвидше розпадались таблетки, коли використовували розчин МЦ і крохмального клейстеру, що мають незначну перевагу

над розчинами ГПМЦ і колідону.

Побудований графік (*рис. 4*) показує: найшвидше розпадались таблетки при використанні МКЦ 200, що має незначну перевагу над тальком, просолвом і неусиліном.

Далі досліджували вплив факторів та їхніх рівнів на стираність таблеток.

Аналіз *рисунка 5* показав: найменшу стираність мають таблетки при використанні лудіфлешу, що має незначну перевагу перед цукровою пудрою, лактозою, сорбітом.

Серед наповнювачів на основі МКЦ і солей кальцію (фактор В) при дослідженні на стираність таблеток найменшу стираність мають таблетки при використанні МКЦ 101, що має значну перевагу над МКЦ 102, МКЦ бурст і кальцію дигідрофосфатом.

Найменшу стиранисть серед природи зв'язувальних розчинів показали таблетки за використання розчину ГПМЦ і крохмального клейстеру, що мають незначну перевагу над розчинами МЦ і колідону.

Графік (рис. 6) показує: найменшою стиранистю володіють таблетки при використанні МКЦ 200, що має незначну перевагу перед тальком, просолвом і неусиліном.

Під час досліджень підібраний оптимальний склад таблеток:

- діюча речовина ВСПК 138 – 0,0700;
- цукрова пудра – 0,082;
- МКЦ бурст – 0,04;
- 3 % розчин метилцелюлози 15;

- кальцію стеарат – 0,002;
- МКЦ 200 – 0,007.

Висновки

1. Досліджено вплив чотирьох груп допоміжних речовин на технологічні характеристики таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату та підтверджено можливість їх отримання методом прямого пресування.

2. Під час досліджень підібрані оптимальні допоміжні речовини та розроблений склад таблеток, що створені в лабораторних умовах. Найкращі якості показали таблетки (серія 2), які запропоновано для подальших досліджень.

Список літератури

- [1] Психічне здоров'я населення України: інформаційно-аналітичний огляд за 1990–2007 рр. – К. : МОЗ України, 2008. – 152 с.
- [2] Пат. 113484 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє нейролептичну активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова та ін. ; заявник та патентовласник колектив авторів. – № а201603656; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017 // Бюлетень. – №2.
- [3] Пат. 113483 Україна, МПК C07D 249/00, A61K 31/00. Адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат, який проявляє жарознижуючу активність / Є.Г. Книш, О.І. Панасенко, В.М. Одинцова та ін. ; заявник та патентовласник колектив авторів. – № а201603649; заявл. 06.04.2016; опубл. 25.01.2017 // Бюлетень. – №2.
- [4] Одинцова В.М. Підбір допоміжних речовин з метою створення таблеток адамантан-1-амонію 2-((5-(адамантан-1-іл)-4-феніл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат методом вологої грануляції / В.М. Одинцова, О.С. Бідненко // ScienceRise: Pharmaceutical Science. – 2017. – №1(5). – С. 49–53.
- [5] Державна Фармакопея України : у 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016.
- [6] Компендиум 2017. Лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко. – К. : МОРИОН, 2017. – 2416 с.
- [7] Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т.А. Грошовий, В.П. Марценюк, Л.І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
- [8] Оптимізація технологічних процесів створення лікарських засобів за допомогою математичного планування експерименту / Т.А. Грошовий, Н.М. Белей, Л.І. Кучеренко та ін. // Фармацевтичний часопис. – 2007. – №1(4). – С. 21–29.
- [9] Щодо постадійного контролю виробництва таблеток / Л.І. Кучеренко, О.В. Хромильова, З.Б. Моряк та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – №2. – С. 31–34.
- [1] (2008) *Psychichne zdorovia naseleennia Ukrainy : informacii-no-analitychnyi ogliad za 1990–2007 rr. [Mental health of the population of Ukraine: information-analytical review 1990-2007]*. Kyiv: MOZ Ukrainy. [in Ukrainian].
- [2] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Odyntsova, V. M. & Safonov, A. A. (patentee) (2017) Patent Ukrainy 113484 Ukraina, MPK C07D 249/00, A61K 31/00 Adamantan-1-amoniiu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetat, yakyy proiavljaie neuroleptychnu aktyvnist' [Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the neuroleptics activity]. *Biuletyn*, 2. [in Ukrainian].
- [3] Knysh, Ye. H., Panasenko, O. I., Odyntsova, V. M. & Safonov, A. A. (patentee) (2017) Patent Ukrainy 113483 Ukraina, MPK C07D 249/00, A61K 31/00 Adamantan-1-amoniiu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4N-1,2,4-triazol-3-il)tio)acetat, yakyy proiavljaie zharoznyzhuiuchu aktivnist' [Adamantan-1-ammonium 2-((5-(adamantan-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate that exhibits the antipyretic activity]. *Biuletyn*, 2. [in Ukrainian].
- [4] Odyntsova, V. M. & Bidnenko, O. S. (2017). Pidbir dopomizhnykh rehovyn z metoiu stvorennia tabletok adamantan-1-amoniiu 2-((5-(adamantan-1-il)-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)tio)atsetat metodom volohoi hranuliatsii [Selection of excipients to create tablets of adamantane-1-ammonium 2-((5-(adamantane-1-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate by the method of wet granulation. Part 1]. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(5), 49–53. [in Ukrainian]. doi: 10.15587/2519-4852.2017.93722.
- [5] Derzhavne pidpriemstvo «Ukrainskyi naukovyi farmakopeinyi tsentr yakosti likarskykh zasobiv» (2016) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [The state pharmacopeia of Ukraine]*. (Vol. 1–3). Kharkiv [in Ukrainian].
- [6] Kovalenko, V. N. (Eds) (2017) *Kompendium 2017 – lekarstvennyye preparaty [Drugs]*. Kyiv: MORION. [in Russian].
- [7] Hroshovy, T. A., Martseniuk, V. P., Kucherenko, L. I., et al. (2008) *Matematychnye planuvannia eksperymentu pry provedenni naukovykh doslidzhen' v farmatsii [Mathematical experiment planning at research in pharmacy]*. Ternopil: Ukrmedknyha. [in Ukrainian].
- [8] Hroshovy, T. A., Beley, N. M., Kucherenko, L. I., Vasenda, M. M., Markiv, N. V., Tryhubchak, O. V., & Paraschak, N. O. (2007) *Optymizatsiia tekhnolohichnykh protsesiv stvorennia likarskykh zasobiv za dopomohoiu matematychnoho planuvannia eksperymentu [Optimization of technological processes of drugs creation by means of mathematical planning of experiment]*. *Farmatsevtichnyi chasopys*, 1(4), 21–29. [in Ukrainian]. doi: http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2007.1.3107.
- [9] Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moryak, Z. B., Tkachenko, G. I., & Vashchenko, E. V. (2014) *Shchodo postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok [Stage control of tablets manufacturing]*. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2, 31–34. [in Ukrainian]. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2014.2.26134.

Відомості про авторів:

Одинцова В. М., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозії, фармакології та ботаніки, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Бідненко О. С., асистент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Одинцова В. Н., канд. фарм. наук, доцент каф. фармакогнозии, фармакологии и ботаники, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Бидненко А. С., ассистент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Odyntsova V. M., Ph.D., Associate Professor, the Department of Pharmacognosy, Pharmacology and Botany, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Bidnenko O. S., Teaching Assistant, the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

E-mail: odyntsova1505@gmail.com

Надійшло до редакції / Received: 10.04.2017

Після доопрацювання / Revised: 14.04.2017

Прийнято до друку / Accepted: 21.04.2017