

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.454.1

3.4.1 Промышленная фармация и технология получения лекарств

DOI: 10.37903/vsgma.2022.2.21

EDN: SWVTEH

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОСТОРОННИХ ПРИМЕСЕЙ МЕТОДОМ ВЭЖХ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ГЕЛЕЙ С ДИПИРИДАМОЛОМ И ЦЕТИРИЗИНОМ**© Магомедова Д.Г.¹, Абдурахманов А.М.¹, Лосенкова С.О.², Огай М.А.¹, Степанова Э.Ф.¹, Нам Н.Л.³, Морозов Ю.А.⁴, Макиева М.С.⁴, Морозова Е.В.⁴, Гаглоева Д.И.⁴, Баркаев Г.С.⁵**¹Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ, 357532, Россия, Пятигорск, пр. Калинина, 11²Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117513, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 7⁴Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова, 362025, РСО-Алания, Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46⁵Дагестанский государственный медицинский университет, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. им. В.И. Ленина, 1*Резюме*

Цель. Разработка методики определения посторонних примесей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в ходе исследования стабильности геля с дипиридамолом и геля с цетиризином методом долгосрочных испытаний в реальном времени.

Методика. Разработана методика и определена чистота (допустимое содержание посторонних примесей) геля с дипиридамолом и геля с цетиризином с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном микроколоночном хроматографе марки «Миличром А-02» в ходе исследования их стабильности в течение 6 месяцев хранения.

Результаты. Разработана и валидирована аналитическая методика определения содержания посторонних примесей методом ВЭЖХ. При анализе геля с цетиризином методом ВЭЖХ по истечению 6 месяцев его хранения в холодном месте (при температуре 3-5°C в условиях холодильника) в стеклянных банках марки МТО, герметично укуренных полиэтиленовыми крышками, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (то есть, содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%), а их сумма оказалась менее площади пика на хроматограмме стандартного раствора В, то есть содержание суммы примесей не превысило 2,0% от декларированного содержания. При анализе геля с дипиридамолом методом ВЭЖХ, хранившегося в аналогичных условиях в течение 6 месяцев, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (то есть, содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%).

Заключение. Разработана и валидирована методика анализа методом ВЭЖХ посторонних примесей в гелях. Полученные результаты исследования содержания посторонних примесей в гелях с дипиридамолом и цетиризином, хранившихся в течение 6 месяцев в стеклянных банках марки медицинское тарное обесцвеченное (МТО) в холодном месте, свидетельствуют о соответствии лекарственных форм (ЛФ) требованиям нормативной документации, а также стабильности разработанных авторами новых лекарственных форм дипиридамола и цетиризина по нормируемому показателю «Чистота» (допустимое содержание посторонних примесей).

Ключевые слова: цетиризин, дипиридамолом, посторонние примеси, хроматограмма, стабильность

DETERMINATION OF FOREIGN IMPURITIES BY THE HPLC METHOD IN THE STUDY OF THE STABILITY OF GELS WITH DIPYRIDAMOLE AND CETIRIZINE

Magomedova D.G.¹, Abdurakhmanov A.M.¹, Losenkova S.O.², Ogai M.A.¹, Stepanova E.F.¹, Nam N.L.³, Morozov Yu.A.⁴, Makieva M.S.⁴, Morozova Or.V.⁴, Gagloeva D.I.⁴, Barkaev G.S.⁵¹Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volga State Medical University, 357532, Russia, Pyatigorsk, Kalinin Ave., l. 11²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya str., 28³Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1, p. 7⁴North Ossetian State University named after K.L. Khetagurov, Russia, 362025, RSO-Alania, Vladikavkaz, Vatutina str., 44-46⁵Dagestan State Medical University, Russia, 367000, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina str., 1*Abstract*

Objective. Development of a method for determining foreign impurities by high-performance liquid chromatography (HPLC) in the course of studying the stability of a gel with dipyrindamole and a gel with cetirizine by long-term real-time testing.

Methods. A technique has been developed and the purity (permissible content of foreign impurities) of a gel with dipyrindamole and a gel with cetirizine has been determined using the method of high-performance liquid chromatography on a liquid microcolumn chromatograph of the Milichrome A-02 brand during the study of their stability for 6 months of storage.

Results. An analytical method for determining the content of foreign impurities by the HPLC method has been developed and validated. When analyzing the gel with cetirizine by the HPLC method after 6 months of its storage in a cold place (at a temperature of 3-5 ° C in a refrigerator) in glass jars of the MTO grade, hermetically sealed with polyethylene lids, not a single area of the secondary peak on the chromatogram of the tested solution exceeded the area of the main peak on the chromatogram of the standard solution B (that is, the content of each individual impurity was less than 1%), and their amount was less than the peak area on the chromatogram of the standard solution B, that is, the content of the amount of impurities did not exceed 2.0% of the declared content. When analyzing a gel with dipyrindamole by HPLC, stored in similar conditions for 6 months, not a single area of secondary peak on the chromatogram of the tested solution exceeded the area of the main peak on the chromatogram of the standard solution B (that is, the content of each individual impurity was less than 1%).

Conclusion. An analytical method for determining the content of foreign impurities by the HPLC method has been developed and validated. The obtained results of the study of the content of foreign impurities in gels with dipyrindamole and cetirizine, stored for 6 months in glass jars of the MGD brand in a cold place, indicate the compliance of dosage forms (LF) with the requirements of regulatory documentation, as well as the stability of the new dosage forms of dipyrindamole and cetirizine developed by the authors according to the standardized indicator "Purity"..

Keywords: cetirizine, dipyrindamole, foreign impurities, chromatogram, stability

Введение

Термин примесь обозначает нежелательные химические вещества, зафиксированные в фармакопейной статье или появляющиеся в процессе производства лекарственной формы или при «старении». Наличие таких веществ даже в небольших количествах может повлиять на эффективность и безопасность препаратов. Несколько руководств Международной конференции по гармонизации (ICH) регламентируют примеси, присутствующие в новых субстанциях, лекарственных средствах, а также в остаточных растворителях. В соответствии с руководствами ICH по примесям в новых лекарственных средствах примеси, присутствующие в количествах ниже 0,1%, не должны считаться таковыми, за исключением, если для потенциальных примесей не прогнозируется необычайно сильное действие или токсичность. Во всех других случаях примеси должны быть определены как таковые. Если же количество примесей превышает пороговые значения, а данные, которые позволяют подтвердить предложенный уровень спецификации, недоступны, то могут потребоваться исследования для получения таких данных. Несколько

современных статей описывают разработанный подход и методические указания для выделения и идентификации примесей, которые возникают в процессе производства лекарственных средств, а также продуктов распада с использованием масс-спектрометрии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), а также ИК-Фурье спектроскопии (ИК-Фурье) фармацевтических субстанций [7].

Продукты распада – это соединения, полученные вследствие разложения объекта исследования или действующего вещества. Некоторые примеси могут появляться в процессе распада фармацевтической субстанции (ФС) или других взаимодействий при хранении, поэтому для обеспечения безопасности препарата существует потребность в изучении его стабильности [6, 7].

Экзогенные примеси могут возникать в результате воздействия в процессе хранения лекарственного препарата (ЛП) следующих факторов: температура, свет, влажность. Многие термолabile соединения теряют устойчивость под воздействием высоких температур. Учитывая это, следует соблюдать предельную осторожность для предотвращения их распада. Вследствие воздействия прямых солнечных лучей инициируются реакции окисления-восстановления. Поэтому в процессе исследования стабильности при хранении новых ЛФ необходимо определять примеси, которые могут в них образовываться при неправильных условиях хранения, при неверном подборе элементов упаковки и упаковочных материалов. Объем испытаний по изучению стабильности должен охватывать все физические, химические, биологические и микробиологические параметры ЛС (ОФС «Стабильность и сроки годности ЛС» ГФ РФ 14 издания).

Авторами разработаны составы и технологии трансдермальных и буккальных ЛФ, которые нуждаются в исследовании стабильности с целью определения срока годности и выбора рациональной упаковки, в том числе по показателю «Чистота» (содержание посторонних примесей), с использованием современных инструментальных методов анализа [5, 6, 8].

Трансдермальный терапевтический гель на базе цетиризина изготовлен на основе полиэтиленгликолей различной степени полимеризации (ПЭГ 400 и 1500), пропиленгликоля-1,2, поливинилпирролидона среднемoleкулярного. Буккальный гель с дипиридамолом изготовлен с использованием в качестве вспомогательных веществ поливинилпирролидона среднемoleкулярного (ПВП К30) и повидона в качестве уплотнителя [3, 4].

Согласно требованиям Государственной фармакопеи РФ (ГФ) IV издания, при проведении долгосрочных испытаний стабильности для ряда ЛФ (например, для мягких ЛФ, для которых возможны изменения их физико-химического состояния при пониженных температурах) могут потребоваться дополнительные испытания при нижней температуре установленного режима хранения, при этом данное положение ГФ не предусмотрено требованиями Евразийского экономического союза (ЕАЭС) [1].

Методика

Для приготовления испытуемого образца точную навеску образца лекарственной формы, эквивалентную содержанию 0,1 г цетиризина гидрохлорида, количественно переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 70 мл подвижной фазы и помещали на ультразвуковую баню на 15 минут. После чего доводили объем раствора подвижной фазой до метки, перемешивали и фильтровали через бумажный фильтр марки «Синяя лента» (раствор содержит около 0,1 г цетиризина гидрохлорида).

Приготовление стандартных растворов: около 0,01 г (точная навеска) стандартного образца цетиризина гидрохлорида помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 70 мл подвижной фазы и встряхивали до полного растворения. Доводили объем раствора до метки, и перемешивали. Образец фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор А, содержащий 0,1 мг/мл цетиризина). 2 мл раствора А разбавляли подвижной фазой до 100 мл и фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор В, содержащий 0,002 мг/мл цетиризина, что соответствует содержанию индивидуальной примеси 2%). 1 мл раствора В разбавляли подвижной фазой до 20 мл и фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм (раствор С, содержащий 0,0001 мг/мл цетиризина, что соответствует содержанию индивидуальной примеси 0,1%). По 2 мл испытуемого и стандартных растворов вводили в инжектор хроматографа жидкостного микроколонного марки «Милихром А-02» и проводили анализ в условиях, рекомендованных в нормативной документации [2] и модифицированных для данной лекарственной формы.

Подвижная фаза: Смесь из 0,1% трифторуксусной кислоты и ацетонитрила в объемном соотношении 70:30 (фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали). Неподвижная фаза: хроматографическая колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ #1810 2,0×75 мм, размер частиц сорбента – 5 мкм. Скорость потока: 1,0 мл/мин, температура 25⁰С, детектирование проводили при 230 нм в течение 35 мин. Параллельно снимали хроматограммы подвижной фазы. Сравнивали пики на хроматограмме испытуемого раствора, отличные от пиков подвижной фазы, учитывая пики с площадью больше, чем основной пик на хроматограмме стандартного раствора С.

Определение посторонних примесей в геле с дипиридамолом. Около 0,01 г (точная навеска) лекарственной формы помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, добавляли 70 мл спирта метилового, растворяли навеску образца при перемешивании и доводили объем полученного раствора до метки тем же растворителем (раствор А).

1 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки спиртом метиловым (раствор В). Полученный раствор применялся в качестве раствора сравнения. По 2 мкл испытуемых растворов А и Б вводили в инжектор хроматографа жидкостного микроколочного марки «Милихром А-02» и проводили анализ в условиях, рекомендованных в нормативной документации [2] и модифицированных для данной лекарственной формы.

Подвижная фаза: Около 0,25 г двухосновного фосфата натрия растворяли в 250 мл воды и доводили рН раствора разбавленной (1:1) кислотой фосфорной. Прибавляли 750 мл спирта метилового, перемешивали, фильтровали через мембранный фильтр марки ANPEL с диаметром пор 0,45 мкм и дегазировали (элюент А). Детектирование проводили в изократическом режиме со 100% содержанием элюента А. Неподвижная фаза: хроматографическая колонка ProntoSIL-120-5-C18 AQ #1810 2,0x75 мм, размер частиц сорбента – 5 мкм. Скорость потока: 1,5 мл/мин, температура 25⁰С, детектирование проводили при 288 нм в течение 15 минут.

Предложенные методики анализа были адаптированы для разрабатываемых лекарственных форм цетиризина и дипиридамола, и поэтому требовали обязательного проведения их валидации по таким показателям, как линейность, прецизионность, правильность, специфичность и предел количественного определения в соответствии с работой [2].

Правильность методик оценивали путем последовательного хроматографирования модельных растворов трех различных концентраций (для каждой концентрации анализ проводили трижды). Для определения специфичности методик в инжектор хроматографа вводили 2 мкл подвижной фазы исследуемых растворов цетиризина и 2 мкл спирта метилового (для ЛФ дипиридамола). Для установления прецизионности методик оценивали сходимость результатов (по пику основного вещества) при проведении анализа тем же специалистом, в тех же условиях и на том же оборудовании, но в другой день. Линейность методик регистрировалась путем определения площади пика на хроматограммах растворов с диапазоном концентраций действующих веществ от 80% до 120% от номинального в пробе.

Результаты исследования и их обсуждение

При проведении экспериментальных исследований по определению посторонних примесей в ЛФ с цетиризином получены хроматограммы испытуемого образца (рис. 1) и стандартных растворов А, В, С (рис. 2-4).

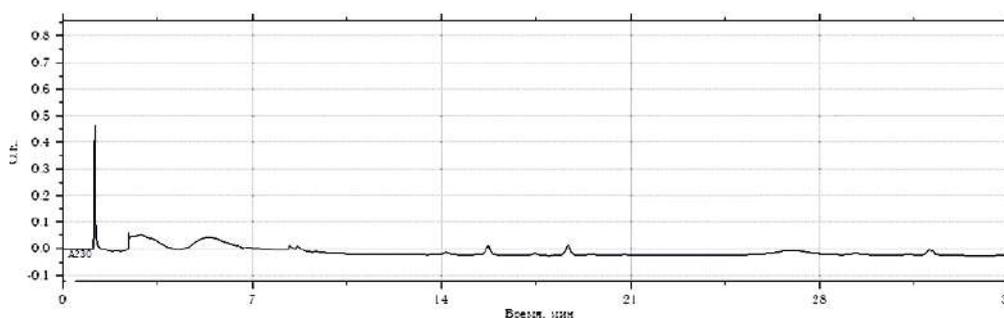


Рис. 1. Хроматограмма испытуемого образца

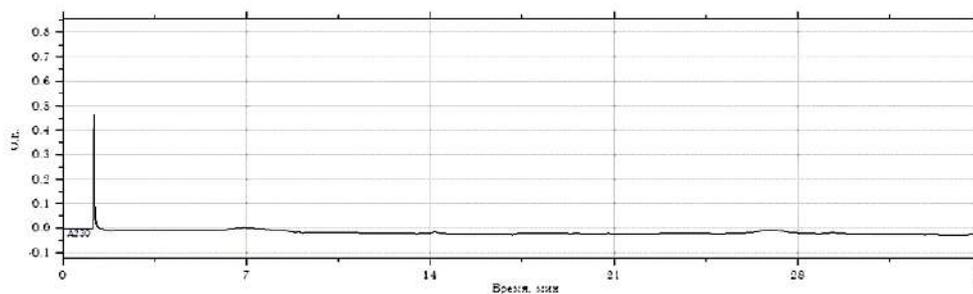


Рис. 2. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина А

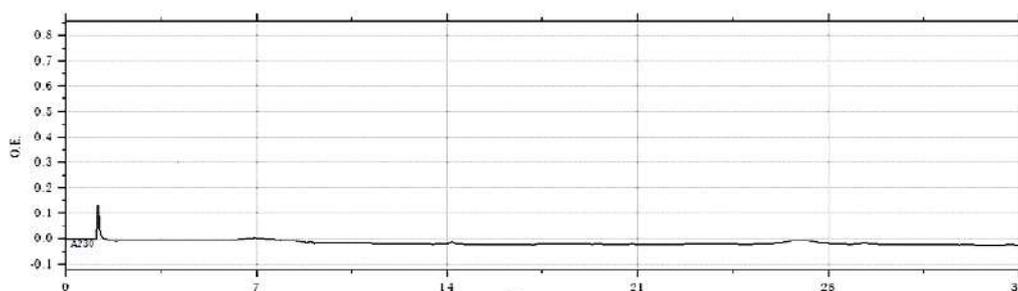


Рис. 3. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина В

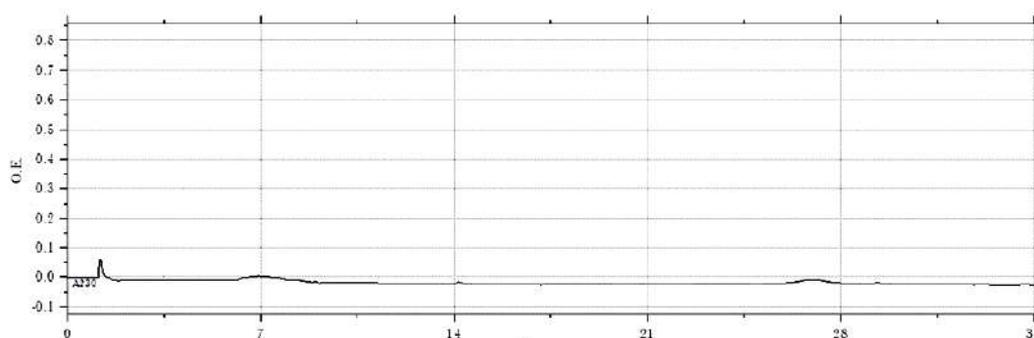


Рис. 4. Хроматограмма стандартного раствора цетиризина С

Как видно из данных, представленных на рисунках 1-4, ни одна площадь вторичного пика на хроматограмме испытуемого раствора не превысила площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора В (т.е. содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%), а их сумма оказалась менее площади пика на хроматограмме стандартного раствора В, т.е. содержание суммы примесей не превысило 2,0% от декларированного содержания цетиризина.

Полученные результаты подтверждают пригодность хроматографической системы: эффективность колонки составила 30880 теоретических тарелок (по основному пику) при норме не менее 1000; фактор асимметрии основного пика находится в пределах от 0,8 до 1,5 и составляет 1,14; относительное стандартное отклонение – 1,94 (менее 2). При установлении посторонних примесей в геле с дипиридамолом получены хроматограммы испытуемого раствора дипиридамола А (рис. 5) и раствора сравнения В (рис. 6).

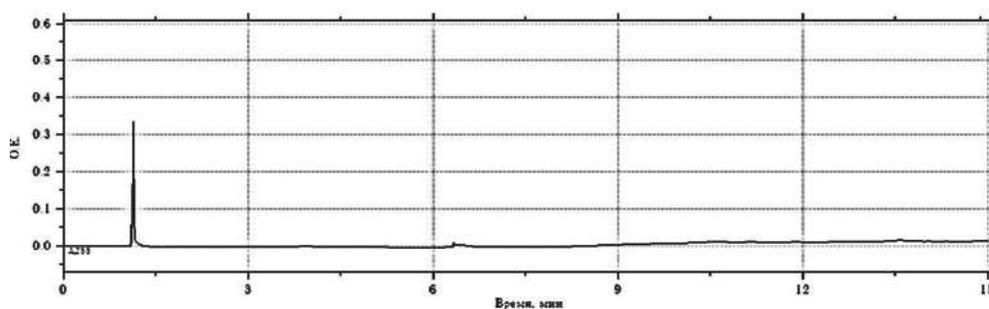


Рис. 5. Хроматограмма испытуемого раствора дипиридамола А

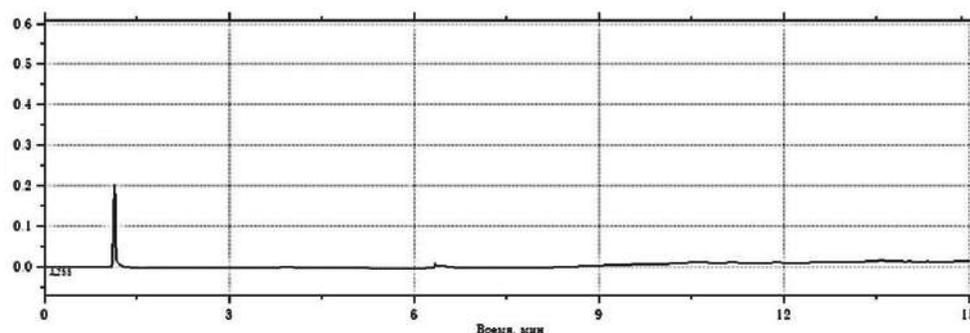


Рис. 6. Хроматограмма испытуемого раствора дипиридамола В (раствор сравнения)

Из представленных на рисунках 5 и 6 данных следует, что сумма площадей всех вторичных пиков, на хроматограмме испытуемого раствора А не превышает площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения В. Все площади вторичных пиков на хроматограмме испытуемого раствора не превышали площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора (т.е. содержание каждой индивидуальной примеси составило менее 1%).

Количество теоретических тарелок, рассчитанное по основному пику, составило 18559 (не менее 1000), фактор асимметрии основного пика – 1,11 (лежит в пределах от 0,8 до 1,5), относительное стандартное отклонение – 1,98 (менее 2); полученные результаты подтверждают пригодность хроматографической системы. Результаты изучения правильности предложенных методик приведены в таблице 1 (для ЛФ цетиризина) и таблице 2 (для ЛФ дипиридамола).

Таблица 1. Правильность методики определения примесей в геле цетиризина

Задано, %	Введено, %	Найдено, %	Отклик от заданного, X%	Метрологические характеристики
50	0,05	0,0507	101,54	X _{ср.} = 100,09 SD = 2,06 RSD = 1,94
50	0,05	0,0498	99,68	
50	0,05	0,0518	103,5	
100	0,10	0,0968	96,80	
100	0,10	0,1010	100,10	
100	0,10	0,9925	99,25	
150	0,15	0,1467	97,80	
150	1,50	1,5023	100,15	
150	1,50	1,5300	102,00	

Таблица 2. Правильность методики определения примесей в геле дипиридамола

Задано, %	Введено, %	Найдено, %	Отклик от заданного, X%	Метрологические характеристики
50	0,50	0,5050	101,00	X _{ср.} = 100,71 SD = 1,31 RSD = 1,33
50	0,50	0,5070	101,40	
50	0,50	0,5170	103,43	
100	1,00	0,9899	98,99	
100	1,00	0,1021	102,10	
100	1,00	0,9940	99,40	
150	1,50	1,5302	102,01	
150	1,50	1,5216	101,44	
150	1,50	1,5514	103,43	

Экспериментальные данные, представленные в табл. 1-2, свидетельствуют о том, что используемые методики определения примесей в ЛФ цетиризина и дипиридамола по показателю «Правильность» удовлетворяют требованиям общепринятых значений. На рисунках 7 и 8 приведены хроматограммы растворов плацебо для ЛФ цетиризина и дипиридамола соответственно.

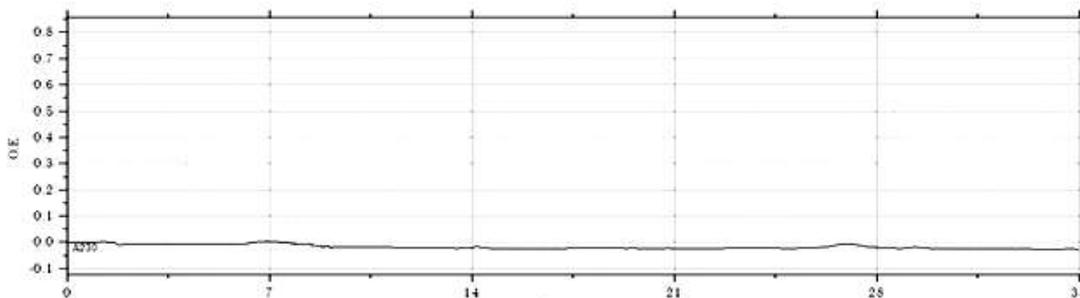


Рис. 7. Хроматограмма раствора плацебо ЛФ цетиризина

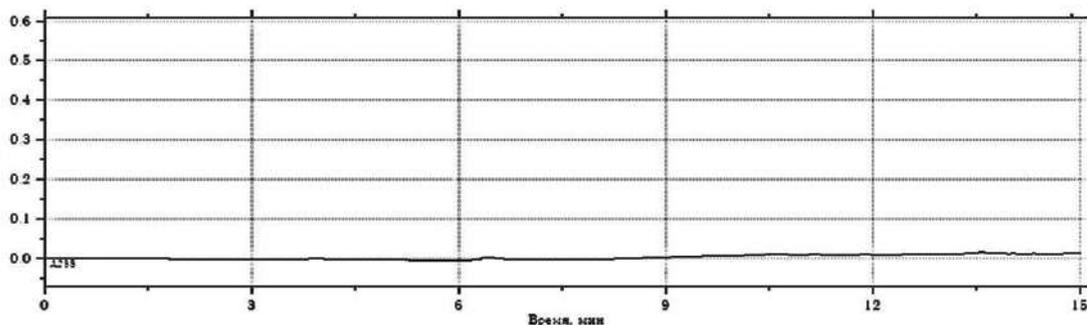


Рис. 8. Хроматограмма раствора плацебо ЛФ дипиридамола

На полученных хроматограммах для ЛФ цетиризина отсутствовали пики, совпадающие с основными пиками на хроматограммах испытуемого (рис. 1) и стандартных растворов (рис. 2-4); для ЛФ дипиридамола отсутствовали пики, совпадающие с пиками на хроматограммах растворов А и В (рисунки 5 и 6 соответственно). Коэффициенты вариации для исследуемых методик составили 0,148% (для ЛФ цетиризина) и 0,965% (для ЛФ дипиридамола). Значения данных коэффициентов находятся в установленных пределах – не более 5% для 6 измерений, что позволяет считать предложенные методики прецизионными.

Для определения «Предела количественного определения» в ЛФ готовили серию разведений, получив раствор С с концентрацией 0,0001 мг/мл (для цетиризина) и растворы С (1 мкг/мл) и D (0,01 мкг/мл) (для дипиридамола). На полученных в ходе эксперимента хроматограммах наблюдались пики основных веществ: цетиризина на хроматограмме раствора С (рисунок 4) и дипиридамола на хроматограмме раствора D (рис. 10).

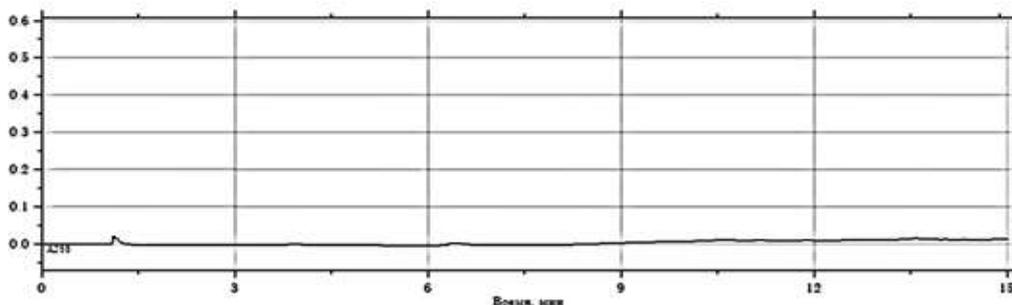


Рис. 10. Хроматограмма раствора дипиридамола D

Рассматривая предложенные методики по показателю линейности, были получены экспериментальные данные, по которым строили графики зависимости площади пиков от концентрации образца ЛФ цетиризина (рис. 11) и ЛФ дипиридамола (рис. 12).

Коэффициент корреляции при этом составил 0,9946 для ЛФ цетиризина и 0,9993 для ЛФ дипиридамола. Полученные результаты доказывают линейность используемых методик определения примесей в ЛФ цетиризина и дипиридамола.

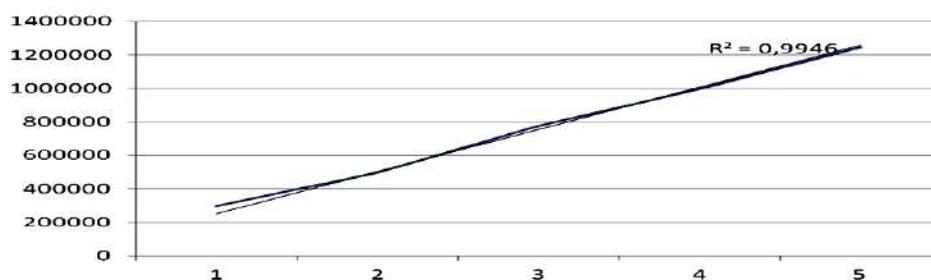


Рис. 11. Зависимость площади пика цетиризина от концентрации образца

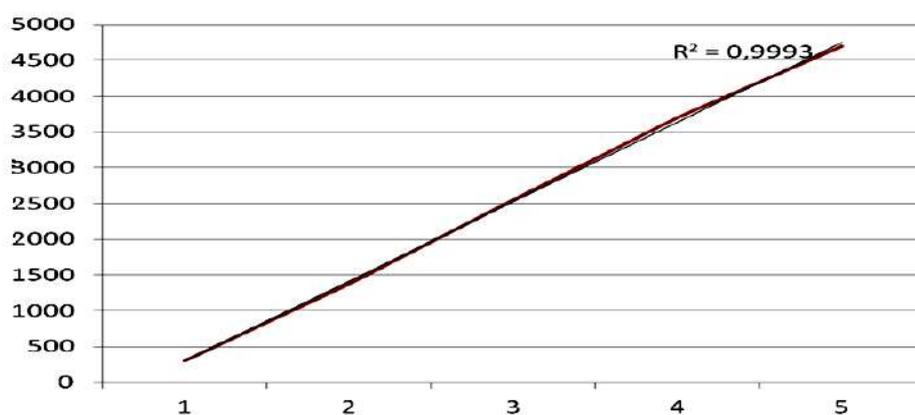


Рис. 12. Зависимость площади пика дипиридамола от концентрации образца

Заключение

Полученные результаты исследования содержания посторонних примесей в гелях с дипиридамолом и цетиризином, хранившихся в течение 6 месяцев в стеклянных банках марки МТО в холодном месте в условиях холодильника, свидетельствовали о соответствии лекарственных форм (ЛФ) требованиям нормативной документации по показателю «Чистота», а также стабильности разработанных авторами новых лекарственных форм дипиридамола и цетиризина по исследуемому показателю. Предложенные авторами методики анализа методом ВЭЖХ адаптированы для новых мягких лекарственных форм цетиризина и дипиридамола, а также валидированы в соответствии с современными требованиями.

Литература (references)

1. Беланова А.И., Ковалева Е.Л., Митькина Л.И. Сравнение подходов к изучению стабильности лекарственных средств в рамках национальной процедуры в России и Евразийском экономическом союзе // Вестник научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2021. – Т.11, №1. – С. 16-23. [Belanova A.I., Kovaleva E.L., Mitkina L.I. *Vedomosti nauchnogo centra ekspertizi sredstv medicinskogo primeneniya*. Statements of the Scientific Center for Expertise of Medical Applications. – 2021. – T.11, N1. – P. 16-23. (in Russian)]
2. Валидация аналитических методик для производителей лекарств / Под ред. В.В. Береговых. – Москва, 2008 – 132 с. [Validacija analitičeskich metodik dla proizvoditelej lekarstv / Pod red. V.V.Beregovykh / Validation of analytical techniques for drug manufacturers / Ed V.V.Beregovykh. – Moscow, 2008. – P.132. (in Russian)]
3. Васильев А.Е., Краснюк И.И., Равикумар С. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) // Химико-фармацевтический журнал – 2001. – Т.35, №11. – С. 29-42.

- [Vasiliev A. E., Krasniuk I.I., Ravikumar S. *Chimico-farmaceuticheskij zhurnal*. Journal of Chemistry and Pharmacy. – 2001. – Т. 35, N11. – P. 29-42. (in Russian)]
4. Васильев А.Е. Лекарственные формы нового поколения – системы доставки лекарственных веществ // Новая аптека. – 2002. – №7. – С. 67-70. [Vasiliev A. E. *Novaja Apteka*. New pharmacy. – 2002. – N7. – P. 67-70. (in Russian)]
 5. Гладкая Ю.В., Лосенкова С.О. Изучение особенностей высвобождения 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (мексидола) из различных гелевых основ // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования: сб. ст. по материалам XLVIII Международной научно-практической конференции. – № 5(44). – М., Изд. «Интернаука», 2021. – 126 с. [Gladkaya Y.V, Losenkova S. O. *Sovremennaja medicina: novyye podchody i aktualnie issledovanija: sb.statej po materialam XLVIII Medicinscoj nauchno-practichescoj konferencji*. Modern Medicine: New Approaches and Current Research: Sb. St. based on the materials of the XLVIII International Scientific and Practical Conference. – Moscow: Publishing House «Internausca», 2021. – N5(44). – 126 p. (in Russian)]
 6. Морозов Ю.А. Возможности разработки трансдермальных терапевтических систем, содержащих гипополипидемические лекарственные средства // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский Регион. Фармакология. – Ростов-н/Д., 2006. – С. 34-36. [Morozov Y. A. *Izv. wiyschich ucheb. zavedenij.Severo-Kavcazskij region. Farmakologia*. Proceedings of Higher Educational Institutions. North Caucasus region. Pharmacology. – Rostov-n/D., 2006. – P. 34-36. (in Russian)]
 7. Новиков О.О., Писарев Д.И. / Контроль качества лекарственных средств.- Ростов н/Д : Феникс, 2018. – 490 с. [Novikov O.O., Pisarev D. I. *Kontrol' kachestva lecarstvennich sredstv*. Quality control of medicines. – Rostov N / D: Publishing House Phenix, 2018. – 490 p. (in Russian)]
 8. Огай М.А., Степанова Э.Ф., Гаврась В.В. и др. Исследование влияния трансдермальной формы таурина на уровень глюкозы в крови крыс при экспериментальном аллоксановом диабете // Актуальные вопросы полиморбидной патологии в клинике внутренних болезней: материалы Международ. науч.-практич. конф., 20 мая 2010 г. – Белгород, 2010. – С. 64-65. [Ogay M. A., Stepanova E.F., Gavras V.V. [et al.]. *Aktualnie voprosi polimorbidnoj patologii v clinice vnutrennich boleznej: materiali Mezhdunarod. nauch.-praktich. conf*. Actual issues of polymorbid pathology in the clinic of internal diseases: materials International. nauch.-praktich. conf. – Bielgorod, 2010. – P. 64-65. (in Russian)]

Информация об авторах

Магомедова Динара Гусейхановна – аспирант кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

Абдурахманов Арсен Магомеднашаевич – аспирант 2 года обучения кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: dinara-magomedova-2016@mail.ru

Лосенкова Светлана Олеговна – доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: losenkova-so@mail.ru

Огай Марина Алексеевна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: marinfarm@yandex.ru

Степанова Элеонора Федоровна – профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиал ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России. E-mail: efstepanova@yandex.ru

Нам Наталия Леонидовна – доцент кафедры химии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. E-mail: namnl@rambler.ru

Морозов Юрий Алексеевич – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова. E-mail: moroz52@yandex.ru

Макиева Марина Сергеевна - доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: makieva-arina@yandex.ru

Морозова Елизавета Владимировна – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л. Хетагурова. E-mail: mauchelo@mail.ru

Гаглоева Диана Ивановна – младший научный сотрудник ЦКП «Физика и технология наноструктур» ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет имени К.Л. Хетагурова. E-mail: artemidiana@yandex.ru

Баркаев Гасбулла Сулейманович – заведующий кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: farmacia-gmu@yandex.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.