



УДК 543.544.5.068.7: 615.074

Определение периндоприла, индапамида и их примесей в лекарственных препаратах методом ВЭЖХ

Васильева М.В., Онучак Л.А., Кураева Ю.Г.

ФГБОУ ВПО «Самарский государственный университет», Самара

Поступила в редакцию 27.08.2015 г.

Разработана методика количественного определения гипотензивных лекарственных веществ – периндоприла и индапамида – и их примесей в таблетированных формах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ со спектрометрическим детектированием. Количественное определение периндоприла и индапамида, а также их примесей проводили методом внешнего стандарта. Разработанная методика может быть использована при контроле качества как индивидуальных, так и комбинированных препаратов на основе периндоприла и индапамида.

Ключевые слова: обращенно-фазовая ВЭЖХ, периндоприл, индапамид, примеси, индивидуальные и комбинированные препараты.

Determination of perindopril and indapamide impurities in pharmaceuticals HPLC

Vasilyeva M.V., Onuchak L.A., Kuraeva Yu.G.

Samara State University, Samara

The objects of the study were antihypertensive drugs (AHD) - angiotensin-converting enzyme inhibitor perindopril ((2S,3aS,7aS)-1-[(S)-N-[(S)-1-carboxybutyl]alanyl]hexahydro-2-indolinecarboxylic acid, 1-ethyl ester) and the diuretic indapamide (4-chloro-N-(2-methyl-1-indolinyl)-3-sulfamoylbenzamide), as well as antihypertensive drug-based individual and combined preparations which contain impurities. The chromatographic behavior of the investigated AHD was studied by reversed-phase HPLC with recourse to eluent "phosphate buffer (pH 2.0) - acetonitrile". It was found that within the concentration range of 30-60% of acetonitrile, the retention of perindopril and indopamide is described by displacement models of Snyder-Sochevinskiy and Scott-Kuchera. The effect of the temperature on the retention factor, blurring zones and separation of tested AHD was also studied. It was found that the most appropriate mode for the separation and determination of perindopril, indapamide and their impurities is a gradient at 70°C. Selective and sensitive methods were developed and validated for the quantitative determination of perindopril and indapamide impurities in tablets of individual and combined preparations by reverse-phase HPLC with spectrophotometric detection.

Keywords: reverse phase HPLC, perindopril, indapamide, impurity, individual and combined preparations.

Введение

В современных стандартах лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности одно из ведущих мест занимают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [1]. Периндоприл (перинева,

престариум, корвекс, ковесил) – представитель третьего поколения ингибиторов АПФ, имеющий один из самых длительных периодов действия среди препаратов своей группы. Он отличается высокой биодоступностью (95%), не зависящей от приёма пищи. Периндоприл также является основным компонентом комбинированных препаратов (нолипрел, нолипрел форте, перинева комби, ко-перинева), содержащих диуретик индапамид. Сочетание иАПФ с диуретиком обеспечивает быстрое достижение нормального уровня артериального давления. Помимо этого, выпускаются и лекарственные препараты, содержащие только индапамид в качестве активного действующего вещества (арифон, акрипамид, лорвас, ионик, тензар). В научной литературе имеется ограниченное количество публикаций по анализу периндоприла и индапамида. Так, в работе [2] рассматривается возможность их определения в таблетированных лекарственных формах с помощью ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием. Ряд публикаций посвящен определению периндоприла, индапамида и их метаболитов в крови и других биологических жидкостях [3-4].

Несмотря на все более широкое применение этих гипотензивных лекарственных средств (ГЛС) в медицинской практике, в фармакопее Российской Федерации [5] отсутствуют частные фармстатьи на лекарственные препараты на основе периндоприла и индапамида.

Цель работы – разработка методик количественного определения основных действующих компонентов и примесей в таблетированных лекарственных формах на основе периндоприла и индапамида методом ВЭЖХ.

Эксперимент

Стандартные образцы и реактивы. Объектами анализа являлись таблетированные лекарственные препараты: «Периндоприл» (8 мг, ООО «Пранафарм», Россия), «Ко-Периндоприл» (2.5 мг индапамида+8 мг периндоприла, ООО «Пранафарм», Россия), «Арифон» (2.5 мг индапамида, «Les Laboratoires Servier», Франция).

В работе использовали следующие реактивы: калия фосфат однозамещенный (х.ч., производство «Реактив»), ортофосфорная кислота (х.ч., производство «Реактив»), ацетонитрил (ос.ч., производство «Реактив»), спирт этиловый (96%, х.ч., производство «Гиппократ»), вода дистиллированная. Для приготовления стандартных и калибровочных растворов использовали стандартные образцы периндоприла эрбумина, периндоприла примеси В, периндоприла примеси F, индапамида, индапамида примеси А согласно каталогу американской фармакопеи (USP RS) (рис. 1).

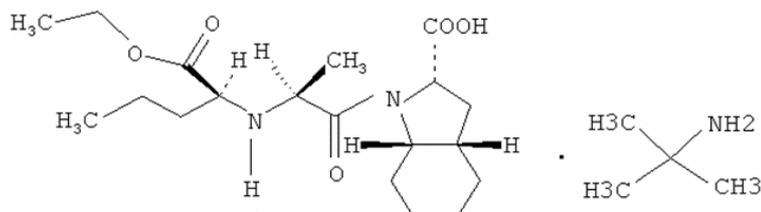


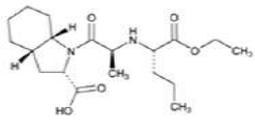
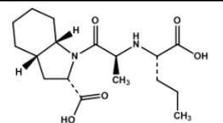
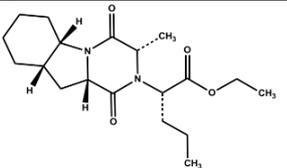
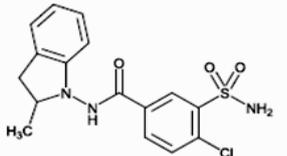
Рис. 1. Периндоприла эрбумин

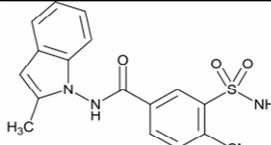
Физико-химические характеристики исследованных соединений представлены в табл. 1. Величины поляризуемости α , объема V_m , площади поверхности s_m и дипольного момента молекулы μ рассчитаны с использованием

программы Gaussian 09 (метод DFT, базисный набор G-311G, B3LYP). Логарифм константы распределения исследуемых соединений в системе октанол - вода ($\log P$) рассчитан с помощью программы MarvinSketch, метод Consensus.

Для определения количественного содержания основных компонентов использовали стандартные растворы периндоприла (концентрация периндоприла эрбумина – 0.2 мг/мл), индапамида (концентрация индапамида – 0.0625 мг/мл). Для определения содержания примесей использовали стандартные растворы примеси В (концентрация примеси В – 0.02 мг/мл), примеси F (концентрация примеси F – 0.006 мг/мл), примеси А (концентрация примеси А – 0.00125 мг/мл).

Таблица 1. Физико-химические свойства исследованных соединений*

Соединение	M_r	$\alpha, \text{Å}^3$	$V_m, \text{Å}^3$	$s_m, \text{Å}^2$	μ, D	$\log P$
<i>1</i>	2	3	4	5	6	7
 <p>Периндоприл [2S-[1[R*(R*)],2α,3α β,7α β]-1-[2-[[1-(этоксикарбонил)бутил]амино]-1-оксопропил]-октагидро-1H-индол-2-карбоновая кислота)</p>	368.5	41.61	421.96	400.85	4.38	2.17
 <p>Периндоприла примесь В (2S,3αS,7αS)-1-[(2S)-2-[[1S)-1-карбоксивбутил]амино]пропаноил]-октагидро-1H-индол-2-карбоксилиновая кислота</p>	340.41	30.67	379.89	350.86	3.74	1.89
 <p>Периндоприла примесь F этил-(2S)-2-[(3S,5αS,9αS,10αS)-3-метил-1,4-диоксодекагидропиразино[1,2-а]-индол-2(1H)-ил]пентаноат</p>	350.45	33.22	398.03	365.42	2.83	2.22
 <p>Индапамид 3-(аминсульфонил)-4-хлор-N-(2,3-дигидро-2-метил-1H-индол-1-ил)бензамид</p>	367.9	36.07	359.41	351.45	7.30	2.64

1	2	3	4	5	6	7
 <p>Индапамида примесь А 4-хлор-N-(2-метил-1Н-индол-1-ил)-3-сульфамойлбензамид</p>	363.82	35.93	352.23	345.85	5.01	2.72

Для выбора оптимальных условий хроматографического разделения периндоприла, индапамида и их примесей использовали стандартный раствор двухкомпонентной модельной смеси (концентрация периндоприла эрбумина – 0.2 мг/мл, концентрация индапамида – 0.0625 мг/мл) и стандартный раствор пятикомпонентной модельной смеси (концентрация периндоприла эрбумина – 1.0 мг/мл; концентрация индапамида – 0.25 мг/мл; концентрация примеси В – 0.02 мг/мл; концентрация примеси F – 0.006 мг/мл; концентрация примеси А – 0.00125 мг/мл).

Пробоподготовка. Для определения количественного содержания *основного компонента* навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную 8 мг периндоприла эрбумина или 2.5 мг индапамида помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, добавляли 5 мл фосфатного буфера с рН 2.0 для таблеток периндоприла или спирта этилового 96 %, для таблеток, содержащих индапамид, обрабатывали на ультразвуковой бане в течение 15 минут, охлаждали до комнатной температуры. Доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали, фильтровали через два слоя бумажного фильтра «Синяя лента», отбрасывая первые порции фильтрата; 2.5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки фосфатным буферным раствором с рН 2.0, перемешивали (концентрация периндоприла эрбумина – около 0.2 мг/мл; концентрация индапамида – около 0.0625 мг/мл).

Для анализа препаратов на основе индапамида (Индапамид, Ко-периндоприл), экстракцию из таблеток проводили в два этапа – экстрагировали лекарственные вещества этиловым спиртом, а затем разбавляли полученный раствор буфером до нужной концентрации. Для определения количественного содержания *примесей* навеску порошка растёртых таблеток, эквивалентную 50 мг периндоприла эрбумина или 12.5 мг индапамида помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляли 15 мл фосфатного буфера с рН 2.0 для таблеток периндоприла, или спирта этилового 96 % для таблеток, содержащих индапамид, перемешивали на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждали, доводили объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивали и фильтровали через два слоя бумажного фильтра «Синяя лента», отбрасывая первые порции фильтрата; 5 мл фильтрата помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили объем раствора фосфатным буферным раствором с рН 2.0 до метки, перемешивали (концентрация периндоприла эрбумина – около 1 мг/мл, концентрация индапамида – около 0.25 мг/мл).

Хроматографический эксперимент. Использовали жидкостный хроматограф «Кнауер» с УФ-детектором, термостатом колонок «Jet Stream II Plus», позволяющим проводить элюирование в диапазоне температур 4-90°C. Использовали стальную хроматографическую колонку (250x4.6 мм), заполненную сорбентом «Диасфер С18» зернением 5 мкм («БиоХимМак СТ»). Перед каждым анализом колонку промывали элюентом в течение 15 минут. Хроматографирование осуществляли как в изократическом, так и в градиентном режимах элюирования. В качестве элюентов

использовали смеси фосфатного буфера с pH 2.0 и ацетонитрила с концентрацией ацетонитрила 30-76% об. Градиентное элюирование осуществляли с применением элюентов «фосфатный буфер-ацетонитрил, 30% об.» (А) и «ацетонитрил» (Б). Градиент состава подвижной фазы представлен в табл. 2.

Таблица 2. Градиент состава подвижной фазы (70°C)

Элюент А (фосфатный буфер с pH 2.0 – ацетонитрил, 70:30 об.),%	Элюент Б (ацетонитрил), 100 %	Время, мин
100	0	0
70	30	10
100	0	20

Скорость потока подвижной фазы составляла 1.0 мл/мин. Объем вводимой пробы - 20 мкм. Детектирование проводили при $\lambda=215$ нм [6]. Количественное содержание ГЛС и примесей в таблетках определяли методом внешнего стандарта.

Обсуждение результатов

Известно, что как в субстанциях, стандартных образцах, так и в готовых лекарственных формах периндоприл может находиться в виде периндоприла эрбумина. Периндоприл выступает в роли кислоты при образовании соли с амином. Так как хроматографический анализ проводили в кислой среде, то диссоциация соли в водно-ацетонитрильной среде приводит к образованию преимущественно молекулярной формы периндиприла. При этом амин (эрбумин) на хроматограмме не регистрируется, так как не содержит групп, поглощающих в УФ области спектра.

Для разработки методики определения периндоприла и индапамида в индивидуальных и комбинированных лекарственных препаратах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ были изучены закономерности их сорбции из водно-ацетонитрильных растворов на октадецилсиликагеле при температуре 25°C и варьировании концентрации ацетонитрила от 30 до 76% об. в фосфатном буфере (pH 2.0). Установлено, что в диапазоне концентраций ацетонитрила 30-60 % об. сорбция исследованных ГЛС описывается вытеснительными моделями Снайдера-Сочевинского (уравнение 1) и Скотта-Кучеры (уравнение 2):

$$\lg k = a - n' \lg X_M, \quad (1)$$

$$1/k = A + BX_M, \quad (2)$$

где k - фактор удерживания, X_M - мольная доля модификатора (ацетонитрила) в подвижной фазе, n' - отношение площадей молекулы сорбата и наиболее сильно сорбирующегося компонента подвижной фазы (ацетонитрила) в сорбционном слое, a , A , B - эмпирические коэффициенты.

Из данных, представленных в табл. 3, видно, что $1 < n' < 2$. Это означает, что каждая молекула исследованных ГЛС вытесняет с поверхности сорбента 1-2 молекулы ацетонитрила.

Таблица 3. Коэффициенты уравнения (1)

Соединение	n'	a	R^2
Индапамид	1.36	-0.77	0.99
Периндоприл	1.28	-0.98	0.99

На рис. 2 представлена зависимость $1/k$ от X_M из которой видно, что уравнение (2), соответствующее модели Скотта-Кучеры, выполняется при $X_M \leq 0.26$ (60% об.). При больших концентрациях ацетонитрила наблюдается сильное отклонение от линейной зависимости, причем характер этих отклонений свидетельствует о том, что в подвижной фазе происходит сольватация «сорбат–модификатор». Для обоих ГЛС это связано с наличием в их молекулах большого числа полярных групп. Большее удерживание индапамида по сравнению с периндоприлом, очевидно, связано с более сильным (дисперсионным) взаимодействием его молекул с октадецилсиликагелем, что согласуется с рассчитанными значениями логарифма констант распределения исследуемых соединений в системе октанол-вода. Для индапамида $\log P=2.64$, что превышает соответствующую величину для периндоприла ($\log P=2.17$).

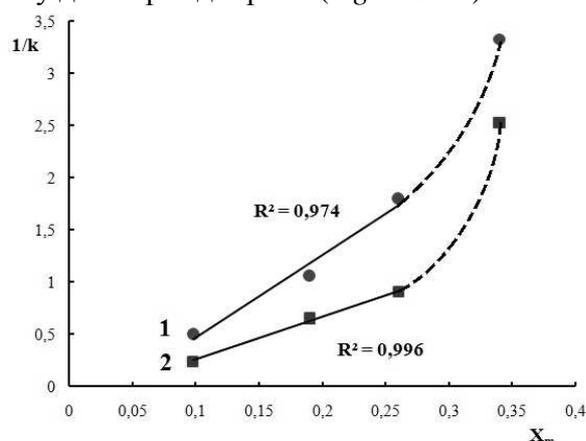


Рис. 2. Зависимости удерживания периндоприла (1) и индапамида (2) от состава подвижной фазы, построенные в рамках модели Скотта-Кучеры.

При температуре 25°C времена удерживания исследованных ГЛС составляют более 40 минут и наблюдается сильное размывание зон. Установлено, что с ростом температуры колонки факторы удерживания k ГЛС уменьшаются. Согласно литературным данным [6] наиболее подходящим температурным режимом для определения периндоприла методом обращенно-фазовой ВЭЖХ является его элюирование при температуре 70°C . При разработке условий качественного и количественного определения периндоприла и индапамида в индивидуальных и комбинированных препаратах необходимо соблюдать требования по экспертизе лекарственных средств [7]: методика должна обеспечивать достаточно высокие показатели эффективности хроматографической колонки; фактор асимметрии пиков основных компонентов и примесей должен быть минимизирован; должно обеспечиваться полное разрешение пиков основных компонентов и примесей; относительное стандартное отклонение площадей пиков не должно превышать 5.0%; предел количественного определения примесей не должен превышать максимально допустимого содержания примесей в соответствующем испытуемом растворе.

Нами установлено, что изократический режим элюирования при температуре 70°C не позволяет провести анализ исследованных ГЛС с соблюдением вышеперечисленных требований и трудоемок по времени. Поэтому был выбран градиентный режим элюирования. В табл. 2 представлены составы подвижных фаз, используемые при реализации градиентного режима элюирования.

При использовании указанного режима концентрация ацетонитрила в фосфатном буфере изменяется от 30 до 51 % об. и обратно. Следовательно,

удерживание периндоприла и индапамида, в основном, определяется взаимодействием «сорбат–сорбент». Хроматограмма модельной смеси периндоприла и индапамида, полученная в условиях градиентного элюирования при температуре 70°C, представлена на рис. 3.

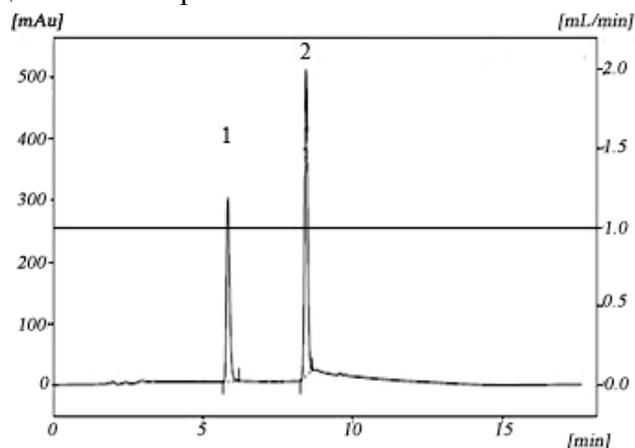


Рис. 3. Хроматограмма модельной смеси периндоприла и индапамида: колонка «Диасфер С18», 250x4.6 мм; 70 °С; $\lambda=215$ нм; объем пробы 10 мкл; $F_c=1$ мл/мин; градиентный режим подачи элюентов (табл. 3), 1 – периндоприл, 2 – индапамид.

Видно, что пики, соответствующие периндоприлу и индапамиду, хорошо разделены, имеют малую асимметрию ($A \leq 2.0$) и размывание, что позволяет осуществить быстрый анализ (менее 10 мин) основных компонентов комбинированного препарата «Ко-периндоприл».

Хроматограмма пятикомпонентной модельной смеси, включающей, помимо периндоприла и индапамида, и нормируемые примеси (периндоприла примеси В, периндоприла примеси F, индапамида примеси А), в концентрациях, соответствующих максимально допустимому содержанию примесей в таблетке, согласно нормативным документам, представлена на рис. 4.

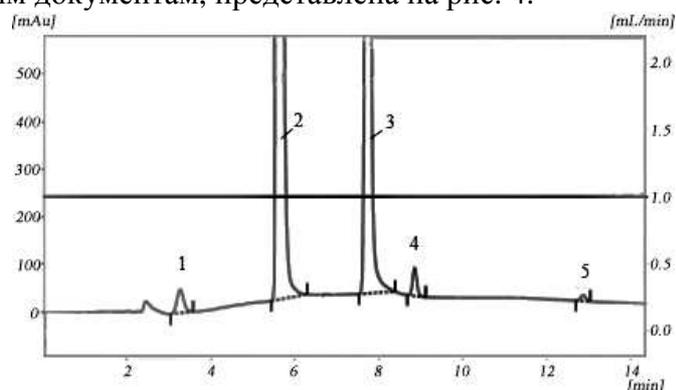


Рис. 4. Хроматограмма пятикомпонентной модельной смеси периндоприла и индапамида: колонка «Диасфер С18», 250x4.6 мм; 70°C; $\lambda=215$ нм; объем пробы 10 мкл; $F_c=1$ мл/мин; градиентный режим подачи элюента (табл. 3), 1 – периндоприла примесь В; 2 – периндоприл; 3 – индапамид; 4 – индапамида примесь А; 5 – периндоприла примесь F.

Из представленного рисунка видно, что время удерживания увеличивается в ряду периндоприла примесь В → периндоприл → периндоприла примесь F. В этом же ряду возрастает липофильность ($\log P$) этих близких по строению молекул:

1.89→2.17→2.22 (табл. 1). Больше удерживание индапамида примеси А ($\log P=2.72$) по сравнению с индапамидом ($\log P=2.64$) также обусловлено различием в липофильности их молекул. Хроматографические характеристики компонентов модельной смеси, полученные с использованием разработанных условий, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Хроматографические характеристики компонентов модельной смеси, содержащей периндоприл, индапамид и примеси*

Наименование вещества	Концентрация, мг/мл	t_R , мин	Эффективность колонки, Т.Т.	Ассиметрия пика	Соотношение сигнал/шум
Периндоприл (пик 2)	1	5.8	8000	2.00	-
Индапамид (пик 3)	0.25	7.7	13000	1.53	-
Периндоприла примесь В (пик 1)	0.02	3.3	3000	1.86	58
Периндоприла примесь F (пик 5)	0.006	8.9	2000	2.31	35
Индапамида примесь А (пик 4)	0.00125	12.9	4000	1.79	116

*) Соотношение сигнал/шум рассчитано только для пиков примесей.

Из данных, представленных в табл. 4, видно, что хроматографические пики имеют низкие показатели асимметрии ($A < 2.5$), а чувствительность метода достаточна для количественного определения содержания примесей в составе таблеток как индивидуальных препаратов периндоприла и индапамида, так и комбинированного (соотношение сигнал/шум для пиков примесных соединений > 20). Число теоретических тарелок, рассчитанное по пику периндоприла, составило $N=8000$. Валидация методик качественного и количественного определения периндоприла и индапамида, а также их примесей в таблетках методом ВЭЖХ выполнена по следующим характеристикам: селективность, линейность, правильность, прецизионность, предел обнаружения, предел количественного обнаружения, перенос пробы [8-10]. Данные, полученные в ходе валидации, удовлетворяют этим требованиям и подтверждают селективность, прецизионность, правильность и чувствительность предложенных методик (табл. 5).

Таблица 5. Результаты валидации

Параметр валидации	Критерии приемлемости	Полученные значения
1	2	3
Специфичность	Пики примесей. периндоприла и индапамида не должны перекрываться.	4.89
	Разрешение между пиком периндоприда и пиком индапамида не менее 2.0	7.53
	Разрешение между пиком периндоприда и пиком примеси В не менее 2.0	27.03
	Разрешение между пиком периндоприла и пиком примеси F не менее 2.0	8.51
	Разрешение между пиком индапамида и пиком индапамида примеси А не менее 2.0	

1	2	3
Линейность	Коэффициент корреляции ≥ 0.980	0.997 (периндоприл) 0.999 (индапамид) 0.997 (примесь А) 0.998 (примесь В) 0.996 (примесь F)
Сходимость (по пику периндоприла)	Серия 1: коэффициент вариации $\leq 5.0\%$ ($n \geq 6$); стандартное отклонение $\leq 0.5\%$	0.92% 0.076%
Промежуточная прецизионность (по пику периндоприла)	Серия 2 (полученная другим сотрудником в другой рабочий день): коэффициент вариации $\leq 5.0\%$; стандартное отклонение $\leq 0.5\%$; F-критерий ≤ 5.05 ; t-критерий < 2.23	0.58% 0.049 % 0.41 2.11
Правильность	Фактор отклика: среднее значение 95.0 – 105.0%; коэффициент вариации $\leq 5.0\%$	99.85% (периндоприл) 100.64% (индапамид) 1.06% (периндоприл) 1.47% (индапамид)
Предел обнаружения	$\leq 0.5\%$ (примесь А) $\leq 2.0\%$ (примесь В) $\leq 0.6\%$ (примесь F)	0.03% 0.04% 0.03%
Предел количественного определения	$\leq 0.5\%$ (примесь А) $\leq 2.0\%$ (примесь В) $\leq 0.6\%$ (примесь F)	0.08% 0.22% 0.12%

Результаты количественного определения периндоприла, индапамида и их примесей в индивидуальных и комбинированных препаратах представлены в таблице 6. Видно, что полученные результаты укладываются в нормы, представленные в паспортах качества.

Таблица 6. Результаты количественного определения исследуемых соединений в таблетированных лекарственных формах

№	Наименование образца	Определяемое соединение	Нормы содержания	Результаты анализа.
1	Таблетки «Периндоприл», 8 мг (ООО «Пранафарм»), опытная серия	Периндоприл	7.4-8.6 мг	8.06 \pm 0.19мг
		Периндоприла примесь В	Не более 2.0 %	0.31% \pm 0.03%
		Периндоприла примесь F	Не более 0.6 %	0.02% \pm 0.01%
2	Таблетки «Арифон», 2.5 мг («Les Laboratoires Servier»)	Индапамид	2.25-2.75 мг	2.51 \pm 0.11 мг
		Индапамида примесь А	Не более 0.5%	0.38% \pm 0.01%
3	Таблетки Ко-Периндоприл, 2.5мг+8мг (ООО «Пранафарм»), опытная серия	Индапамид + Периндоприл	2.25-2.75 мг + 7.6-8.4 мг	2.39 \pm 0.09 мг + 7.86 \pm 0.23 мг
		Периндоприла примесь В	Не более 2.0 %	0.29% \pm 0.03%
		Периндоприла примесь F	Не более 0.6 %	0.03% \pm 0.01%
		Индапамида примесь А	Не более 0.5%	0.35% \pm 0.01%

Заключение

Разработана и валидирована унифицированная методика определения периндоприла, индапамида и комбинированного препарата на их основе в таблетированных лекарственных формах методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Условия пробоподготовки и анализа оптимизированы таким образом, чтобы обеспечить высокую селективность, эффективность и чувствительность, что делает возможным в одном цикле анализа осуществить качественный и количественный анализ как основных компонентов, так и примесей. Предложенные методики включены в проекты ФСП гипотензивных лекарственных средств на предприятии ООО «Пранафарм», г. Самара.

Работа выполнена при поддержке гранта №4.110.2014/К в рамках выполнения госзадания министерства образования и науки РФ.

Авторы выражают благодарность аспирантке СамГУ Евдокимовой М.А. за помощь в расчетах физико-химических характеристик молекул исследуемых соединений.

Список литературы

1. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Режим доступа: www.rlsnet.ru
2. Medenica M., Ivanović D., Mašković M. et al. // *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2007. Vol. 44, pp. 1087-1094.
3. Deepak S.J., Gunta S., Mallika S. et al. // *J. of Chromatography B*. 2006. Vol. 837. pp. 92-100.
4. Wei-Dong Chen, Yan Liang, Hong Zhang, Hao Li et al. // *J. of Chromatography B*. 2006. Vol. 842, pp. 58-63.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. Москва, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. 704 с.
6. Европейская фармакопея, 6 изд. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2010, 4546 с.
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. т. 2. / Под ред. Миронова А.Н. и кол. Москва, ГрифиК, 2013, 280 с.
8. Сбоев Е.А., Багирова В.Л., Краснюк И.И. // *Ремедиум*. 2004. № 3. С. 34-41.
9. Ченцова М.И. // *Ремедиум*. 2007. № 5. С. 43-45
10. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ.

References

1. Entsiklopediya lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta. Available at: www.rlsnet.ru
2. Medenica M., Ivanović D., Mašković M., Jančić B., Malenović A. *J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2007, Vol. 44, pp. 1087-1094. DOI:10.1016/j.jpba.2007.05.008
3. Deepak S. J., Gunta S., Mallika S. t al., *J. of Chromatography B*, 2006, Vol. 837, pp. 92-100. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.04.008
4. Wei-Dong Chen, Yan Liang, Hong Zhang et al., *J. of Chromatography B*, 2006, Vol. 842, pp. 58-63. DOI: 10.1016/j.jchromb.2006.03.024
5. *Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii*, Moskva, Nauchnyi tsentr ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya, 2008, 704 p.
6. *Evropeiskaya farmakopeya*, 6 izd. European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, 2010, 4546 p.

7. *Rukovodstvo po ekspertize lekarstvennykh sredstv*, Vol. 2, ed. Mironova A.N. i kol. Moskva, GrifiK, 2013, 280 p.

8. Sboev E.A., Bagirova V.L., Krasnyuk I.I. *Remedium*, 2004, No 3, pp. 34-41.

Васильева Мария Владимировна – аспирант СамГУ, Самара

Онучак Людмила Артемовна – д.х.н., профессор, зав.кафедрой физической химии и хроматографии СамГУ, Самара

Кураева Юлия Геннадьевна – к.х.н., ст. преподаватель кафедры физической химии и хроматографии СамГУ, Самара

9. Chentsova M.I. *Remedium*, 2007, No 5, pp. 43-45

10. Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv: Federal'nyi zakon Rossiiskoi Federatsii ot 12 aprelya 2010 g. N 61-FZ.

Vasilyeva Maria.V. – Ph. D. student of Samara state University, Samara

Onuchak Ludmila A. – Dr.Sci. (Chemistry), prof., Head of the Department of Physical Chemistry and Chromatography Samara State University, Samara. e-mail: onuchak@samsu.ru

Kuraeva Yuliya G. – Ph.D. (Chemistry), lecturer of the Department of Physical Chemistry and Chromatography Samara State University, Samara. e-mail: kuraeva81@mail.ru