



УДК 543.422.3-43:615.224.074

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2020.1.10914>

ІДЕНТИФІКАЦІЯ БУДОВИ ПРОДУКТУ ВЗАЄМОДІЇ ВЕРАПАМІЛУ ГІДРОХЛОРИДУ З БРОМКРЕЗОЛОВИМ ЗЕЛЕНИМ

М. І. Сулима¹, В. В. Огурцов¹, Ю. М. Жук², С. О. Васюк², С. В. Хом'як³

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького¹

Запорізький державний медичний університет²

Інститут хімії та хімічних технологій Національного університету

«Львівська політехніка»³

Sumarta145@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
10.02.2020

Після доопрацювання / Revised:
17.02.2020

Прийнято до друку / Accepted:
20.02.2020

Ключові слова:

верапамілу гідрохлорид;
бромкрезоловий зелений;
йонний асоціат;
спектрофотометрія.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Виділення та ідентифікація продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим методами ІЧ-спектрофотометрії та ¹³C ЯМР спектроскопії.

Матеріали і методи. У дослідженні використано робочий стандартний зразок верапамілу гідрохлориду, бромкрезоловий зелений (БКЗ), взірці готових лікарських форм вітчизняного та зарубіжного виробництва. Реагенти і розчинники: стандартний зразок верапамілу гідрохлориду, бромкрезоловий зелений, ацетон.

Аналітичне обладнання: спектрофотометр Bruker Alpha (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) з використанням приставки (повного внутрішнього відбиття) ATR (пряме уведення речовини), спектрофотометр Specord 200 (Німеччина) (190–1100 нм).

Результати й обговорення. Експериментально встановлено, що верапамілу гідрохлорид взаємодіє з бромкрезоловим зеленим у середовищі ацетону з утворенням йонного асоціату. ІЧ-спектр йонного асоціату відповідає сумі поглинань вихідних сполук із деякими відмінностями, що підтверджують його утворення. У йонному асоціаті в області 3600–3400 см⁻¹ смуги фенольних –ОН проявляються з меншою інтенсивністю, що можна пояснити перетворенням БКЗ у хіонну структуру. У продукті також відсутні поглинання в області 2370 см⁻¹ (R₃N⁺Cl⁻ у верапамілі гідрохлориді), що пояснюється утворенням йонного асоціату з БКЗ, а саме поглинання проявляється у вигляді уширеного сигналу в області 3200–2000 см⁻¹.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що верапамілу гідрохлорид взаємодіє з бромкрезоловим зеленим у співвідношенні 1:1, виділено та встановлено будову забарвленого продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим. За допомогою методів ІЧ-спектроскопії та спектрометрії ядерного магнітного резонансу підтверджено, що продуктом взаємодії є йонний асоціат.

Вступ. Згідно з Державним формуляром лікарських засобів за класифікацією АТС, верапамілу гід-

рохлорид належить до групи селективних антагоністів кальцію з домінуючим впливом на серце [1]. Згід-

но з даними літератури, для кількісного визначення верапамілу гідрохлориду в основному використовують метод високоефективної рідинної хроматографії [2–5].

У літературі описано багато спектрофотометричних методик кількісного визначення верапамілу гідрохлориду в субстанціях та у складі індивідуальних та комбінованих лікарських форм, а також у присутності продуктів розкладу [6–8]. Satish Kumar K. зі співавторами розробили та валідували чотири методики УФ-спектрофотометричного кількісного визначення верапамілу гідрохлориду в лікарських формах. Дві з запропонованих методики ґрунтуються на вимірюванні оптичної густини максимумів поглинання верапамілу в метанолі при 279 нм або 294 нм, третя – на одночасному визначенні оптичної густини мінімуму при 288 нм та максимуму при 267 нм. Крім того, автори запропонували четверту методику, основу на вимірюванні площі під спектром поглинання в діапазоні від 274 нм до 284 нм [9]. Для кількісного визначення верапамілу Prashanthi M. зі співавторами використовували реакцію окиснення досліджуваних речовин надлишком N-бромосукциніміду, кількість непрореагованого окисника оцінювали за зменшення оптичної густини розчину аманта при 520 нм [10].

Ми розробили методику кількісного визначення верапамілу гідрохлориду в субстанції та у складі лікарських фірм на основі його взаємодії з сульфогфталейновим барвником, а саме бромкрезоловим зеленим (БКЗ), у середовищі ацетону [11]. На наступному етапі дослідження ми визначали склад утвореної забарвленої сполуки.

Мета роботи – виділення та ідентифікація продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим. Для реалізації цієї мети вирішували наступні завдання:

- встановлення стехіометричних коефіцієнтів взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим;
- виділення продуктів взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим;
- вивчення будови продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим.

Матеріали і методи. Об'єкт дослідження – РСЗ верапамілу гідрохлориду (Recordati Industria Chiniare Farmaceutica, Sp. A, Італія, серія 16100797), бромкрезоловий зелений (ТОВ НПФ «Синбіас», партія 47), ацетон (Lab Scan, Poch, Ірландія, партія 4164/11).

Загальні методи дослідження:

- стехіометричні коефіцієнти реагуючих речовин встановлювали методом насичення (методом молярних співвідношень) та методом неперервних змін (методом ізомолярних серій);
- ІЧ-спектри реєстрували на спектрофотометрі Bruker Alpha (Bruker Optik Gmb H, Ettlingen, Germany) в області 4000–400 cm^{-1} із використанням приставки

(повного внутрішнього відбиття) ATR (пряме введення речовини);

– спектри поглинання забарвлених продуктів реакції у видимій області спектра – на спектрофотометрі Specord 200 (Німеччина) (190–1100 нм). Одержані спектри обробляли із застосуванням програмного пакета WinASPECT 2.2.1.0.

Результати й обговорення. *Визначення стехіометричних коефіцієнтів реагуючих компонентів у реакції між верапамілу гідрохлоридом і бромкрезоловим зеленим.*

При встановленні стехіометричних співвідношень між досліджуваною лікарською речовиною та реагентом використовували найбільш поширені методи, а саме метод неперервних змін (метод ізомолярних серій), метод насичення (метод молярних співвідношень) та метод відносного виходу (метод Старика–Барбанеля).

Реакцію проводили згідно з розробленою методикою [11].

Результати, отримані методами ізомолярних серій, молярних співвідношень та методом відносного виходу, повністю узгоджуються між собою та становлять 1:1 (рис. 1–3).

Виділення продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим. Відповідно до встановлених стехіометричних співвідношень компонентів реакції, виділено забарвлений продукт взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим.

Загальна методика виділення продукту реакції: 41,45 мг (0,0001 М) верапамілу гідрохлориду розчинили у 5,00 мл ацетону, додавали розчин 69,80 мг (0,0001 М) БКЗ у 5,00 мл ацетону, перемішували та залишали на 24 год при кімнатній температурі. Виділений продукт реакції представляє собою цегляно-червоні кристали, розчинні в ацетоні, етанолі, метанолі та диметилформаміді, дуже мало розчинні у воді. Вихід одержаної сполуки складає 91,25 %.

Ідентифікація продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим.

В ІЧ-спектрі верапамілу гідрохлориду наявні смуги поглинання високої інтенсивності в області 1257 і 1021 cm^{-1} , що належать валентним асиметричним і симетричним коливанням С–О–С в ароматичних етерах, у діапазоні 1520–1350 cm^{-1} – деформаційні коливання С–Н, зокрема смуга поглинання при 1516 cm^{-1} – коливання С–Н ароматичні, а при 1460 cm^{-1} С–Н алкільні. Валентні коливання гідрохлориду аміну проявляються в межах 2650–2300 cm^{-1} . Смуга поглинання малої інтенсивності при 2310 cm^{-1} відповідає поглинанню алкільнітрилу С≡N. Поглинання в межах 3020–2800 cm^{-1} відповідає валентним коливанням ароматичних та алкільних С–Н груп (табл. 1).

ІЧ-спектр йонного асоціату відповідає сумі поглинання вихідних сполук із деякими відмінностями, що підтверджують його утворення. В йонному асоціаті в області 3600–3400 cm^{-1} смуги фенольних –ОН

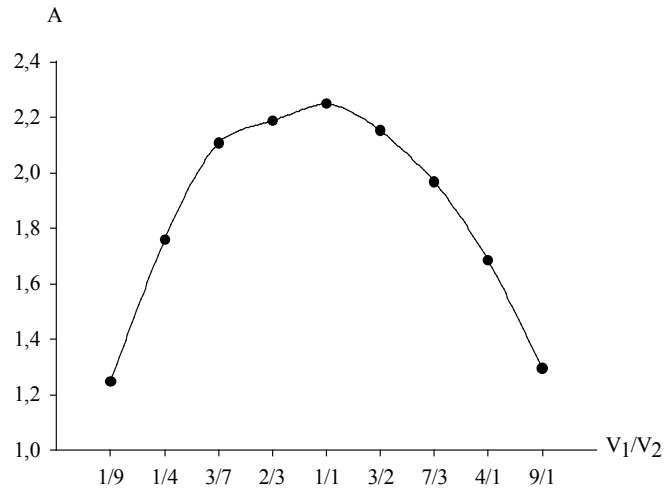


Рис. 1. Графік залежності величини оптичної густини від співвідношення об'ємів компонентів ізомольного розчину (V_1 – об'єм 0,0075 М розчину БКЗ, V_2 – об'єм 0,0075 М розчину верапамілу гідрохлориду) при 409 нм.

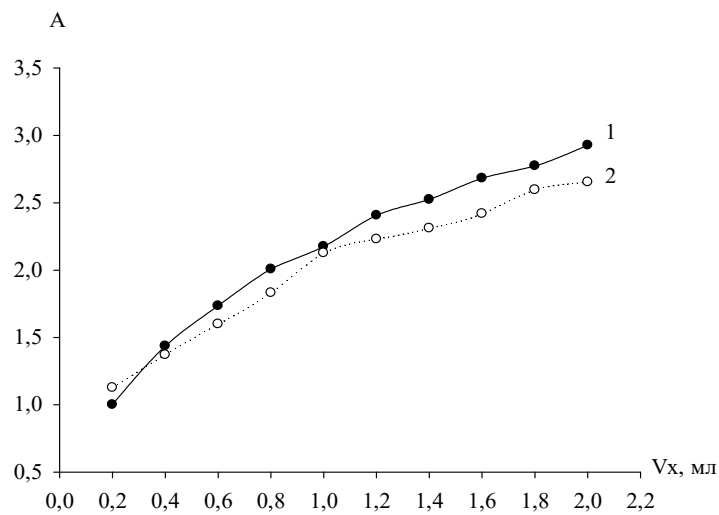


Рис. 2. Криві насичення: 1 – верапамілу гідрохлориду при постійній концентрації БКЗ (1,00 мл 0,0075 М розчину); 2 – БКЗ при постійній концентрації верапамілу гідрохлориду (1,00 мл 0,0075 М розчину).

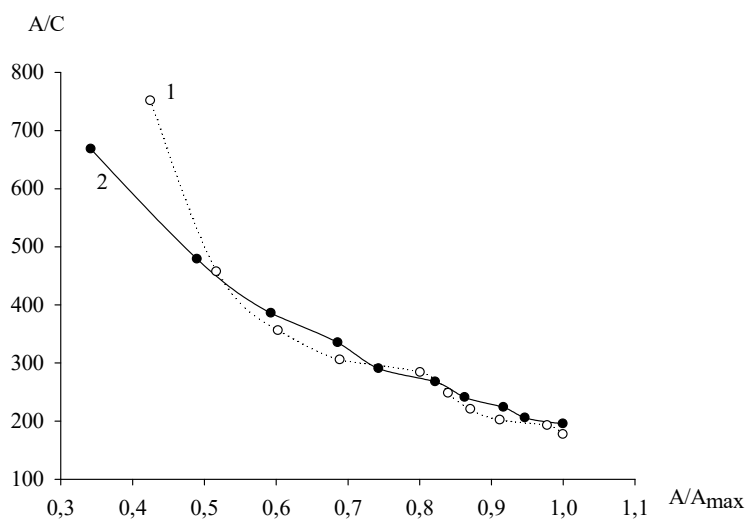


Рис. 3. Криві відносного виходу: 1 – верапамілу гідрохлориду при постійній концентрації БКЗ (1,00 мл 0,0075 М розчину); 2 – БКЗ при постійній концентрації верапамілу гідрохлориду (1,00 мл 0,0075 М розчину).

Таблиця 1

Смуги та тип коливань у ІЧ-спектрах верапамілу гідрохлориду і БКЗ

| Група | Верапамілу гідрохлорид | | Бромкрезоловий зелений | | Продукт | |
|--|------------------------|-----------------|------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|
| -ОН | | | 3350-3340 | υ | - | - |
| -ОН ₂ ⁺ , | | | | | 3200–2000 _{слуш} | υ |
| R ₃ N ⁺ Cl ⁻ | 2650–2300 | | | | - | |
| C-H _{Ar} | 3020 | υ | 3042 | υ | 3050–2800 _{сл} | υ |
| C-H _{Alk} | 2980–2850 | υ | | | | |
| C-H _{AlkCH3} | 2820 | υ | | υ | | |
| C-H _{Ar} | 1516 _с | δ | 1530 _{сл} | δ | 1515 _с | δ |
| C-H (CH ₃) | 1460 | δ _{ас} | 1470 | δ _{ас} | 1455 _{уш} | δ _{ас} |
| C-H | 1424 | | | | 1410 | |
| C-H | | | 1370 | δ _с | 1364 | δ _с |
| C-H маятникові кол. | 1141 _с | | 1152 | δ | 1136 _{уш} | δ |
| C-H _{Ar} п'ятизаміщені похідні бензолу | | | 896 | | 890 _{сл} | |
| | | | 880 | | 840 _{сл} | |
| C-H _{Ar} тризаміщені похідні бензолу | 852 | | | | 840 _{сл} | |
| | 816 | | 806 | | 795 | |
| C-H _{Alk} | 768 | | 754 | | 765 _с | |
| C≡N | 2310 | | | | 2302 _{сл} | |
| C=O | | | - | | 1720 _{слуш} | υ |
| C=C | 1600 _{сл} | υ | 1600 | | 1600 _{слуш} | υ |
| | 1580 _{сл} | | | | 1580 _{сл} | |
| C-O-C | 1257 _с | υ _{ас} | | | 1251 | υ _{ас} |
| | 1021 _с | υ _с | | | 1018 _с | υ _с |
| RSO ₂ OR | | | 1381 | υ _{ас} | - | |
| | | | 1185 | υ _с | - | |
| -SO ₃ H/-SO ₃ ⁻ | | | | | 1240 | υ _{ас} |
| | | | | | 1136 _с | υ _с |
| -ОН | | | 1332 _с | δ | - | δ |
| -C-O-S | | | 1273 | υ _{ас} | - | |
| C-Br | | | 637 | υ | 611 | υ |

Примітки: «-» – поглинання відсутнє, «с» – сильне поглинання, «сл» – слабе поглинання.

проявляються з малою інтенсивністю, що можна пояснити перетворенням БКЗ у хінону структуру. У продукті реакції також відсутні поглинання в області 2650–2300 см⁻¹ (R₃N⁺Cl⁻ у верапамілу гідрохлориді), що пояснюється утворенням йонного асоціату з БКЗ, а саме поглинання амонійної групи проявляється у вигляді уширеного сигналу в області 3200–2000 см⁻¹.

Підтвердженням розкриття оксатіоланового циклу в БКЗ є відсутність поглинання угрупуванні C-O-S при 1273 см⁻¹, що присутнє в спектрі БКЗ. Смуги поглинань сульфогрупи в йонному асоціаті зсунуті і відповідають поглинанню -SO₃⁻.

Коливання функціональних груп верапамілу в йонному асоціаті проявляються в основному без зміщення, але майже завжди з меншою інтенсивністю, що підтверджує утворення асоціату за схемою, представленою на рисунку 4.

Також для підтвердження, що продуктом взаємодії верапамілу гідрохлориду з БКЗ є йонний асоціат, було знято ¹H ЯМР спектри досліджуваних сполук та виділеного продукту реакції, причому одержані спектри повністю підтверджують запропоновану структуру.

У ¹H ЯМР спектрі бромкрезолового зеленого сигнали метильних замісників проявляються у вигляді

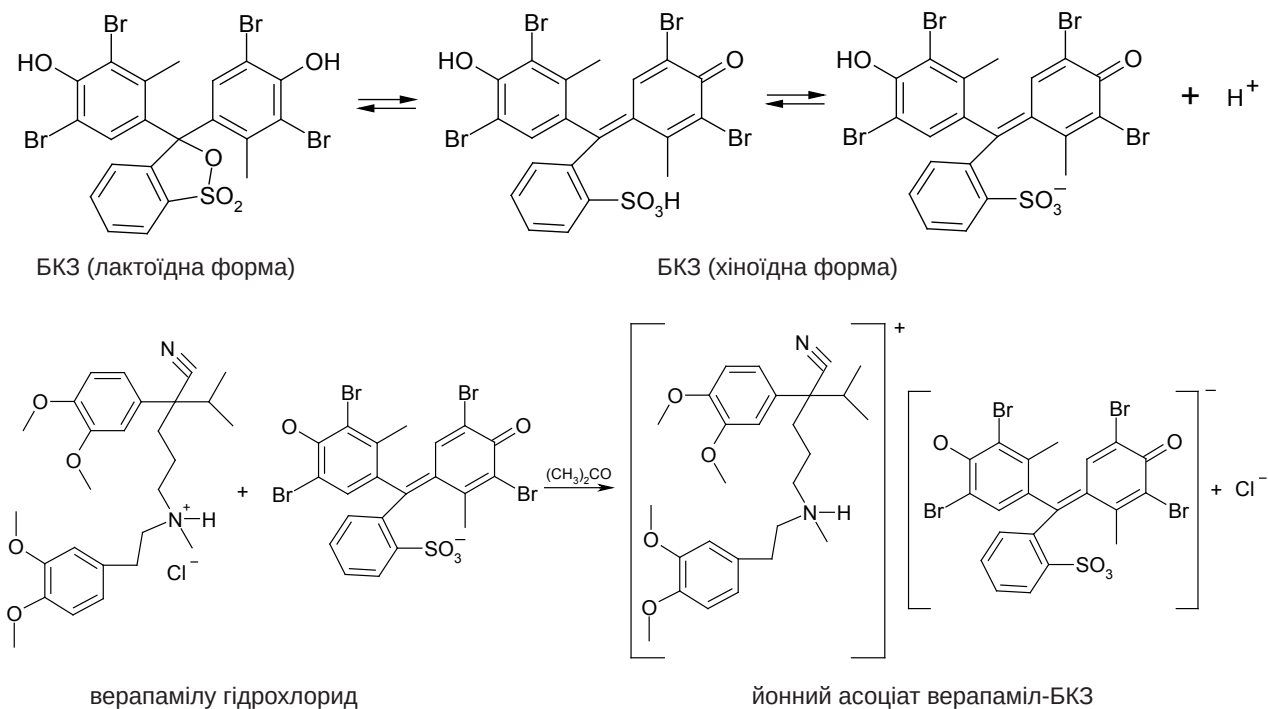


Рис. 4. Схема взаємодії верапамілу гідрохлориду з БКЗ.

двох синглетів із хімічними зсувами 2,08 та 1,93 м.ч., із них синглет у сильнішому полі більш уширений. Протони ОН-груп проявляються у вигляді уширеного синглету в діапазоні 9,2–8,5 м.ч. Сигнали двох ароматичних протонів у двох бромкрезолових циклах сильно уширюються та проявляються в діапазоні 7,70–7,20 м.ч., накладаючись на два триплети протонів бензольного замісника. Сигнали чотирьох протонів бензольного замісника проявляються у вигляді системи д-т-д-т з відповідними константами.

Бромкрезоловий зелений: ¹H NMR (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 8.89 (ш.с., 2 Н, ОН); 7.70-7.20 (ш.с., 2Н, АrН); 7.94 (д, J=7.5 Гц, 1Н, АrН); 7.47 (т, J=7.5 Гц, 1Н, АrН); 7.39 (т, J=7.5 Гц, 1Н, АrН); 6.95 (д, J=7.5 Гц, 1Н, АrН); 2.08 (ш.с., 3 Н, СH₃); 1.93 (ш.с., 3 Н, СH₃).

У ¹H ЯМР спектрі верапамілу гідрохлориду дванадцять протонів чотирьох метоксильних груп проявляються 6 синглетами в межах 3,8–3,7 м.ч., що частково накладаються. Це пояснюється тим, що верапаміл являє собою суміш двох стереоізомерів, для яких хімічні зсуви сигналів метоксильних груп диметоксифенільного радикалу, що знаходиться біля оптичного центру, відрізняються. Сигнали шести ароматичних протонів проявляються у діапазоні 7,0–6,6 м.ч. Метильна група СH₃-N фрагменту резонує синглетом при 2,66 м.ч. Одинадцять алкільних протонів проявляються у вигляді п'яти мультиплетів у межах 3,25–1,11 м.ч. Дві СH₃ групи ізопропільного залишку проявляються у вигляді двох дублетів. Гідроген амонійної солі проявляється уширеним синглетом при 10,35 м.ч.

Верапамілу гідрохлорид: ¹H NMR (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.ч.: 10.35 (ш.с., 1Н, N⁺H); 6.93-7.03 (м, 3Н, АrН); 6.80-6.90 (м, 2Н, АrН); 6.71 (т, J=6.5 Гц, 1Н, АrН); 3.80 (с, 1,5Н, СH₃O), 3.78 (с, 1,5Н, СH₃O), 3.76 (с, 1,5Н, СH₃O), 3.75 (с, 1,5Н, СH₃O), 3.74 (с, 3Н, СH₃O), 3.72 (с, 3Н, СH₃O); 2.66 (с., 3 Н СH₃-N⁺); 3.00-3.25 (м., 4Н, 2СH₂); 2.88 (ш.с, 2Н, СH₂); 2.05-2.30 (м, 3Н, СH₂ + СН); 1.61 (ш.с., 1 Н, СH₂); 1.29 (ш.с., 1Н, СH₂); 1.11 (д, J=6.5 Гц, 3Н, СH₃); 0.70 (д, J=6.5 Гц, 3Н, СH₃).

Сигнали протонів у верапамілі гідрохлориді в сумішах з БКЗ ще більше уширюються, хоча і не зміщуються порівняно зі спектрами вихідних сполук. Змінюється спектр БКЗ, що підтверджує утворення комплексу, тобто хіноїдної структури. Так, зокрема в спектрах продуктів взаємодії не проявляється уширений синглет фенольного протону БКЗ, що, ймовірно, зумовлено його ще більшим уширенням.

У продукті взаємодії верапамілу гідрохлориду з БКЗ метильні протони БКЗ прописуються одним сигналом – синглетом з інтенсивністю 6 при 2,08 м.ч., що пояснюється їх магнітоеквівалентністю та, ймовірно, зумовлено швидким обміном між резонансними формами БКЗ.

Отже, спектри одержаних продуктів вказують на те, що додавання верапамілу гідрохлориду зміщує рівновагу в системі фенол-бензохінон БКЗ. Тобто між його ароматичною і хіноїдною структурами в бік хіноїдної форми. При цьому реалізується різна швидкість обміну між резонансними формами в хіноїдному фрагменті.

Висновки. У результаті проведених досліджень встановлено, що верапамілу гідрохлорид взаємодіє з бромкрезоловим зеленим у співвідношенні 1:1, виділено та встановлено будову забарвленого продукту взаємодії верапамілу гідрохлориду з бромкрезоловим зеленим. За допомогою методів

ІЧ- спектроскопії та спектрометрії ядерного магнітного резонансу підтверджено, що продуктом взаємодії є йонний асоціат.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

IDENTIFICATION OF THE STRUCTURE OF THE PRODUCT OF VERAPAMIL HYDROCHLORIDE WITH BROMOCRESOL GREEN INTERACTION

M. I. Sulyma¹, V. V. Ogurtsov¹, Yu. M. Zhuk², S. O. Vasyuk², S. V. Khomyak³

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University,*

²*Zaporizhzhia State Medical University,*

³*Institute of Chemistry and Chemical Technologies Lviv Polytechnic National University*

Sumarta145@gmail.com

The aim of the work. Isolation and identification of the product of interaction of verapamil hydrochloride with bromocresol green by IR spectrophotometry and ¹H NMR spectroscopy methods.

Materials and Methods. Verapamil hydrochloride working standard, bromocresol green and the sample of final dosage forms of Ukrainian and foreign production were used.

Reagents and solvents: A standard sample of verapamil hydrochloride, bromocresol green, acetone.

Analytical equipments: Spectrophotometer Specord Bruker Alpha (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) using a prefix (full internal reflection) ATR (direct injection of substance), Spectrophotometer Specord 200(Germany) (190-1100 nm).

Results and Discussion. It was experimentally established that verapamil hydrochloride forms coloured ion-pair product with bromocresol green in acetone medium. IR-spectrum ion-pair complex corresponds to the sum of absorption of starting compounds with some differences, which confirm its formation. In ion-pair product in the region 3600–3400 cm⁻¹ strips of phenolic –OH appear with less intensity, which can be explained by the transformation of bromocresol green into the quinone structure. The product also has no absorption in the region 2370cm⁻¹(R₃N⁺Cl⁻ in verapamil hydrochloride), which is explained by the formation of the ionic associate with bromocresol green, namely, the absorption is manifested in the form of a wider signal in the region 3200–2000cm⁻¹.

Conclusions. Presented analytical assay showed that verapamil hydrochloride reacts with bromocresol green in a ratio of 1:1, it was also established and identified the structure of the product of reaction. Using IR-spectroscopy and nuclear magnetic resonance spectrometry, it was confirmed that is known to be an ionic pair.

Key words: verapamil hydrochloride; bromocresol green; ionic associate; spectrophotometry.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ СТРОЕНИЯ ПРОДУКТА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИДА С БРОМКРЕЗОЛОВЫМ ЗЕЛЕНЫМ

М. И. Сулыма¹, В. В. Огурцов¹, Ю. Н. Жук², С. А. Васюк², С. В. Хомяк³

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого¹

Запорожский государственный медицинский университет²

Институт химии и химических технологий Национального университета «Львовская политехника»³

Sumarta145@gmail.com

Цель работы. Выделение и идентификация продукта взаимодействия верапамила гидрохлорида с бромкрезоловым зеленым методами ИЧ-спектрофотометрии и ¹H ЯМР спектроскопии.

Материалы и методы. В исследовании использованы рабочий стандартный образец верапамила гидрохлорида, бромкрезоловый зеленый (БКЗ), образцы готовых лекарственных форм отечественного и зарубежного производства. Реагенты и растворители: стандартный образец верапамила гидрохлорида, бромкрезоловый зеленый, ацетон.

Аналитическое оборудование: спектрофотометр Bruker Alpha (Bruker Optik GmbH, Ettlingen, Germany) с использованием приставки (полного внутреннего отражения) ATR (прямое введение вещества), спектрофотометр Specord 200 (Германия) (190–1100 нм).

Результаты и обсуждение. Экспериментально установлено, что верапамила гидрохлорид взаимодействует с бромкрезоловым зеленым в среде ацетона с образованием ионного ассоциата. ИК-спектр ионного ассоциата соответствует сумме поглощений исходных соединений с некоторыми отличиями, которые подтверждают его образование. В ионном ассоциате в области $3600\text{--}3400\text{ см}^{-1}$ полосы фенольных --OH проявляются с меньшей интенсивностью, что можно объяснить превращением БКЗ в хинонную структуру. В продукте также отсутствуют поглощения в области 2370 см^{-1} ($\text{R}_3\text{N}^+\text{Cl}^-$ в верапамиле гидрохлориде), что объясняется образованием ионного ассоциата с БКЗ, а именно поглощение проявляется в виде уширенного сигнала в области $3200\text{--}2000\text{ см}^{-1}$.

Выводы. В результате проведенных исследований установлено, что верапамила гидрохлорид взаимодействует с бромкрезоловым зеленым в соотношении 1:1, выделено и установлено строение продукта взаимодействия верапамила гидрохлорида с бромкрезоловым зеленым. С помощью методов ИК-спектроскопии и спектрометрии ядерного магнитного резонанса подтверждено, что продуктом взаимодействия является ионный ассоциат.

Ключевые слова: верапамила гидрохлорид; бромкрезоловый зеленый; ионный ассоциат; спектрофотометрия.

Список бібліографічних посилань

1. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск 10. Затверджено Наказом МОЗ України 10.05.2018 № 868. 1222 с.
2. HPLC method for determination of verapamil in human plasma after solid-phase extraction. V. Ivanova, D. Zendelovska, M. Stefova, T. Stafilov. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. 2008. Vol. 70, Iss. 6. P. 1297-1303.
3. Logoyda L. S. Robustness evaluation of the chromatographic determination of verapamil hydrochloride. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017. No. 1. P. 60-64.
4. Ganipisetty L. A., Dachinamoorthy D., Rao S. Stability indicating RP-HPLC method development and validation of simultaneous estimation of trandolapril and verapamil hydrochloride with forced degradation studies in bulk and commercial products. *Inter. J. for Pharmac. Research Scholars (IJPRS)*. 2015. Vol. 4, Iss. 4. P. 1-9.
5. Tejashwi E., Kiran Kumar S., Siddartha B. Simultaneous estimation and validation of trandolapril and verapamil in bulk and pharmaceutical dosage form by RP-HPLC method. *World J. of Pharmacy and Pharmac. Sciences (WJPPS)*. 2014. Vol. 3, Iss. 12. P. 652-662.
6. Bright A., Renuga Devi T. S., Gunasekaran S. Application of RP-HPLC and UV-visible spectroscopy for the estimation of atenolol and verapamil in tablets before and after the expiry period. *Inter. J. of Chem. Tech. Research*. 2010. Vol. 2, Iss. 2. P. 865-870.
7. Simultaneous determination of verapamil hydrochloride and gliclazide in synthetic binary mixture and combined tablet preparation by chemometric-assisted spectroscopy. R. Bhaskar, R. Bhaskar, M. K. Sagar et al. *J. of Analyt. Sciences, Methods and Instrumentation*. 2012. Vol. 02, Iss. 03. P. 161-166.
8. Rahman N., Khan N. A., Azmi S. N. H. Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of verapamil hydrochloride in drug formulations. *Science Asia*. 2005. Vol. 31, Iss. 4. P. 341-348.
9. Validated new spectrophotometric methods for the estimation of verapamil in pharmaceutical dosage forms. Kumar K. S. *J. of Pharmac. Education & Research*. 2010. Vol. 1, Iss. 2. P. 96-100.
10. Prashanthi M., Venkateshwarlu G. Spectrophotometric estimation of drugs using n-bromosuccinamide and amaranth dye couple. *Intern. J. of Pharmac. Research & Analysis*. 2014. Vol. 4, Iss. 1. P. 58-64.
11. Sulyma M. Spectrophotometric determination of verapamil hydrochloride using bromokresol green. *Der Pharma Chemica*. 2018. Vol. 5, Iss. 10. P. 143-147.

References

1. State National Formulary of medicine forms. 10th edition. Approved by order Ministry Of Health of Ukraine 10.05.2018. № 868. 1222p.
2. Ivanova V, Zendelovska D, Stefova M, Stafilov T. HPLC-method for determination of verapamil in human plasma after solid-phase extraction. *Journal of Biochemical and Biophysical Methods*. 2008;70(6): 1297-1303. doi: 10.1016/j.jbbm.2007.09.009
3. Logoyda LS. Robustness evaluation of the chromatographic determination of verapamil hydrochloride. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017;1: 60-64. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7244
4. Ganipisetty LA, Dachinamoorthy D, Rao S. Stability indicating RP-HPLC method development and validation of simultaneous estimation of trandolapril and verapamil hydrochloride with forced degradation studies in bulk and commercial products. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars (IJPRS)*. 2015;4(4): 1-9. doi:10.1155/2015/820517
5. Tejashwi E, Kiran Kumar S, Siddartha B. Simultaneous estimation and validation of trandolapril and verapamil in bulk and pharmaceutical dosage form by RP-HPLC method. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS)*. 2014;3(12): 652-662. doi: 10.22159/ijpps.2019v11i3.31247
6. Bright A, Renuga Devi TS, Gunasekaran S. Application of RP-HPLC and UV-visible spectroscopy for the estimation of atenolol and verapamil in tablets before and after the expiry period. *International Journal of Chem-Tech Research*. 2010;2(2): 865-70.
7. Bhaskar R. Bhaskar R, Sagar MK. Simultaneous determination of verapamil hydrochloride and gliclazide

- in synthetic binary mixture and combined tablet preparation by chemometric-assisted spectroscopy. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2012;2(3): 161-6. doi: 10.4236/jasmi.2012.23026
8. Rahman N, Khan NA, Azmi SNH. Optimized and validated spectrophotometric methods for the determination of verapamil hydrochloride in drug formulations. *ScienceAsia*. 2005;31(4): 341-8. doi: 10.2306/scienceasia1513-1874.2005.31.341
 9. Kumar KS, Kumar KR, Kumar BV VR, Annapurna MM. Validated new spectrophotometric methods for the estimation of verapamil in pharmaceutical dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Education & Research*. 2010;1(2): 96-100.
 10. Prashanthi M, Venkateshwarlu G. Spectrophotometric estimation of drugs using n-bromosuccinamide and amaranth dye couple. *International Journal of Pharmaceutical Research & Analysis*. 2014;4(1): 58-64.
 11. Sulyma M. Spectrophotometric determination of verapamil hydrochloride using bromokresol green. *Der Pharma Chemica*. 2018;10 (5):143-147.

Відомості про авторів

Сулима М. І. – канд. фармац. н., асистент кафедри загальної, біонеорганічної та фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: Sumarta145@gmail.com ORCID 0000-0002-4613-080X

Огурцов В. В. – канд. фармац. н., доцент, завідувач кафедри загальної, біонеорганічної та фізикоїдної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна. E-mail: ogurtsov@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Жук Ю. М. – канд. фармац. н., асистент кафедри аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна. E-mail: lebed_yuliya@i.ua, ORCID 0000-00013-0153-5739

Васюк С. О. – д. фармац. н., професор, завідувач кафедри аналітичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя, Україна. E-mail: svtlanavasyuk@gmail.com, ORCID 0000-0002-1569-9374

Хом'як С. В. – канд. хім. н., асистент кафедри технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології, старший науковий співробітник Інституту хімії та хімічних технологій, Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна. E-mail: semkhom@ukr.net, ORCID 0000-0003-1931-1688

Information about the authors

Sulyma M. I. – PhD (Pharmacy), Teaching Assistant of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: Sumarta145@gmail.com ORCID 0000-0002-4613-080X

Ogurtsov V. V. – PhD (Pharmacy), Associate Professor of the General, Bioinorganic, Physical and Colloidal Chemistry Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. E-mail: ogurtsov@meduniv.lviv.ua, ORCID 0000-0001-9254-8337

Zhuk Yu. M. – PhD (Pharmacy), Teaching Assistant of the Analytical Chemistry Department, Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine. E-mail: lebed_yuliya@i.ua, ORCID 0000-00013-0153-5739

Vasyuk S. O. – DS (Pharmacy), Professor, Chief of the Analytical Chemistry Department, Zaporizhia State Medical University, Zaporizhia, Ukraine. E-mail: svtlanavasyuk@gmail.com, ORCID 0000-0002-1569-9374

Khomyak S. V. – PhD, Teaching Assistant of the Institute of Chemistry and Chemical Technologies, Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine. E-mail: semkhom@ukr.net, ORCID 0000-0003-1931-1688