



Щодо стандартизації L-аргініну та тіотріазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

Л. І. Кучеренко^{1,2}, О. В. Хромильова*¹, Д. Ю. Скорина¹, Г. І. Ткаченко¹

¹Запорізький державний медичний університет, Україна, ²НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна

Однією з головних причин інвалідизації та смертності населення всього світу є захворювання серцево-судинної та центральної нервової систем. Тому розробка нових високоефективних препаратів для їх лікування – актуальне завдання сучасної медицини та фармації. Перспективним у цьому напрямі є створення нового лікарського препарату, в складі якого поєднуються активний донатор NO – нейротрансмітерна амінокислота L-аргінін, а також відомий вітчизняний антиоксидант – тіотріазолін. Для створення нового комбінованого лікарського препарату обрана раціональна лікарська форма – таблетки. Тому актуальним і своєчасним завданням є розробка методів стандартизації діючих речовин у модельній суміші, які надалі можуть стати підґрунтям для аналізу готових лікарських форм нового препарату.

Мета роботи – розробка методики стандартизації модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ.

Матеріали та методи. Під час досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну (виробник «Sigma-Aldrich», США) та тіотріазоліну (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). Дослідження виконали, використовуючи хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu.

Результати. У лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в оптимальному співвідношенні 4:1. Почергово хроматографували випробуваний розчин і розчин робочого стандартного зразка, отримуючи не менше ніж 3 хроматограми для кожного розчину.

Встановлено, що вміст L-аргініну в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Тобто за вмістом діючих речовин досліджувані серії модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 відповідають вимогам ДФУ.

Висновки. Розробили методику стандартизації діючих речовин модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ, яка є відтворюваною, точною та надалі може бути застосована під час контролю якості створеної таблетованої лікарської форми.

Стандартизація L-аргініну та тиотриазолину в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії

Л. И. Кучеренко, О. В. Хромилева, Д. Ю. Скорина, Г. И. Ткаченко

Одна из главных причин инвалидизации и смертности населения всего мира – заболевания сердечно-сосудистой и центральной нервной систем. Поэтому разработка новых высокоэффективных препаратов для их лечения становится актуальной задачей современной медицины и фармации. Перспективным в этом направлении является создание нового лекарственного препарата, в составе которого сочетаются активный донатор NO – нейротрансмиттерная аминокислота L-аргинин, а также известный отечественный антиоксидант – тиотриазолин. Для создания нового комбинированного лекарственного препарата выбрана рациональная лекарственная форма – таблетки. Поэтому актуальной и своевременной задачей является разработка методов стандартизации действующих веществ в модельной смеси, которые в дальнейшем могут стать основой для анализа готовых лекарственных форм нового препарата.

Цель работы – разработка методики стандартизации модельной смеси L-аргинина и тиотриазолина в соотношении 4:1 методом ВЭЖХ.

Материалы и методы. В ходе исследований использовали сертифицированные субстанции L-аргинина (производитель «Sigma-Aldrich», США) и тиотриазолина (производитель ГП «Завод химических реактивов» Научно-технологического комплекса «Институт монокристаллов» НАН Украины). Исследования проведены с использованием хроматографа модели LC-20 Prominence Shimadzu.

Результаты. В лабораторных условиях изготовили 6 серий модельной смеси L-аргинина и тиотриазолина в оптимальном соотношении 4:1. Поочередно хроматографировали исследуемый раствор и раствор рабочего стандартного образца, получая не менее 3 хроматограмм для каждого раствора.

ВІДОМОСТІ ПРО СТАТТЮ



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/158992>

УДК: 615.31'792'495.9.072:543.544.53
DOI: 10.14739/2409-2932.2019.1.158992

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 47–52

Ключові слова: L-аргінін, тіотріазолін, ВЕРХ, серцево-судинні захворювання, ішемія.

*E-mail: hromyleva.olga@gmail.com

Надійшла до редакції: 12.12.2018 // Після доопрацювання: 08.01.2019 // Прийнято до друку: 11.01.2019

Установлено, що содержание L-аргініна в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Следователно, по содержанию действующих веществ исследуемые серии модельной смеси L-аргініна и тіотріазоліну в соотношении 4:1 соответствуют требованиям ГФУ.

Вывод. Разработана методика стандартизации действующих веществ модельной смеси L-аргініна и тіотріазоліну в соотношении 4:1 методом ВЭЖХ, которая является воспроизводимой, точной и в дальнейшем может применяться при контроле качества созданной таблетированной лекарственной формы.

Ключевые слова: L-аргінін, тіотріазолін, ВЭЖХ, сердечно-сосудистые заболевания, ишемия.

Актуальные вопросы фармацевтической и медицинской науки и практики. – 2019. – Т. 12, № 1(29). – С. 47–52

Regarding the standardization of L-arginine and thiotriazoline in the model mixture by high-performance liquid chromatography

L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, D. Yu. Skoryna, H. I. Tkachenko

Today, one of the main causes of disability and mortality in the world's population is the disease of the cardiovascular and central nervous systems. Therefore, the development of new highly effective drugs for their treatment becomes an urgent task of modern medicine and pharmacy. Promising in this direction is the creation of a new medicinal product, which combines the active donor NO – neurotransmitter amino acid L-arginine, as well as the famous domestic antioxidant – thiotriazoline. A rational dosage form – pills was chosen to create a new combined drug. Therefore, the actual and timely task is to develop methods for standardizing the active substances in the model mixture, which in future can become the basis for the analysis of the finished dosage forms of the new drug.

The purpose of the work is to develop a method for standardizing the model mixture of L-arginine and thiotriazoline in the ratio of 4:1 by HPLC method.

Materials and methods. During the research, certified substances L-arginine (manufacturer: Sigma-Aldrich, USA) and thiotriazolin (manufacturer State Enterprise "Chemical Reagents Plant" of the Scientific-Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine) were used. The research was carried out using LC-20 Prominence Shimadzu Chromatograph.

Results. First, in the laboratory, six series of model mixture of L-arginine and thiotriazoline were produced in an optimum ratio of 4:1. Continuously, the test solution and the solution of the working standard sample, were chromatographed obtaining at least three chromatograms for each solution.

It is established that the content of L-arginine in the model mixture ranges from 198.38 mg to 200.66 mg, and thiotriazoline is from 50.82 mg to 51.61 mg. According to the content of the active substances, the studied series of model mixture of L-arginine and thiotriazoline in a ratio of 4:1 correspond to the requirements of the SPF.

Conclusions. In the course of the conducted researches the method of standardization of active substances of the model mixture of L-arginine and thiotriazoline in a ratio of 4:1 by the HPLC method, which is reproducible, accurate and can be used later in the quality control of the established tablet formulation, has been developed.

Key words: L-arginine, thiotriazoline, HPLC, cardiovascular diseases, ischemia.

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2019; 12 (1), 47–52

Однією з головних причин інвалідизації та смертності населення всього світу є захворювання серцево-судинної та центральної нервової систем. Тому розроблення нових високоефективних препаратів для їх лікування – актуальне завдання сучасної медицини та фармації [1].

Перспективним у цьому напрямі є створення нового лікарського препарату, в складі якого поєднуються активний донатор NO – нейротрансмітерна амінокислота L-аргінін, а також відомий вітчизняний антиоксидант – тіотріазолін. Протягом попередніх досліджень встановили, що комбінування з тіотріазоліном зумовлює посилення фармакологічної дії L-аргініну, підвищення його біодоступності та поліпшення енергозабезпечення ішемізованого міокарда [2–4]. Для створення нового комбінованого лікарського препарату обрали раціональну лікарську форму – таблетки. Тому актуальним і своєчасним завданням є розробка методів стандартизації діючих речовин у модельній суміші, які надалі можуть стати підґрунтям для аналізу готових лікарських форм нового препарату.

В Україні та країнах ЄС під час стандартизації лікарських засобів усе частіше використовується метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ), який дає змогу одночасно здійснювати ідентифікацію та кількісне визначення діючих речовин у складі багатокомпонентних препаратів [5–8]. Тому обрали цей метод для аналізу модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну.

Мета роботи

Розробка методики стандартизації модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ.

Матеріали і методи дослідження

Під час досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну, стандартизований робочий стандартний зразок із вмістом L-аргініну 99,95 % (виробник «Sigma-Aldrich», США) та тіотріазоліну, стандартизований робочий стандартний зразок із вмістом тіотріазоліну

100 % (виробник ДП «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН України). Як елюент використали водний розчин 3,4 г/л Vu_4NHSO_4 та 0,05 % трифтороцтової кислоти (Україна). Дослідження виконали, використовуючи сертифіковане обладнання: лабораторні електронні ваги ОНАУС РА 214С (ФРН), хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu (ФРН) в комплектації два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20А, детектор SPD-20AV, термостат СТО-20А, системний контролер СВМ-20 ALITE, а також застосовуючи термометр і необхідний мірний посуд.

Результати та їх обговорення

У лабораторних умовах виготовили 6 серій модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в оптимальному співвідношенні 4:1.

Грунтуючись на матеріалах попередніх досліджень [8–10], запропонували проводити одночасне визначення вмісту L-аргініну та тіотріазоліну шляхом іон-парного хроматографування з використанням кислого буфера – 0,05 % розчину трифтороцтової кислоти.

Хроматографування виконали за таких умов:

– Хроматограф моделі LC-20 Prominence Shimadzu в комплектації два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20А,

детектор SPD-20AV, термостат СТО-20А, системний контролер СВМ-20 ALITE.

– Колонка Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 × 250 мм, діаметр часток 5 мкм.

– Елюент – водний розчин 3,4 г/л Vu_4NHSO_4 та 0,05 % трифтороцтової кислоти.

– Швидкість рухомої фази – 1 мл/хв.

– Аналітична довжина хвилі детектора – 220 нм.

– Об'єм проби – 20 мкл.

Почергово хроматографували випробуваний розчин і розчин робочого стандартного зразка, отримуючи не менше ніж 3 хроматограми для кожного розчину.

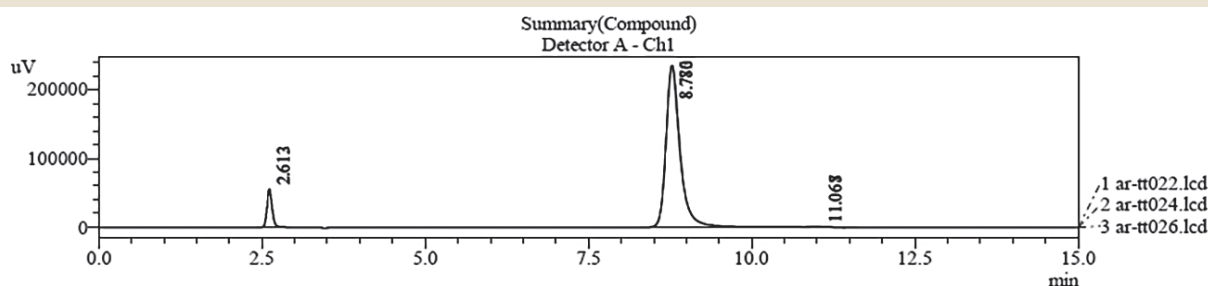
Готували розчини згідно з методиками, що наведені нижче.

Випробуваний розчин. Майже 250 мг (точна наважка) модельної суміші розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до мітки. 5,0 мл отриманого розчину поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до мітки.

Розчин робочого стандартного зразка

Робочий розчин 1. 200 мг (точна наважка) L-аргініну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл та доводять водою до мітки.

Робочий розчин 2. 50 мг (точна наважка) тіотріазоліну розчиняють у 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до мітки.



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: arg 2.613

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	2.613	297516	55398	7.738	5602.591	0.000	0.000
ar-tt024.lcd	r-r stand	2.613	297427	55345	7.756	5600.775	0.000	0.000
ar-tt026.lcd	r-r stand	2.612	297420	55322	7.750	5592.178	0.000	0.000
Average		2.613	297454	55355	7.748	5598.515	0.000	0.000
%RSD		0.029	0.018	0.071	0.118	0.099	0.000	0.000

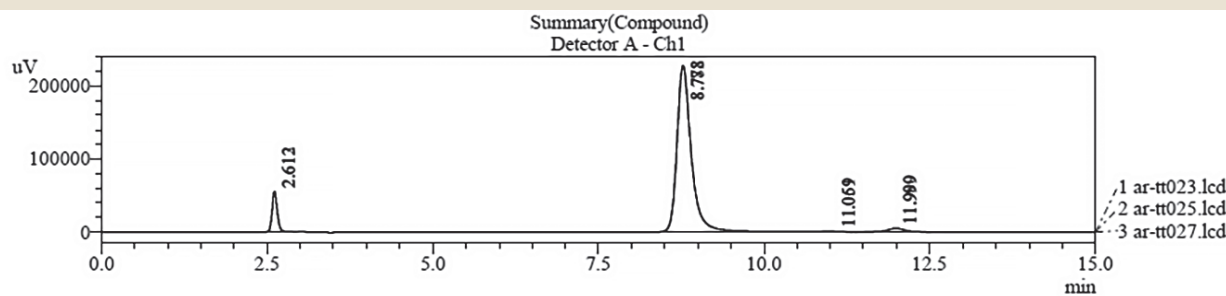
ID#2 Compound Name: TT 8.782

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	8.782	3544840	234977	92.194	9214.216	24.402	0.000
ar-tt024.lcd	r-r stand	8.780	3534882	235137	92.176	9214.741	24.396	0.000
ar-tt026.lcd	r-r stand	8.776	3537740	234998	92.181	9204.844	24.383	0.000
Average		8.779	3539154	235037	92.184	9211.267	24.394	0.000
%RSD		0.035	0.145	0.037	0.010	0.060	0.040	0.000

ID#3 Compound Name: RT11.068

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt022.lcd	r-r stand	11.068	2605	203	0.068	18830.469	6.638	1.370
ar-tt024.lcd	r-r stand	11.065	2626	204	0.068	17451.853	6.521	1.371
ar-tt026.lcd	r-r stand	11.067	2642	205	0.069	16686.629	6.466	1.372
Average		11.067	2625	204	0.068	17656.317	6.542	1.371
%RSD		0.013	0.706	0.555	0.809	6.153	1.341	0.048

Рис. 1. Хроматограма випробуваного розчину.



<< Detector A >>

ID#1 Compound Name: arg 2.612

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	2.613	297689	55439	7.794	5598.703	0.000	0.000
ar-tt025.lcd	issl r-r	2.612	296892	55270	7.794	5598.426	0.000	0.000
ar-tt027.lcd	issl r-r	2.612	297406	55375	7.796	5596.704	0.000	0.000
Average		2.612	297329	55361	7.795	5597.944	0.000	0.000
%RSD		0.019	0.136	0.154	0.013	0.019	0.000	0.000

ID#2 Compound Name: TT 8.778

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	8.782	3442211	228041	90.125	9212.153	24.400	0.000
ar-tt025.lcd	issl r-r	8.778	3432868	227625	90.120	9211.662	24.396	0.000
ar-tt027.lcd	issl r-r	8.778	3438164	228166	90.124	9206.663	24.387	0.000
Average		8.779	3437747	227944	90.123	9210.159	24.394	0.000
%RSD		0.030	0.136	0.124	0.003	0.033	0.026	0.000

ID#3 Compound Name: RT11.059

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	11.061	1193	99	0.031	19842.025	6.702	1.369
ar-tt025.lcd	issl r-r	11.059	1334	105	0.035	15413.934	6.319	1.370
ar-tt027.lcd	issl r-r	11.059	1339	107	0.035	19196.163	6.658	1.370
Average		11.060	1288	104	0.034	18150.707	6.560	1.370
%RSD		0.013	6.436	3.780	6.540	13.179	3.199	0.025

ID#4 Compound Name: RT11.989

Title	Sample Name	Ret. Time	Area	Height	Conc.	heoretical Plat	Resolution	Separation
ar-tt023.lcd	issl r-r	11.999	78286	4696	2.050	12255.417	2.509	1.111
ar-tt025.lcd	issl r-r	11.989	78145	4688	2.051	12241.495	2.356	1.110
ar-tt027.lcd	issl r-r	11.990	78036	4692	2.046	12217.135	2.473	1.110
Average		11.993	78155	4692	2.049	12238.016	2.446	1.110
%RSD		0.045	0.160	0.088	0.148	0.158	3.256	0.042

Рис. 2. Хроматограма розчину робочого стандартного зразка.

Досліджуваний розчин, 5,0 мл робочого розчину 1 та 5,0 мл робочого розчину 2 поміщають у мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до мітки.

Зразки хроматограм, що одержали, наведені на рис. 1, 2.

Як видно з наведеної хроматограми, утримуваній об'єм L-аргініну за цих умов становить 2,61 мл, тіотріазоліну – майже 8,8 мл. Симетрія піків задовільна (коефіцієнт симетрії піку L-аргініну дорівнює 1,1; тіотріазоліну – 1,0). Коефіцієнт розділення піків дорівнює 2,2.

Вміст L-аргініну та тіотріазоліну (X) у модельній суміші (в міліграмах) розраховували за формулою:

$$X = \frac{S_1 \times m_0 \times 25 \times 50 \times b \times P}{S_0 \times m_1 \times 5 \times 25 \times 50 \times P} = \frac{S_1 \times m_0 \times b \times P}{S_0 \times m_1 \times 100}$$

S_1 – середнє значення площі піків L-аргініну (тіотріазоліну), розраховане з хроматограм досліджуваного розчину;

S_0 – середнє значення площі піків L-аргініну (тіотріазоліну), розраховане з хроматограм розчину робочого стандартного зразка;

m_1 – маса наважки модельної суміші, у міліграмах;

m_0 – маса наважки СЗ L-аргініну (тіотріазоліну), в міліграмах;

P – вміст основної речовини СЗ L-аргініну (тіотріазоліну), у відсотках (відсотковий вміст L-аргініну в СЗ 99,95 %, а тіотріазоліну – 100 %);

b – середня маса діючих речовин у перерахунку на 1 таблетку (250 мг).

Результати кількісного визначення вмісту L-аргініну та тіотріазоліну в модельній суміші (серія 1) наведені в таблиці 1.

Встановили, що вміст L-аргініну в модельній суміші знаходиться в межах від 198,38 мг до 200,66 мг, а тіотріазоліну – від 50,82 мг до 51,61 мг. Тобто за вмістом діючих речовин досліджувана серія модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну у співвідношенні 4:1 відповідає вимогам ДФУ.

Надалі проаналізували інші 5 серій модельної суміші, котрі також відповідали фармакопейним вимогам за вмістом діючих речовин.

Таблиця 1. Кількісне визначення вмісту компонентів модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну (у співвідношенні 4:1) методом ВЕРХ

№	Аргінін			Статистика	Тіотріазолін			Статистика
	Площа піка	Середня площа піку	Знайдено, мг		Площа піка	Середня площа піка	Знайдено, мг	
1.	294849	294915	198,38	$\bar{x} = 199,86$ $S_x = 0,79$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 1,59$ $\Delta \bar{x} = 0,65$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 199,86 \pm 0,65$ $e^{\bar{x}} = 0,33 \%$	3491688	3493274	50,85	$\bar{x} = 51,14$ $S_x = 0,34$ $t(0,95) = 2,02$ $\Delta x = 0,69$ $\Delta \bar{x} = 0,28$ $\bar{x} \pm \Delta \bar{x} = 51,14 \pm 0,28$ $e^{\bar{x}} = 0,55\%$
	294916				3491784			
	294979				3496350			
2.	296733	296833	199,67		3547587	3545729	51,61	
	296955				3542901			
	296811				3546700			
3.	297521	297516	200,12		3489826	3491332	50,82	
	297752				3492826			
	297276				3491344			
4.	298128	297689	200,24	3497982	3500951	50,95		
	297391			3502821				
	297548			3502051				
5.	298647	298321	200,66	3503209	3511225	51,11		
	297976			3512342				
	298341			3518125				
6.	297516	297454	200,08	3544840	3539154	51,52		
	297427			3534882				
	297420			3537740				
СЗ	297689	297329		3442211	3437747			
	296892			3432868				
	297406			3438164				

Висновки

Розроблено методику стандартизації діючих речовин модельної суміші L-аргініну та тіотріазоліну в співвідношенні 4:1 методом ВЕРХ, яка є відтворюваною, точною та надалі може бути застосована під час контролю якості створеної таблетованої лікарської форми.

Фінансування

Дослідження є складовою частиною сумісної комплексної роботи кафедри фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету та НВО «Фарматрон».

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Відомості про авторів:

Кучеренко Л. І., д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, віце-президент НВО «Фарматрон», м. Запоріжжя, Україна.
Хромильова О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Ткаченко Г. І., канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Сведения об авторах:

Кучеренко Л. И., д-р фарм. наук, профессор, зав. каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, вице-президент НПО «Фарматрон», г. Запорожье, Украина.

Хромильева О. В., канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Скорина Д. Ю., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Ткаченко Г. И., канд. фарм. наук, старший преподаватель каф. фармацевтической химии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Information about authors:

Kucherenko L. I., Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Vice-President of SPA "Farmatron", Zaporizhzhia, Ukraine.

Khromylova O. V., PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Skoryna D. Yu., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Tkachenko H. I., PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Список літератури

- [1] Метаболитотропные препараты / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. – Запорожье, 2007.
- [2] Тиотриазолин: фармакологические аспекты и клиническое применение / И.А. Мазур, Н.А. Волошин, И.С. Чекман и др. // Новини медицини та фармації. – 2005. – 160 с.
- [3] Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами – перспективное направление современной фармакологии / И.А. Мазур, И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев и др. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2011. – №5. – С. 199–200.
- [4] Патент на винахід 110597 Україна, МПК (2015.01) А61К 31/198 (2006.01), А61К 9/00. Комбінований лікарський засіб гепатопротекторної, кардіопротекторної, плацентопротекторної, токолітичної і NO-міметичної дії / І.А. Мазур, Л.І. Кучеренко, І.Ф. Беленічев, О.В. Хромільова, В.Г. Сюсюка // Бюлетень. – 2016. – №1.
- [5] Пахомов В.П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях / В.П. Пахомов // Хімічний фармацевтичний журнал. – 2003. – Т. 37. – №8. – С. 55–56.
- [6] Oiestad E.L. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry / E.L. Oiestad, U. Johansen, A.S. Christophersen // Clin Chem. – 2007. – №53. – P. 300–309.
- [7] Садек П. Растворители для ВЭЖХ / П. Садек. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2009. – 704 с.
- [8] Сапрыкин Л.В. Практика и методические основы высокоэффективной жидкостной хроматографии: учебное пособие / Л.В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.
- [9] Підбір оптимальних умов аналізу суміші l-триптофану та тиотриазоліну методом високоефективної рідинної хроматографії / Л.І. Кучеренко, С.О. Борсук, І.А. Мазур, та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2018. – Т. 11. – №2(27). – С. 142–147.
- [10] Optimization of l-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography / L. Kucherenko, I. Belenichev, I. Mazur, O. Khromylova // Запорізький медичний журнал. – 2018. – Т. 20. – №6(111). – С. 837–840.

References

- [1] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., Voloshin, N. A., Gorchakova, N. A., & Kucherenko, L. I. (2007). *Metabolitotropnye preparaty [Metabolitotropic Drugs]*. Zaporozhye. [in Russian].
- [2] Mazur, I. A., Voloshin, N. A., Chekman, I. S., Zimenkovskij, B. S., & Stec, V. R. (2005). Tiotriazolin: farmakologicheskie aspektu i klinicheskoe primeneniye [Thiotriazoline: pharmacological aspects and clinical usage]. *Novosti medicyny i farmacii*, 160. [in Russian].
- [3] Mazur, I. A., Chekman, I. S., Belenichev, I. F., & Kucherenko, L. I. (2011). Razrabotka lekarstvennykh sredstv na osnove fiksirovannykh kombinacij s antioksidantami – perspektivnoye napravleniye sovremennoj farmakologii [The development of medicines based on fixed combinations with antioxidants is a promising area of modern pharmacology]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*, 5, 199–200. [in Russian].
- [4] Mazur, I. A., Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Khromylova, O. V., & Siusiuka, V. H. (patentee) (2016) Patent na vynakhid 110597 Ukraina, MPK (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Kombinovanyi likarskyi zasib hepatoprotekornoj, kardioprotekornoj, platsentoprotektivnoy, tokolitychnoi i NO-mimetychnoi dii [Patent 110597, Ukraine, IPC; (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00. Combination Drug with Hepatoprotective, Cardioprotective, Placentoprotective, Tocolytic and NO-Mimetic Action]. *Biulleten*, 1. [in Ukrainian].
- [5] Pakhomov, V. P. (2003). Khromatohrafiia u khimiko-farmatsevtichnykh doslidzhenniakh [Chromatography in chemical and pharmaceutical studies]. *Khimicheskij farmacevticheskij zhurnal*, 37(8), 55–56. [in Ukrainian].
- [6] Oiestad, E. L., Johansen, U., & Christophersen, A. S. (2007). Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem*, 53(2), 300–309. doi: 10.1373/clinchem.2006.074237
- [7] Sadek, P. (2009). *Rastvoriteli dlya VE'ZHKh [Solvents for HPLC]*. Moscow: Binom. Laboratoriya znanij. [in Russian].
- [8] Saprykin, L. V. (2006). *Praktika i metodicheskie osnovy vysokoe'fektivnoj zhydkostnoj khromatografii [Practical and methodological foundations of high-performance liquid chromatography]*. Krasnodar. [in Russian].
- [9] Kucherenko, L. I., Borsuk, S. O., Mazur, I. A., Cherkovska, L. G., & Skoryna, D. Yu. (2018) Pidbir optymalnykh umov analizu sumishi l-tryptofanu z tiotriazolinom metodom vysokoe'fektivnoy ridynnoi khromatografii [Optimization of L-tryptophan and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(27), 142–147. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2018.2.133170
- [10] Kucherenko, L. I., Belenichev, I. F., Mazur, I. A., Khromylova, O. V. (2018) Optimization of l-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography. *Zaporozhye medical journal*, 6(111), 837–840. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2018.6.146760.