

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 615.075

doi: 10.17308/sorpchrom.2025.25/12789

Разработка и валидация методики количественного определения таурина и аллантиона в хитозановом геле методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Павел Александрович Федосов^{1✉}, Светлана Ильинична Васильева²,
Владислав Геннадиевич Фролов³, Алексей Иванович Сливкин²,
Елена Викторовна Ворфоломеева⁴, Алёна Сергеевна Беленова²,
Анна Августовна Кулакова⁵, Кенжебек Шеркешбаевич Уразгалиев⁶

¹ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва, Россия, Fedosov91@gmail.com✉

²Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

³Карлов университет, Градец-Кралове, Чешская республика

⁴Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁵Воронежский институт Министерства внутренних дел Российской федерации, Воронеж, Россия

⁶Западно-казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Актобе, Республика Казахстан

Аннотация. Предметом статьи являются исследования по разработке и валидации методики количественного определения таурина и аллантиона при совместном присутствии в хитозановом геле, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Цель работы заключалась в разработке и валидации методики количественного определения таурина и аллантиона в геле на основе хитозана методом ВЭЖХ с учетом пробоподготовки.

Количественное определение компонентов геля было разработано с учетом индивидуальной пробоподготовки для каждого из действующих веществ и включает в себя изготовление двух подвижных фаз для определения таурина и аллантиона соответственно. Методика валидировалась по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и прецизионность. Специфичность подтверждалась отсутствием у растворителя для пробоподготовки пиков, имеющих время удерживания таурина и аллантиона. Линейность подтверждалась для аналитической области таурина и аллантиона, после построения калибровочного графика и нахождения коэффициента корреляции.

Правильность и прецизионность. Для установления правильности проанализированы девять образцов на трех уровнях концентраций для каждой пробоподготовки. Точность методики определяли по показателю открываемости и значению фактора отклика. Результаты работы: Установлена специфичность методики. Линейность подтверждена после установления коэффициента корреляции (r) для таурина 0.9994, для аллантиона 0.9995. Правильность и прецизионность подтверждались наличием фактора отклика в диапазоне $99 < R < 101\%$. Полученные результаты свидетельствуют о том, что по данной методике гарантированы достоверные и воспроизводимые результаты.

Таким образом, предлагаемая методика может быть использована, для оценки количественного содержания таурина и аллантиона в комбинированных лекарственных средствах, относящихся к упруго-вязко-пластичным лекарственным формам, аналогичных гелю с таурином и аллантином на основе хитозана. Разработанная методика предоставляет воспроизводимые и точные результаты, что позволяет ее использовать для определения количественного содержания таурина и аллантиона на стадиях производства и стандартизации геля.

Ключевые слова: валидация, таурин, аллантион, хитозан, ВЭЖХ.

Для цитирования: Федосов П.А., Васильева С.И., Фролов В.Г., Сливкин А.И., Ворфоломеева Е.В., Беленова А.С., Кулакова А.А., Уразгалиев К.Ш. Разработка и валидация методики количественного

определения таурина и аллантина в хитозановом геле методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сорбционные и хроматографические процессы. 2025. Т. 25, № 1. С. 17-25.
<https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12789>

Original article

Development and validation method for quantitative determination taurine and allantoin in chitosan gel by high performance liquid chromatography

Pavel A. Fedosov^{1✉}, Svetlana I. Vasilyeva², Vladislav G. Frolov³, Alexey I. Slivkin²,
Elena V. Vorfolomeeva⁴, Aliona S. Belenova², Anna A. Kulakova⁵, Kenzhebek Sh. Urazgaliyev⁶

¹AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Moscow, Russian Federation, minilana@mail.ru✉

²Voronezh State University, Voronezh, Russian Federation

³Charles university, Hradec Kralove, Czech Republic

⁴Moscow State University of Fine Chemical Technologies, Moscow, Russian Federation

⁵Voronezh Institute of the Ministry of internal Affairs Russian Federation, Voronezh, Russian Federation

⁶West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Aktobe, Kazakhstan

Abstract. The subject of the article is the development and validation of a technique for the quantitative determination of taurine and allantoin in the combined presence of chitazan gel, by high-performance liquid chromatography with UV detection. The aim of the work was to develop and validate a technique for the quantitative determination of taurine and allantoin in a chitosan-based gel by HPLC, taking into account sample preparation. The quantitative determination of the gel components was developed taking into account individual sample preparation for each of the active substances and includes the manufacture of two mobile phases for the determination of taurine and allantoin, respectively. The methodology was validated according to the following indicators: specificity, linearity, correctness and precision. The specificity was confirmed by the absence of peaks with retention time of taurine and allantoin in the solvent for sample preparation.

Linearity was confirmed for the analytical region of taurine and allantoin, after constructing a calibration graph and finding the correlation coefficient. Accuracy and precision. To establish the correctness, nine samples were analyzed at three concentration levels for each sample preparation. The accuracy of the technique was determined by the openability index and the value of the response factor. Results of the work: The specificity of the methodology has been established. Linearity was confirmed after establishing the correlation coefficient (r) for taurine 0.9994, for allantoin 0.9995. Correctness and precision were confirmed by the presence of a response factor in the range of $99 < R < 101\%$. The data obtained indicate that the technique provides reliable and reproducible results.

Thus, the technique can be used to assess the quantitative content of taurine and allantoin in combined medicines related to elastic-visco-plastic dosage forms similar to a gel with taurine and allantoin based on chitosan. The developed method provides reproducible and accurate results, which allows it to be used to determine the quantitative content of taurine and allantoin at the stages of gel production, and to assess the quality of the gel.

Keywords: validation, taurine, allantoin, chitosan, HPLC.

For citation: Fedosov P.A., Vasilyeva S.I., Frolov V.G., Slivkin A.I., Vorfolomeeva E.V., Belenova A.S., Kulakova A.A., Urazgaliyev K.S. Development and validation method for quantitative determination taurine and allantoin in chitosan gel by high performance liquid chromatography. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2025. 25(1): 17-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2025.25/12789>

Введение

В Воронежском государственном университете, на кафедре фармацевтической химии и фармацевтической технологии был разработан ранозаживляющий хитозановый гель с таурином и аллантином (ХТА) [1-3]. Одним из важных парамет-

ров качества является количественное содержание активного действующего вещества. В случае разработки лекарственного средства комбинированного состава, данный параметр качества, можно отнести уже к критическим. В предыдущей работе обоснован выбор компонентов и их совместимость для разработки геля с хи-

тозаном, таурином и аллантином с использованием ИК-спектроскопии [3]. Согласно данных ИК - спектрам хитозана, таурина, аллантина и их комбинации установлено, что характеристические полосы поглощения, отвечающие валентным колебаниям амидной группы в молекуле аллантина, сульфогруппы в молекуле таурина, аминогруппы в молекуле хитозана присутствуют в их смеси; установлено, что не наблюдается новых полос поглощения в комбинации, что свидетельствует об отсутствии ковалентного связывания молекул таурина, аллантина с макромолекулами хитозана. Незначительные смещения характеристических полос поглощения в смеси ХТА в сравнении с исследуемыми веществами, указывают на образование легко разрушаемых комплексов таурин-аллантин-хитозан, с участием молекул воды [5].

Количественное определение таурина (2-аминоэтансульфоновая кислота) осуществляется методом формольного титрования [2]. Аллантин (2,5-диоксо-4-имидазолидинил) определяют методом потенциометрического титрования [1]. Мониторинг данных литературного обзора показывает возможность применения для количественного определения субстанции таурина и аллантина, а также различных лекарственных средств с ними, следующих методов: ИК-спектроскопии, формольного титрования, СФ

и ВЭЖХ, где одним из основных и часто встречаемых является метод ВЭЖХ [2; 4-10].

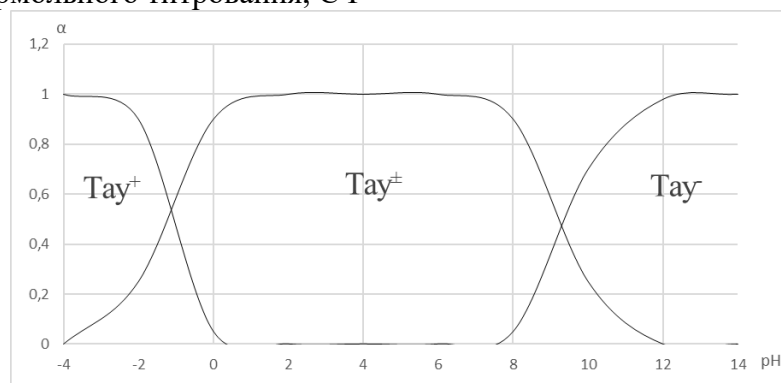
Имеющиеся методики не подходили для количественного определения аллантина и таурина при их совместном присутствии в хитозановом геле, так как действующие вещества, оказывают перекрестное определение [6;8].

Цель исследования – разработать и валидировать методики количественного определения аллантина и таурина в хитозановом геле методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

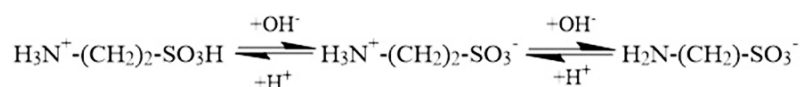
Экспериментальная часть

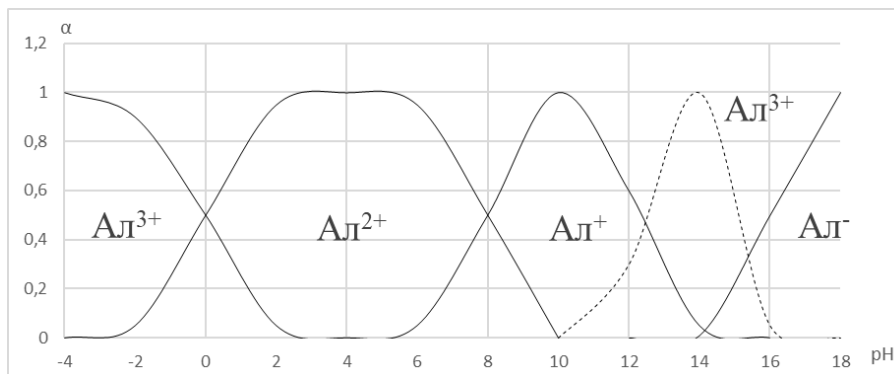
Объектом исследования явился образец геля ХТА приготовленный из субстанций: таурина (ЗАО «Вектон», Россия), аллантина (AcrosOrganics, Бельгия), хитозана (Sigma-Aldrich, Япония). Для приготовления подвижных фаз использовали воду для хроматографии, ацетонитрил для хроматографии, ацетат натрия (х.ч.), гидрофосфат аммония (х.ч.); для дериватизации таурина – тетраборат натрия (х.ч.), 2,4-динитрохлорбензол.

Анализ проводился с двумя вариантами пробоподготовки для таурина и аллантина соответственно. При этом учитывали ионные формы таурина и аллантина в зависимости от pH [11].

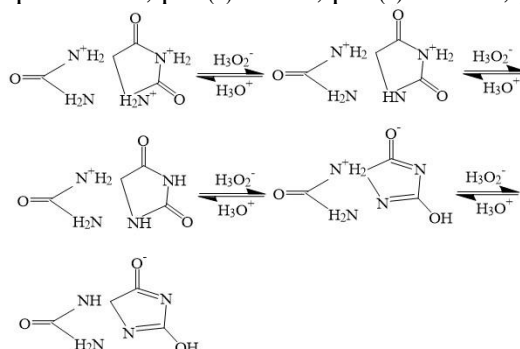


Таурин: $pK_{a(1)} = -1.49$; $pK_{a(2)} = 9.34$





Аллантоин $pK_a = 0.00$; $pK_{a(1)} = 7.95$; $pK_{a(2)} = 12.41$; $pK_{a(3)} = 15.44$



Расчет ионных форм в зависимости от pH проводили в программе Marvin Sketch. Растворы, применяемые для пробоподготовки таурина и аллантаина, готовили следующим образом: подвижная фаза А: 30 мкмоль/дм³ раствора ацетата натрия с pH 6.0. В мерную колбу на 1 дм³ помещали 2.46±0.01г CH₃COONa·3H₂O, приливали 0.9 дм³ воды и растворяли соль, доводили объем в колбе до метки водой и перемешивали. Значения pH 6.0 устанавливали потенциометрическим методом, используя растворы 5% триэтиламина или 10%-ной ледяной уксусной кислотой. После установления pH доводили раствор до метки. Подвижная фаза В: ацетонитрил – вода (2: 1). 0.1 дм³ ацетонитрила смешивали с 50 см³ воды для хроматографии. Боратный буферный раствор с pH 9.0: 0.62 г тетрабората натрия помещали в мерную колбу на 0.1 дм³, доводили pH до 9.0 используя 1М раствор NaOH. 0.1% раствор 2,4-динитрохлорбензола: 10 мг 2,4-динитрохлорбензола растворяли в 10 см³ подвижной фазы В.

Для аллантаина подвижная фаза готовилась по следующей схеме: подвижная

фаза С: в мерную колбу на 1 дм³ помещали 6.61±0.01 г (NH₄)₂HPO₄, приливали 0.3 дм³ воды и растворяли соль, доводили водой объем до метки. Значения pH 7.78 устанавливали потенциометрически. В мерную колбу вместимостью 1 дм³ помещали 0.9 дм³ полученного раствора, прибавляли 0.1 дм³ ацетонитрила и тщательно перемешивали. Полученную подвижную фазу фильтровали через фильтр с диаметром пор 0.45 мкм и дегазировали.

Эксперимент проводился с использованием следующего оборудования: жидкостной хроматограф «Стайер» (Аквилон, Россия) с колонкой Luna C18 размером 4.6x250 мм, заполненной частицами силикагеля размером 5 мкм; весы аналитические, лабораторные CAS CAUW 120; мерная посуда класса А.

Пробоподготовка для количественного анализа таурина в геле ХТА. Раствор испытуемого образца: гель ХТА массой 250 мг добавляли в мерную колбу на 10 см³, растворяли в подвижной фазе А и полученный раствор (0.1 см³) переносили в эппендорф вместимостью 1.5 см³, добав-

ляли 0.1 см³ боратного буферного раствора и 0.1 см³ 0.1% раствора 2,4-динитрохлорбензола, и помещали на водяную баню с температурой 90°C на 90 мин. После охлаждения, вводили 0.05 см³ 10% раствора уксусной кислоты и доводили раствор до 1.0 см³ водой для хроматографии с последующим фильтрованием через бумажный складчатый фильтр. Полученные пробы перемешивали и вводили в хроматограф.

Раствор стандартного образца: 10.0 мг стандарта таурина помещали в мерную колбу на 10 см³, и далее по методике пробоподготовки раствора испытуемого образца. Полученные пробы перемешивали и вводили в хроматограф.

Пробоподготовка для количественного анализа аллантиона в геле ХТА. Раствор испытуемого образца: гель ХТА массой 1000 мг добавляли в колбу на 10 см³, растворяли в 5.0 см³ подвижной фазы С в течение 5 минут, затем доводили до метки раствором подвижной фазы. Полученные пробы подвергали фильтрации через бумажный фильтр и вводили в хроматограф.

Раствор стандартного образца: в колбу объемом 100 см³ помещали 50.0±0.5 мг аллантиона, добавляли 50 см³ подвижной фазы С, растворяли и доводили объем до метки (концентрация аллантиона 0.500±0.0005 мг/см³).

Параметры хроматографирования для количественного определения таурина в геле ХТА. Неподвижная фаза: хроматографическая колонка Luna C₁₈, 100А, 5 мкм 4.6х250 мм или аналогичная. Скорость потока подвижной фазы – 1 см³/мин. Объем петли – 0.02 см³, температура колонки 30°C, λ – 360 нм. Объем вводимой пробы – 0.02 см³, время анализа – 45 мин.

Параметры хроматографирования для количественного определения аллантиона в геле на основе хитозана с таурином и аллантином. Неподвижная фаза: хроматографическая колонка Luna C₁₈, 100А, или аналогичная. Скорость потока подвижной фазы – 1 см³/мин. Объем

петли – 0.02 см³, температура колонки 30°C. Объем вводимой пробы – 0.02 см³. Длина волны – 218 нм.

Обсуждение результатов

Для валидации аналитической методики количественного определения таурина и аллантиона в геле ХТА методом ВЭЖХ необходимо было определить согласно руководству ICHQ2A и в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012.15 такие валидационные характеристики, как специфичность, линейность, правильность, диапазон, прецизионность.

Специфичность. На хроматограмме растворителя отсутствуют пики, имеющие время удерживания таурина и аллантиона (рис. 1-2).

Аналитическая область. Аналитическая область методики количественного определения должна быть в интервале от 80 до 120% от значения определяемой аналитической характеристики. Готовились растворы, с концентрациями от 0.4 до 0.6 мг/см³ (аллантион) и от 0.08 до 0.12 мг/см³ (таурин). Наблюдалась зависимость площади пика от концентрации. Данные представлены в таблице 1 для таурина и в таблице 2 для аллантиона.

Линейность. Линейность методики, для определения таурина наблюдалась от 0.08 до 0.12 мг/см³, для аллантиона от 0.4 до 0.6 мг/см³. Образцы анализировались в 6 повторениях. Были построены калибровочные графики (рис. 3-4). Коэффициент корреляции (r) для таурина 0.9994, для аллантиона 0.9995.

Правильность и прецизионность. Для установления правильности проанализированы девять образцов на трех уровнях концентраций для каждой пробоподготовки. Образцы были приготовлены из исходных растворов с концентрацией 0.07 мг/см³ для таурина и 0.35 мг/см³ для аллантиона. Точность методики определяли по показателю – открываемость. В табл. 3 и 4 отражены данные открываемости при анализе образцов таурина и аллантиона. Значения фактора отклика

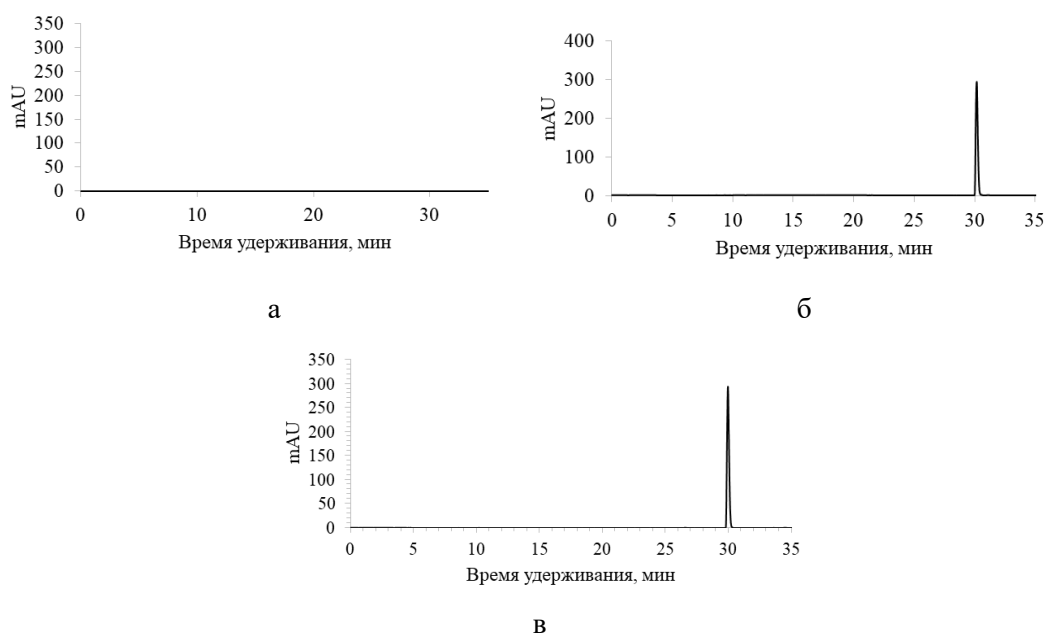


Рис. 1. Хроматограммы определения специфичности методики: таурин (а) растворитель; (б) стандартный р-р; (в) испытуемый р-р.
Fig. 1. Chromatograms for determining the specificity of the method: taurine (a) solvent; (b) standard solution; (c) test solution.

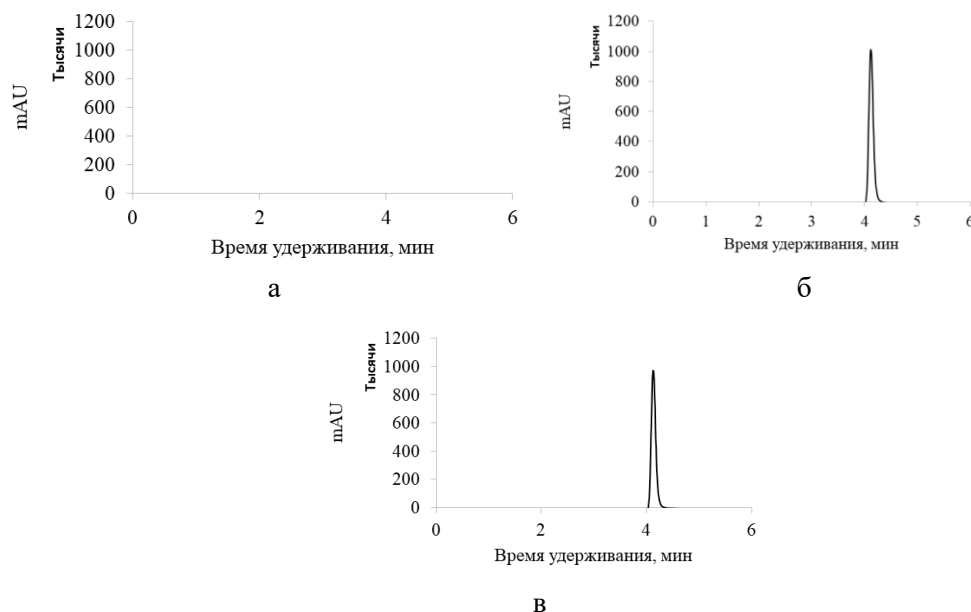


Рис. 2. Хроматограммы определения специфичности методики: аллантиина (а) растворитель; (б) стандартный р-р; (в) испытуемый р-р.
Fig. 2. Chromatograms for determining the specificity of the method: allantoin (a) solvent; (b) standard solution; (c) test solution.

находятся в диапазоне $99 < R < 101\%$ (данные таблицы 3 и 4), что соответствует критерию приемлемости.

Для установления повторяемости проводили шесть определений для каждой пробоподготовки, после чего вычисляли

величину стандартного отклонения (S) и относительного стандартного отклонения ($\epsilon_{\text{ср}}$). Значение RSD не должно превышать 2%. Для таурина $S = 21.44$, $\epsilon_{\text{ср}} = 0.63\%$. Для аллантиина $S = 22.48$, $\epsilon_{\text{ср}} = 0.85\%$.

Таблица 1. Зависимость площади пика от концентрации стандартного раствора таурина
Table 1. Dependence of peak area on the concentration of standard taurine solution

концентрация таурина, мг/см ³	площадь пика таурина
0.08	2774
0.09	3175
0.10	3538
0.11	3888
0.12	4256

Таблица 2. Зависимость площади пика от концентрации стандартного раствора аллантина
Table 2. Dependence of peak area on the concentration of standard allantoin solution

концентрация аллантина, мг/см ³	площадь пика аллантина
0.40	2221
0.45	2511
0.50	2783
0.55	3052
0.60	3361

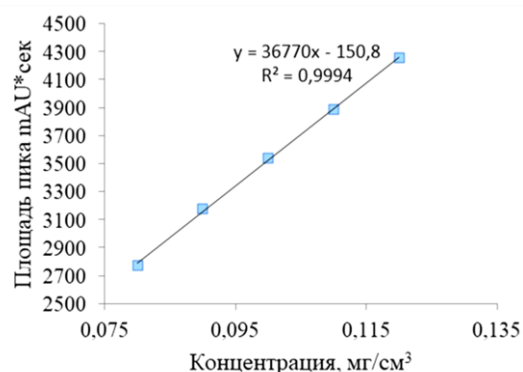


Рис. 3. Калибровочный график зависимости площади пика таурина от его концентрации в образце

Fig. 3. Calibration graph for taurine of the dependence of the peak area of taurine on its concentration in the sample

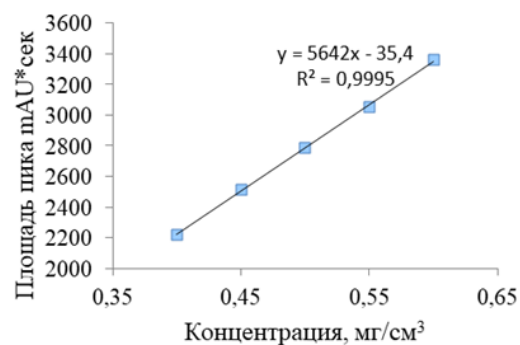


Рис. 4. Калибровочный график зависимости площади пика аллантина от его концентрации в образце

Fig. 4. Calibration graph of the dependence of the peak area of allantoin on its concentration in the sample

Таблица 3. Оценка правильности методики с применением пробоподготовки для таурина
Table 3. Evaluation of the correctness of the method using sample preparation for taurine

Уровень концентрации, %	концентрация таурина, мг/см ³		фактор отклика (открываемость), %
	введено	найдено	
80-1	0.081	0.081	100.00
80-2	0.080	0.080	100.00
80-3	0.080	0.080	100.00
100-1	0.100	0.100	100.00
100-2	0.101	0.101	100.00
100-3	0.101	0.100	99.01
120-1	0.120	0.120	100.00
120-2	0.121	0.121	100.00
120-3	0.120	0.121	100.83

Таблица 4. Оценка правильности методики с применением пробоподготовки для аллантина
Table 4. Evaluation of the correctness of the method using sample preparation for allantoin

Уровень концентрации, %	концентрация аллантина, мг/мл		фактор отклика (открываемость), %
	введено	найдено	
80-1	0.400	0.403	100.75
80-2	0.398	0.396	99.50
80-3	0.402	0.405	100.75
100-1	0.500	0.501	100.20
100-2	0.500	0.499	99.80
100-3	0.502	0.502	100.00
120-1	0.600	0.602	100.33
120-2	0.598	0.598	100.00
120-3	0.600	0.599	99.83

Закключение

Разработана и валидирована методика количественного определения таурина и аллантина в геле ХТА методом ВЭЖХ с учетом пробоподготовки, показывающая достоверные и воспроизводимые результаты, что позволяет рекомендовать ее к применению для оценки количественного содержания таурина и аллантина

Список литературы/References

1. Sherjakov A.A. Gosudarstvennaja farmakopeja Respubliki Belarus'. V 3 t. T. 3. Kontrol' kachestva farmacevticheski hsubstancij. Minsk, Minskij gosudarstvennyj PTK poligrafiiim. V. Horuzhej. 2009. 728 p. (In Russ.)
2. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii, 14 izd., Ministerstvo zdravooohranenija Rossijskoj Federacii. Rezhim-dostupa: <http://www.femb.ru/record> (data obrashhenija 21.04.2022). (In Russ.)
3. Tupikin V.F., Slivkin A.I., Provotorova S.I., Fedosov P.A., Belenova A.S., Veretenikova M.A. Patent RF, № 2611400, 2017. (In Russ.)
4. Tatarenko O.V., Tugul'durova V.P. «Perspektivy razvitija fundamental'nyh nauk», sbornik trudov XI mezhdunarodnaja konferencija studentov i molodyhuchenih «Perspektivy razvitija fundamental'nyh nauk» 22-25 aprelja 2014.Tomsk. 2014: 506-508. (In Russ.)
5. Fedosov P.A., Provotorova S.I., Slivkin A.I., Podgornaya E.I., Kuznetsov V.A.,

на стадиях производства и стандартизации геля.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Nikolaevsky V.A. Obosnovanie vybora komponentov i ikh sovmestimosti dlya razrabotki ranozazhivlyayushchego gelya na osnove khitozana. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2015; 9 (40): 83-85. (In Russ.)

6. Wang YueHong, Liu HongYin, Qi FengSHeng, Zhong WeiFang, ZhangHui, Li Lina. Determination of free amino acids and taurine in Sinonova-culaconstricta with 2, 4-dinitrochlorobenzene precolumn derivatization. *International Conference on New Technology of Agricultural*. 2011: 1030-1033. <https://doi.org/10.1109/ICAE.2011.5943964>

7. European Pharmacopoeia, 7th edition, Strasbourg, Council of Europe. Режим доступа: <https://www.drugfuture.com/Pharmacopoeia/EP7/DATA/40101E.PDF> (data obrashhenija 21.04.2022)

8. Ghandforoush-Sattari M., Mashayekhi S., Krishna C.V., Thompson J.P., Routledge P.A. Pharmacokinetics of Oral Taurine in Healthy Volunteers. *Journal of Amino Acids*. 2010: 1-5. <https://doi.org/10.4061/2010/346237>

9. Polanuer B.M., Ivanov S.V., Sholin A.F. Rapid analysis of taurine in the form of dinitrophenyl derivative by the method of high performance liquid chromatography in biological objects. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1995; 29(6): 429-431. <https://doi.org/10.1007/BF02220551>

10. Draganov G.B., Pencheva I.P., Todorova K.A. UV-spectrophotometry determination of taurine in energy drink mixtures.

International Journal of Nutrition and Food Sciences. 2014; 3(2): 123-126. <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20140302.26>

11. Selemenov V.F., Rudakova L.V., Rudakov O.B., Belanova N.A., Mironenko N.V. Vitamin as objects of food chemistry and pharmacology: Monograph. Voronezh, Publishing and Printing Center "Scientific Book". 2022. 2012 p. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

П.А. Федосов – региональный медицинский советник, ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», кандидат фармацевтических наук, Москва, Россия

С.И. Васильева – доцент кафедры фармацевтической химии и фармацевтической технологии, кандидат фармацевтических наук, доцент, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

В.Г. Фролов – аспирант Карлов университет, Градец-Кралов, Чехия

А.И. Сливкин – заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, доктор фармацевтических наук, профессор, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

Е.В. Ворфоломеева – старший преподаватель РТУ МИРЭА, кандидат фармацевтических наук, РТУ МИРЭА, Москва, Россия

А.С. Беленова – доцент кафедры химии и фармацевтической технологии, кандидат биологических наук, Воронежский государственный университет, Воронеж, Россия

А.А. Кулакова – старший преподаватель кафедры тактико-специальной подготовки, подполковник полиции, кандидат медицинских наук, ВИ МВД России, Воронеж, Россия

К.Ш. Уразгалиев – старший преподаватель кафедры фармацевтических дисциплин, кандидат биологических наук, эдвайзер фармацевтического факультета, Западно-казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова, Республика Казахстан

P.A. Fedosov – Medical Science Liaison, AstraZeneca Pharmaceuticals LLC, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Moscow, Russia, e-mail: Fedosov91@gmail.com

S.I. Vasilyeva – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mail: provotorova-svetlana@mail.ru

V.G. Frolov – graduate student, Charles university, Hradec Kralove, Czech Republic, e-mail: vlad_frol@inbox.ru

A.I. Slivkin – Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, doctor of pharmaceutical Sciences, Professor, Voronezh state University, Voronezh, Russia

E.V. Vorfolomeeva – Senior Lecturer of MAREA RTU, Candidate of Pharmaceutical Sciences, MAREA RTU, Moscow, Russia, e-mail: vorfolomeevae.v@yandex.ru

A.S. Belenova – Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmaceutical Technology, Candidate of Biological Sciences, Voronezh State University, Voronezh, Russia, e-mail: belenova@pharm.vsu.ru

A.A. Kulakova – Senior lecturer at the Department of Tactical and Special Training, Lieutenant Colonel of Police, Candidate of Medical Sciences, VI Ministry of Internal Affairs of Russia, Voronezh, Russia, e-mail: mschkulakova@yandex.ru

K.Sh. Urazgaliyev – Senior Lecturer at the Department of Pharmaceutical Disciplines, Candidate of Biological Sciences, Faculty Pharmacy Advisor, West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov, Republic of Kazakhstan, Aktobe city, e-mail: svet.tolga@mail.ru

Статья поступила в редакцию 03.07.2024; получена после исправлений 27.11.2024; одобрена после рецензирования 27.12.2024; принята к публикации 19.02.2025.

The article was submitted 03.07.2024; after processing 27.11.2024; approved after reviewing 27.12.2024; accepted for publication 19.02.2025.