

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕКСИДОЛА В РАСТВОРЕ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ МЕТОДОМ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ

Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Е.В. Максина

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.

Аннотация. Мексидол (бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола) – вещество, применяющееся в медицине как ноотропное, нейропротекторное, антиишемическое, антигипоксическое, антистрессовое и геропротекторное средство.

Цель – осуществить разработку простой и избирательной методики оценки присутствия мексидола в ампульном растворе для инъекций. Объектами исследования явились мексидол (бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола) и ампульный раствор мексидола для инъекций (50 мг/мл). Как метод анализа применена производная спектрофотометрия. Выявлено свойство аналита достаточно активно абсорбировать ультрафиолетовый свет в волновом диапазоне 210-340 нм. Подобный эффект связан с наличием в структуре мексидола совокупности атомов и атомных групп хромофорного характера, в частности, гидроксильного радикала в пиридиновом ядре, азота пиридинового цикла и цепи сопряжённых ароматических связей. В области 301 нм в среде 0,1 н. НСI имеется линейная зависимость производных 2-го порядка удельного коэффициента поглощения мексидола от количества аналита в фотометрируемом растворе (интервал 1,5-50,0 мкг/мл). Построен градуировочный график, проведён расчёт его уравнения методом наименьших квадратов. Коэффициент корреляции превышает 0,999. Минимально идентифицируемые и определяемые количества (в г/мл) соответственно равны $7,5 \cdot 10^{-7}$ и $1,5 \cdot 10^{-6}$. Для разработанной методики подтверждены необходимые уровни правильности и воспроизводимости. Величины стандартного отклонения и относительного стандартного отклонения при определении аналита с использованием предлагаемой методики ($n=6$; $P=0,95$) в искусственном растворе равны соответственно 0,9 и 0,009, в ампульном инъекционном растворе (50 мг/мл) – 1,03 и 0,010 соответственно. Разработана простая и селективная методика оценки количественного содержания мексидола в ампульном инъекционном растворе (50 мг/мл) на основе расчёта производных спектров второго порядка.

Ключевые слова: мексидол (бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола), спектрофотометрия, производная второго порядка, исследование раствора для инъекций.

Мексидол (бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола, 2-этил-6-метилпиридин-3-ола сукцинат, метилэтилпиридинола сукцинат, эмицидин) вещество, применяющееся в медицине как ноотропное, нейропротекторное, антиишемическое, антигипоксическое, антистрессовое и геропротекторное средство [1-3].

Имеются данные о положительном влиянии мексидола на реологические характеристики крови, о его нивелирующем действии на процессы окисления в тканях организма. Из желудочно-кишечного тракта данное вещество быстро попадает в кровяное русло. При оценке физических свойств солевой формы вещества (бутандиоата 2-этил-6-метил-3-пиридинола, молекулярная мас-

са 255,27) можно отметить её небольшую растворимость в гидрофобных (хлороформ, этилацетат) и хорошую растворимость в гидрофильных (метанол, этанол, вода) средах. Структура мексидола определяет двойственность его свойств как кислоты и основания [4-7].

Приводимые Котляровым А.А. с соавторами [8] результаты определения параметров токсичности аналита (LD_{50} для крыс перорально – 0,43 г/кг, для мышей внутривенно – 0,21 г/кг) свидетельствуют о довольно существенной токсичности мексидола для теплокровных.

При анализе доступной литературы по аналитической оценке присутствия мексидола или близких структур в различных жидких средах обращает на себя внимание относительно узкий круг подобных публикаций.

Среди известных методик, к примеру, можно указать на вариант вольтамперометрического определения витамина В₆ в некоторых напитках. В основе этого варианта лежит анодное окисление пиридоксина и ряда подобных веществ на покрытом сульфированным фторполимером электроде из стеклогуглерода [9, 10].

Выполнены и опубликованы исследования по селективному качественному анализу группы витаминов, в частности, производных 3-гидрокси-пиридина, с использованием двух вариантов хроматографии в тонких слоях при различной степени дисперсности сорбента и элюировании подвижными фазами различного состава [11, 12].

В целом, для воспроизведения многих из описанных методик необходимо применение дорогостоящей и технически сложной аппаратуры [13-15].

Цель – осуществить разработку простой и избирательной методики оценки присутствия мексидола в ампульном растворе для инъекций.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

При исследовании рассматривались следующие объекты: бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола (мексидол) и его ампульный раствор для инъекций 0,05 г/мл, отвечающие соответственно требованиям нормативных документов ФС.2.1.0046.15 и ЛП-N=(000107)-(РГ-RU).

Для аналитической оценки производных гетероциклов ароматического характера, в том числе 3-гидроксипиридина (мексидол и близкие структуры) достаточно оправдано использование отдельных разновидностей фотометрии из-за их малозатратности и сравнительной простоты [16-18].

В качестве приемлемого в отношении количественной оценки мексидола физико-химического метода нами рассматривалась производная спектрофотометрия.

Оценивая роль и место производной спектрофотометрии в ряду родственных методов, можно с уверенностью констатировать его преимущества и возможности широкого использования при необходимости достижения избирательности определения [19].

В работе нами применён вариант расчёта вторых производных спектров мексидола методом численного дифференцирования [20].

Получение вторых производных спектров позволяет достичь существенного сужения полос поглощения, обеспечивая таким образом улучшение степени их разрешения, в отдельных случаях позволяя выделить и обнаружить скрытые, как пра-

вило, менее интенсивные полосы. Посредством расчёта производных можно также уточнить локализацию экстремумов спектральных кривых. Всё перечисленное повышает уровень селективности спектральных исследований качественно и количественного характера по отношению к веществам, находящимся в растворённом состоянии, например, в инъекционных растворах.

Как вариант количественной оценки присутствия мексидола в ампульном растворе для инъекций было использовано получение вторых производных УФ-спектра аналита после многократного разбавления матрицы раствором хлороводородной кислоты.

Ход анализа состоял в том, что на первом этапе получали УФ-спектры растворов мексидола в различных растворителях в волновом интервале 200-350 нм, проводя регистрацию интенсивности поглощения (спектрофотометр СФ-2000; $l=1$ см) с интервалом 5 нм. На основе полученных данных вычисляли первые производные электронных спектров, а затем, с уменьшением шага дифференцирования (для снижения влияния шума), получали вторые производные в единицах оптической плотности и переводили их в дальнейшем в значения удельного коэффициента поглощения.

Для выявления и оценки градуировочной зависимости готовили растворы аналита в растворе хлороводородной кислоты 0,1 н. разной концентрации с предполагаемыми значениями оптической плотности, соответствующими области, в которой ошибка определения не должна превышать 2-3%. Регистрировали интенсивность светопоглощения приготовленных растворов на приборе СФ-2000 в вышеуказанном волновом диапазоне. Образец сравнения – 0,1 н. раствор HCl.

Используя полученную для каждого раствора совокупность значений оптической плотности, проводили расчёт значений E (удельного коэффициента абсорбции). На основе величин E вычисляли вторые производные, применяя при этом способ численного дифференцирования. Результаты служили основой для построения линии регрессии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на отсутствие в молекуле бутандиоата 2-этил-6-метил-3-пиридинола (мексидола) бензольного цикла структура вещества проявляет свойства ароматического соединения и интенсивно поглощает электромагнитные волны ультрафиолетового диапазона. Помимо ароматических свойств пиридинового цикла определённый вклад

в интенсивное светопоглощение мексидола, близкое к поглощению моногидроксиаренов, вносит гидроксильная группа в положении «3» по отношению к азоту пиридинового кольца.

Получены результаты сравнительного изучения поглощающей способности мексидола в различных средах гидрофильного характера.

Принимая во внимание уровень интенсивности поглощения аналита в том или ином растворителе и близость свойств растворителя к свойствам водной матрицы инъекционного раствора мексидола, как оптимальный был выбран разбавленный (0,1 н.) раствор хлороводородной кислоты. Данный растворитель относится к разряду водных ионизирующих сред. В его среде спектральная кривая (исходный электронный спектр) обнаруживает присутствие в УФ-диапазоне двух отдельно расположенных выраженных полос, максимумы которых соответствуют 226 и 296 нм.

Для максимума менее длинноволновой полосы найденные опытным путём удельный и молярный коэффициенты абсорбции составили 152 ± 2 и 3866 ± 62 , для максимума более длинноволновой полосы – 356 ± 3 и 9086 ± 79 .

Внешний вид линий нулевого спектра мексидола и производной от него второго порядка в выбранном оптимальном растворителе можно видеть на рис. 1 и 2.

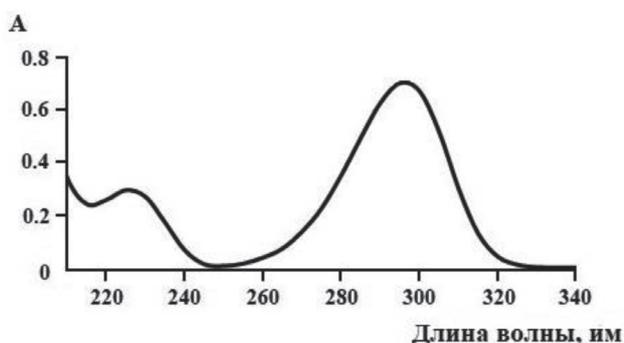


Рис. 1. УФ-спектр 0,002% раствора мексидола в 0,1 н. HCl

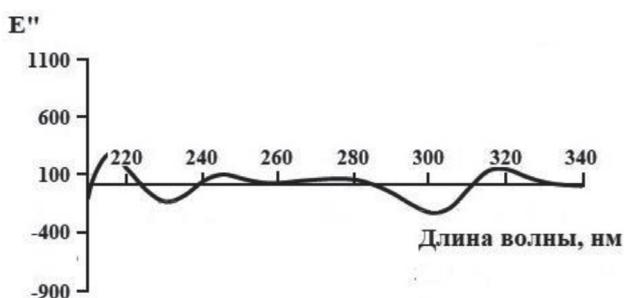


Рис. 2. Вторая производная УФ-спектра 0,002% раствора мексидола в 0,1 н. HCl

При сопоставительном анализе обеих спектральных линий обращает на себя внимание тот факт, что максимум более длинноволновой полосы поглощения обнаруживается смещённым на 5 нм в сторону ИК-диапазона.

Найденный участок линейной зависимости второй производной удельного коэффициента абсорбции света от присутствия бутандиоата 2-этил-6-метил-3-пиридинола в детектируемой пробе – 1,5-50 мкг/мл.

Вычисленное с применением метода наименьших квадратов уравнение прямой линии, соответствующей градуировочной зависимости, имеет математическую форму: $E'' = 12,2215 \cdot C - 0,1343$, в которой E'' – вторая производная удельного коэффициента абсорбции, C – содержание (мкг/мл) в детектируемой пробе.

Форму графика градуировочной зависимости можно видеть на рис. 3.

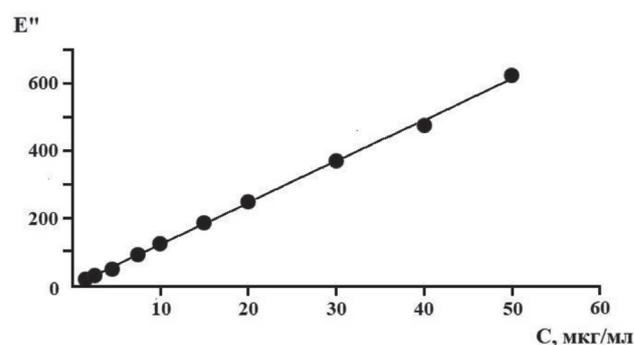


Рис. 3. Градуировочный график

Рисунок демонстрирует форму связи величины E'' с концентрацией мексидола в 0,1 н. растворе HCl. Величина коэффициента корреляции – 0,99995.

С учётом выполненных предварительных исследований разработана схема определения аналита в растворе для инъекций и модельном растворе. Продолжительность выполнения методики – от 0,1 до 0,15 час.

Схема количественной оценки присутствия мексидола в ампулах и искусственном растворе

Точный объём ($\approx 2,00$ мл) матрицы, представляющей собой искусственный раствор для формирования ампул или ампульный инъекционный раствор (50 мг/мл), в котором присутствовал бутандиоат 2-этил-6-метил-3-пиридинола, разводили в 50 раз 0,1 н. раствором HCl в мерной колбе на 100 мл, (раствор А). Из раствора А отбирали 2 мл, помещали в мерную колбу такой же вместимости как и первая и доводили содержимое колбы 0,1 н.

раствором HCl до метки (раствор Б). Определяли значения оптической плотности раствора Б, а затем вычисляли вторые производные. По уравнению регрессии находили количество аналита в искусственном растворе для формирования ампулы или в ампульном инъекционном растворе (50 мг/мл).

Результаты выполненных определений отражены в табл. 1 и 2.

В отношении разработанной методики определения проведены валидационные мероприятия в рамках фармакопейных требований по регламентируемому ряду основных критериев.

Расчитанный при этом предел обнаружения составил $7,5 \cdot 10^{-7}$ г/мл, а предел количественного определения – $1,5 \cdot 10^{-6}$ г/мл.

Характеризующие уровень воспроизводимости и правильности величины отклонений (стандартного и относительного стандартного) при анализе модельного раствора составляют 0,9 и 0,009, а раствора для инъекций – 1,03 и 0,010 соответственно. Полуширина доверительного интервала при оценке присутствия аналита в модельном растворе и растворе для инъекций – соответственно 0,95 и 1,08.

Проведённая валидация предложенной методики показала её соответствие требованиям к подобного рода разработкам и подтверждает обоснованность её применения в фармацевтической практике для количественной оценки мексидола в жидком препарате (ампульный раствор для инъекций (50 мг/мл)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснована и экспериментально подтверждена возможность определения бутандиоата 2-этил-6-метил-3-пиридинола (мексидола) методом производной спектрофотометрии.

Выявлены преимущества использования кислотно-водной среды (0,1 н. раствора HCl) в качестве растворителя для спектрофотометрических определений аналита.

С использованием расчёта производных УФ-спектра мексидола второго порядка разработана простая и селективная методика его количественного определения в растворе для инъекций.

Найденные в результате валидации значения стандартного отклонения и относительного стандартного отклонения (1,03 и 0,010 соответственно) подтверждают правильность и воспроизводимость методики, что определяет возможность её применения в фармацевтической практике.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Карманова Е.Е. Антиоксидантные и генопротекторные свойства этилметилгидроксипиридина сукцината (мексидола) при рентгеновском облучении / Е.Е. Карманова, А.В. Черников, А.М. Усачева, В.И. Брусков // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54. – № 7. – С. 10-14.

2. Smyth D. Toxic neuropathies: a practical approach / D. Smyth, C. Kramarz, A.S. Car, A.M. Rossor, M.P. Lunn // Pract Neurol. – 2023. – Vol. 23. – P. 120-130. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2022-003444>

Таблица 1

Данные количественной оценки присутствия мексидола в искусственном растворе ($n = 6$; $P=0,95$)

Масса аналита в растворе для формирования 1 ампулы, г	Анализируемый объём раствора, мл	Определено		Метрология	Норма отклонения
		г	%		
0,05	2,00	0,10036	100,36	$\bar{x} = 100,01$ $S = 0,90$ $S_{\bar{x}} = 0,37$ $S_r = 0,009$ $\Delta\bar{x} = 0,95$ $\bar{\varepsilon} = 0,95$	$\pm 10,0 \%$ ЛП-N=(000086)-(РГ-RU)
	2,00	0,09923	99,23		
	2,00	1,10118	101,18		
	2,00	0,09882	98,82		
	2,00	0,09975	99,75		
	2,00	0,10072	100,72		

Таблица 2

Данные количественной оценки присутствия мексидола в ампулах 50 мг/мл ($n = 6$; $P=0,95$)

Заявленное содержание мексидола в ампульном растворе, г/мл	Анализируемый объём лекарственной формы, мл	Определено		Метрология	Норма отклонения
		г	%		
0,05	2,00	0,10079	100,79	$\bar{x} = 99,95$ $S = 1,03$ $S_{\bar{x}} = 0,42$ $S_r = 0,010$ $\Delta\bar{x} = 1,08$ $\bar{\varepsilon} = 1,08$	$\pm 10,0 \%$ ЛП-N=(000086)-(РГ-RU)
	2,00	0,10134	101,34		
	2,00	0,09983	99,83		
	2,00	0,10008	100,08		
	2,00	0,09855	98,55		
	2,00	0,09911	99,11		

3. Gupta D.S. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases-with insights on recent patent applications / D.S. Gupta, S. Bagwe Parab, G. Kaur // *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*. – 2022. – Vol. 3. – P. 100121. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2022.100121>
4. Плотников Д.М. Оценка реологических показателей крови у пациентов с острым ишемическим инсультом при применении препарата мексидол / Д.М. Плотников, М.Н. Штегмайер, О.И. Алиев // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2019. – Т. 119. – № 3(2). – С. 76-82. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911903276>
5. Romyantseva S.A. Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions / S.A. Romyantseva, A.I. Fedin, O.N. Sokhova. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. – 2012. – Vol. 42. – № 8. – P. 842-845.
6. Hoa N.T. Theoretical insights into theantiradical activity and copper-catalysed oxidativedamage of mexidol in the physiologicalenvironment / N.T. Hoa, M. Van Bay, A. Mechler, Q.V. Vo // *Royal society open science*. – 2022. – Vol. 9. – P. 211239.
7. Krynytska I. Features of leukocytes' apoptosis and emoxypine succinate efficacy in case of combined trauma of the chest and both thighs in rats / I. Krynytska, M. Marushchak, L. Holovatiuk, L. Shkrobot, N. Sokhor, J. Stepas // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2019. – Vol. 18 – № 2. – P. 244-251.
8. Котляров А.А. Исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические эффекты нибентана / А.А. Котляров, Н.В. Куркина, Л.Э. Смирнова, Л.А. Балыкова // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65 – № 2. – С. 27-30. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2002-65-2-27-30>
9. Sadeghi H. Electrochemical determination of vitamin B6 in water and juice samples using an electrochemical sensor amplified with NiO/CNTs and Ionic liquid / H. Sadeghi, S.A. Shahidi, S.N. Raeisi, A. Ghorbani-HasanSaraei, F. Karimi // *Int. J. Electrochem. Sci.* – 2020. – Vol. 15. – P. 10488-10498. <https://doi.org/10.20964/2020.10.51>
10. Moustafa A. Electrochemical determination of vitamin B6 (pyridoxine) by reformed carbon paste electrode with iron oxide nanoparticles / A. Moustafa, R.S. El-Kamel, S. Abdelgawad, A.M. Fekry, M. Shehata // *Ionics*. – 2022. – Vol. 28. – № 9. – P. 4471-4484.
11. Riswanto F.D.O. Analytical method validation and determination of pyridoxine, nicotinamide, and caffeine in energy drinks using thin layerchromatography-densitometry / F.D.O. Riswanto, P.R.E. Lukitaningsi, S. Martono // *Indones J Chem*. – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 9-15. <https://doi.org/10.22146/ijc.21217>
12. Ullah Q. Vitamins determination by TLC/HPTLC – a mini-review / Q. Ullah, A. Mohammad // *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC*. – 2020. – Vol. 33. – P. 429-437.
13. Pereira D.F., Santana E.R., Spinelli A. Electrochemical paper-based analytical devices containing magnetite nanoparticles for the determination of vitamins B2 and B6. *Microchemical Journal*. 2022. – Vol. 179. – P. 107588.
14. Farag A.S. Simultaneous determination of caffeine and pyridoxine in energy drinks using differential pulse voltammetry at glassy carbon electrode modified with Nafion® / A.S. Farag, K. Pravcová, L. Česlová, K. Vytrás, M. Sýs // *Electroanalysis*. – 2019. – Vol. 31. – № 8. – P. 1494-1499.
15. Brunetti B. Voltammetric determination of vitamin B6 in food samples and dietary supplements / B. Brunetti, E. Desimoni // *Journal of Food Composition and Analysis*. – Vol. 33. – № 2. – P. 155-160.
16. Новикова Л.С. Получение коллагена и некоторых лекарственных препаратов на его основе / Л.С. Новикова, В.К. Шорманов, Г.В. Беляева, М.В. Полонская, Т.В. Беляева, И.Н. Ахметзянова // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2011. – № 1. – С. 139-145.
17. Shormanov V.K. Photometric determination of collagen / V.K. Shormanov, G.G. Bulatnikov // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2006. – Vol. 61. – № 4. – P. 320-324.
18. Shormanov V.K. Photometric determination of sulfanilic amide derivatives in drug formulaions and blood plasma / V.K. Shormanov, O.A. Schastnaya, Y.V. Andreeva // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2014. – Vol. 69. – № 10. – P. 965-969.
19. Шорманов В.К. Определение верапамила в плазме крови / В.К. Шорманов, Л.Л. Квачахия, К.П. Ртищев // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2014. – № 2. – С. 107-113.
20. Квачахия Л.Л. Определение мексидола в таблетках методом производной спектрофотометрии / Л.Л. Квачахия, В.К. Шорманов, Е.В. Максина // *Человек и его здоровье*. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 80-85. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/10>

Квачахия Л.Л., Шорманов В.К., Максина Е.В.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»

Квачахия Лексо Лорикович, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующий кафедрой фармацевтической, токсикологической и аналитической химии

E-mail: lekso82@yandex.ru

*Шорманов Владимир Камбулатович, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии

E-mail: r-wladimir@yandex.ru

Максина Елена Викторовна, соискатель кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии

E-mail: evbelyaeva78@yandex.ru

FSEI HE «Kursk State Medical University»
Kvachakhia Lekso Lorikovich, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry

E-mail: lekso82@yandex.ru

*Shormanov Vladimir Kambulatovich, Doctor of Pharmacy, professor of the department of pharmaceutical, toxicological and analytical chemistry

E-mail: r-wladimir@yandex.ru

Maksina Elena Viktorovna, Competitor of the Department of Pharmaceutical, Toxicological and Analytical Chemistry

E-mail: evbelyaeva78@yandex.ru

DETERMINATION OF MEXIDOL IN SOLUTION FOR INJECTION BY THE METHOD OF DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY

L.L. Kvachakhia, V.K. Shormanov, E.V. Maxine

FGBOU VO "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia

Abstract. Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-pyridinol butanedioate) is a substance used in medicine as a nootropic, neuroprotective, anti-ischemic, antihypoxic, anti-stress and geroprotective agent.

The goal is to develop a simple and selective method for assessing the presence of Mexidol in an ampoule solution for injection. The objects of the study were Mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-pyridinol butanedioate) and Mexidol ampoule solution for injection (50 mg/ml). Derivative spectrophotometry was used as an analysis method. The property of the analyte to quite actively absorb ultraviolet light in the wave range 210-340 nm was revealed. A similar effect is associated with the presence in the structure of Mexidol of a set of atoms and atomic groups of a chromophore nature, in particular, the hydroxyl radical in the pyridine ring, the nitrogen of the pyridine ring and a chain of conjugated aromatic bonds. In the region of 301 nm in a medium of 0.1 N HCl there is a linear dependence of the 2nd order derivatives of the specific absorption coefficient of Mexidol on the amount of analyte in the photometered solution (range 1.5-50.0 µg/ml). A calibration graph was constructed and its equation was calculated using the least squares method. The correlation coefficient exceeds 0.999. The minimum identifiable and detectable amounts (in g/ml) are $7.5 \cdot 10^{-7}$ and $1.5 \cdot 10^{-6}$, respectively. The required levels of accuracy and reproducibility were confirmed for the developed methodology. The values of the standard deviation and relative standard deviation when determining the analyte using the proposed method ($n=6$; $P=0.95$) in an artificial solution are 0.9 and 0.009, respectively, and in an ampoule injection solution (50 mg/ml) – 1.03 and 0.010, respectively. A simple and selective method for assessing the quantitative content of Mexidol in an ampoule injection solution (50 mg/ml) has been developed based on the calculation of second-order derivative spectra.

Keywords: mexidol (2-ethyl-6-methyl-3-pyridinol butanedioate), spectrophotometry, second-order derivative, study of injection solution.

REFERENCES

1. Karmanova E.E. Antioksidantnye i genoprotekturnye svoystva etilmetilgidroksipiridina sukcinata (meksidola) pri rentgenovskom obluchenii / E.E. Karmanova, A.V. Chernikov, A.M. Usacheva, V.I. Bruskov // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2020. – Vol. 54. – № 7. – P. 673-677.

2. Smyth D. Toxic neuropathies: a practical approach / D. Smyth, C. Kramarz, A.S. Car, A.M. Rossor, M.P. Lunn // *Pract Neurol.* – 2023. – Vol. 23. – P. 120-130.
3. Gupta D.S. Promising effects of emoxypine and its succinate derivative in the management of various diseases-with insights on recent patent applications / D.S. Gupta, S. Bagwe Parab, G. Kaur // *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery.* – 2022. – Vol. 3. – P. 100121.
4. Plotnikov D.M. Ocenka reologicheskikh pokazatelej krovi u pacientov s ostrym ishemicheskim insultom pri primenenii preparata meksidol / D.M. Plotnikov, M.N. Stegmeier, O.I. Aliev // *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2019. – Vol. 119. – № 3(2). – P. 76-82.
5. Rummyantseva S.A. Antioxidant Treatment of Ischemic Brain Lesions / S.A. Rummyantseva, A.I. Fedin, O.N. Sokhova. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2012. – Vol. 42. – № 8. – P. 842-845.
6. Hoa N.T. Theoretical insights into theantiradical activity and copper-catalysed oxidativedamage of mexidol in the physiologicalenvironment / N.T. Hoa, M. Van Bay, A. Mechler, Q.V. Vo // *Royal society open science.* – 2022. – Vol. 9. – P. 211239.
7. Krynytska I. Features of leukocytes' apoptosis and emoxypine succinate efficacy in case of combined trauma of the chest and both thighs in rats / I. Krynytska, M. Marushchak, L. Holovatiuk, L. Shkrobot, N. Sokhor, J. Stepas // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2019. – Vol. 18 – № 2. – P. 244-251.
8. Kotlyarov A.A. Issledovanie vliyaniya meksidola, emoksipina i dimefosfona na elektrofiziologicheskie efekty nibentana / A.A. Kotlyarov, N.V. Kurkina, L.E. Smirnova, L.A. Balykova // *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* – 2002. – Vol. 65. – № 2. – P. 27-30.
9. Sadeghi H. Electrochemical determination of vitamin B6 in water and juice samples using an electrochemical sensor amplified with NiO/CNTs and Ionic liquid / H. Sadeghi, S.A. Shahidi, S.N. Raeisi, A. Ghorbani-HasanSarai, F. Karimi // *Int. J. Electrochem. Sci.* – 2020. – Vol. 15. – P. 10488-10498.
10. Moustafa A. Electrochemical determination of vitamin B6 (pyridoxine) by reformed carbon paste electrode with iron oxide nanoparticles / A. Moustafa, R.S. El-Kamel, S. Abdelgawad, A.M. Fekry, M. Shehata // *Ionic.* – 2022. – Vol. 28. – № 9. – P. 4471-4484.
11. Riswanto F.D.O. Analytical method validation and determination of pyridoxine, nicotinamide, and caffeine in energy drinks using thin layerchromatography-densitometry / F.D.O. Riswanto, P.R.E. Lukitaningsi, S. Martono // *Indones J Chem.* – 2015. – Vol. 15. – № 1. – P. 9-15.
12. Ullah Q. Vitamins determination by TLC/ HPTLC – a mini-review / Q. Ullah, A. Mohammad // *JPC-Journal of Planar Chromatography-Modern TLC.* – 2020. – Vol. 33. – P. 429-437.
13. Pereira D.F., Santana E.R., Spinelli A. Electrochemical paper-based analytical devices containing magnetite nanoparticles for the determination of vitamins B2 and B6. *Microchemical Journal.* 2022. – Vol. 179. – P. 107588.
14. Farag A.S. Simultaneous determination of caffeine and pyridoxine in energy drinks using differential pulse voltammetry at glassy carbon electrode modified with Nafion® / A.S. Farag, K. Pravcová, L. Česlová, K. Vytrás, M. Sýs // *Electroanalysis.* – 2019. – Vol. 31. – № 8. – P. 1494-1499.
15. Brunetti B. Voltammetric determination of vitamin B6 in food samples and dietary supplements / B. Brunetti, E. Desimoni // *Journal of Food Composition and Analysis.* – Vol. 33. – № 2. – P. 155-160.
16. Novikova L.S. Poluchenie kollagena i nekotorykh lekarstvennykh preparatov na ego osnove / L.S. Novikova, V.K. Shormanov, G.V. Belyaeva, M.V. Polonskaya, T.V. Belyaeva, I.N. Ahmetzyanova // *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* – 2011. – № 1. – P. 139-145.
17. Shormanov V.K. Photometric determination of collagen / V.K. Shormanov, G.G. Bulatnikov // *Journal of Analytical Chemistry.* – 2006. – Vol. 61. – № 4. – P. 320-324.
18. Shormanov V.K. Photometric determination of sulfanilic amide derivatives in drug formulaions and blood plasma / V.K. Shormanov, O.A. Schastnaya, Y.V. Andreeva // *Journal of Analytical Chemistry.* – 2014. – Vol. 69. – № 10. – P. 965-969.
19. Shormanov V.K. Opredelenie verapamila v plazme krovi / V.K. Shormanov, L.L. Kvachakhia, K.P. Rtishchev // *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik «Chelovek i ego zdorov'e».* – 2014. – № 2. – P. 107-113.
20. Kvachakhia L.L. Opredelenie meksidola v tabletkah metodom proizvodnoj spektrofotometrii / L.L. Kvachakhia, V.K. Shormanov, E.V. Maksina // *Chelovek i ego zdorov'e».* – 2023. – Vol. 26. – № 2. – P. 80-85. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2023-2/10>