

УДК 615.218:543.061/.062:543.544.5.068.7:543.544.943.3.068.7

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.207>

О. О. МАМІНА, В. І. КАБАЧНИЙ, Т. О. ТОМАРОВСЬКА, Н. Ю. БОНДАРЕНКО

Національний фармацевтичний університет

## ДОСЛІДЖЕННЯ МЕБГІДРОЛІНУ ХРОМАТОГРАФІЧНИМИ МЕТОДАМИ

**Актуальність.** Мебгидроліну нападизилат (діазолін) – 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболіну нафталін-1,5-дисульфат – антигістамінний препарат першого покоління, який застосовується для профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів. При передозуванні мебгидролін вражає шлунково-кишковий тракт, печінку, ЦНС. За даними токсикологічних досліджень одне з провідних місць серед отруєнь населення посідають інтоксикації антигістамінними препаратами першого покоління, що зумовлено багатовекторністю фармакологічних ефектів, неконтрольованим застосуванням у складі багатьох комбінованих препаратів для лікування сезонних захворювань. Розробка високочутливих та селективних методів дослідження мебгидроліну, придатних для аналізу у біологічних об'єктах, є актуальною проблемою.

**Метою дослідження** є розробка алгоритму спрямованого аналізу мебгидроліну у біологічних екстрактах із застосуванням уніфікованих методик дослідження ВЕРХ- і ТШХ-методами.

**Матеріали та методи.** ТШХ-дослідження проводили при застосуванні 16 систем рухомих розчинників і трьох типів хроматографічних пластинок. Для ідентифікації мебгидроліну використовували універсальні умови візуалізації. ВЕРХ-дослідження проводили на мікроколонному рідинному хроматографі «Міліхром А-02» в обернено-фазному варіанті при застосуванні металеві колонки з неполярним сорбентом Prontosil 120-5C 18 AQ. Елювання проводили у режимі лінійного градієнту, швидкість елювання складала 100 мкл/хв; температура колонки – 40 °С; тиск насосу – 2,8-3,2 МПа; об'єм проби для введення – 4 мкл. Багатоканальне детектування речовини проводили із застосуванням двопробного мультихвильового УФ-спектрофотометра за 8 значеннями довжини хвилі: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм.

**Результати та їх обговорення.** Встановлені ТШХ-умови для очистки мебгидроліну від біогенних домішок та його ідентифікації. За результатами досліджень вивчено поведінку мебгидроліну ВЕРХ-методом. Проведено ідентифікацію за параметрами утримування і спектральними відношеннями та кількісне визначення за методом абсолютного калібрування. Методика валідована за параметрами – діапазон лінійності, межі виявлення та кількісного визначення, правильності та прецизійності.

**Висновки.** Вивчено хроматографічну поведінку мебгидроліну ТШХ-методом. Встановлені найбільш придатні умови (система органічних розчинників – хроматографічні пластинки) для ідентифікації та очистки мебгидроліну від біогенних домішок: а) хлороформ – ацетон (80 : 20), Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_{f\text{ мебгидроліну}} = 0,52 \pm 0,03$ ), скляні пластинки фірми «Мерк» ( $R_{f\text{ мебгидроліну}} = 0,59 \pm 0,03$ ); б) метанол, Сорбфіл ПСТХ-АФ-А ( $R_{f\text{ мебгидроліну}} = 0,63 \pm 0,03$ ), Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_{f\text{ мебгидроліну}} = 0,50 \pm 0,03$ ); в) бензин-етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (80 : 20 : 1), скляні пластинки фірми «Мерк» ( $R_{f\text{ мебгидроліну}} = 0,63 \pm 0,03$ ). Встановлені параметри ідентифікації мебгидроліну за уніфікованими умовами ВЕРХ-методу – час утримування –  $21,17 \pm 0,02$  хв; об'єм утримування –  $2117,21 \pm 0,34$  мкл; спектральні відношення: 1,151; 0,717; 0,141; 0,089; 0,147; 0,024; 0,047. Розроблено методику кількісного визначення мебгидроліну ВЕРХ-методом. Встановлено, що діапазон лінійності градувального графіка – 50,0-200,0 мкг/мл, що відповідає вмісту мебгидроліну в пробі від 200,0 нг до 800,0 нг відповідно. Визначення вмісту мебгидроліну проведено за рівнянням  $S = 0,90 \cdot 10^{-4} C + 1,05 \cdot 10^{-3}$ ; коефіцієнт кореляції – 0,9990. Розроблено алгоритм спрямованого аналізу біологічних екстрактів на мебгидролін при сполученні ВЕРХ- та ТШХ-методів. Хроматографічні методики можуть бути рекомендовані для впровадження у практику бюро судово-медичної експертизи, токсикологічних центрів, клінічних лабораторій відносно вивчення лікарських речовин у біологічних об'єктах.

**Ключові слова:** мебгидроліну нападизилат (діазолін); ідентифікація; кількісне визначення; ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); ТШХ (тонкошарова хроматографія)

O. Mamina, V. Kabachny, T. Tomarowska, N. Bondarenko

### Investigation of the mebhydroline by chromatographic methods

**Topicality.** Mebhydroline napadisylate (diazolin) – 3-methyl-9-benzyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbolyne naphthalene-1,5-disulfonate – is a first-generation antihistamine, used for the prevention and treatment of seasonal and allergic rhinitis, food and drug allergies, dermatosis. With an overdose, mebhydroline affects the gastrointestinal tract, liver, central nervous system. According to toxicological studies, one of the leading places among medical poisonings is occupied by intoxication with antihistamines, due to multivectoral pharmacological effects, uncontrolled use as part of many combined medications for the treatment of seasonal diseases. The development of highly sensitive and selective methods for the study of mebhydroline suitable for analysis in biological objects is an actual problem.

**Aim.** To develop an algorithm for the directed analysis of mebhydroline in biological extracts using unified methods of research by HPLC and TLC methods.

**Materials and methods.** TLC studies were performed using 16 mobile solvent systems and three types of chromatographic plates. To identify the mebhydroline we applied universal visualization. HPLC studies were performed on a microcolumn liquid chromatograph "Milichrom A-02" in a reversed-phase variant using a metal column with a non-polar sorbent Prontosil 120-5C 18 AQ. Elution was performed in a linear gradient mode, the elution rate was 100  $\mu$ l/min; column temperature – 40 °C; pump pressure – 2.8-3.2 MPa; sample volume for input – 4  $\mu$ l. Multichannel detection of the substance was performed using a two-beam multi-wavelength UV spectrophotometer at 8 wavelengths 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 and 300 nm.

**Results and discussion.** TLC conditions for purification of mebhydroline from biogenic impurities and its identification have been established. Based on the results of the studies, the behavior of mebhydroline by the HPLC method was studied. Identification was carried out using retention parameters, spectral relationships, and quantitative determination using the absolute calibration method. The method is validated by parameters – range of linearity, limit of detection and quantitative determination, accuracy and precision.

**Conclusions.** The chromatographic behavior of mebhydroline by the TLC method was studied. The most suitable conditions (system of organic solvents – chromatographic plates) for identification and purification of mebhydroline from biogenic impurities were established: a) chloroform – acetone (80 : 20), Sorbfil PTLC-P-V-UV ( $Rf_{\text{mebhydroline}} = 0.52 \pm 0.03$ ), Merck glass plates ( $Rf_{\text{mebhydroline}} = 0.59 \pm 0.03$ ); b) methanol, Sorbfil PTLC-AF-A ( $Rf_{\text{mebhydroline}} = 0.63 \pm 0.03$ ), Sorbfil PTLC-P-V-UV ( $Rf_{\text{mebhydroline}} = 0.50 \pm 0.03$ ); c) benzene-ethanol-25 % ammonium hydroxide solution (80 : 20 : 1), glass plates produced by Merck ( $Rf_{\text{mebhydroline}} = 0.63 \pm 0.03$ ). The identification parameters of mebhydroline under unified conditions of the HPLC method were established – the retention time was  $21.17 \pm 0.02$  min; retention volume  $2117.21 \pm 0.34$   $\mu$ l; spectral ratio: 1.151; 0.717; 0.141; 0.089; 0.147; 0.024; 0.047. A technique has been developed for the quantitative determination of mebhydroline by HPLC method. It was established that the linearity range of the calibration curve is 50.0-200.0  $\mu$ g/ml, which corresponds to the content of mebhydroline in the sample from 200.0 ng to 800.0 ng, respectively. The content of mebhydroline was determined by the equation  $S = 0.90 \cdot 10^{-4} C + 1.05 \cdot 10^{-3}$ ; correlation coefficient 0.9990. An algorithm for the directed analysis of biological extracts to mebhydroline using a combination of HPLC and TLC methods has been developed. Chromatographic techniques can be recommended for implementation in practice of the Bureau of Forensic Medical Examination, poison control centers, clinical laboratories regarding the study of medicinal substances in biological objects.

**Key words:** mebhydroline napadisylate (diazolin); identification; quantitation; HPLC (high performance liquid chromatography); TLC (thin layer chromatography)

**Е. А. Мамина, В. И. Кабачный, Т. А. Томаровская, Н. Ю. Бондаренко**

### **Исследование мебгидролина хроматографическими методами**

**Актуальность.** Мегбидролин нападизилат (дизазолин) – 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагидрокарболину нафталин-1,5-дисульфонат – антигистаминный препарат первого поколения, который применяется для профилактики и лечения сезонного и аллергического ринита, пищевой и медикаментозной аллергии, дерматозов. При передозировке мебгидролин поражает желудочно-кишечный тракт, печень, ЦНС. По данным токсикологических исследований одно из ведущих мест среди отравлений населения занимают интоксикации антигистаминными препаратами первого поколения, что обусловлено многовекторностью фармакологических эффектов, бесконтрольным применением в составе многих комбинированных препаратов для лечения сезонных заболеваний. Разработка высокочувствительных и селективных методик исследования мебгидролина, пригодных для анализа в биологических объектах, является актуальной проблемой.

**Целью исследования** является разработка алгоритма направленного анализа мебгидролина в биологических экстрактах с применением унифицированных методик исследования ВЭЖХ- и ТСХ-методами.

**Материалы и методы.** ТСХ-исследование проводили при использовании 16 систем подвижных растворителей и трех типов хроматографических пластинок. Для идентификации мебгидролина применяли универсальные условия визуализации. ВЭЖХ-исследования проводили на микроколоночном жидкостном хроматографе «Милихром А-02» в обращенно-фазном варианте при использовании металлической колонки с неполярным сорбентом Prontosil 120-5C 18 AQ. Элюирование проводили в режиме линейного градиента, скорость элюирования составляла 100 мкл/мин; температура колонки – 40 °С; давление насоса – 2,8-3,2 МПа; объем пробы для ввода – 4 мкл. Многоканальное детектирование вещества проводили с использованием двухлучевого мультиволнового УФ-спектрофотометра по 8 значениям длины волны 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 и 300 нм.

**Результаты и их обсуждение.** Установлены ТСХ-условия для очистки мебгидролина от биогенных примесей и его идентификации. По результатам исследований изучено поведение мебгидролина ВЭЖХ-методом. Проведены идентификация по параметрам удерживания и спектральным отношениям и количественное определение методом абсолютной калибровки. Методика валидирована по параметрам – диапазон линейности, пределы обнаружения и количественного определения, правильности и точности.

**Выводы.** Изучено хроматографическое поведение мебгидролина ТСХ-методом. Установлены наиболее пригодные условия (система органических растворителей – хроматографические пластинки) для идентификации и очистки мебгидролина от биогенных примесей: а) хлороформ – ацетон (80 : 20), Сорбфил ПСТХ-П-В-УФ ( $Rf_{\text{мебгидролина}} = 0,52 \pm 0,03$ ), стеклянные пластинки фирмы «Мерк» ( $Rf_{\text{мебгидролина}} = 0,59 \pm 0,03$ ); б) метанол, Сорбфил ПСТХ-АФ-А ( $Rf_{\text{мебгидролина}} = 0,63 \pm 0,03$ ), Сорбфил ПСТХ-П-В-УФ ( $Rf_{\text{мебгидролина}} = 0,50 \pm 0,03$ ); в) бензол-этанол-25 % раствор аммония гидроксида (80 : 20 : 1), стеклянные пластинки фирмы «Мерк» ( $Rf_{\text{мебгидролина}} = 0,63 \pm 0,03$ ). Установлены параметры идентификации мебгидролина при унифицированных условиях ВЭЖХ-метода – время удерживания –  $21,17 \pm 0,02$  мин; объем удерживания –  $2117,21 \pm 0,34$  мкл; спектральные отношения: 1,151; 0,717; 0,141; 0,089; 0,147; 0,024; 0,047. Разработана методика количественного определения мебгидролина ВЭЖХ-методом. Установлено, что диапазон линейности градуировочного графика – 50,0-200,0 мкг/мл, что соответствует содержанию мебгидролина в пробе от 200,0 нг до 800,0 нг соответственно. Определение содержания мебгидролина проведено по уравнению  $S = 0,90 \cdot 10^{-4} C + 1,05 \cdot 10^{-3}$ ; коэффициент корреляции – 0,9990. Разработан алгоритм направленного анализа биологических экстрактов на мебгидролин при сочетании ВЭЖХ- и ТСХ-методов. Хроматографические методики могут быть рекомендованы для внедрения в практику бюро судебно-медицинской экспертизы, токсикологических центров, клинических лабораторий относительно изучения лекарственных веществ в биологических объектах.

**Ключевые слова:** мебгидролин нападизилат (дизазолин); идентификация; количественное определение; ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); ТСХ (тонкослойная хроматография)

### ВСТУП

Мебгідроліну нападизилат (діазолін) – 3-метил-9-бензил-1,2,3,4-тетрагідрокарболіну нафталін-1,5-дисульфат – антигістамінний препарат, який застосовується для профілактики і лікування сезонного та алергічного риніту, харчової та медикаментозної алергії, дерматозів [1, 2].

Мебгідролін послаблює спазмогенний ефект гістаміну стосовно гладких м'язів бронхів, кишківника, а також його вплив на проникність судин. На відміну від антигістамінних препаратів першого покоління (димедролу, супрастину) мебгідролін має менш виражений седативний та снодійний ефект. Для мебгідроліну характерні слабо виражені м-холіноблокуючі та анестезуючі властивості [2, 3].

При використанні мебгідроліну можливі побічні ефекти: ураження слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, дисфункція печінки, запаморочення, підвищена втомлюваність, сонливість, сповільнення швидкості реакцій, тремор [4, 5]. Мебгідролін підсилює дію засобів, що пригнічують ЦНС. Зокрема, при одночасному вживанні з алкоголем спостерігається посилення негативного впливу останнього на когнітивні і моторні функції організму [6].

У результаті фармакоеконімічного аналізу ринку антигістамінних препаратів виявлено, що на першому місці з продажу у фізичному вираженні знаходяться лікарські препарати супрастин і діазолін [7]. За даними токсикологічних досліджень одне з провідних місць серед отруєнь населення посідають інтоксикації антигістамінними препаратами першого покоління, що зумовлено багатовекторністю фармакологічних ефектів, безконтрольним застосуванням у складі багатьох комбінованих препаратів для лікування сезонних захворювань.

Ідентифікація та кількісне визначення мебгідроліну як і інших антигістамінних препаратів першого покоління у біологічних матрицях під час лікування або після смерті людини базуються на виборі високочутливих та селективних методів дослідження.

Мебгідролін визначають у лікарських препаратах та біологічних об'єктах високочутливими методами: спектрофотометрією [8], потенціометрією [9], методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) [10-13], високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) [13].

Найбільш розповсюдженими високочутливими та селективними хроматографічними методами хіміко-токсикологічного аналізу антигістамінних препаратів першого покоління є ВЕРХ та ТШХ. Ці методи на відміну від методів спектрофотометрії та потенціометрії широко використовуються для розділення сумішей препаратів, для виявлення біогенних домішок та очистки від них. У літературі описано ВЕРХ та ТШХ-методи дослідження мебгідроліну при використанні різноманітних умов, які базуються на індивідуальних властивостях препарату, але вони не враховують можливості комплексного лікування алер-

гічних захворювань та інтоксикацій сумішами різних препаратів.

Актуальною проблемою є розробка алгоритму спрямованого аналізу мебгідроліну у біологічних екстрактах із застосуванням уніфікованих ВЕРХ- і ТШХ-методик аналізу та створення бази даних параметрів ідентифікації, кількісного визначення вищезазначеними методами антигістамінних препаратів першого покоління.

Ідентифікацію мебгідроліну та виявлення домішок у субстанції ТШХ-методом рекомендовано проводити у системі органічних розчинників – етилацетат-діетиламін (50 : 1) на скляних пластинках «Мерк», проявник – УФ-світло ( $\lambda = 254$  нм) [10]. Недоліками ТШХ аналізу було застосування лише одного варіанту системи та сорбенту, що обмежувало можливість підтвердження результатів дослідження при використанні різних систем та сорбентів.

Методи виявлення мебгідроліну при хіміко-токсикологічних дослідженнях були розроблені Юдашевою В. Р. та Ікрамовим М. В. при застосуванні мікрокристалічних і хромогенних реакцій, які характеризувалися специфічністю, але низькою чутливістю. Відсутність надійної методики очистки біологічних екстрактів від домішок чинила негативний вплив на кінцевий результат виявлення мебгідроліну хімічними реакціями. Розроблена ТШХ-методика дослідження мебгідроліну була обмежена у використанні різних сорбентів, систем органічних розчинників, засобів виявлення речовини [11].

Поспелова А. А. та співавт. досліджували хроматографічну поведінку різних груп лікарських речовин в умовах обернено-фазного варіанту при використанні хроматографічних пластинок ОФ ТШХ «Мерк» DC-Alufolien-18-F 254 (Німеччина).

Встановлено, що для антигістамінних препаратів (клемастину, хлоропіраміну, мебгідроліну) рекомендовано застосування систем розчинників – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (7 : 3), метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (7:3) та проявника – УФ-світло ( $\lambda = 254$  нм) [12].

Обернено-фазний варіант ТШХ-методу значно рідше застосовується у хіміко-токсикологічному аналізі лікарських препаратів на відміну від нормально-фазного варіанту, що обмежує можливість порівняльної оцінки даних літературних джерел та отриманих результатів дослідів на біологічних об'єктах.

Для дослідження мебгідроліну у біологічних об'єктах рекомендовано використовувати наступні системи органічних розчинників: ТА – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100 : 1,5) – ( $R_f = 0,57$ ); ТВ – циклогексан – толуол – діетиламін (75 : 15 : 10) – ( $R_f = 0,27$ ); ТС – хлороформ – метанол (90 : 10) – ( $R_f = 0,45$ ); ТЕ – етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) – ( $R_f = 0,65$ ); ТЛ – ацетон – ( $R_f = 0,20$ ); ТАЕ – етанол – ( $R_f = 0,36$ ); ТАФ – метанол – н-бутанол (60 : 40) – ( $R_f = 0,46$ ).

Для ідентифікації плям препарату на хроматографічних пластинках використовували проявники – розчин йоду платинату, випаровування йоду, реактив Драгендорфа [13].

Недоліками цих досліджень є відсутність чітких характеристик хроматографічних пластинок, що обмежує можливість застосування результатів для очистки, скринінгу та ідентифікації меггідроліну у біологічних екстрактах.

ВЕРХ-методику аналізу меггідроліну характеризують різними варіантами детектування досліджуваної речовини, використанням ізократичного та градієнтного режимів елюювання, застосуванням різних за складом рухомих фаз, сорбентів, буферних розчинів.

Так, для аналізу меггідроліну у біологічних об'єктах рекомендовано застосування металевої колонки з неполярним сорбентом Lichrospher 100 RP-18, 5 мкм. Елюювання проводили в ізократичному режимі рухомою фазою у складі ацетонітрил – фосфатний буферний розчин триетиламіну (рН 3,3) у співвідношенні 1 : 1,13. Швидкість надання розчинника в колонку складала 60,0 мкл/хв; меггідролін детектували діодним детектором. Встановлено, що абсолютний час утримування меггідроліну за вищенаведеними умовами складав 5,3 хв [13].

Сучасні ВЕРХ та ТШХ-методику аналізу меггідроліну свідчать про відсутність систематичних досліджень, що не дає можливості вибору оптимальних умов аналізу препарату у біологічних об'єктах. Сполучення ВЕРХ та ТШХ-методик при розробці хіміко-токсикологічного аналізу меггідроліну є актуальною проблемою.

**Метою** дослідження є розробка алгоритму спрямованого аналізу меггідроліну у біологічних екстрактах із застосуванням уніфікованих методик дослідження ВЕРХ- і ТШХ-методами.

Для досягнення цієї мети необхідно вирішити такі задачі:

1. Вибрати оптимальні умови ТШХ-хроматографування меггідроліну (тонкі шари сорбентів, системи органічних розчинників, засіб детектування речовини).
2. Опрацювати уніфіковану ВЕРХ-методику ідентифікації та кількісного визначення меггідроліну на модельних розчинах з використанням різних концентрацій препарату та розрахувати валідаційні характеристики ВЕРХ-методику.
3. Розробити алгоритм спрямованого аналізу меггідроліну у біологічних екстрактах із застосуванням уніфікованих методик аналізу ВЕРХ- і ТШХ-методами.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Меггідроліну нападизилат виділяли з драже «Діазолін» (20 шт) по 50 мг (Фармак, ПАТ, м. Київ, Україна) наступним чином: кількість драже, яка містила 200 мг, переносили до порцелянової ступки та розтирали до

однорідного стану, потім додавали 50,0 мл метанолу та ретельно перемішували.

Отриману суміш фільтрували через паперовий фільтр у порцелянову чашку та випаровували на водяній бані при температурі, не вищій 40 °С до видалення органічного розчинника; залишок висушували. 0,0100 г досліджуваної речовини вносили в мірну колбу місткістю 200,0 мл, розчиняли у воді та доводили об'єм розчину до позначки розчинником (стандартний розчин, концентрація 50,0 мкг/мл). В ділильну лійку вносили 5,0 мл води, 4,0 мл стандартного розчину, 1,0 мл 0,5 М розчину натрію гідроксиду, 10,0 мл хлороформу.

Суміші в ділильних лійках струшували впродовж 5 хв та залишали на 10 хв для розділення шарів. Збирали органічні шари в хімічні стакани та випаровували на водяній бані до сухого залишку, який розчиняли у метанолі, кількісно переносили до мірної колби місткістю 10,0 мл та доводили до позначки метанолом (концентрація метанольного розчину основи препарату – 20,0 мкг/мл).

Чистоту субстанції перевірено методами ТШХ та УФ-спектроскопії і встановлено відповідність якості щодо вимог фармакопейної статті [10].

Органічні розчинники відповідали кваліфікації «ЧДА»: хлороформ, ацетон, етилацетат, метанол, н-бутанол, діоксан, толуол, бензен (Sigma-Aldrich, USA). Реактиви відповідали кваліфікації «ЧДА»: розчин амонію гідроксиду (25 %), 0,5 М розчин натрію гідроксиду (Chimmed, Москва, Росія).

Для вибору оптимальних умов ТШХ-хроматографування як тонкі шари сорбентів застосовували хроматографічні пластинки, що широко використовуються у сучасних хіміко-токсикологічних дослідженнях [13, 14]:

**А – Сорбфіл ПСТХ-АФ-А** (тип сорбента – силікагель СТХ-1А, зернистість – 5-17 мкм, товщина шару – 110 мкм, зв'язуючий агент – силіказоль, тип основи – алюмінієва фольга, розмір пластинок – 10 × 10 см).

**Б – Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ** (тип сорбента – силікагель СТХ-1В, зернистість – 8-12 мкм, товщина шару – 100 мкм, зв'язуючий агент – силіказоль, тип основи – ПЕТФ-Є (поліетилен і тефлон), розмір пластинок – 10 × 10 см).

**В – Сяклі пластинки фірми «Мерк» (Німеччина)** (тип сорбенту – силікагель 60 F<sub>254</sub>, зернистість – 10-12 мкм, тип основи – скло, розмір пластинок – 10 × 20 см).

Дослідження проводили при застосуванні систем, які визнані стандартними Міжнародним комітетом з систематичного токсикологічного аналізу Міжнародної асоціації судових токсикологів: хлороформ – ацетон (80 : 20) (1); етилацетат (2); хлороформ – метанол (90 : 10) (3); етилацетат – метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (85 : 10 : 5) (4); метанол (5); метанол – н-бутанол (60 : 40) (6); метанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (100 : 1,5) (7); ацетон (8); загальних систем розчинників, рекомендованих для

ТШХ – скринінгу органічних речовин: хлороформ – діоксан – ацетон-25 % розчин амонію гідроксиду (47,5 : 45:5 : 2,5) (9); толуол – ацетон – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (45 : 45 : 7,5 : 2,5) (10); хлороформ – н-бутанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (70 : 40 : 5) (11); бензен (12); бензен – ацетон (80 : 20) (13); хлороформ – етанол (90 : 10) (14); *систем розчинників, які запропоновані для блокаторів гістамінових  $H_1$ -рецепторів*: бензен – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (80 : 20 : 1) (15); хлороформ – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (9 : 0,5 : 0,1) (16).

Детектування мебгідроліну проводили за уніфікованими умовами при використанні найбільш чутливих проявників – УФ-світло ( $\lambda = 254$  нм) – фіолетове забарвлення плям, чутливість – 0,3-0,5 мкг у пробі, реактив Драгендорфа за Мунье – жовтогаряче забарвлення плям, чутливість – 0,5-1,0 мкг у пробі [14].

**Хроматографування мебгідроліну проводили за такою методикою:** у хроматографічну камеру, що являла собою скляну посудину з притертою кришкою об'ємом 500 см<sup>3</sup>, вносили систему розчинників для хроматографування (50,0 мл), ретельно закривали камеру з наступним насиченням камери парами розчинників впродовж не менше 30-60 хв. На лінію старту хроматографічної пластинки на відстані 1-2 см від краю в точку наносили за допомогою каліброваного капіляра досліджувану речовину, використовуючи метанольні розчини з концентрацією 20,0 мкг/мл. Довжина пробігу фронту рухомої фази складала 7 см.

Хроматографування закінчували, коли розчинник досягав лінії «фініш». Хроматографічну пластинку висушували при кімнатній температурі, після чого проводили ідентифікацію досліджуваної речовини при використанні найбільш чутливих проявників за значеннями  $R_f$ . Для кожного ТШХ-дослідження мебгідроліну виконували п'ять паралельних вимірювань.

**Для ВЕРХ-хроматографування застосовували** мікроколоночний рідинний хроматограф «Міліхром А-02» (ЗАТ «ЕкоНова» Новосибірськ, Росія) в обернено-фазному варіанті при використанні металеві колонки з неполярним сорбентом Prontosil 120-5С 18 АQ, 5 мкм. Елюювання проводили у режимі лінійного градієнта: від елюенту А (5 % ацетонітрилу та 95 % буферного розчину, який мав склад – 0,2 М розчин літію перхлорату у 0,005 М розчині кислоти хлорної) до елюенту Б (100 % ацетонітрилу) впродовж 40 хв. Регенерація колонки проводилась впродовж 2 хв сумішшю розчинників. Швидкість елюювання складала 100 мкл/хв; температура колонки – 40 °С; тиск на сосу – 2,8-3,2 МПа; об'єм проби для введення – 4 мкл. Багатоканальне детектування речовини проводили із застосуванням двопробного мультихвильового УФ-спектрофотометра у діапазоні довжин хвиль

190-360 нм, точність довжини хвилі – 0,5 нм за 8 значеннями довжини хвилі: 210, 220, 230, 240, 250, 260, 280 та 300 нм [15]. Проводили п'ять паралельних ВЕРХ-вимірювань для кожної концентрації препарату у розчинах.

**Ідентифікацію мебгідроліну ВЕРХ-методом проводили за такою методикою:** 0,1000 г основи досліджуваної речовини вносили в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняли у метанолі та доводили до позначки метанолом (стандартний розчин з концентрацією 2,0 мг/мл). У мірні колби місткістю 100,0 мл вносили із бюретки 50,0 мл стандартного розчину і доводили об'єми розчинів до позначки метанолом (робочі розчини з концентрацією 1,0 мг/мл).

Для кількісного визначення мебгідроліну методом абсолютного калібрування використовували градувальний графік, побудований в координатах: S, мм<sup>2</sup> (площа піку) – С, мкг/мл (концентрація розчинів досліджуваної речовини).

**Побудову градувального графіка для визначення мебгідроліну ВЕРХ-методом проводили за методикою:** 0,0200 г мебгідроліну вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли у метанолі та доводили об'єм розчину до позначки відповідним розчинником (стандартний розчин, концентрація – 200,0 мкг/мл).

У ряд мірних колб місткістю 100,0 мл вносили із бюретки 25,0; 37,5; 50,0; 62,5; 75,0 та 87,5 мл стандартного розчину і доводили об'єми розчинів до позначки відповідним розчинником (робочі стандартні розчини 1-6 з концентраціями 50,0; 75,0; 100,0; 125,0; 150,0 та 175,0 мкг/мл відповідно). ВЕРХ-дослідження проводили за вищенаведеними умовами.

**Приготування модельних розчинів мебгідроліну для кількісного визначення ВЕРХ-методом проводили за методикою:** 0,0200 г мебгідроліну вносили в мірну колбу місткістю 100,0 мл, розчиняли у метанолі та доводили об'єм розчину до позначки відповідним розчинником (стандартний розчин, концентрація – 200,0 мкг/мл).

У ряд мірних колб місткістю 100,0 мл вносили із бюретки 25,0; 37,5; 50,0; 75,0 мл стандартного розчину і доводили об'єми розчинів до позначки відповідним розчинником (робочі стандартні розчини 1-4 з концентраціями 50,0; 75,0; 100,0; 150,0 мкг/мл відповідно). ВЕРХ-дослідження проводили за вищенаведеними умовами.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті ТШХ-досліджень встановлені найбільш придатні умови (системи органічних розчинників – хроматографічні пластинки) для ідентифікації та очистки мебгідроліну від біогенних домішок: а) хлороформ – ацетон (80 : 20), В ( $R_f = 0,52 \pm 0,03$ ); С ( $R_f = 0,59 \pm 0,03$ ); б) метанол – А ( $R_f = 0,63 \pm 0,03$ );

Таблиця 1

### ЗНАЧЕННЯ $R_f$ МЕБГІДРОЛІНУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД УМОВ ХРОМАТОГРАФУВАННЯ (n = 5)

Системи розчинників	Типи хроматографічних пластинок		
	A	B	C
1	0,16 ± 0,03	0,52 ± 0,03	0,59 ± 0,03
2	0,10 ± 0,03	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,02
3	0,79 ± 0,04	0,91 ± 0,04	0,39 ± 0,03
4	0,86 ± 0,03	0,85 ± 0,03	0,95 ± 0,04
5	0,63 ± 0,03	0,50 ± 0,03	0,89 ± 0,04
6	0	0,84 ± 0,04	0,90 ± 0,04
7	0,75 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,81 ± 0,03
8	0,87 ± 0,04	0,86 ± 0,04	0,14 ± 0,02
9	0	0,89 ± 0,04	0
10	0,66 ± 0,03	0,57 ± 0,03	0,65 ± 0,03
11	0,76 ± 0,03	0,82 ± 0,04	0,90 ± 0,04
12	0,08 ± 0,02	0,03 ± 0,02	0
13	0,92 ± 0,04	0,94 ± 0,04	0,82 ± 0,04
14	0,74 ± 0,03	0,65 ± 0,03	0,63 ± 0,03
15	0,91 ± 0,04	0,92 ± 0,04	0
16	0,80 ± 0,04	0,71 ± 0,04	0,69 ± 0,04

В ( $R_f = 0,50 \pm 0,03$ ); в) бензин – етанол – 25 % розчин амонію гідроксиду (80 : 20 : 1) – С ( $R_f = 0,63 \pm 0,03$ ) (табл. 1).

При хроматографуванні за уніфікованою ВЕРХ-методикою мебгідролін ідентифікували за абсолютними параметрами утримування та спектральними відношеннями (рис. 1, табл. 2).

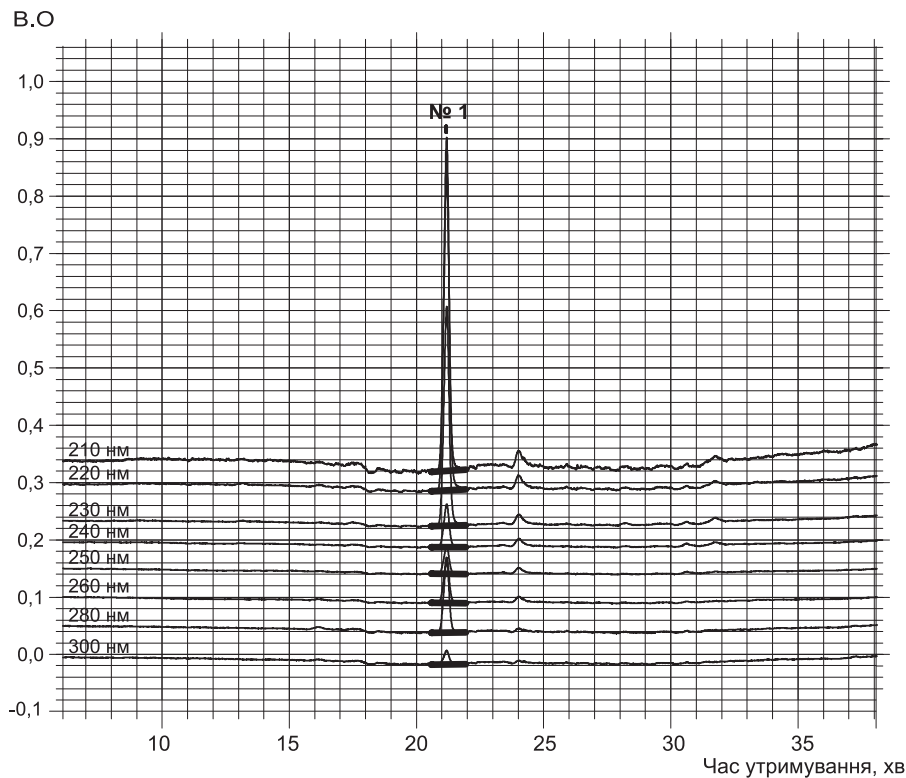


Рис. 1. Хроматограма розчину мебгідроліну (концентрація 2,0 мг/мл)

Придатність хроматографічної системи для ВЕРХ-досліджень мебгідроліну була підтверджена при визначенні коефіцієнтів симетрії піків речовини (не перевищували оптимальні значення 2,0-2,5) та коефіцієнтів ємності (були не менше значень 0,5-2,0) (табл. 2).

Межу виявлення встановлювали при застосуванні відношення сигнал/шум ( $S/N$ ), яке дорівнює відношенню подвійного значення висоти піку ( $2H$ ) до області фонового шуму на хроматограмі холостого розчину. Встановлено, що межа виявлення мебгідроліну складала  $LOD = 50,0$  мкг/мл або  $200,0$  нг у пробі.

При кількісному визначенні мебгідроліну лінійність градувального графіка у координатах ( $S$ , мм<sup>2</sup>) – ( $C$ , мкг/мл) спостерігалась в інтервалі концентрацій 50,0-200,0 мкг/мл, що відповідає вмісту мебгідроліну в пробі від 200,0 нг до 800,0 нг відповідно. Нижня межа визначення мебгідроліну ВЕРХ-методом складала  $LOQ = 50,0$  мкг/мл, що відповідає 200,0 нг у пробі (рис. 2).

Методом найменших квадратів розраховані коефіцієнти регресії градувального графіка  $S = a + bC$  (табл. 3). Наведеному градувальному графіку відповідає рівняння прямої  $S = 0,90 \cdot 10^{-4} C + 1,05 \cdot 10^{-3}$ .

При проведенні ВЕРХ-аналізу мебгідроліну у модельних розчинах при використанні запропонованої методики відносна невизначеність середнього результату не перевищувала  $\pm 2,48$  % (табл. 4).

Правильність та прецизійність ВЕРХ-методики кількісного визначення мебгідроліну встановлювали за значенням відносного стандартного відхилення

Таблиця 2

## ПАРАМЕТРИ УТРИМУВАННЯ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ВІДНОШЕННЯ МЕБГІДРОЛІНУ (n = 5, P = 95 %)

Параметри	Значення параметра	Метрологічні характеристики					
		$\bar{X}$	S	$S\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	RSD $\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}$
$t_{abc}$ , хв	21,169-21,175	21,172	0,0027	0,0012	0,0034	0,0057	0,016
$V_{abc}$ , мкл	2116,9-2117,5	2117,2	0,27	0,12	0,34	0,0057	0,016
Коефіцієнт симетрії, Ks	0,92-1,07	0,99	0,061	0,027	0,076	2,74	7,64
Коефіцієнт ємності, k'	13,112-13,116	13,114	0,0019	0,0009	0,0024	0,0068	0,019
Спектральні відношення ( $S_i/S_{210}$ )							
$S_{220}/S_{210}$	$S_{230}/S_{210}$	$S_{240}/S_{210}$	$S_{250}/S_{210}$	$S_{260}/S_{210}$	$S_{280}/S_{210}$	$S_{300}/S_{210}$	
1,151 ± 0,006	0,717 ± 0,007	0,141 ± 0,007	0,089 ± 0,006	0,147 ± 0,005	0,0239 ± 0,004	0,047 ± 0,006	

середнього результату у відсотках –  $RSD\bar{x}$  для різних концентрацій досліджуваної речовини в модельних розчинах при використанні градувального графіка або рівняння прямої. Встановлено, що правильність та прецизійність результатів застосування розробленої методики для концентрацій мебгідроліну в інтервалі лінійності градувальних графіків у модельних розчинах не перевищувала 1,0, що свідчило про близькість результатів аналізу до їх справжнього значення.

Дослідження проводили на зразках препаратів однієї серії одним аналітиком за однакових умов (реактиви, обладнання, лабораторія) впродовж короткого інтервалу часу, що підтверджувало збіжність отриманих результатів.

Для порівняльної оцінки відтворюваності ВЕРХ-методики аналізу мебгідроліну проводили дослідження зі зміною певних умов (проведення аналізу у різ-

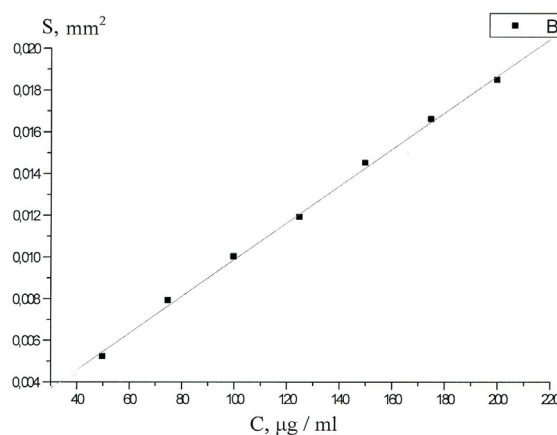


Рис. 2. Градувальний графік кількісного визначення мебгідроліну ВЕРХ-методом

Таблиця 3

КОЕФІЦІЄНТИ РЕГРЕСІЇ ГРАДУВАЛЬНОГО ГРАФІКА  $S = bC + a$  КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕБГІДРОЛІНУ ВЕРХ-МЕТОДОМ (n = 7, P = 95 %)

Коефіцієнти регресії градувальних графіків		Довірчі інтервали коефіцієнтів регресії		Коефіцієнт кореляції (R)	Інтервал лінійності графіка (мкг/мл)
a	b	$\Delta a$	$\Delta b$		
$1,05 \cdot 10^{-3}$	$0,90 \cdot 10^{-4}$	$0,24 \cdot 10^{-3}$	$0,17 \cdot 10^{-5}$	0,9990	50,0-200,0

Таблиця 4

## РЕЗУЛЬТАТИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕБГІДРОЛІНУ ВЕРХ-МЕТОДОМ У МОДЕЛЬНИХ РОЗЧИНАХ (n = 5, P = 95 %)

Внесено речовини, мкг/мл	S, мм²	Виділено речовини		Метрологічні характеристики, %
		мкг	%	
50,0	0,0053	51,0	101,9	$\bar{X} = 100,7$ $S^2 = 4,03$ $S = 2,01$ $S\bar{x} = 0,90$ $RSD\bar{x} = 0,89$ $\Delta\bar{x} = 2,50$ $\bar{\varepsilon} = 2,48$ $\bar{X} \pm \Delta\bar{x} = 100,7 \pm 2,50 \%$
75,0	0,0081	77,1	102,8	
100,0	0,0101	100,7	100,7	
150,0	0,0146	150,9	100,6	
200,0	0,0180	195,0	97,5	

Таблиця 5

**ПРАВИЛЬНІСТЬ ТА ПРЕЦИЗІЙНІСТЬ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МЕБГІДРОЛІНУ  
В МОДЕЛЬНИХ РОЗЧИНАХ ВЕРХ-МЕТОДОМ (n = 5, P = 95 %)**

Концентрація розчину, мкг/мл	Знайдено речовини, %	Метрологічні характеристики					
		$\bar{X}$	S	S $\bar{x}$	$\Delta\bar{x}$	RSD $\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$
Intra-day							
50,0	97,3-101,1	99,2	1,54	0,69	1,92	0,69	1,93
100,0	98,8-103,0	100,9	1,70	0,76	2,12	0,75	2,10
200,0	98,8-102,8	100,8	1,64	0,73	2,03	0,73	2,02
Inter-day							
50,0	98,1-102,3	100,2	1,70	0,77	2,11	0,76	2,11
100,0	97,9-102,3	100,1	1,77	0,79	2,20	0,79	2,20
200,0	97,3-101,9	99,6	1,86	0,83	2,31	0,83	2,32

Таблиця 6

**АЛГОРИТМ СПРЯМОВАНОГО АНАЛІЗУ МЕБГІДРОЛІНУ У БІОЛОГІЧНИХ ЕКСТРАКТАХ  
ПРИ СПОЛУЧЕННІ ВЕРХ- ТА ТШХ-МЕТОДІВ**

Етап алгоритму	Умови виконання
Об'єкт дослідження	Хлоформний екстракт з біологічного об'єкту, який містить мебгідролін
ТШХ-очистка та попередня ідентифікація мебгідроліну	Система органічних розчинників – хлороформ – ацетон (80 : 20), проявники – УФ-світло, реактив Драгендорфа за Муньє, Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_f = 0,52 \pm 0,03$ ); скляні пластинки фірми «Мерк» ( $R_f$ мебгідроліну = $0,59 \pm 0,03$ ). Біогенні домішки були розташовані на лінії старту або на лінії фінішу
Підтверджуюча ТШХ-ідентифікація мебгідроліну	Система органічних розчинників – метанол, проявники – УФ-світло, реактив Драгендорфа за Муньє, Сорбфіл ПСТХ-АФ-А ( $R_f$ мебгідроліну = $0,63 \pm 0,03$ ); Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_f$ мебгідроліну = $0,50 \pm 0,03$ ). Система органічних розчинників – бензен – етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (80 : 20 : 1), скляні пластинки фірми «Мерк» ( $R_f$ мебгідроліну = $0,63 \pm 0,03$ )
Підтверджуюча ВЕРХ-ідентифікація мебгідроліну	Сорбент Prontosil С 18, 5 мкм, рухома фаза – лінійний градієнт від елюенту А (5 % ацетонітрилу та 95 % буферного розчину) до елюенту Б (100 % ацетонітрилу) впродовж 40 хв, швидкість елюювання – 100 мкл/хв; тиск насосом – 2,8-3,2 МПа, температура колонки – 37-40°C; об'єм проби – 4 мкл. Мебгідролін ідентифікували за часом утримування – $21,17 \pm 0,02$ хв; об'ємом утримування $2117,21 \pm 0,34$ мкл; спектральними відношеннями: 1,151; 0,717; 0,141; 0,089; 0,147; 0,024; 0,047
Кількісне визначення ВЕРХ-методом мебгідроліну	Діапазон лінійності градуального графіка – 50,0-200,0 мкг/мл, що відповідає вмісту мебгідроліну в пробі від 200,0 нг до 800,0 нг відповідно. Для визначення вмісту мебгідроліну використовували рівняння $S = 0,90 \cdot 10^{-4} C + 1,05 \cdot 10^{-3}$ ; коефіцієнт кореляції (R) дорівнював 0,9990

ний час) в областях низьких (50,0 мкг/мл), середніх (100,0 мкг/мл) та високих концентрацій (200,0 мкг/мл) впродовж одного дня дослідження (intra-day) та впродовж другого дня (inter-day). Проведено п'ять вимірювань для кожної концентрації препарату (табл. 5).

Встановлено, що значення відносного стандартного відхилення результатів аналізу мебгідроліну впродовж одного дня (intra-day) та другого дня (inter-day) в області низьких концентрацій було в інтервалі 97,3-102,3 % (RSD $\bar{x}$  не перевищувало 0,76 %), в області середніх концентрацій – 97,9-103,0 % (RSD $\bar{x}$  не перевищувало 0,79 %), в області високих концентрацій – 97,3-102,8 % (RSD $\bar{x}$  не перевищувало 0,83 %).

Методика ВЕРХ-аналізу мебгідроліну валідована за параметрами – діапазону лінійності, межі виявлення та кількісного визначення, правильності та прецизійності.

За результатами ВЕРХ- та ТШХ-досліджень розроблено алгоритм спрямованого аналізу біологічних екстрактів на мебгідролін (табл. 6).

Хроматографічні методики можуть бути рекомендовані для впровадження у практику бюро судово-медичної експертизи, токсикологічних центрів, клінічних лабораторій відносно вивчення лікарських речовин у біологічних об'єктах.

### ВИСНОВКИ

- Вивчено хроматографічну поведінку мебгідроліну ТШХ-методом. Встановлені найбільш придатні умови (система органічних розчинників – хроматографічні пластинки) для ідентифікації та очистки мебгідроліну від біогенних домішок: а) хлороформ – ацетон (80 : 20), Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_f$  мебгідроліну =  $0,52 \pm 0,03$ ), скляні пластинки



- фірми «Мерк» ( $R_{f\text{мебгідроліну}} = 0,59 \pm 0,03$ ); б) метанол, Сорбфіл ПСТХ-АФ-А ( $R_{f\text{мебгідроліну}} = 0,63 \pm 0,03$ ), Сорбфіл ПСТХ-П-В-УФ ( $R_{f\text{мебгідроліну}} = 0,50 \pm 0,03$ ); в) бензен – етанол-25 % розчин амонію гідроксиду (80 : 20 : 1), скляні пластинки фірми «Мерк» ( $R_{f\text{мебгідроліну}} = 0,63 \pm 0,03$ ).
- Встановлені параметри ідентифікації мебгідроліну за уніфікованими умовами ВЕРХ-методу – час утримування –  $21,17 \pm 0,02$  хв; об'єм утримування –  $2117,21 \pm 0,34$  мкл; спектральні відношення: 1,151; 0,717; 0,141; 0,089; 0,147; 0,024; 0,047.
  - Розроблено методику кількісного визначення мебгідроліну ВЕРХ-методом. Встановлено, що діапазон лінійності градувального графіка –

50,0-200,0 мкг/мл, що відповідає вмісту мебгідроліну в пробі від 200,0 нг до 800,0 нг відповідно. Визначення вмісту мебгідроліну проведено за рівнянням  $S = 0,90 \cdot 10^{-4} C + 1,05 \cdot 10^{-3}$ ; коефіцієнт кореляції – 0,9990.

- Розроблено алгоритм спрямованого аналізу біологічних екстрактів на мебгідролін при сполученні ВЕРХ- та ТШХ-методів.
  - Хроматографічні методики можуть бути рекомендовані для впровадження у практику бюро судово-медичної експертизи, токсикологічних центрів, клінічних лабораторій відносно вивчення лікарських речовин у біологічних об'єктах.
- Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- Машковский, М. Д. Лекарственные средства : 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М. Д. Mashkovskiy. – М. : Новая Волна, 2012. – 1216 с.
- Luss, L. V. Choice of an antihistamine administration route in the treatment of allergic diseases / L. V. Luss // *Ter. Arkh.* – 2016. – Vol. 88, № 3. – P. 93–95. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688393-95>
- Three explorative studies on the efficacy of the antihistamine mebhydroline (Omeril) / J. Waitzinger et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* – 1995. – Vol. 33, № 7. – P. 373–383.
- Токсические эффекты блокаторов Н-гистаминовых рецепторов и механизмы их формирования / С. М. Дроговоз, В. Д. Лукьянчук, Б. С. Шерман, А. В. Кононенко // *Совр. пробл. токсикол.* – 2012. – № 3–4. – С. 58–59.
- McKenna, K. E. Exacerbation of psoriasis, liver dysfunction and thrombocytopenia associated with mebhydrolin / K. E. McKenna, J. C. McMillan // *Clin. Exp. Dermatol.* – 1993. – Vol. 18, № 2. – P. 131–132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1993.tb00993.x>
- Thomas, S. H. L. Antihistamine poisoning / S. H. L. Thomas // *Medicine.* – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 109–110. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.12.012>
- Павлова, К. С. Фармакоэкономический анализ применения антигистаминных препаратов первого и последнего поколения для лечения сезонного и аллергического риноконъюнктивита / К. С. Павлова, О. М. Курбачева, Н. И. Ильина // *Аллергол.* – 2004. – № 1. – С. 10–12.
- Загородній, С. Л. Розробка спектрофотометричної методики визначення мебгідроліну в лікарських формах / С. Л. Загородній, С. О. Васюк // *ScienceRise: Фармацевтичні науки.* – 2015. – Т. 17, № 12/4. – С. 33–38. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.57217>
- Мантров, Г. И. Ионселективный электрод для определения мебгидролина (диазолина) в фармацевтических препаратах / Г. И. Мантров, И. К. Шевчук // *Вестник ТвГУ. Серия «Химия».* – 2012. – Вып. 14. – С. 42–47.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. – XII изд. – М. : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – Ч. 1. – 704 с.
- Юлдашева, В. Р. Методы обнаружения диазолина при химико-токсикологических исследованиях / В. Р. Юлдашева, М. В. Икрамов // *Судебно-медицинская экспертиза.* – 1991. – Т. 34, № 4. – С. 46–48.
- Поспелова, А. А. Оценка возможности испытаний обращенно-фазной тонкослойной хроматографии в химико-токсикологических исследованиях ряда групп лекарственных и химических соединений / А. А. Поспелова, Л. Н. Карпова, Т. Л. Малкова // *Токсикол. вестник.* – 2012. – № 2. – С. 20–23.
- Clarke, E. J. C. Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material / E. J. C. Clarke. – London : The Pharm. Press, 2011. – 2463 p.
- Mamina, O. O. The study of diazolin by method of thin layer chromatography / O. O. Mamina, M. Yu. Pishna, A. O. Kravchuk // *Proceedings of the 3rd International scientific congress of scientists of Europe, January 11, 2019.* –Vienna, Austria, 2019. – P. 1134–1142.
- Mamina, O. O. The use of HPLC method for analysis of prazosin hydrochloride suitable for a chemical-toxicological investigation / O. O. Mamina, V. I. Kabachny // *Sci. J. "ScienceRise: Pharmaceutical Science".* – 2017. – Vol. 8, № 4. – P. 41–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.109053>

### REFERENCES

- Mashkovskiy, M. D. (2012). *Lekarstvennyye sredstv.* Moscow : Novaya Volna, 1216.
- Luss, L. V. (2016). Choice of an antihistamine administration route in the treatment of allergic diseases. *Terapevticheskii Arkhiv*, 88 (3), 93. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688393-95>
- Waitzinger, J., Lenders, H., Pabst, G., Reh, C., Ulbrich, E. (1995). Three explorative studies on the efficacy of the antihistamine mebhydroline (Omeril). *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 33 (7), 373–383.
- Drohovoz, S. M., Lukianchuk, V. D., Sherman, B. S., Kononenko, A. V. (2012). *Sovremennyye problemy toksykologiyi*, 3–4, 58–59.
- McKenna, K. E., & Mcmillan, J. C. (1993). Exacerbation of psoriasis, liver dysfunction and thrombocytopenia associated with mebhydrolin. *Clinical and Experimental Dermatology*, 18 (2), 131–132. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1993.tb00993.x>
- Thomas, S. H. L. (2012). Antihistamine poisoning. *Medicine*, 40 (3), 109–110. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.12.012>
- Pavlova, K. S., Kurbacheva, O. M., Ilina, N. I. (2004). *Allergologiya*, 1, 10–12.
- Zahorodniy, S. L., Vasyuk S. O. (2015). Development spectrophotometric method of determination mebhydrolin in dosage forms. *ScienceRise*, 12 (4 (17)), 33. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.57217>
- Mantrov, G. I., Shevchuk, I. K. (2012). *Vestnik TvGU. Seriya "Khimia"*, 14, 42–47.
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy federatsii*. XII izd. (2008). Moscow : Nauch. tsentr ekspertizy sredstv med. Primeneniya, 1, 704.
- Iuldasheva, V. R., Ikrarov, M. V. (1991). *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*, 34 (4), 46–48.
- Pospelova, A. A., Karpova, L. N., Malkova, T. L. (2012). *Toksikologicheskii vestnik*, 2, 20–23.
- Clarke, E. J. C. (2011). *Isolation and Identification of Drugs in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material*. London : The Pharm. Press, 2463.
- Mamina, O. O., Pishna, M. Yu., Kravchuk, A. O. (2019). The study of diazolin by method of thin layer chromatography. *Proceedings of the 3rd International scientific congress of scientists of Europe, January 11, 2019.* Vienna, Austria, 1134 – 1142.
- Mamina, O. O., Kabachny, V. I. (2017). The use of HPLC method for analysis of prazosin hydrochloride suitable for a chemical-toxicological investigation. *Scientific Journal "ScienceRise: Pharmaceutical Science"*, 8 (4), 41–46. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2017.109053>

**Відомості про авторів:**

Мамина О. О., д-р фарм. наук, професор кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Кабачний В. І., д-р фарм. наук, професор, завідувач кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Томаровська Т. О., канд. хім. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: tomarovskaya63@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

Бондаренко Н. Ю., канд. фарм. наук, доцент кафедри фізичної та колоїдної хімії, Національний фармацевтичний університет.

E-mail: tropikana@ukr.net

**Information about authors:**

Mamina O., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry, National University of Pharmacy.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Kabachny V., Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Physical and Colloid Chemistry,

National University of Pharmacy. E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Tomarovska T., Candidate of Chemical Sciences, Assistant professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry,

National University of Pharmacy. E-mail: tomarovskaya63@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

Bondarenko N., Candidate of Pharmaceutical Sciences, Assistant professor of the Department of Physical and Colloid Chemistry,

National University of Pharmacy. E-mail: tropikana@ukr.net

**Сведения об авторах:**

Мамина Е. А., д-р фарм. наук, профессор кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: a\_mamina@ukr.net. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6673-1488>

Кабачный В. И., д-р фарм. наук, профессор, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии,

Национальный фармацевтический университет. E-mail: vikpharm@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8620-2225>

Томаровская Т. А., канд. хім. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tomarovskaya63@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1599-2685>

Бондаренко Н. Ю., канд. фарм. наук, доцент кафедры физической и коллоидной химии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: tropikana@ukr.net

Надійшла до редакції 29.01.2019 р.