



О. С. Бідненко<sup>1</sup>, Л. І. Кучеренко<sup>1,2</sup>, І. А. Мазур<sup>1,2</sup>, Г. І. Ткаченко<sup>1</sup>

## Щодо стандартизації таблеток L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат

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

<sup>2</sup>НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя

### Ключові слова:

L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, кількісне визначення, таблетки, спектрофотометрія.

Ішемічна хвороба серця – лідер сумної медичної статистики. Згідно з офіційними даними, це – найпоширеніше захворювання на нашій планеті. В основі патологічних процесів, що розвиваються в міокарді при ішемії, – метаболічні порушення. Лікарські засоби, котрі здатні переривати або зменшувати каскад несприятливих метаболічних реакцій, що викликані ішемією, та об'єднані назвою «метаболітотропні кардіопротектори», чинять захисну дію на міокард і мають безсумнівні перспективи в клінічній практиці.

Здійснений співробітниками Запорізького державного медичного університету та НПО «Фарматрон» цілеспрямований пошук засобів кардіопротекції в ряду похідних 1,2,4-триазоліл-5-тіокарбонових кислот завершився створенням потенційного препарату L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат. Відомо, що препарати для лікування серцево-судинних захворювань здебільшого потрібно застосовувати протягом довготривалого часу, а іноді й усього життя. Тому для нового лікарського засобу обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Відомо, що при виробництві таблеток велику увагу приділяють постадійному контролю якості. L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат проявляє кардіопротективні, протиішемічні, антиоксидантні властивості з вираженим впливом на ендотелій судин головного мозку й серця. Кардіопротективні властивості препарату спрямовані на підвищення виживання кардіомиоцитів у період гострої ішемії міокарда, поліпшення показників ЕКГ.

**Мета роботи.** Розроблення методів стандартизації, зокрема ідентифікації та кількісного визначення вмісту діючої речовини в отриманих таблетках спектрофотометричним методом.

**Матеріали та методи.** Здійснили реакції ідентифікації таблеток, що отримали, характерні реакції на 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетову кислоту та якісну реакцію на сірку, спектрофотометричне визначення 6 серій таблеток, які виготовлені в лабораторних умовах. Дослідили таблетки із вмістом діючої речовини 200 мг, котрі отримані в лабораторних умовах, виконали 6 дослідів на кожну серію.

**Результати.** Встановили, що вміст діючої речовини перебуває у межах від 0,2002 до 0,2016, результати спектрофотометричних досліджень відповідають вимогам Державної Фармакопеї України.

**Висновки.** У результаті досліджень розробили чутливий, об'єктивний, надійний, відтворюваний метод спектрофотометричного визначення таблеток L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату.

### О стандартизации таблеток L-лизиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат

А. С. Бидненко, Л. И. Кучеренко, И. А. Мазур, Г. И. Ткаченко

Ишемическая болезнь сердца – лидер печальной медицинской статистики. Согласно официальным данным, это – самое распространённое заболевание на нашей планете. В основе патологических процессов, развивающихся в миокарде при ишемии, лежат метаболические нарушения. Лекарственные средства, которые способны прерывать или уменьшать каскад неблагоприятных метаболических реакций, вызванных ишемией, и которые объединены названием «метаболитотропные кардиопротекторы», оказывают защитное действие на миокард и имеют несомненные перспективы в клинической практике. Проведённый сотрудниками Запорожского государственного медицинского университета и НПО «Фарматрон» целенаправленный поиск средств кардиопротекции в ряду производных 1,2,4-триазолил-5-тиокарбоновых кислот завершился созданием потенциального препарата L-лизиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат. Известно, что препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний в большинстве случаев нужно применять в течение длительного времени, а иногда и всей жизни. Поэтому для нового лекарственного средства была выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки. Известно, что при производстве таблеток большое внимание уделяют постадийному контролю качества. L-лизиний 3-метил-1,2,4-триазолил-5-тиоацетат проявляет кардиопротекторные, противоишемические, антиоксидантные свойства с выраженным влиянием на эндотелий сосудов головного мозга и сердца. Кардиопротективные свойства препарата направлены на повышение выживаемости кардиомиоцитов в период острой ишемии миокарда, улучшение показателей ЭКГ.

**Цель работы.** Разработка методов стандартизации, в частности идентификации и количественного определения содержания действующего вещества в полученных таблетках спектрофотометрическим методом.

**Матеріали і методи.** Проведені реакції ідентифікації таблеток, характерні реакції на 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоуксуну кислоту і якісна реакція на серу, спектрофотометричні визначення 6 серій таблеток, изготовлених в лабораторних умовах. Були досліджені таблетки з вмістом діючої речовини 200 мг, отримані в лабораторних умовах, проведено 6 експериментів.

**Результати.** Встановлено, що вміст діючої речовини знаходиться в межах від 0,2002 до 0,2016, результати спектрофотометричних досліджень відповідають вимогам Державної фармакопеї України.

**Висновки.** В результаті досліджень розробили чутливий, об'єктивний, надійний, воспроизводимий метод спектрофотометричного визначення таблеток L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетата.

**Ключові слова:** L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат, кількісне визначення, таблетки, спектрофотометрія.

*Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки і практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 38–42*

#### About standardization of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate tablets

O. S. Bidnenko, L. I. Kucherenko, I. A. Mazur, G. I. Tkachenko

Ischemic heart disease is the leader of a sad medical statistics. According to official data, it is the most common disease on the planet. The majority of adults tend to it. Metabolic disorders are at the heart of pathological processes that develop in the myocardium during ischemia. Medicines that are able to interrupt or reduce the ischemic unfavorable metabolic reactions cascade, which are united as «metabolite tropic cardio protectors» exert a protective effect on the myocardium and have undoubted promise in clinical practice. The members of SPA «Farmatron» conducted targeted search of cardio protection drugs in a series of derivatives of 1,2,4-thiazolyl-5-thio carboxylic acids, which was finished by creation of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate that shows cardio protective, antiischemic, antioxidant and pronounced effect on the vascular endothelium of brain and heart. Therefore, rational drug dosage form – tablet – is chosen for new drug. L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate is one of the metabolite tropic drugs that has properties of both direct and indirect cardio protectors. It is well known that medications for the treatment of cardiovascular disease in most cases should be used during a long time, and even lifelong. Therefore, rational drug dosage form – tablet – is chosen for new drug.

**The aim** of our study was to develop methods for standardization, including identification and quantitative determination of the active ingredient in the tablets obtained by spectrophotometric method.

**Materials and methods.** We investigated a tablet containing 200 mg of active ingredient obtained in the laboratory setting, and conducted six experiments. The study found that the active ingredient content is in the range of 0.2002 to 0.2016, spectrophotometric study results are consistent with the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

**Conclusions.** Under the studies we developed a sensitive, objective, reliable, reproducible method for spectrophotometric determination of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate.

**Key words:** L-lysine-3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate, Quantitative Determination, Tablets, Spectrophotometry.

*Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; № 2 (21): 38–42*

Серцево-судинні захворювання можна по праву назвати проблемою номер один у сучасному світі, тому що статистика смертності від хвороб серця й судин є вкрай невтішною: 57% фатальних випадків у загальній структурі смертності зумовлені серцево-судинними захворюваннями. Незважаючи на досягнуті за останні десятиліття успіхи в профілактиці й лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС), оптимізація лікування цього захворювання залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної кардіології. У зв'язку з цим не припиняється пошук способів поліпшення тривалості та якості життя хворих на ІХС, що спрямований переважно на оптимізацію метаболічних процесів у міокарді [6,7,10]. Пошук ефективних серцево-судинних засобів здійснюється серед нових хімічних сполук, а також на основі поглибленого вивчення та з'ясування нових механізмів уже відомих препаратів, котрі добре зарекомендували себе тривалою клінічною практикою. У таких клінічно перевірених фармацевтично активних сполук виявляють усе нові властивості. Завдяки комбінації структурних фрагментів молекул співробітники НВО «Фарматрон»

спільно зі співробітниками Запорізького державного медичного університету під керівництвом професора І. А. Мазура створили новий препарат катіонно-аніонної дії «Ангіолін». «Ангіолін» є сіллю (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату, що утворена між амінокислотою лізином і 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтовою кислотою. Завдяки унікальній структурі молекула має властивості як прямого, так і непрямого кардіопротектора, тобто діє безпосередньо як метаболічний препарат, нормалізуючи енергетичні процеси в кардіоміоциті, і опосередковано: володіє антиагрегантним і метаболічним ефектом, знижуючи тим самим навантаження на міокард. Відомо, що препарати для лікування та профілактики ішемічної хвороби серця здебільшого потрібно застосовувати протягом тривалого часу, а іноді й усього життя. Більшість препаратів для лікування серцево-судинних захворювань застосовуються у вигляді таблеток. Тому для нової лікарської речовини (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату [4,6,7] буде розроблена таблетована лікарська форма.

### Мета роботи

Розроблення методів стандартизації, зокрема ідентифікації та кількісного визначення вмісту (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетках, що отримали.

### Матеріали і методи дослідження

У результаті технологічних досліджень розробили технологію таблеток (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату з середньою масою таблетки 320,0 мг, із вмістом діючої речовини 200,0 мг і допоміжних речовин 120,0 мг. Попередньо розробили методику визначення діючої речовини в таблетковій масі спектрофотометричним методом [1], котра є сучасною та перспективною з погляду на фармацевтичний аналіз. Наша методика характеризується невеликою тривалістю здійснення аналізу й можливістю автоматизації та комп'ютеризації, що значно спрощує процес аналізу. Виходячи з фізико-хімічних і фармакотехнологічних властивостей допоміжних речовин, нами припущено і надалі доведено, що останні не впливають на результати аналізу як таблеткової маси, так і готового таблетованого лікарського засобу. Для цього дослідили 6 серій таблеток із вмістом діючої речовини 200 мг, що одержані в лабораторних умовах, та здійснили 6 дослідів. Вимірювання абсорбції розчинів виконували на сканувальному спектрофотометрі Optizen POP, товщина кювети – 10 мм, довжина хвилі  $\lambda=238$  нм, використовуючи воду очищену як компенсаційний розчин [2,5,9].

### Результати та їх обговорення

Доброякісність таблеток, згідно з Державною Фармакопеею України (ДФУ), визначається цілою низкою показників, а саме: опис, ідентифікація, однорідність маси для одиниці дозованого лікарського засобу, середня маса, супровідні домішки, розчинення або розпадання, кількісне визначення діючих речовин [3,8]. У дослідженнях зупинилися на таких показниках: ідентифікація та кількісне визначення. Під час ідентифікації таблеток, що одержали, здійснили характерні реакції:

- якісну реакцію на 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту: при нагріванні субстанції з диметиламінобензальдегідом Р у суміші ангідрид оцтовий Р – кислота оцтова льодяна Р (1:4) з'являється оранжево-коричневе забарвлення;
- якісну реакцію на сірку: побуріння смужки фільтрувального паперу, що змочений розчином свинцю (II) ацетату Р, у парах субстанції під час нагрівання.

У попередніх дослідженнях розробили методику спектрофотометричного визначення (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетковій масі [1]. З цією метою підібрали найоптимальніші умови здійснення аналізу. Концентрацію випробуваного розчину підбирали так, щоб значення абсорбції перебували в діапазоні 0,2–1А. За цих самих умов паралельно вимірювали значення абсорбції фармакопейного стандартного зразка (ФСЗ) (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату [2,5,9]. У

результаті досліджень довели, що спектр поглинання в УФ-ділянці фармакопейного стандартного зразка (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату має максимум поглинання, а саме:  $\lambda=238$  нм. Спектр поглинання в УФ-ділянці ФСЗ (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату наведений на *рисунку 1*.

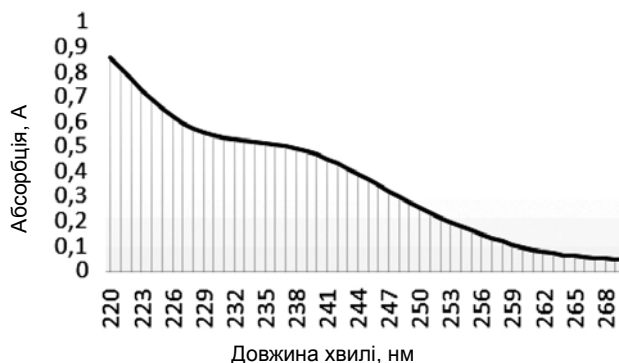


Рис. 1. УФ-спектр ФСЗ (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у воді.

У наступних дослідженнях здійснили спектрофотометричне визначення (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетках, які отримали. Зі спектра поглинання видно, що максимумами поглинання в УФ-області водного випучення з таблеток (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату та ФСЗ (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату збігаються. Це доводить, що допоміжні речовини у складі таблеток не впливають на результати аналізу. Спектр поглинання в УФ-області таблеток (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату наведений на *рисунку 2*.

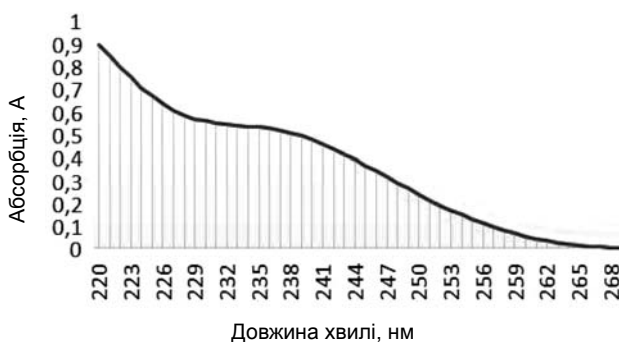


Рис. 2. УФ-спектр розчину таблеток (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату у воді.

Тому для кількісного визначення вмісту (S)-2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетках апробували методику спектрофотометричного визначення, котру розробили та використовували для стандартизації таблеткової маси, здійснили досліди на 6 серіях таблеток, що виготовлені в лабораторних умовах.

Таблиця 1

Результати аналізу зразків таблеток ангіоліну методом спектрофотометрії

№ досл.	Наважка порошку подрібнених таблеток, г	Абсорбція, А	Граммовий вміст у таблетці, г	Статистика
1	0,0731	A=0,480	0,2009	$\bar{x}=0,2010$ $S^2=2,47 \cdot 10^{-7}$ $S=0,0004969$ $\Delta x=0,0004971$
2	0,0739	A=0,485	0,2008	
3	0,0733	A=0,481	0,2008	
4	0,0720	A=0,474	0,2014	
5	0,0749	A=0,490	0,2002	
6	0,0722	A=0,475	0,2016	
РСЗ	0,0500	A=0,524	m ср. табл.=0,3207	

Методика визначення вмісту діючої речовини в таблетках методом спектрофотометрії.

*Приготування випробуваного розчину.* 0,073 г (точна наважка) порошку подрібнених таблеток ангіоліну вносять у мірну колбу ємкістю 250,0 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять водою очищеною до мітки, ретельно перемішують і фільтрують через фільтр із діаметром пор не більше ніж 0,45 мкм, перші 5–10 мл відкидаємо. Далі 10,00 мл розчину, що отримали, переносимо в колбу ємкістю 25,00 мл і доводимо до мітки. Вимірюють абсорбцію розчину таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату при довжині хвилі  $\lambda=238$  нм (рис. 2).

*Розчин порівняння.* 0,05 г (точна наважка) робочого стандартного зразка (РСЗ) L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України) вносять у мірну колбу ємкістю на 250,0 мл, розчиняють у 10 мл води очищеної, доводять до мітки тим самим розчинником, ретельно перемішують. Далі 10,00 мл цього розчину переносимо в колбу ємкістю на 25,00 мл і доводимо до мітки. Вимірюють абсорбцію РСЗ при довжині хвилі  $\lambda=238$  нм. Як стандартний зразок використали ФСЗ 2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату (ДП «Завод хімічних реактивів» НТК «Інститут монокристалів» НАН України). Використали свіжо приготовлений розчин L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату.

Вимірювання абсорбції випробуваного розчину й розчину порівняння виконали за скануючому спектрофотометрі Optizen POP, у кюветах із товщиною шару 10 мм при довжині хвилі  $\lambda=238$  нм, використовуючи воду очищену як компенсаційний розчин.

Вміст діючої речовини в одній таблетці розраховували за формулою:

$$X = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot 250 \cdot 25 \cdot 10 \cdot P}{A_0 \cdot m_x \cdot 10 \cdot 250 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{A_x \cdot m_0 \cdot m \cdot P}{A_0 \cdot m_x \cdot 100}, \text{ де}$$

$A_x$  – абсорбція робочого розчину;

$m_0$  – наважка стандартного зразка, г;

$m$  – маса однієї таблетки, г;

$P$  – відсотковий вміст речовини у стандартному зразку, %;

$A_0$  – абсорбція розчину порівняння;

$m_x$  – наважка порошку подрібнених таблеток, г

Результати аналізу таблеток методом спектрофотометрії наведені в таблиці 1.

Дослідження здійснили на 6 серіях таблеток, що виготовлені в лабораторних умовах. Розглянувши результати, котрі наведені в таблиці, можна зробити висновок, що наша методика визначення кількісного вмісту діючої речовини в таблетках спектрофотометричним методом є зручною та простою у виконанні, точною та відтворюваною. Результати досліджень лягли в основу проекту МКЯ та специфікації на таблетки «Ангіолін».

**Висновки**

1. Проведені реакції ідентифікації таблеток, котрі отримали, характерні реакції на 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіооцтову кислоту та якісна реакція на сірку, спектрофотометричне визначення 6 серій таблеток, що виготовлені в лабораторних умовах.

2. В ході досліджень розробили методику визначення кількісного вмісту 2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетованій лікарській формі методом спектрофотометрії.

3. Методика спектрофотометричного визначення, котру розробили, є чутливою, об'єктивною, надійною, відтворюваною та запропонована для введення у МКЯ.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується здійснити валідацію методики визначення кількісного вмісту 2,6-діаміногексанової кислоти 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетату в таблетованій лікарській формі методом спектрофотометрії, яка надалі буде внесена до МКЯ на таблетки.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Список літератури**

- Щодо стандартизації таблеткової маси L-лізиній 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат / О.С. Бідненко, Л.І. Кучеренко, І.А. Мазур, Г.І. Ткаченко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – №1. – С. 35–39.
- Георгиевский Г.В. Разработка комплекса физико-химических методик, обеспечивающих создание и контроль качества оригинальных отечественных препаратов, производных 1,2,4-триазола / Г.В. Георгиевский // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – Т. 13. – №1. – С. 58–69.
- Державна Фармакопея України / Державне підприємство

- «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х., 2008. – Доповнення 2. – 620 с.
4. Кюмпендиум. Лекарственные препараты 2012 / под ред. проф. В.Н. Коваленко. –К. : Морион, 2012. – 2320 с.
  5. Щодо поетадийного 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.
  6. Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007. – 304 с.
  7. Подходы к разработке и созданию метаболитотропных препаратов – производных 1,2,4-триазола / И.А. Мазур, И.Ф. Беленичев, Л.И. Кучеренко, и др. // Фармаком. – 2012. – №3. – С. 78–82.
  8. European Pharmacopoeia. – 6th-ed. Council of Europe. – Strasbourg, 2007. – 3857.
  9. Sevgi T.U. Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation / T.U. Sevgi, T.E. Fikriye // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2010. – Vol. 77. – P. 324–329.
  10. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics / W. White. – New Jersey : Humana Press, 2011. – 308 p.
- References**
1. Bidnenko, O. S., Kucherenko, L. I., Mazur, I. A., & Tkachenko, H. I. (2016) Shchodo standartyzatsii tabletkovoi masy L-lizynii 3-metyl-1,2,4-triazolil-5-tioatsetat [About standardization of L-lysine 3-methyl-1,2,4-thiazolyl-5-thioacetate tablet mass]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*; 1, 35–39. [in Ukrainian].
  2. Georgievskij, G. V. (2011) Razrabotka kompleksa fiziko-khimicheskikh metodik, obespechivayuschikh sozdanie i kontrol' kachestva original'nykh otechestvennykh preparatov, proizvodnykh 1,2,4-triazola [Development of the complex physical and chemical methods, ensuring the creation and control of the quality of the original domestic products, 1,2,4-triazole]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*, 13(1), 58–69. [in Ukrainian].
  3. Derzhavne pidpriemstvo «Naukovo-ekspertnyi farmakopeiny tseentr» (2008) *Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Ukrainian Pharmacopoeia]*. Kharkiv, 2. [in Ukrainian].
  4. Kovalenko, V. N. (Ed.) (2012) *Kompendum. Lekarstvennye preparaty 2012 [Compendium. Medicinal Preparations. 2012]*. Kyiv: Morion. [in Ukrainian].
  5. Kucherenko, L. I., Khromylova, O. V., Moryak, Z. B., Tkachenko, G. I., & Vaschenko, O. V. (2014) Shchodo postadiinoho kontroliu vyrobnytstva tabletok [Stage control of tablets manufacturing]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 2, 31–34. [in Ukrainian].
  6. Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Voloshin, N. A. (2007) *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic drugs]*. Zaporizhzhya. [in Ukrainian].
  7. Mazur, I. A., Belenichev, I. F., Kucherenko, L. I., Bukhtiyarova, N. V., Georgievskij, G. V., Pavlyuk, I. V., & Steblyuk, V. S. (2012) Podkhody k razrobotke i sozdaniyu metabolitotropnykh preparatov – proizvodnykh 1,2,4-triazola [Approaches to the development and creation of metabolitotropic drugs - derivatives of 1,2,4-triazole]. *Farmakom*, 3, 78–82. [in Ukrainian].
  8. (2007) *European Pharmacopoeia*. Strasbourg.
  9. Sevgi, T. U., & Fikriye, T. E. (2010) Spectrophotometric method for the determination, validation, spectroscopic and thermal analysis of diphenhydramine in pharmaceutical preparation. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 77, 324–329.
  10. White, W. (2011) *Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics*. New Jersey: Humana Press.

**Відомості про авторів:**

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

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, E-mail: farm\_chem@bigmir.net.

Мазур І. А., д-р фарм. наук, професор каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет.

**Сведения об авторах:**

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

Кучеренко Л. И., д-р фармацевт. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: farm\_chem@bigmir.net.

Мазур И. А., д-р фармацевт. наук, профессор каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

Ткаченко Г. И., канд. фармацевт. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет.

**Information about authors:**

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

Kucherenko L. I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: farm\_chem@bigmir.net.

Mazur I. A., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Tkachenko G. I., MD, PhD, Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University.

Надійшла в редакцію 06.04.2016 р.