



No 51 (2020)

P.2

The scientific heritage

(Budapest, Hungary)

The journal is registered and published in Hungary.

The journal publishes scientific studies, reports and reports about achievements in different scientific fields. Journal is published in English, Hungarian, Polish, Russian, Ukrainian, German and French.

Articles are accepted each month. Frequency: 12 issues per year.

Format - A4

ISSN 9215 — 0365

All articles are reviewed

Free access to the electronic version of journal

Edition of journal does not carry responsibility for the materials published in a journal. Sending the article to the editorial the author confirms it's uniqueness and takes full responsibility for possible consequences for breaking copyright laws

Chief editor: Biro Krisztian

Managing editor: Khavash Bernat

- Gridchina Olga - Ph.D., Head of the Department of Industrial Management and Logistics (Moscow, Russian Federation)
- Singula Aleksandra - Professor, Department of Organization and Management at the University of Zagreb (Zagreb, Croatia)
- Bogdanov Dmitrij - Ph.D., candidate of pedagogical sciences, managing the laboratory (Kiev, Ukraine)
- Chukurov Valeriy - Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Biochemistry of the Faculty of Physics, Mathematics and Natural Sciences (Minsk, Republic of Belarus)
- Torok Dezso - Doctor of Chemistry, professor, Head of the Department of Organic Chemistry (Budapest, Hungary)
- Filipiak Pawel - doctor of political sciences, pro-rector on a management by a property complex and to the public relations (Gdansk, Poland)
- Flater Karl - Doctor of legal sciences, managing the department of theory and history of the state and legal (Koln, Germany)
- Yakushev Vasilij - Candidate of engineering sciences, associate professor of department of higher mathematics (Moscow, Russian Federation)
- Bence Orban - Doctor of sociological sciences, professor of department of philosophy of religion and religious studies (Miskolc, Hungary)
- Feld Ella - Doctor of historical sciences, managing the department of historical informatics, scientific leader of Center of economic history historical faculty (Dresden, Germany)
- Owczarek Zbigniew - Doctor of philological sciences (Warsaw, Poland)
- Shashkov Oleg - Candidate of economic sciences, associate professor of department (St. Petersburg, Russian Federation)

«The scientific heritage»

Editorial board address: Budapest, Kossuth Lajos utca 84,1204

E-mail: public@tsh-journal.com

Web: www.tsh-journal.com

PHARMACEUTICAL SCIENCES

ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН В ТАБЛЕТКАХ "АРГІТРИЛ"

Хромильова О.В.

*канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтичної хімії,
Запорізький державний медичний університет, Україна*

Кучеренко Л.І.

*д-р фарм. наук, професор, зав. каф. фармацевтичної хімії,
Запорізький державний медичний університет, Україна*

Німенко Г.Р.

*канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії,
Запорізький державний медичний університет, Україна*

Борсук С.О.

*канд. фарм. наук, старший викладач каф. фармацевтичної хімії,
Запорізький державний медичний університет, Україна*

VALIDATION OF THE QUANTITATIVE DETERMINATION METHOD OF ACTIVE SUBSTANCES IN TABLETS "ARGITRIL"

Khromylova O.

*PhD, Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

Kucherenko L.

*Dr.hab., Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

Nimenko H.

*PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

Borsuk S.

*PhD, Senior Lecturer of the Department of Pharmaceutical Chemistry,
Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine*

Анотація

Згідно вимог діючого законодавства всі методики стандартизації повинні бути валідовані. Валідація є гарантом достовірності та точності будь-яких методик. Її присутність гарантує аналітичним методикам гідне місце в системі забезпечення якості, а також відповідність своєму призначенню. **Метою** нашої роботи є валідація методики кількісного визначення діючих речовин в таблетках "Аргітрил".

Матеріали та методи: при проведенні досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну та тіотриазоліну. Дослідження проводили з використанням хроматографу моделі LC-20 Prominence Shimadzu, колонки Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 x 250 мм, діаметр часток 5 мкм; елюент: водний розчин 3,4 г/л Na_2HPO_4 та 0,05% трифтороцтової кислоти; швидкість рухомої фази: 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм; об'єм проби: 20 мкл.

Результати та обговорення. Розроблена методика кількісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну в таблетках характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_z для L-аргініну та тіотриазоліну не перевищує критичне значення для збіжності результатів. Також методика характеризується достатньою правильністю, так як виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності методики визначення L-аргініну та тіотриазоліну у всьому діапазоні концентрації від 80 % до 120 % від номінального значення.

Висновки: В результаті проведених досліджень встановлено, що розроблена методика стандартизації діючих речовин в таблетках "Аргітрил" є валідною за такими показниками: специфічність, лінійність, збіжність, правильність та може бути введена до проекту МКЯ.

Abstract

According to the requirements of current legislation, all standardization methods must be validated. Validation is a guarantee of reliability and accuracy of any methods. Its presence guarantees analytical methods a worthy place in the quality assurance system, as well as compliance with its purpose.

The aim of our work is to validate the method of quantitative determination of active substances in tablets "Argitril".

Materials and methods: certified L-arginine and thiotriazolin substances were used in the research. The study was performed using a chromatograph model LC-20 Prominence Shimadzu, column Hypersil ODS-C18-5u,

4.6 x 250 mm, particle diameter 5 µm; eluent: aqueous solution of 3.4 g / l Bu₄NHSO₄ and 0.05% trifluoroacetic acid; mobile phase velocity: 1 ml / min; analytical wavelength of the detector: 220 nm; sample volume: 20 µl.

Results and discussion. The developed method of quantitative determination of L-arginine and thiotriazolol in tablets is characterised by sufficient convergence, as the found value of the relative confidence interval of the value of ΔZ for L-arginine and thiotriazolol does not exceed the critical value for the convergence of results. Also, the method is characterised by sufficient accuracy, as it fulfils the criterion of insignificance of systematic error of the method. The requirements to the parameters of linear dependence of the method of determination of L-arginine and thiotriazolol in the whole concentration range from 80% to 120% of the nominal value are met.

Conclusions: As a result of the conducted researches it is established that the developed technique of standardisation of active substances in Argitril tablets is valid on the following indicators: specificity, linearity, convergence, correctness and can be entered into the ICJ project.

Ключові слова: L-аргінін, тіотриазолін, ВЕРХ, кількісне визначення, валідація.

Keywords: L-arginine, thiotriazolol, HPLC, quantification, validation.

Захворювання серцево-судинної системи займають друге місце в структурі інвалідизації та смертності населення багатьох розвинених країн. Незважаючи на досягнуті успіхи в області медикаментозної кардіопротекції, смертність від захворювань серця залишається високою [1]. Тому, розробка засобів лікування цих патологій серцево-судинної системи є актуальним завданням сучасної медицини [2, 3]. Для нового комбінованого лікарського препарату "Аргітріл" була обрана раціональна лікарська форма – таблетки [4]. Попередньо нами була розроблена методика стандартизації діючих речовин L-аргініну з тіотриазоліном в модельній суміші, таблетковій масі та таблетках таблетках [5-10]. Тому актуальним і своєчасним завданням стала валідація цієї методики. Згідно вимог діючого законодавства всі методики стандартизації повинні бути валідовані. Валідація є гарантом достовірності та точності будь-яких методик. Її присутність гарантує аналітичним методикам гідне місце в системі забезпечення якості, а також відповідність своєму призначенню. Згідно вимог ДФУ валідацію методик проводять за такими показниками: специфічність, лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робастність [11].

Метою нашої роботи є валідація розробленої методики кількісного визначення таблеток L-аргініну з тіотриазоліном.

Матеріали та методи: при проведенні досліджень використовували сертифіковані субстанції L-аргініну (виробник: «Sigma-Aldrich», США) та тіотриазоліну (виробник: Державне підприємство «Завод хімічних реактивів» Науково-технологічного комплексу «Інститут монокристалів» НАН

України). Дослідження проводили з використанням хроматографу моделі LC-20 Prominence Shimadzu в наступній комплектації: два насоси LC-20AD, автосамплер SIL-20A, детектор SPD-20AV, термостат CTO-20A, системний контролер CBM-20 ALITE; колонки Hypersil ODS-C18-5u, 4,6 x 250 мм, діаметр часток 5 мкм; елюент: водний розчин 3,4 г/л Bu₄NHSO₄ та 0,05% трифтороцтової кислоти; швидкість рухомої фази: 1 мл/хв; аналітична довжина хвилі детектора: 220 нм; об'єм проби: 20 мкл.

Результати: Грунтуючись на матеріалах попередніх досліджень [9, 10], було запропоновано проводити одночасне визначення вмісту L-аргініну та тіотриазоліну шляхом іон-парного хроматографування з використанням кислого буферу – 0,05% розчину трифтороцтової кислоти.

Межі: вміст L-аргініну і тіотриазоліну в одній таблетці препарату повинні бути від 190 мг до 210 мг та від 47,5 мг до 52,5 мг відповідно. Критерії придатності валідаційних характеристик методики розраховували для 5 % допуску вмісту діючих речовин в препараті [11].

Готували досліджуваний розчин та розчин порівняння L-аргініну та тіотриазоліну проводили відповідно до методики:

в 10 мірних колб місткістю 25.0 мл поміщають вказані в табл. 1 кількості L-аргініну та тіотриазоліну, в кожену колбу додають по 15 мл води очищеної, перемішують протягом 20 хв, доводять об'єм сумішей тим же розчинником до мітки та перемішують ще 5 хв. 5.0 мл отриманого розчину переносять в мірну колбу на 50.0 мл і доводять водою до мітки.

Таблиця 1

Модельні суміші

№ модельного зразку	L-аргінін		Тіотриазолін	
	Маса наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення	Маса наважки (мг)	Вміст, в % від номінального значення
1	2	3	4	5
1	160,00	80	40,00	80
2	170,00	85	42,50	85
3	180,00	90	45,00	90
4	190,00	95	47,50	95
5	200,00	100	50,00	100
6	210,00	105	52,50	105
7	220,00	110	55,00	110
8	230,00	115	57,50	115
9	240,00	120	60,00	120

Крім того, була розроблена методика валідаційних досліджень таблеток L-аргініну з тіотриазоліном: 250 мг суміші L-аргініну та тіотриазоліну в співвідношенні 4:1 розчиняють в 10 мл води в мірній колбі на 25,0 мл і доводять водою до мітки. 5,0 мл отриманого розчину переносять в мірну колбу на 50,0 мл і доводять водою до мітки.

1. 8 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (80%).

2. 8,5 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (85%).

3. 9 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (90%).

4. 9,5 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (95%).

5. 10 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (100%).

6. 10,5 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (105%).

7. 11 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (110%).

8. 11,5 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (115%).

9. 12 мл робочого розчину переносять в мірну колбу на 100,0 мл і доводять водою до мітки. (120%).

Специфічність. Після приготування розчинів за методикою, яка представлена вище, проводимо їх аналіз за допомогою ВЕРХ. Критеріями прийнятності є: 1) На хроматограмах розчину «плацебо» препарату (зразок 0) повинні бути відсутніми піки з часом утримання, співпадаючим з часом утримання L-аргініну з тіотриазоліном на хроматограмах випробуваного розчину; 2) Час утримання піків L-аргініну та тіотриазоліну на хроматограмах випробуваного розчину повинні співпадати з часом утримання піків L-аргініну та тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння L-аргініну та тіотриазоліну; 3) Піки L-аргініну та тіотриазоліну на хроматограмах випробуваного розчину повинні добре розділятися з піками інших можливих домішок та самих субстанцій L-аргініну та тіотриазоліну.

Специфічність методики визначення ідентифікації та кількісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну продемонстрована на рис. 1.

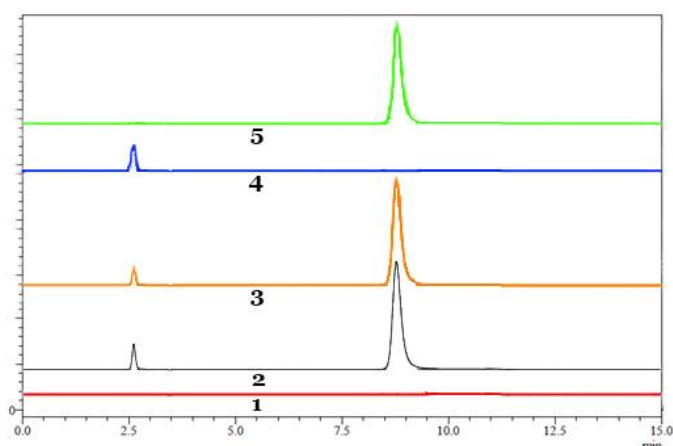


Рис. 1 Хроматограми розчинів:

1 - розчин «плацебо» препарату, 2 - випробуваний розчин препарату,

3 - розчин порівняння L-аргініну та тіотриазоліну, 4 – модельний розчин препарату з тіотриазоліном,

5 – модельний розчин препарату з L-аргініном

Специфічність методики кількісного та якісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну підтверджується тим, що:

- На хроматограмі розчину «плацебо» відсутні піки з часом утримання піків L-аргініну з тіотриазоліном;

- Час утримання піків L-аргініну та тіотриазоліну на хроматограмах досліджуваного розчину співпадають з часом утримання піків L-аргініну та тіотриазоліну на хроматограмах розчину порівняння L-аргініну та тіотриазоліну;

- На хроматограмах досліджуваного розчину та розчину порівняння L-аргініну з тіотриазоліном спостерігається повне розділення піків L-аргініну та тіотриазоліну.

Виходячи з усього вище зазначеного можна

сказати, що методика ідентифікації та кількісного визначення L-аргініну з тіотриазоліном в препараті методом ВЕРХ є специфічною.

Приготування модельних випробуваних розчинів. Характеристики правильності та прецизійності досліджували на модельних розчинах препарату з концентраціями L-аргініну та тіотриазоліну, які відповідають 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105%, 110 %, 115 % та 120 % від їх номінального вмісту (табл. 2).

Характеристику лінійності досліджували в діапазоні концентрацій L-аргініну та тіотриазоліну від 80 % до 120 % по відношенню до номінального значення.

Графік лінійної залежності представлений на рис. 2 та 3, а результати розрахунків параметрів лінійної залежності в табл. 2 та 3.

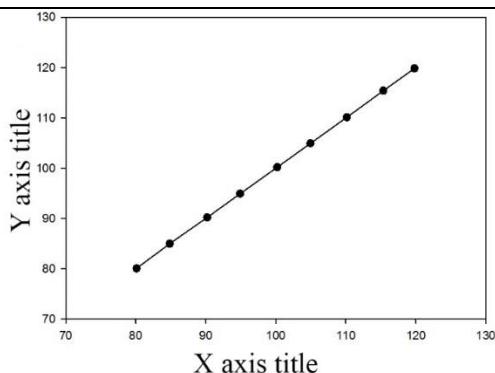


Рис. 2. Лінійна залежність знайденої концентрації L-аргініну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

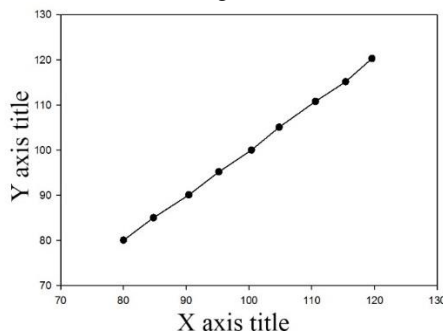


Рис. 3. Лінійна залежність знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Таблиця 2

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації L-аргініну від його введеної концентрації

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
b	1,0003			
S _b	0,0014			
a	0,0009	≤ 0,24	≤ 2,6	Витримується за 1 критерієм
S _a	0,1427			
SD ₀	0,0548			
SD ₀ /b	0,05478	≤ 0,84		Виконуються
r	1,0000	> 0,99810		Виконуються

Таблиця 3

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації тіотриазоліну від його введеної концентрації

Параметри	Значення	Вимоги 1	Вимоги 2	Висновок
b	1,0083			
S _b	0,0090			
a	- 0,7509	≤ 0,66	≤ 2,6	Витримується за 1 критерієм
S _a	0,9074			
SD ₀	0,3484			
SD ₀ /b	0,346	≤ 0,84		Виконуються
r	0,99997	> 0,99810		Виконуються

Правильність характеризує ступінь відповідності між відомим вмістом визначуваної речовини в розчині та його вмістом в розчині, який визначається за даною методикою.

Збіжність характеризує *прецизійність* методики при її виконанні в одних і тих самих умовах протягом невеликого проміжку часу. На даному етапі збіжність досліджується на 9 модельних

сумішах, які охоплюють діапазон застосування методики.

Правильність та збіжність методики була перевірена методом «введено-знайдено». Результати кількісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну в модельних розчинах в області аналітичних концентрацій та результати розрахунків метрологічних характеристик представлені в табл. 4 та 5.

Таблиця 4

Результати аналізу модельних розчинів, які містять від 80 % до 120 % L-аргініну по відношенню до номінальної концентрації, і їх статистичної обробки

№ розчину	Наважка L-аргініну, г ($m_{st} = 0,2000$)	Введено в % від номінальної концентрації (X_i , факт., %)	Середня площа піку ($A_i^{st} = 297329$)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Y_i , %)	Знайдено в % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	2	3	4	5	6
1	0,1602	80,1	238101	80,06	99,95
2	0,1697	84,85	252707	84,99	100,16
3	0,1804	90,2	309397	90,22	100,02
4	0,1898	94,9	282514	94,94	100,04
5	0,2004	100,2	297983	100,22	100,02
6	0,2099	104,95	312113	104,97	100,02
7	0,2203	110,15	327493	110,14	99,99
8	0,2307	115,35	397747	115,42	100,06
9	0,2396	119,8	356557	119,86	100,05
Середнє, Z_{cp} , % =					100,03
Відносне стандартне відхилення, $RSDz$, % =					0,06
Відносний довірчий інтервал Δz % = $t(95\%, 9 - 1) \times RSDz = 1.86 \times 0.06 =$					0,11
Критичне значення для збіжності результатів ΔA_s , % =					1,6
Систематична помилка δ % = $ Z_{cp} - 100 =$					0,03
Критерій незначущості систематичної похибки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta z : \sqrt{9} = 0.11/3 = 0.04\% > 0.03\%$ Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$:					Виконується
2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51\% > 0.03\%$					Виконується
Загальний висновок про методику					КОРЕКТНА

Таблиця 5

Результати аналізу модельних розчинів які містять від 80 % до 120 % тіотриазоліну по відношенню до номінальної концентрації, та їх статистична обробка

№ розчину	Наважка тіотриазоліну, г ($m_{st} = 0,0500$)	Введено в % від номінальної концентрації (X_i , факт., %)	Середня площа піку ($A_i^{st} = 3437747$)	Знайдено в % від номінальної концентрації (Y_i , %)	Знайдено в % до введеного $Z_i = 100 \cdot (Y_i/X_i)$
1	0,04	80	2752260	80,06	100,08
2	0,0424	84,8	2923804	85,05	100,29
3	0,0452	90,4	3097410	90,1	99,67
4	0,0476	95,2	3273079	95,21	100,01
5	0,0502	100,4	3439466	100,05	99,65
6	0,0524	104,8	3612728	105,09	100,28
7	0,0553	110,6	3809711	110,82	100,20
8	0,0577	115,4	3959597	115,18	99,81
9	0,0598	119,6	4136985	120,34	100,62
Середнє, Z_{cp} , % =					100,07
Відносне стандартне відхилення, $RSDz$, % =					0,32
Відносний довірчий інтервал Δz % = $t(95\%, 9 - 2) \times RSDz = 1,89 \times 0,32 =$					0,60
Критичне значення для збіжності результатів ΔA_s , % =					1,6
Систематична помилка δ % = $ Z_{cp} - 100 =$					0,07
Критерій незначущості систематичної помилки: 1) статистична незначущість: $\delta < \Delta z : \sqrt{9} = 0,60 : 3 = 0,2\% > 0,07\%$ Якщо не виконується 1), то $\delta \leq \max \delta$:					Виконується
2) практична незначущість: $\delta\% \leq 0,32 \times 1,6 = 0,51\% > 0,07\%$					Виконується
Загальний висновок про методику					КОРЕКТНА

Обговорення. З даних, наведених в табл. 4 та 5, встановлено, що методика кількісного визначення L-аргініну та тіотриазоліну характеризується достатньою правильністю та збіжністю (прецизійністю) на всьому діапазоні концентрацій (від 80 % до 120 %) та є коректною.

Як свідчать дані, наведені в табл. 4 и 5, в діапазоні концентрацій L-аргініну та тіотриазоліну від 80 % до 120 % по відношенню до номінальної концентрації методика його кількісного визначення не має значущої систематичної похибки.

Підводячи ризик під усім вище зазначеним можна сказати, що методика характеризується достатньою збіжністю, так як знайдене значення відносного довірчого інтервалу величини Δ_z для L-аргініну та тіотриазоліну не перевищує критичне значення для збіжності результатів (1,6%). Також методика характеризується достатньою правильністю, так як виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка методики задовольняє вимоги статистичної та практичної незначущості. Високе значення коефіцієнта кореляції $r = 1,0000$ та $0,99994$ задовольняє вимоги критерію прийнятності ($r = 0,9998$) та підтверджує лінійність залежності між взятю та знайденою кількістю L-аргініну та тіотриазоліну в області від 80 % до 120 % відповідно до його номінального вмісту в препараті. Виконуються вимоги до параметрів лінійної залежності (a , SD_0/b , r) методики визначення L-аргініну та тіотриазоліну у всьому діапазоні концентрацій від 80 % до 120 % від номінального значення.

Висновки: В результаті проведених досліджень встановлено, що розроблена методика стандартизації діючих речовин в таблетках "Аргітрин" є валідною за такими показниками: специфічність, лінійність, збіжність, правильність та може бути введена до проекту МКЯ.

Список літератури

1. Mazur I, Chekman I, Belenichev I. *Metabolithotropic Drugs*. Ukraine: Zaporozhye; 2007.
2. Тіотриазолін: фармакологічні аспекти та клінічне застосування / Мазур І. А., Волошин Н. А., Чекман І. С. [та ін.] // *Новини медицини та фармації*. – 2005. – 160 с.
3. Разработка лекарственных средств на основе фиксированных комбинаций с антиоксидантами - перспективное направление современной фармакологии / Мазур И. А., И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев [и др.] // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2011. – № 5. – С. 199–200.
4. Mazur I, Kucherenko L, Belenichev I, Khomylova O, Syusyuka V. Owner SPA "Farmatron". *Combination Drug with Hepatoprotective, Cardioprotective, Placentalprotective, Tocolytic and NO-Mimetic Action* – No. a 201506388. Ukraine: IPC; (2015.01) A61K 31/198 (2006.01), A61K 9/00; appl. 30.06.2015; publ. 12.01.16. *Bul. № 1 Invention patent 110597*.
5. Пахомов В. П. Хроматографія у хіміко-фармацевтичних дослідженнях / Пахомов В. П. // *Хім. Фармац. журн.* – 2003 – Т. 37, № 8. – С. 55-56.
6. Oiestad E.L., Johansen U, Christophersen A.S. Drug screening of preserved oral fluid by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *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 : учеб. пособие / Л. В. Сапрыкин. – Краснодар, 2006. – 151 с.
9. Optimization of L-arginine and thiotriazoline compound analysis by high-performance liquid chromatography/ Kucherenko L, Belenichev I, Mazur I, Khromylova O.// *Запорізький медичний журнал*. – 2018. – Т.20, №6 (111). – С. 837-840. DOI: [10.14739/2310-1210.2018.6.146760](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146760)
10. Щодо стандартизації L-аргініну та тіотриазоліну в модельній суміші методом високоефективної рідинної хроматографії / Л. І. Кучеренко, О. В. Хромильова, Д. Ю. Скорина, Г. І. Ткаченко // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2019. – № 1 (29). – С. 47–52. DOI: [10.14739/2409-2932.2019.1.158992](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2019.1.158992)
11. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Держ. п-во «Укр. науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х.: Держ. п-во «Укр. наук. фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 1. – 1126 с.