

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ МЕТОДОВ АНАЛИЗА ДЛЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ СИРОПА С МЕКСИДОЛОМ

А.А. Ижагаев

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» Минздрава России*

Поступила в редакцию 03.07.2022 г.

Аннотация. Сиропы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества. Сиропы – это, как правило, прозрачные жидкости вязкой консистенции, обладающие сладким вкусом. Разработка лекарственной формы – сиропа, была связана с необходимостью решения вопросов, касающихся биологической доступности, создания комфортных условий приема, включая приемлемые органолептические показатели. Известно, что внешний вид, цвет и запах лекарственной формы имеют психологическое влияние и как следствие этого влияют на эффективность лекарственной терапии, особенно в гериатрии и педиатрии. Зачастую, неприятные цвет и запах, а также вкус, становятся причиной непереносимости лекарственного средства и даже препятствием для его дальнейшего приема. Поэтому, с целью обеспечения удобства и комфортности лечения наш выбор был сделан в пользу разработки сиропа, содержащего мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат). Мексидол является известным представителем антигипоксантов и антиоксидантов. Большинство заболеваний, а также физические и умственные нагрузки сопровождаются состоянием гипоксии, в том числе и у детей. Однако, данный отечественный препарат зарегистрирован в виде только инъекционного раствора и таблетированной формы. Технологические исследования сиропа должны быть подтверждены установлением норм качества. Поэтому разработка методики ВЭЖХ-анализа, который может быть использован для подтверждения подлинности и количественного определения мексидола и натрия бензоата в сиропе является необходимым. В данном исследовании подтверждено соответствие методики таким валидационным показателям, как специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), правильность. Определение подлинности и количественного содержания мексидола и натрия бензоата в сиропе проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Режим элюирования – изократический, в качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и водного раствора триэтиламина. В выбранных условиях определения отмечали надежное разделение пиков мексидола и консерванта – натрия бензоата при удовлетворительных параметрах эффективности и фактора асимметрии. Предлагаемая методика была валидирована по показателям: специфичность, линейность, прецизионность (уровень повторяемости), правильность.

Ключевые слова: мексидол, сироп, ВЭЖХ, подлинность, качественное, количественное определение, натрия бензоат, валидация, специфичность, линейность, прецизионность, уровень повторяемости, правильность.

Сиропы как лекарственная форма описаны ещё в Российской фармакопее 1866 года (28 сиропов) [1], в Российской фармакопее 1891 года (26 сиропов) [2], в Государственной Фармакопее СССР седьмого издания 1937 года – (11 сиропов) [3], в Государственной Фармакопее СССР девятого издания – 1 (сироп сахарный) [4]. Однако сиропы в последнее время все чаще использу-

ются в фармацевтической разработке ЛС. Это объясняется биофармацевтическими аспектами, удобством, простотой и безболезненностью применения, а также точностью дозирования. Роль лекарственной формы особенно очевидна при разработке ЛС и выборе при этом лекарственной формы в зависимости от предназначения, особенно детям. В большинстве стран мира запрещено применение детьми в возрасте до 3 лет ЛС в твердых лекарственных формах (таблетках, капсу-

лах), что связано с угрозой их аспирации [5, 6]. Для детей дошкольного возраста рекомендуются преимущественно жидкие лекарственные формы для орального применения [7]. Однако в жидких лекарственных формах, как ни в каких других, наиболее ощутимо проявляются такие свойства лекарственных и вспомогательных веществ, как вкус и запах, которые нередко служат причиной серьезных осложнений при лечении детей [8].

Сладкий вкус может быть достигнут использованием других сахарозы, полиолов или подсластителей.

Сиропы обычно содержат ароматизаторы или другие вкусовые добавки. В зависимости от состава сиропы подразделяются на вкусовые и лекарственные. Если сироп готовят с применением ягод (вишневый, малиновый), то предварительно выдавливают из них сок, затем дают ему отстояться и фильтруют. В дальнейшем в ягодном соке растворяют сахар и кипятят. Вишневый и малиновый сиропы могут быть приготовлены из соответствующих пищевых экстрактов высшего качества.

Привлекательными остаются сиропы ЛС на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) [9].

Применение ЛС в виде сиропов в некоторых случаях позволяет увеличить максимальную концентрацию действующего вещества и уменьшить время достижения эффекта [10].

Сиропы обеспечивают более быструю всасываемость бромгексина в отличие от таблеток. Биодоступность бромгексина из сиропа в 4 раза выше, чем биодоступность из таблеток [11, 12].

При разработке жидкого лекарственного средства, требующего исправления вкуса, необходимо принимать во внимание, что добавление корригента не должно уменьшать терапевтическую ценность ЛС, то есть не влиять на всасывание, биодоступность и стабильность. Корригенты не должны взаимодействовать с компонентами ЛС, должны быть нетоксичны и особенно неканцерогенны, без примесей, стабильны в определенной области pH, устойчивы к свету и температуре от 10 до 110°C; устойчивы к восстановлению и окислению. Они должны хорошо смешиваться с другими компонентами и подвергаться стандартизации [13, 14].

Из 55 зарегистрированных сиропов - 42 наименования применяются в детской практике. Однако, применение же мексидола в виде жидкой лекарственной формы не зарегистрировано. Поэтому, с нашей точки зрения, разработка и анализ сиропа с мексидолом является вопросом актуальным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выбора оптимального состава лекарственного сиропа с мексидолом использовали подсластители (сахарозу, фруктозу) и корригенты вкуса и запаха (концентрат вишневый и малиновый). Консервант в состав сиропов – натрия бензоат, дополнительно для обеспечения микробиологической чистоты использовали низкочастотный ультразвук (25 кГц), который позволял добиться срока годности на протяжении 2-х лет хранения.

Были изучены следующие модельные составы сиропа с мексидолом:

1. состав: сахароза - 64%, мексидол (влажность 8.37%) – 10 %, концентрат вишневый - 7%, натрия бензоат – 2%, вода очищенная - до 100%.
2. состав: сахароза - 64%, мексидол (влажность 8.37%) – 10 %, концентрат малиновый - 7%, натрия бензоат – 2%, вода очищенная - до 100%.
3. состав: фруктоза - 50%, мексидол (влажность 8.37%) – 10 %, концентрат вишневый - 7%, натрия бензоат – 2%, вода очищенная - до 100%.
4. состав: фруктоза - 50%, мексидол (влажность 8.37%) – 10 %, концентрат малиновый - 7%, натрия бензоат – 2%, вода очищенная - до 100%.

Сиропы по составам 1 и 2 готовили следующим образом: отвешивали необходимое количество сахарозы и заливали его водой очищенной на 30 минут до набухания, далее растворяли последнюю при нагревании, доводя раствор до кипения, затем в полученный сладкий сироп вносили мексидол, натрия бензоат и концентрат вишневый и малиновый, в составы 1 и 2 соответственно, затем повторно нагревали сироп до кипения и доводили водой очищенной по массе до 100%.

Сиропы по составам 3 и 4 готовили следующим образом: отвешивали необходимое количество фруктозы и заливали её водой очищенной, растворяли последнюю при нагревании, доводя раствор до кипения, затем в полученный сладкий сироп вносили мексидол, натрия бензоат и концентрат вишневый и малиновый, в составы 3 и 4 соответственно, затем повторно нагревали сироп до кипения и доводили водой очищенной по массе до 100%.

Для лучшей гомогенизации ЛФ, а также для обеспечения микробиологической чистоты сиропы обрабатывали ультразвуком в первичной упаковке (флакон из оранжевого стекла) при частоте 25 кГц в течение 30 секунд при помощи волно-

вода-концентратора установки медицинской типа УРСК-7н по методике Максименковой К.И. и Лосенковой С.О. (2017 г.) [15, 16, 17, 18, 19]. По органолептическим, биофармацевтическим показателям наиболее оптимальным оказался состав 3 (фруктоза - 50%, мексидол (влажность 8,37%) – 10 %, концентрат вишневым - 7%, натрия бензоат – 2%, вода очищенная - до 100%).

МЕТОДЫ АНАЛИЗА

В работе использовали стандартные образцы (СО) мексидола (этилметилгидроксипиридина сукцинат) производства Simson Pharma Limited (Индия) с содержанием 99.6% и натрия бензоата осч, производства Sigma-Aldrich с содержанием 99.99%

Подтверждение подлинности и количественное определение мексидола и натрия бензоата в анализируемом лекарственном препарате проводили методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хроматографа «Стайер», снабженного УФ-детектором UVV-104M (Аквион, Россия). Для разделения применяли хроматографическую колонку Luna C18 размером 150 × 4.6 мм с зернением октадецилсиликагеля равным 5 мкм (Phenomenex, США). Объем вводимых проб составлял 20 мкл, обеспечивался петлевым дозатором. Детектирование осуществляли спектрофотометрически при длине волны 220 нм. Температура анализируемых образцов и хроматографической колонки составляла 20°C. Анализ происходил в изократическом режиме элюирования со скоростью 1,0 мл/мин. Подвижная фаза представляла собой смесь ацетонитрила (осч, «Криохром», Россия) и водного раствора триэтиламина (соответствует требованиям USP, Panreac, Испания) с pH 7.8 ± 0.1 в объемных соотношениях 20:80. Время анализа – 10 минут.

Аналитические навески для приготовления испытуемого и стандартных растворов отвешивали на аналитических весах Сартогосм ЛВ 210-а (Сартогосм, Россия). Перед вводом в инжектор, растворы фильтровали через мембранные нейлоновые шприцевые фильтры с размером пор 0.45 мкм (Phenomenex, США).

Приготовление испытуемого раствора: помещали 1.0 мл лекарственного средства в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяли при перемешивании в 30 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки. Переносили 1.0 мл полученного раствора в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили объем раствора под-

вижной фазой, фильтровали через нейлоновый мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм.

Приготовление стандартного раствора мексидола: 0.025 г (точная навеска) СО этилметилгидроксипиридина сукцината помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли при перемешивании в 70-80 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем, фильтровали.

Приготовление стандартного раствора натрия бензоата: 0.02 г (точная навеска) СО натрия бензоата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяли при перемешивании в 70-80 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводили до метки тем же растворителем. Переносили 2.5 мл в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем раствора до метки подвижной фазой, перемешивали, фильтровали.

Расчет содержания мексидола и натрия бензоата в лекарственном препарате, в процентах от заявленного, проводили по формуле:

$$X = \frac{S \times a_0 \times W \times N \times P \times 100}{S_0 \times a \times \rho \times W_0 \times 100 \times L}$$

где S и S₀ – площади пика мексидола (натрия бензоата) на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов, мВ × сек; a₀ – навеска СО мексидола (натрия бензоата), мг; a – навеска лекарственного препарата, мг; W и W₀ – объем мерных колб, взятых для растворения навесок лекарственного препарата и СО мексидола (натрия бензоата), мл; ρ – плотность сиропа (1.23), г/см³; N – разведение; P – содержание мексидола (натрия бензоата) в стандартном образце, %; L – заявленное содержание мексидола (натрия бензоата), мг/г.

Валидационную оценку предлагаемой методики проводили в соответствии с ГФ XIV [20]. Специфичность оценивали последовательным хроматографированием подвижной фазы, матрицы лекарственной формы, не содержащей мексидол и натрия бензоат, испытуемого раствора, а также стандартных растворов мексидола и натрия бензоата. Для оценки линейности методики в отношении мексидола использовали исходный раствор СО этилметилгидроксипиридина сукцината с концентрацией 0.5 мг/мл, разведением которого получали растворы в диапазоне концентраций от 0.1 до 0.3 мг/мл. Для построения калибровочного графика в отношении натрия бензоата использован исходный раствор его СО с концентрацией 0.2 мг/мл, разведением которого получена серия растворов с концентрациями в диапазоне 0.001 – 0.008 мкг/мл. Прецизионность методики оценивали в варианте повторяемости (сходимости), путем

оценки результатов 6 параллельных определений мексидола и натрия бензоата в одной серии лекарственного препарата. Правильность методики подтверждали путем подтверждения статистической незначимости свободного члена в уравнениях, полученных при оценке линейности методики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Примерные хроматограммы испытуемого раствора сиропа и растворов стандартных образцов мексидола и натрия бензоата представлены на рисунках 1-3.

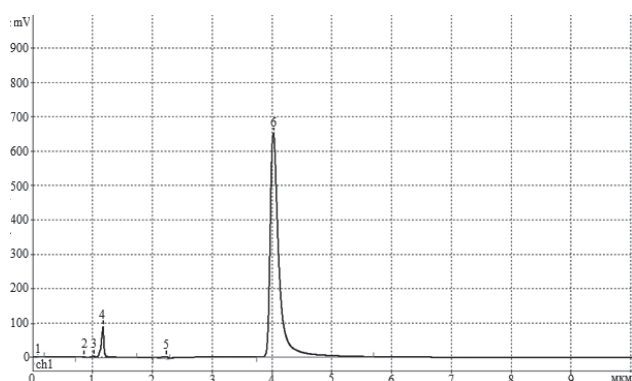


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого раствора сиропа мексидола

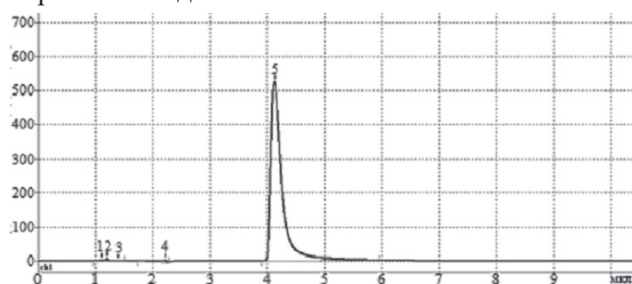


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора (0,2 мг/мл) мексидола

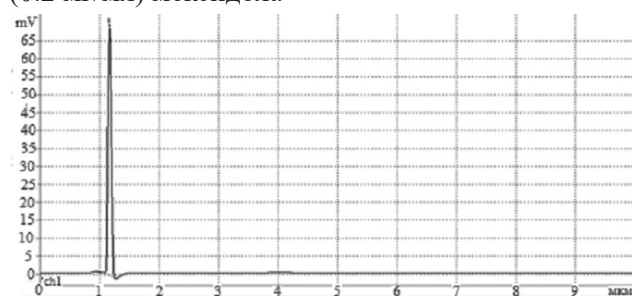


Рис. 3. Хроматограмма стандартного раствора (0,04 мг/мл) натрия бензоата

На хроматограмме испытуемого раствора сиропа наблюдаются два основных пика, соответствующих по времени удерживания пикам на хроматограммах стандартных образцов мексидола и натрия бензоата. На хроматограммах матрицы (модельной смеси вспомогательных веществ без натрия бензоата и мексидола) и подвижной фазы не наблюдалось пиков в областях выхода пиков мексидола и натрия бензоата, что свидетельствует об удовлетворительной специфичности предлагаемой методики для анализа сиропа. При этом пики мексидола и натрия бензоата имели удовлетворительные хроматографические характеристики: факторы асимметрии не превышали 1,42, эффективность составляла около 5000 теоретических тарелок. Это позволяет использовать предлагаемую методику для подтверждения подлинности сиропа мексидола.

Результаты оценки линейности методики, полученные с использованием метода наименьших квадратов, представлены на рисунке 4 и в таблице 1.

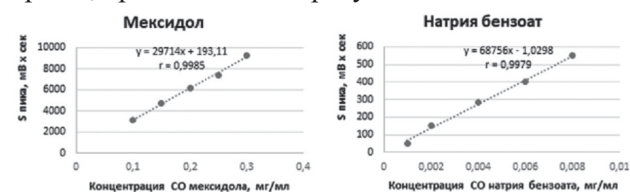


Рис. 4. Калибровочные графики линейной зависимости площадей пиков мексидола и натрия бензоата от концентрации их стандартных растворов

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об удовлетворительной линейности методики количественного определения мексидола и натрия бензоата в исследуемом лекарственном препарате. Кроме того, поскольку свободный член уравнений линейной зависимости статистически незначим, это свидетельствует об отсутствии влияния систематической ошибки на результаты определения и о соответствии методики валидационному критерию «правильность».

Результаты оценки прецизионности на уровне повторяемости представлены в таблице 2.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что найденное содержание мексидола и натрия бензоата составляют $103,82 \pm 0,64\%$ и $107,00 \pm 2,20\%$

Таблица 1

Оценка уравнения линейной регрессии

Параметр	Мексидол	Натрия бензоат
Уравнение линейной зависимости	$y = 29714,22x + 193,106$	$y = 68755,671x - 1,03$
Коэффициент корреляции	0,9985	0,9979
Стандартное отклонение коэффициента b	922,85	2563,24
Стандартное отклонение коэффициента a	195,77	12,61
Статистическая значимость коэффициента a	не подтверждается	не подтверждается

Результаты оценки прецизионности (уровень повторяемости) методики количественного определения мексидола и натрия бензоата в сиропе

Мексидол		Натрия бензоат		
Площадь пика, мВ х сек	Найдено, в % от заявленного	Площадь пика, мВ х сек	Найдено, в % от заявленного	Метрологические характеристики
7712.46	103.55	347.02	106.65	<u>Мексидол:</u> SD = 0.6122 RSD = 0.59%
7737.16	103.88	325.96	103.83	
7775.01	104.39	344.54	109.78	103.82 ± 0.64%
7701.45	103.40	333.71	105.7	<u>Натрия бензоат:</u> SD = 2.0955 RSD = 1.96%
7673.97	103.03	344.57	108.38	
7793.67	104.64	347.04	107.68	

Примечание: a_0 мексидола = 0.0250 г, S_0 = 7418.26 мВ х сек; a_0 натрия бензоата = 0.0200 г, S_0 = 356.16 мВ х сек.

от заявленного, соответственно. При этом границы доверительных интервалов не выходят за пределы 90-110%, относительное стандартное отклонение не превышает ± 1.96%. Это позволяет сделать вывод об удовлетворительной прецизионности предлагаемой методики.

Таким образом, предлагаемая методика ВЭЖХ-анализа сиропа мексидола валидна по критериям «специфичность», «линейность», «прецизионность» и «правильность» и может быть использована для подтверждения его подлинности и количественного определения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Шерякова Ю.А. // Вестник фармации. 2014. № 1 (63). С. 44-50.
- Российская Фармакопея. Санкт-Петербург. издание Карла Риккера. 1891. 727 с.
- Государственная Фармакопея СССР / под ред. Д.Н. Попова VIII изд. Москва/Ленинград. Государственное издательство биологической и медицинской литературы. 1937. 648 с.
- Государственная Фармакопея СССР. X изд. М.: Медицина. 1968. 1079 с.
- Гладченко С.В. // Достижение современной фармации и перспективы ее развития в новом тысячелетии: Мат. V нац. съезда фармацевтов Украины. Харьков. 1999. С. 139.
- Девяткина И.А. Лекарственные препараты для детей и лиц пожилого возраста. Москва. 1996. 35 с.
- Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Новиков В.Е. // Журнал «Ремедиум». 2016. № 6. С. 27-32.
- Тенцова А.И. Дис. докт. фарм. наук. Тбилиси. 1971. 27 с.
- Гурина Н.С., Эльяшевич Е.Г. // Материалы VIII съезда фармацевтических работников Респуб-
- блики Беларусь под ред. В.П. Дейкало. Витебск. 2010. С. 187-190.
- Головкин В.А. // Врачеб. дело. 1987. 11. С. 85 - 90.
- Алексеев Н.А., Рождественский Д.А., Иванова Н.А. // Современная медицина и фармация: Мат. конф. студ. и молод. ученых ВГМУ. Витебск. 2001. С. 315-318.
- Воронов Г.Г., Рождественский Д.А. // Клинические исследования лекарственных средств в России: Тез. науч. работ 1ой междунар. конф.. 2022 нояб. 2001 г. Москва. 2001. С.70.
- Шерякова Ю.А. // Материалы VIII съезда фармацевтических работников Республики Беларусь под ред. В.П. Дейкало. Витебск. 2010. С. 143-147.
- Андреева И.Н. Дисс. докт. фарм. наук: Пятигорск. 2000. С. 64-77.
- Максименкова К.И. Дисс. канд. фарм. наук : Смоленск. 2017. 181 с.
- Лосенкова С.О. Дисс. докт. фарм. наук: Москва. 2013. 456 с.
- Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Кирилов С.К. // «Научный потенциал мира»: материалы IX научнопрактической конференции. Болгария. София. 2013. Т. 16. С. 67.
- Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Кирюшенкова С.В. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов; под ред. М.В. Гаврилина. Пятигорск. 2011. Вып. 66. С. 420-422.
- Максименкова К.И., Лосенкова С.О., Крикова А.В. // Биофармацевтический журнал. 2017. Т. 9. № 1. С. 28-31.
- Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. XIV изд. Т.1. Москва. 2018. 1814 с.

Ижзагаев А.А.

ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолгГМУ»
Минздрава России

Ижзагаев А. А., Аспирант кафедры фармацев-
тической технологии с курсом медицинской био-
технологии

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

PMFI – branch of the “Volga” Ministry of health
of Russia

Izhagaev A. A., postgraduate student, Department
of pharmaceutical technology with the rate of medical
biotechnology

E-mail: ijagaev.artur@yandex.ru

USE OF INSTRUMENTAL ANALYSIS METHODS FOR STANDARDIZATION OF SYRUP WITH MEXIDOL

A.A. Izhagaev

*PYATIGORSK Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Federal State Budgetary Educational
Institution "VolgSMU" of the Ministry of Health of Russia*

Abstract. Syrups are a liquid dosage form intended for oral administration, mainly representing a concentrated solution of various sugars containing active and auxiliary substances. Syrups are, as a rule, transparent liquids of a viscous consistency with a sweet taste. The development of the dosage form – syrup, was associated with the need to address issues related to bioavailability, creating comfortable reception conditions, including acceptable organoleptic indicators. It is known that the appearance, color and smell of the dosage form have a psychological effect and, as a result, affect the effectiveness of drug therapy, especially in geriatrics and pediatrics. Often, unpleasant color and smell, as well as taste, become the cause of intolerance to the drug and even an obstacle to its further administration. Therefore, in order to ensure the convenience and comfort of treatment, our choice was made in favor of developing a syrup containing mexidol (ethylmethylhydroxypyridine succinate). Mexidol is a well-known representative of antihypoxants and antioxidants. Most diseases, as well as physical and mental stress, are accompanied by a state of hypoxia, including in children. However, this domestic drug is registered in the form of only an injectable solution and a tablet form. Technological studies of syrup should be confirmed by the establishment of quality standards. Therefore, the development of a HPLC analysis technique that can be used to confirm the authenticity and quantification of mexidol and sodium benzoate in syrup is necessary. In this study, the compliance of the methodology with such validation indicators as specificity, linearity, precision (repeatability level), correctness was confirmed. The authenticity and quantitative content of mexidol and sodium benzoate in the syrup was determined by reverse-phase HPLC. The elution mode is isocratic, a mixture of acetonitrile and an aqueous solution of triethylamine was used as the mobile phase. Under the selected conditions of determination, reliable separation of peaks of mexidol and preservative sodium benzoate was noted with satisfactory parameters of efficiency and asymmetry factor. The proposed methodology was validated according to the following indicators: specificity, linearity, precision (repeatability level), correctness.

Keywords: mexidol, syrup, HPLC, authenticity, qualitative, quantitative determination, sodium benzoate, validation, specificity, linearity, precision, repeatability level, correctness.

REFERENCES

1. Sheryakova Yu.A., Bulletin of Pharmacy, № 1 (63), 2014, p. 4450,
2. Russian Pharmacopoeia, SV. Petersburg, edition of Karl Ricker, 1891, 727 p.
3. State Pharmacopoeia of the USSR / ed. D.N. Popov VIII ed, MoscowLeningrad, State publishing house of biological and medical literature, 1937, 648 p.
4. State Pharmacopoeia of the USSR. X ed, M.; Medicine, 1968, 1079 p.
5. Gladchenko S.V., Achievement of modern pharmacy and prospects for its development in the new millennium: МаV. V naV. Congress of Pharmacists of Ukraine, Kharkov, 1999, P. 139,
6. Devyatkina I.A., Medicines for children and the elderly, Moscow, 1996, 35 p.
7. Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Novikov V.E., Journal "Remedium", 2016, № 6, p. 2732.
8. Tentsova A.I. Dis, doc, farm, Sciences, Tbilisi, 1971, 27 p.
9. Gurina N.S., Elyashevich E.G., Materials of the VIII Congress of Pharmaceutical Workers of the Republic of Belarus, ed, V.P. Deikalo, Vitebsk, 2010, pp.187-190.
10. Golovkin V.A., Doctor. case, 1987, № 11, pp. 85-90.
11. Alekseev N.A. Rozhdestvensky D.A. Ivanova N.A., Modern medicine and pharmacy: МаV. conf,

stud, and young, scientists of VSMU, Vitebsk, 2001, pp.315-318.

12. Voronov G.G., Rozhdestvensky D.A., Clinical trials of medicines in Russia: Proceedings, scientific works of the 1st international, conf, Moscow, 2001, p. 70.

13. Sheryakova Yu.A., Materials of the VIII Congress of Pharmaceutical Workers of the Republic of Belarus, ed, V.P. Deikalo, Vitebsk, 2010, pp.143-147.

14. Andreeva I.N. Diss, doc, farm, Sciences: Pyatigorsk, 2000, pp. 64-77.

15. Maksimenkova K.I. Diss, cand, pharmaceutical sciences: Smolensk, 2017, 181 p.

16. Losenkova S.O. Diss, doc, farm, Sciences: Moscow, 2013, 456 p.

17. Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Kirilov S.K., "Scientific potential of the world": materials of the IX scientificpractical conference, Bulgaria, Sofia, 2013, V. 16, p.67.

18. Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Kiryushenkova S.V., DevelopmenV. research and marketing of new pharmaceutical products: a collection of scientific papers; ed, M,V, Gavrilina, Pyatigorsk, 2011, Issue, 66, pp. 420-422.

19. Maksimenkova K.I., Losenkova S.O., Krikova A.V., Biopharmaceutical Journal, 2017, V. 9, № 1, pp. 28-31.

20. State Pharmacopoeia of the Russian Federation / Ministry of Health of the Russian Federation, XIV ed, V.1, Moscow, 2018, 1814 p.