

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ФЛУПЕНТИКСОЛА В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ

Д. Ю. Коншаева, И. П. Ремезова

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»*

Поступила в редакцию 11.05.2021 г.

Аннотация. Токсикологическая ситуация, сложившаяся во многих странах мира, в том числе в России, характеризуется ростом употребления различных антидепрессивных, нейролептических, психостимулирующих средств и, соответственно, не снижающимся количеством острых отравлений этими препаратами, занимающими одно из ведущих мест в структуре госпитализированных больных отравлением. На долю отравлений нейролептиками приходится 24,5% отравлений препаратами группы Т43 (по МКБ-10) и 2,4% от общего количества отравлений химической этиологии. Среди нейролептиков широко распространен флупентиксол, который имеет достаточно широкий спектр действия: антидепрессивное, анксиолитическое и активирующее действие как на позитивные, так и на негативные шизофренические расстройства. Известны случаи передозировки флупентиксолом, которые приводили к острым отравлениям со смертельным исходом и внезапной смерти.

Цель исследования: разработка способов обнаружения флупентиксола в биологических жидкостях при острых отравлениях лабораторных животных с помощью методов ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС.

Для разработки методики изолирования флупентиксола использовали модельные смеси биологических жидкостей добровольцев (моча и плазма). Также исследования проводили на крысах линии Wistar с массой тела 200 г. Изолирование флупентиксола из модельных проб и биологических жидкостей лабораторных животных осуществляли по предложенным нами методикам. Для изолирования флупентиксола из биологических жидкостей (плазма, моча) использовали метод жидкость - жидкостной экстракции хлороформом с учетом влияния изученных нами факторов экстракции. Обнаружение и количественное определение флупентиксола проводили с помощью ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС. Разработана оптимальная методика изолирования, идентификации и количественного определения флупентиксола из мочи и плазмы лабораторных животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что при введении лабораторным животным токсической дозы, флупентиксол удалось обнаружить в максимальном количестве в извлечении из плазмы крови спустя 3 часа (11.48 мкг/мл), из мочи через 6 часов (13.4 мкг/мл). Разработанные методики изолирования флупентиксола из биологических жидкостей могут быть включены в схему химико-токсикологического анализа.

Ключевые слова: нейролептики, флупентиксол, биологические жидкости, острое отравление, изолирование, количественное определение.

Флупентиксол является нейролептиком из группы производных тioxантена [1-4]. Основная масса препаратов, представителей данной группы используются в психиатрической практике как антипсихотические, нейролептические и антидепрессивные лекарства. Отравления встречаются, в большинстве случаев, у лиц с психическими нарушениями. Причина отравления, как правило, преднамеренное отравление (суицидальные попытки) или самолечение при ухудшении психического состояния пациента. Также, одной из

причин отравлений могут быть ятрогенные передозировки. Так, при использовании нейролептиков возможно развитие побочных эффектов в виде злокачественного нейролептического синдрома или резистентного к лечению острого экстрапирамидного синдрома, что также может послужить причиной госпитализации в токсикологические отделения [5-8]. При анализе зарубежной литературы были обнаружены сведения об отравлениях флупентиксолом [9]. Флупентиксол токсичен в отношении теплокровных животных и человека. LD₅₀ для крыс составляет 150 мг/кг при внутривенном введении [10].

Изучение данных литературы свидетельствует о том, что отсутствуют систематические исследования по диагностике флулентиксола при острых отравлениях.

Данные зарубежной литературы свидетельствуют о преимущественном анализе флулентиксола в биологических жидкостях. В зарубежной литературе приведены данные по анализу флулентиксола с использованием современных физико-химических методов анализа [11-14]. Однако не каждая химико-токсикологическая лаборатория способна воспроизвести анализ по разработанным зарубежными исследователями методикам, так как во многих из них требуется наличие внутреннего стандарта и довольно дорогого оборудования.

Цель исследования - изучение распределения флулентиксола в биологических жидкостях лабораторных животных с целью диагностики острых отравлений.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Использовали стандартный образец (СО) флулентиксола фирмы Sigma - Aldrich, Дармштадт, Германия, каталожный номер 2413-38-9. Содержание основного действующего вещества не менее 99.5 % [15, 16]. Химическое название: 4-[3-[2-(Трифторметил)-9Н-тиоксантен-9-илиден]пропил]-1-пиперазинэтанол, $M_r = 434.53$ [16, 17].

Приготовление раствора СО: около 25 мг (точная навеска) флулентиксола помещали в мерную колбу вместимостью 200 мл, растворяли в 50 мл метанола, доводили полученный раствор метанолом до метки. 1 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили метанолом до метки.

Для приготовления модельных смесей биологических жидкостей моча отбиралась у добровольцев, не употреблявших лекарственные препараты в течение 7 дней. Плазма была предоставлена Станцией переливания крови «Сангвис» (г. Пятигорск).

Модельные смеси мочи готовились следующим образом: к 25 мл мочи добавляли раствор вещества в терапевтической, токсической и летальной дозировке – 5.36; 14.29; 35.71 мг соответственно [18]. Полученную смесь оставляли на 24 часа при комнатной температуре и исследовали.

Модельные смеси плазмы готовились следующим образом: к 10 мл плазмы добавляли раствор вещества в терапевтической, токсической и летальной дозировке – 2.14; 5.71; 14.29 мг соответственно [18]. Полученную смесь оставляли на 24 часа при комнатной температуре и исследовали.

Дальнейшие экспериментальные исследования были реализованы на крысах обоего пола линии Wistar средней массой 200 грамм, полученных из вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ. На время эксперимента крысы содержались в стандартных условиях вивария при температуре воздуха 20 ± 0 С, относительной влажности $60 \pm 5\%$ и естественной смене суточного цикла. Все проводимые с животным манипуляции соответствовали международным нормам экспериментальной этики (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Strasbourg, 22 June, 1998.)).

Флулентиксол вводили крысам внутривентриально в виде суспензии с помощью шприца в токсической (150 мг/кг) дозе. Затем лабораторных животных вводили в наркоз и проводили декапитацию. Забор биологических жидкостей (кровь, моча) осуществляли через промежутки времени: 30 мин, 1 час, 3 часа, 6 часов, 9 часов, 15 часов.

При изолировании флулентиксола из плазмы крови использовали следующую методику [19]: к 1 мл центрифугата добавляли 3 мл хлороформа при pH=8 после подщелачивания раствором аммиака 25%. Содержимое взбалтывали в течение 3 мин и помещали в делительную воронку. Экстракцию повторяли 3 раза порциями по 3 мл хлороформа. После разделения фаз отделяли слой органического растворителя. Растворители удаляли при комнатной температуре. Сухие остатки, полученные после испарения экстрагента, растворяли в 5 мл спирта этилового 96%.

При изолировании флулентиксола из мочи использовали следующую методику [19]: 0,08 мл мочи добавляли 0.2 мл концентрированной хлористоводородной кислоты и кипятили в течение 1 ч на водяной бане. После охлаждения добавляли раствор аммиака 25% до pH=8 и 3 мл хлороформа. Содержимое взбалтывали в течение 3 мин и помещали в делительную воронку. Экстракцию повторяли 2 раза порциями по 3 мл хлороформа. После разделения фаз отделяли слой органического растворителя. Растворители удаляли при комнатной температуре. Сухие остатки, полученные после испарения экстрагента, растворяли в 5 мл спирта этилового 96%.

Обнаружение флулентиксола с использованием метода ВЭЖХ/МС проводили на базе химико-токсикологической лаборатории ГБУЗ «Наркологический диспансер» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Для проведения исследования методом tandemной жидкостной масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС/МС) использовался анализатор Toxtyper (Bruker) на базе жидкостного хроматографа UltiMate 3000 с масс-детектором AmaZonSpeed («ионная ловушка») в режиме электрораспылительной ионизации (ESI). Состав подвижных фаз: элюент А: вода, 0,1 % муравьиная кислота, 2 мМ формиат аммония (98:1:1); элюент В: ацетонитрил, вода (30:70). Скорость потока – 500 мкл/мин, температура термостата колонки – 40°C, объем вводимой пробы – 5 мкл. Колонка Acclaim RSLC 120 C18. Для масс-спектрометрического анализа использовали источник электрораспылительной ионизации (ESI). Параметры источника ионизации: температура источника ионов – 160°C, напряжение на капилляре 2500 V, давление газа на небулайзере 29 psi, поток осушающего газа 10 л/мин.

Условия проведения обнаружения флупентиксола методом ВЭЖХ: хроматографическая колонка размером 2×75 мм, заполненная обращено-фазовым сорбентом «ProntoSil 120-5-C18 AQ»; подвижная фаза: элюент А- 0.1% раствор кислоты трифторуксусной, элюент Б – ацетонитрил, скорость потока, 200 мкл/мин, время измерения 12 мин, температура термостата колонки 35 °С, объем пробы 10 мкл, длина волны 230 нм, время удерживания основного пика 6.5 мин [10].

Количественное определение флупентиксола в извлечениях проводили по СО флупентиксола.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами было проведено изолирование флупентиксола методом жидкость - жидкостной экстракции хлороформом с учетом ранее изученных факторов экстракции [19]. Хроматограммы полученных извлечений модельной пробы плазмы и мочи представлены на рисунках 1,2.

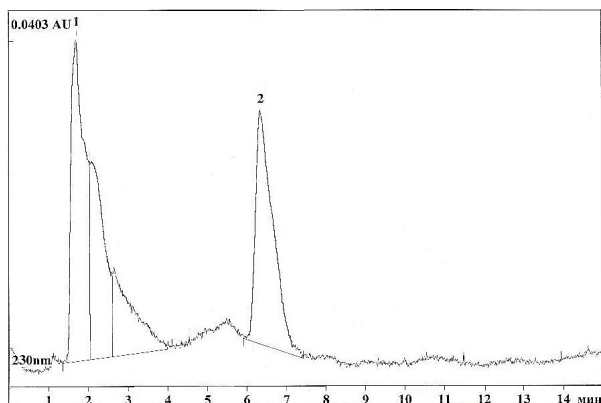


Рис. 1. Хроматограмма извлечения модельной пробы плазмы (1 -неидентифицированное вещество, 2 – флупентиксол)

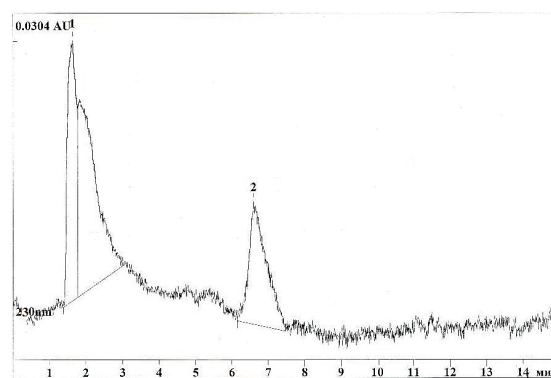


Рис. 2. Хроматограмма извлечения модельной пробы мочи (1 -неидентифицированное вещество, 2 – флупентиксол)

На хроматограммах (рис. 1 и 2) обнаружен один основной пик со временем удерживания 6.5 мин, соответствующий флупентиксолу.

На хроматограммах извлечений из контрольных проб плазмы и мочи пик не обнаружен.

Также провели валидацию методик определения флупентиксола в модельных пробах мочи и плазмы. Степень извлечения флупентиксола из модельных проб биологических жидкостей представлены в таблице 1,2.

Таблица 1
Степень извлечения флупентиксола из модельных проб мочи

Внесено, мг	Моча	
	Степень извлечения, %	Метрологические характеристики
5.36	67.59	$\bar{X} = 68.33\%$, $SD = 0.53$ $RSD = \pm 0.78\%$, $\Delta X = \pm 1.3$ $\epsilon = \pm 1.94\%$
	69.25	
	68.15	
14.29	68.25	$\bar{X} = 68.12\%$, $SD = 0.39$ $RSD = \pm 0.57\%$, $\Delta X = \pm 0.97$, $\epsilon = \pm 1.43\%$
	67.45	
	68.67	
35.71	68.47	$\bar{X} = 68.16\%$, $SD = 0.19$ $RSD = \pm 0.28\%$ $\Delta X = \pm 0.47$, $\epsilon = \pm 0.69\%$
	67.87	
	68.15	

Методом жидкость - жидкостной экстракции из модельных проб мочи изолируется 67.59-69.25% флупентиксола, относительная ошибка определений 0.69-1.94%; из модельных проб плазмы изолируется 65.73-66.75% флупентиксола, относительная ошибка определений 0.77-1.34%. Установлено, что методики специфичны. Валидационные характеристики разработанных методик свидетельствуют о возможности применения их в химико-токсикологическом анализе.

Затем провели исследования флупентиксола в биологических жидкостях лабораторных животных, через 24 часа после введения внутривенно флупентиксола.

Таблица 2

Степень извлечения флупентиксола из модельных проб плазмы

Внесено, мг	Плазма	
	Степень извлечения, %	Метрологические характеристики
2.14	66.49	$\bar{X} = 66.15\%$, $SD=0.20$ $RSD = \pm 0.30\%$ $\Delta X = \pm 0.51$, $\epsilon = \pm 0.77\%$
	65.85	
	66.10	
5.71	66.17	$\bar{X} = 66.25\%$, $SD = 0.36$ $RSD = \pm 0.54\%$ $\Delta X = \pm 0.89$, $\epsilon = \pm 1.34\%$
	65.73	
	65.85	
14.29	65.93	$\bar{X} = 66.41\%$, $SD=0.27$ $RSD = \pm 0.41\%$ $\Delta X = \pm 0.67$, $\epsilon = \pm 1.01\%$
	66.75	
	66.54	

Идентификацию флупентиксола в извлечениях проводили двумя методами: методом ВЭЖХ и методом тандемной жидкостной масс-спектрометрии [20, 21].

Компоненты извлечений из плазмы и мочи разделяли методом ВЭЖХ. Метод ВЭЖХ мы использовали для подтверждения заключения об обнаружении флупентиксола и его количественного определения. Хроматограммы извлечения из плазмы и мочи представлены на рис. 3 и 4.

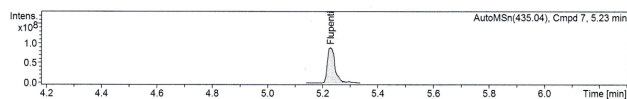


Рис. 3. Хроматограмма извлечения из плазмы

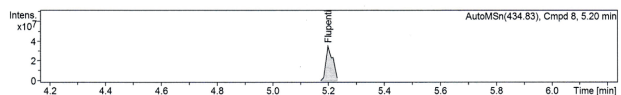


Рис. 4. Хроматограмма извлечения из мочи

Исходя из полученных хроматограмм, обнаружены пики вещества со временем удерживания 5.20 и 5.23 минут, которые соответствуют времени удерживания раствора стандартного образца флупентиксола.

Метод тандемной жидкостной масс-спектрометрии проводили на базе масс-спектрометрической системы типа «ионная ловушка» Тохтурер («Bruker»). Масс-спектр извлечения из плазмы представлен на рис 5. Аналогично измеряли масс-спектр извлечения из мочи (рис 6.).

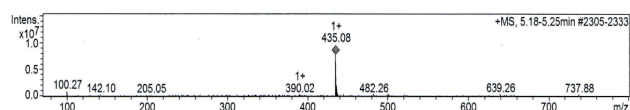


Рис. 5. Масс-спектр извлечения из плазмы

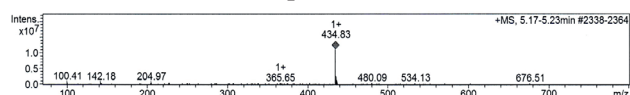


Рис. 6. Масс-спектр извлечения из мочи

Результаты трех измерений количественного определения флупентиксола в извлечениях из биологических жидкостей представлены на рисунке 7.

Полученные данные свидетельствуют, что в течение 24 часов после острого отравления лабораторных животных токсической дозой в максимальном количестве флупентиксол обнаруживается в извлечении из плазмы крови спустя 3 часа (11.48 мкг/мл), из мочи через 6 часов (13.4 мкг/мл).

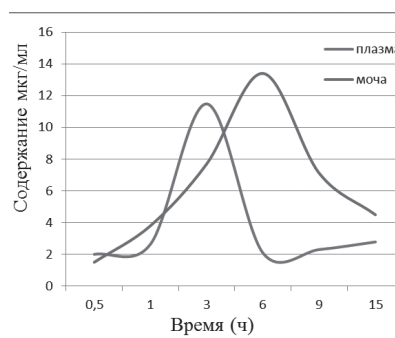


Рис. 7. Концентрация флупентиксола (мкг/мл) в извлечениях из биологических жидкостей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования нами были разработаны методики изолирования, идентификации (с использованием методов ВЭЖХ и ВЭЖХ/МС) и количественного определения флупентиксола в биологических жидкостях (плазма, моча), которые в дальнейшем можно включить в схему химико-токсикологического анализа флупентиксола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дробижев М.Ю., Мухин А.А. // Журнал Психиатрия и психофармакотерапия. 2003. № 5(1). С. 35-37
2. Шейфер М.С, Бабкина Л.Н., Васюк В.К., Снедкова Л.В. // Журнал Психиатрия и психофармакотерапия. 2000. № 2(2). С. 21-26
3. Gruber A. J., Cole J. O. // The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 1991. Vol. 11 (6), pp. 450-459.
4. PRODUCT MONOGRAPH FLUANXOL. Flupentixol Tablets(as flupentixol dihydrochloride) 0.5 mg, 3 mg, and 5 mg. Antipsychotic Agent Lundbeck Canada Inc.2600 Alfred-Nobel Suite 400 St-Laurent, QC H4S 0A9 Date of Revision: July 8th 2016 Submission Control No :171199
5. Лодягин А.Н., Ливанов, И.А. Шикалова, Г.В. Шестова, Б.В. Батоцыренов. Острые отравления лекарственными средствами группы Т43.0-Т43.9 СПб, 2018. – 72 с.
6. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Москва, 2014, 952 с.

7. Coleridge J., Cameron P.A., Drummer O.H., McNeil J.J. // *Med J.* 1992. Vol. 5, pp. 157-162.
8. Kerr G.W., McGuffie A.C., Wilkie S. // *Emergency Medicine Journal.* 2001. No. 18, pp. 236-241.
9. Kevin M. Rice, Ernest M. Walker, Jr, Miaozong Wu, Chris Gillette, and Eric R. Blough. // *J Prev Med Public Health.* 2014. Vol 47(2), pp. 74-83.
10. Flupenthixol, Toxnet. Режим доступа: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2> (дата обращения: 20.01.2021)
11. Abdelbary A, Bendas ER, Ramadan AA, Mostafa DA. // *AAPS PharmSciTech.* 2014. Vol. 15(6), pp. 1603.
12. *Clinical biochemistry official journal of the Canadian society of clinical.* Issn:0009-9120chemists. Режим доступа: <http://www.elsevier.com/locate/clinbiochem> (дата обращения 10.05.2021)
13. Flupenthixol, Inchem. Режим доступа: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/flupenth.htm> (дата обращения 10.05.2021)
14. Garay G.L., Forfar B.I., Pehourcq F, Jarry. C. // *J. Chromatogr. B*. 2003. Vol. 795(2), pp. 257-264.
15. Лужников Е.А. Медицинская токсикология. Москва, 2014, 952 с.
16. Sigma-Aldrich. Режим доступа: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial> (дата обращения 10.05.2021).
17. НД 42-4701-02. Флюанксол. Таблетки, покрытые оболочкой 5 мг/Департамент гос. Контроля качества, эффективности, безопасности лекарств, средств и мед. техники. Фармакопейный комитет. Москва, 2002, 13 с.
18. Логановский К.Н. // *Украинский медицинский журнал.* 2001. Т. 22. №2. С. 62-64.
19. Санжиева Д.Ю., Рыбасова А.С., Карсаева А.С., Лазарян Д.С., Ремезова И.П. // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции.* 2016. № 71. С.186-188.
20. Барсегян С.С., Носырев А.Е., Изотов Б.Н., Кирюшин А.Н., Ерошенко Н.Н. *Метод диагностики.* Москва, 2016.
21. Clarke's Analysis of drugs and poisons, London: Pharmaceutical press. Electronic version, 2004. Режим доступа: <http://localhost:1034/Clarke/2004/noframes/CLK0752.htm> (дата обращения: 20.01.2021)

ООО "Ксантис-Фарма"

Коншаева Д. Ю. медицинский представитель

E-mail: sanzhieva2011@bk.ru

LLC "Xantis-Pharma"

Konshaeva D. Y., Medical representative

E-mail: sanzhieva2011@bk.ru

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

*Ремезова И. П., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры токсикологической и аналитической химии

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University

* Remezova I. P., PhD., DSci., Professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

STUDY OF FLUPENTIXOL DISTRIBUTION IN BIOLOGICAL FLUIDS OF LABORATORY ANIMALS IN ACUTE POISONING

D. Yu. Konshaeva, I. P. Remezova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University

Abstract. The toxicological situation that has developed in many countries of the world, including Russia, is characterized by an increase in the use of various antidepressant, neuroleptic, psychostimulating drugs and, accordingly, the non-decreasing number of acute poisoning with these drugs, which occupy one of the leading places in the structure of hospitalized patients with poisoning. The share of poisoning with neuroleptics accounts for 24.5% of poisoning with drugs of the T43 group (according to ICD-10) and 2.4% of the total number of poisonings of chemical etiology. Among antipsychotics, flupenthixol is widespread, which has a fairly wide spectrum of action: antidepressant, anxiolytic and activating effects on both positive

and negative schizophrenic disorders. Cases of flupentixol overdose have been known, which have led to acute fatal poisoning and sudden death.

Purpose of the study: development of methods for detecting flupentixol in biological fluids in acute poisoning of laboratory animals using HPLC and HPLC / MS methods.

To develop a technique for isolating flupentixol, we used model mixtures of biological fluids from volunteers (urine and plasma). The studies were also carried out on Wistar rats weighing 200 g. Isolation of flupentixol from model samples and biological fluids of laboratory animals was carried out according to our proposed methods. To isolate flupentixol from biological fluids (plasma, urine), we used the method of liquid - liquid extraction with chloroform, taking into account the influence of the extraction factors studied by us. Detection and quantification of flupentixol was carried out using HPLC and HPLC / MS. An optimal technique for isolation, identification and quantitative determination of flupentixol from urine and plasma of laboratory animals has been developed. The data obtained indicate that when a toxic dose was administered to laboratory animals, flupentixol was detected in the maximum amount in extraction from blood plasma after 3 hours (11.48 µg / ml), from urine after 6 hours (13.4 µg / ml) ... The developed methods for isolating flupentixol from biological fluids can be included in the scheme of chemical-toxicological analysis.

Keywords: antipsychotics, flupentixol, biological fluids, acute poisoning, isolation, quantification.

REFERENCES

1. Drobizhev M.Ju., Muhin A.A., J. Psihijatrija i psihofarmakoterapija, 2003, Vol. 5(1), pp. 35-37.
2. Shejfer M.S, Babkina L.N., Vasjuk V.K., Snedkova L.V., J. Psihijatrija i psihofarmakoterapija, 2000, 2(2), pp. 21-26.
3. Gruber A. J., Cole J. O., The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy., 1991. Vol. 11 (6) pp. 450-459.
4. PRODUCT MONOGRAPH FLUANXOL. Flupentixol Tablets(as flupentixol dihydrochloride) 0.5 mg, 3 mg, and 5 mg. Antipsychotic Agent Lundbeck Canada Inc.2600 Alfred-Nobel Suite 400 St-Laurent, QC H4S 0A9 Date of Revision: July 8th 2016 Submission Control No :171199
5. Lodjagin A.N., Livanov, I.A. Shikalova, G.V. Shestova, B.V. Batocytrenov. Ostrye otravlenija lekarstvennymi sredstvami grupy T43.0-T43.9 . SPb, 2018, 72 p.
6. Luzhnikov E.A. Medicinskaja toksikologija. Moscow, 2014, 952 p.
7. Coleridge J., Cameron P.A., Drummer O.H., McNeil J.J., Med J., 1992, Vol. 5., pp. 157-162.
8. Kerr G.W., McGuffie A.C., Wilkie S., Emergency Medicine Journal., 2001, No 18, pp. 236-241.
9. Kevin M. Rice, Ernest M. Walker, Jr, Miaozong Wu, Chris Gillette, and Eric R. Blough., J Prev Med Public Health, 2014, Vol 47(2), pp. 74-83.
10. Flupentixol, Toxnet. Available at: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2> (accessed: 20 January 2021).
11. Abdelbary A, Bendas E. R, Ramadan A. A, Mostafa D. A., AAPS PharmSciTech., 2014, Vol 15(6), pp. 1603.
12. Clinical biochemistry official journal of the Canadian society of clinical. Issn:0009-9120chemists. Available at: <http://www.elsevier.com/locate/clinbiochem> (accessed 10. May.2021)
13. Flupentixol, Inchem. Available at: <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/flupenth.htm> (accessed 10 May 2021).
14. Garay G.L., Forfar B.I., Pehourcq. F, Jarry C., J. Chromatogr. B”, 2003, Vol. 795(2), pp. 257-264.
15. Luzhnikov E.A. Medicinskaja toksikologija. Moscow, 2014, 952 p.
16. Sigma-Aldrich. Available at: <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial> (accessed 10 May 2021).
17. ND 42-4701-02. Fljuanksol. Tabletki, pokrytye obolochkoj 5 mg/Departament gos. Kontrolja kachestva, jeffektivnosti, bezopasnosti lekarstv, sredstv i med. tehnik. Farmakopejnyj komitet. Moskva, 2002, 13 p.
18. Loganovskij K.N., J. UKRAINSKIJ MEDICINSKIJ, 2001, Vol. 22, No 2, pp. 62-64.
19. Sanzhieva D.Ju, Rybasova A.S, Karsaeva A.S, Lazarjan D.S, Remezova I.P., Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticeskoj produkcii. 2016, No 71. pp.186-188.
20. Barsegjan S.S., Nosyrev A.E., Izotov B.N., Kirjushin A.N., Eroshhenko N.N. Metod diagnostiki. Moscow, 2016.
21. Clarke's Analysis of drugs and poisons, London: Pharmaceutical press. Electronic version, 2004. Available at: <http://localhost:1034/Clarke/2004/noframes/CLK0752.htm> (accessed: 20. January.2021).