

УДК 543.544:615.07

СГОРОВА А.В.<sup>1</sup>, СКРИПИНЕЦ Ю.В.<sup>1</sup>, ФЕДОСЕНКО Г.О.<sup>2</sup>, МАЛЬЦЕВ Г.В.<sup>2</sup>,  
КАШУЦЬКИЙ С.М.<sup>2</sup>

### ПРАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОЕФЕКТИВНОЇ РІДИННОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ ТА ВИСОКОЕФЕКТИВНОЇ ТОНКОШАРОВОЇ ХРОМАТОГРАФІЇ У ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ АНАЛІЗІ

В даний час для контролю якості продукції у фармацевтичній і харчовій промисловості широко використовуються хроматографічні методи. Ця стаття присвячена систематизації результатів наукових досліджень авторів по розробці, валідації і застосуванню ряду хроматографічних методик в створенні препаратів-генериків, а також в аналізі лікарської рослинної сировини.

Розроблені методики валідовані за наступними показниками: специфічність, лінійність, точність і межа виявлення. Специфічність методик ґрунтується на можливості однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів і підтверджується шляхом використання зовнішніх стандартів. Правильність оцінювали за результатами аналізу різних наважок або методом «введено-знайдено».

Для розроблених методик встановлені показники придатності хроматографічних систем (фактор симетрії піку, число теоретичних тарілок, відносне стандартне відхилення часу утримування та площі піку).

Розроблено ВЕРХ-методику для визначення діючих речовин у комбінованих препаратах, вивчення профілів розчинення, визначення залишкових кількостей деяких препаратів на поверхнях фармацевтичного обладнання. Запропоновано ВЕТШХ-методику визначення залишкових кількостей рослинної сировини – сухого екстракту листа гінґго білоба (за вмістом кверцетину) в змивах та куркуміну в бульйонних кубиках «Gallina Blanca».

Запропоновані методики характеризуються задовільними метрологічними характеристиками та простотою виконання.

**Ключові слова:** вискоефективна рідинна хроматографія, вискоефективна тонкошарова хроматографія, валідація, активний фармацевтичний інгредієнт.

В настоящее время для контроля качества продукции в фармацевтической и пищевой промышленности широко используются хроматографические методы. Данная статья посвящена систематизации результатов научных исследований авторов по разработке, валидации и применению ряда хроматографических методик в создании препаратов-генериков, а также в анализе лекарственного растительного сырья.

Разработанные методики валидированы по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность и предел обнаружения. Специфичность методик основывается на возможности однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии других компонентов и подтверждается путем использования внешних стандартов. Правильность оценивали по результатам анализа разных навесок или методом «введено-найденно».

Для разработанных методик установлены показатели пригодности хроматографических систем (фактор симметрии пика, число теоретических тарелок, относительное стандартное отклонение времени удерживания и площади пика).

Разработаны ВЭЖХ-методику для определения действующих веществ в комбинированных препаратах, изучения профилей растворения, определения остаточных количеств препаратов на поверхностях фармацевтического оборудования. Предложены ВЭТСХ-методику определения остаточных количеств растительного сырья – сухого

экстракта листьев гинкго билоба (по содержанию кверцетина) и куркумина в бульонных кубиках «Gallina Blanca».

Предложенные методики характеризуются удовлетворительными метрологическими характеристиками и простотой выполнения.

**Ключевые слова:** высокоэффективная жидкостная хроматография, высокоэффективная тонкослойная хроматография, валидация, активный фармацевтический ингредиент.

*Currently, chromatographic methods are widely used to control the quality of products in the pharmaceutical and food industries. This article is devoted to the systematization of the results of scientific research of the authors on the development, validation and application of a number of chromatographic methods in the creation of generic drugs, as well as in the analysis of medicinal plant materials.*

*The developed methods are validated according to the following parameters: specificity, linearity, accuracy and limit of detection. The specificity of the methods is based on the ability to evaluate the analyte in the presence of other components and is confirmed by using external standards. The accuracy was assessed by the results of the analysis of different weights or by the "added-found" method.*

*For the developed methods, parameters of the suitability of chromatographic systems were established (peak symmetry factor, number of theoretical plates, relative standard deviation of retention time and peak area).*

*HPLC methods have been developed for the determination of active substances in combined preparations, for the study of dissolution profiles, and the determination of residual amounts of drugs on the surfaces of pharmaceutical equipment. The HPTLC methods for determining the residual amounts of plant materials – dry extract of ginkgo biloba leaves (by quercetin content) and curcumin in "Gallina Blanca" bouillon cubes are proposed.*

*The proposed methods are characterized by satisfactory metrological characteristics and ease of analysis.*

**Key words:** *high-performance liquid chromatography, high-performance thin-layer chromatography, validation, active pharmaceutical ingredient.*

## **Вступ**

У фармацевтичному аналізі велику увагу приділяють новим фізико-хімічним методам досліджень лікарських засобів, зокрема високоефективній рідинній хроматографії (ВЕРХ) та високоефективній тонкошаровій хроматографії (ВЕТШХ) [1, 2]. Усе частіше для визначення діючих речовин органічної природи як у монопрепаратах, так і в комбінованих лікарських формах використовують метод ВЕРХ [3]. Зазвичай використовують такі універсальні детектори: спектрофотометричний, рефрактометричний, електрохімічний, а також мас-спектрометричний, флуориметричний тощо. Для розрахунків вмісту аналізованого компонента використовують методи зовнішнього та іноді внутрішнього стандартів, внутрішньої нормалізації. ВЕРХ – метод має такі переваги, як висока селективність, відтворюваність і низькі межі виявлення [4].

Хроматографування проводили на рідинному хроматографі Agilent 1260 Infinity 2D LC System (США) з рефрактометричним детектором, УФ- та діодно-матричним детектором, а також мас-спектрометричним детектором (6530 Accurate Mass Q-TOF, Agilent Technologies, США, джерело іонізації – електроспрей (ESI)).

У методі ВЕТШХ на лінію старту хроматографічної пластинки розчини наносили за допомогою напівавтоматичного аплікатора Linomat 5 (CAMAG, Швейцарія), хроматографічне розділення проводили у вертикальній камері (CAMAG, Швейцарія) та сканування здійснювали на хроматоденситометрі серії TLC SCANNER 4, фірми CAMAG, Швейцарія.

## Результати та їх обговорення

### ВЕРХ- визначення.

Для визначення діючих речовин у комбінованих препаратах «Теофедрин» та «Трифедрин» [5, 6] та компоненту мийно-дезінфекційного засобу «Інцидін Про (Incidin Pro)», який застосовують для очищення фармообладнання (пуансонів таблетпресів) запропоновано методики ВЕРХ [7]. Експериментально встановлено оптимальні умови аналізу: тип сорбенту, склад елюенту та його градієнт, довжина хвилі і час детектування для забезпечення виходу з колонки всіх компонентів (включаючи допоміжні речовини), селективного визначення аналітів, мінімізації часу аналізу. Розроблені методики дозволяють проводити вимірювання із задовільними метрологічними характеристиками.

Запропонована та валідована проста у виконанні експресна та селективна методика ВЕРХ кількісного визначення L-карнітину, L-тартрату та аскорбінової кислоти у двокомпонентній дієтичній добавці «L-КАРНІТИН смарт», порошку для орального розчину по 16 г у саше [8].

Одним із важливих напрямів характеризування твердих лікарських форм є вивчення профілів розчинення, за допомогою яких можна визначити чинники, які впливають на швидкість вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта. Розроблено методики кількісного визначення метамізолу натрію методом ВЕРХ з УФ-детектором [9] та мемантину гідрохлориду з мас-спектрометричним детектуванням (ВЕРХ-МС), які придатні для дослідження профілів розчинення таблеток «Пенталгін ІС» та «Мематон ІС». Методики валідовано за показниками: специфічність, точність, правильність, лінійність у вивченому діапазоні концентрацій, робастність. Підтверджено стабільність випробовуваних розчинів та розчинів порівняння у випадку їх зберігання за кімнатної температури протягом 24 год.

Для мемантину гідрохлориду встановлено, що при дослідженні розчинів, приготованих в середовищі 0,1 М розчині хлористоводневої кислоти рН 1,2, виникає необхідність попередньої нейтралізації хлористоводневої кислоти перед проведенням аналізу, оскільки вона, як сильніша порівняно з мурашиної кислотою, практично повністю іонізує всі розчинені молекули речовини, що призводить до значного відхилення лінійної залежності аналітичного сигналу від концентрації аналізу. Нейтралізацію проводять 0,1 М розчином натрію гідроксиду, який додається до проби випробовуваного розчину. Вивільнення більше 85% мемантину гідрохлориду за 15 хв у всіх середовищах розчинення говорить про подібність профілів розчинення та не вимагає розрахунку фактора подібності  $f_2$ .

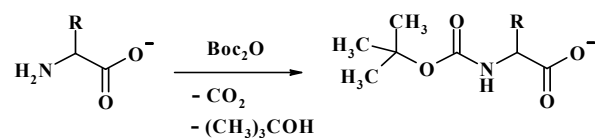
В роботах [10 - 15] запропоновані нові методики визначення залишків глюкози, силденафілу цитрату, фенспіриду та клонідину гідрохлоридів, левана, розувастатину кальцію, ривастигміну гідротартрату, даклатасвіру дигідрохлориду, фенібуту методом ВЕРХ.

Для прикладу наведено умови хроматографування для визначення розувастатину кальцію (РК): рідинний хроматограф з УФ-детектором; колонка з нержавіючої сталі розміром 0,15 м x 4,6 мм, заповнена силікагелем октадецилсилільним для хроматографії типу Zorbax Eclipse XDB-C<sub>18</sub> з розміром часток 5 мкм; рухома фаза: 0,2 % (об/об) розчин кислоти оцтової : ацетонітрил (50:50); швидкість рухомої фази: 1,0 мл/хв; температура колонки: 25°C; температура автосамплера: 4°C; час хроматографування: 6 хв; детектування за довжини хвилі: 248 нм; об'єм інжекції: 100 мкл; час утримування розувастатину: 3,0 хв. Градувальний графік лінійний в інтервалі концентрацій РК 0,01 – 1,0 мкг/мл.

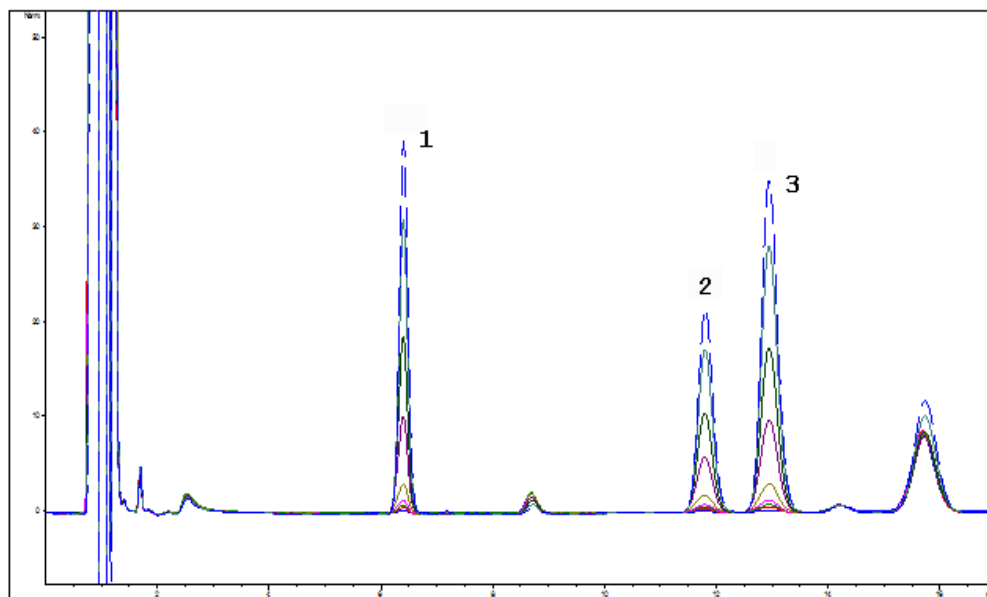
Для розроблених методик встановлені показники придатності хроматографічних систем при визначенні вивчених препаратів (фактор симетрії піку, число теоретичних тарілок, відносне стандартне відхилення часу утримування та площі піку). Оцінка ключових показників придатності хроматографічної системи виявила перспективу їх використання для контролю залишкових кількостей активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) в змивах з технологічного обладнання фармацевтичного виробництва.

На відміну від відомого способу визначення амінокислот за допомогою методу ВЕРХ з попередньою процедурою їх передколонкової дериватизації з використанням *o*-фталевого альдегіду в якості дериватизуючого агента, а також другого компоненту – сульфурвмісного нуклеофілу та автосамплеру - приладу, який дозволяє проводити дериватизацію в автоматичному режимі внесення, розведення і змішування і спеціальної колонки Zorbax Eclipse AAA, що приводить до високої вартості аналізу, нами вперше розроблено та валідовано методику визначення залишкових кількостей L-валіну, L-лейцину та L-ізолейцину (після виробництва дієтичної добавки «ВСАА смарт») в змивах методом обернено-фазової ВЕРХ з УФ-детектуванням (рис. 1) з використанням для передколонкової дериватизації ди-трет-бутилдикарбонату ( $\text{Coc}_2\text{O}$ ), що застосовується в органічному синтезі для захисту аміногруп [16, 17].

В умовах розробленої методики пропонується проводити пробопідготовку в присутності 0,5 М розчину гідроксиду натрію. У лужному середовищі амінокислоти знаходяться в аніонній формі і реакція з  $\text{Coc}_2\text{O}$  протікає за наступною схемою:



Отримувані градувальні графіки лінійні в інтервалах концентрацій L-валіну 1,5 – 150,0 мкг/мл, L-ізолейцину 1,5 – 150,0 мкг/мл та L-лейцину 3,0 – 300,0 мкг/мл.



**Рис. 1.** Хроматограми розчинів РСЗ АК для градувальних графіків, де 1– L-валін, 2– L-ізолейцин, 3– L-лейцин)

При одночасному визначенні декількох АФІ застосовували трьох- або навіть чотирьохкомпонентні рухомі фази, які склалися з метанолу, ацетонітрилу, буферу та алкіламінів, в ізократичному та градієнтному режимах елюювання. При розробці методик аналізу залишкових кількостей АФІ для багатокомпонентних препаратів АМІЦТРОН<sup>®</sup>, АМІЦТРОН<sup>®</sup> ПЛЮС від кашлю – саше; Теофедрин ІС<sup>®</sup>, ПЕНТАЛГІН ІС<sup>®</sup>, АМІЦТРОН<sup>®</sup> ЕКСТРАТАБ – таблетки, окремі сполуки яких можуть бути присутніми на поверхнях частин обладнання, проводили оптимізацією умов хроматографування для забезпечення виходу з колонки усіх компонентів і мінімізації часу аналізу. Як визначуваний АФІ обрали мажорний компонент (парацетамол), у якого найнижча розчинність. Для препаратів АМІЦТРОН<sup>®</sup> ПЛЮС від кашлю та Теофедрин ІС<sup>®</sup> додатково визначали другий мажорний компонент (гвайфенезин і теофілін).

Одним з методів детектування з більш високою чутливістю та специфічністю є мас-спектрометрія. Нами розроблена методика високочутливого визначення залишкових кількостей цинхокаїну гідрохлориду (ЦГ) в змивах з поверхонь фармацевтичного обладнання після його очищення з використанням методу рідинної хромато-мас-спектрометрії [18]. Детектування цинхокаїну проводили за сигналом  $[M+H]^+$  основної речовини з 344 m/z (рис. 2). Встановлено, що запропонована методика характеризується задовільною лінійністю в діапазоні концентрацій ЦГ від 0,006 мкг/мл до 0,114 мкг/мл (рис. 3).

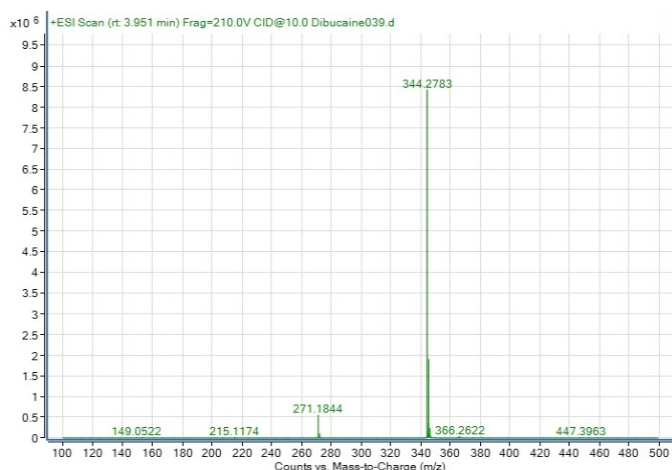


Рис. 2. MS- спектр піку цинхокаїну

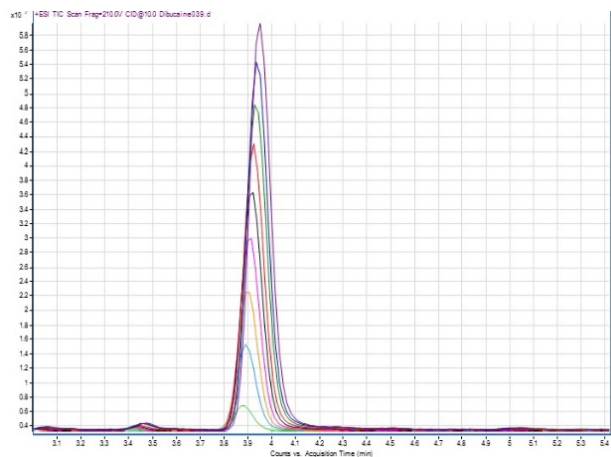
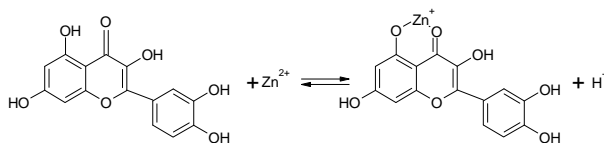


Рис. 3. Хроматограми модельних розчинів ЦГ для градувального графіка

### ВЕТШХ- визначення.

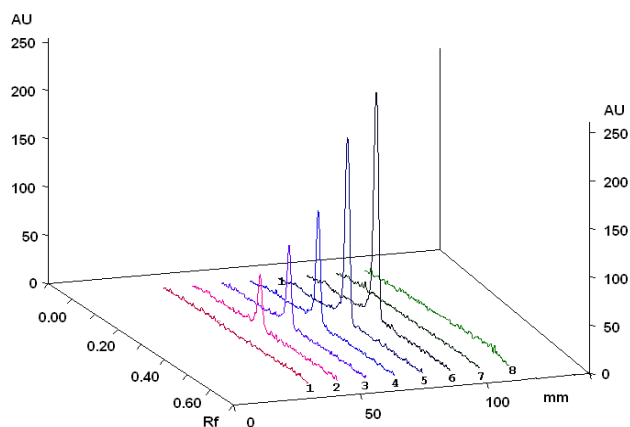
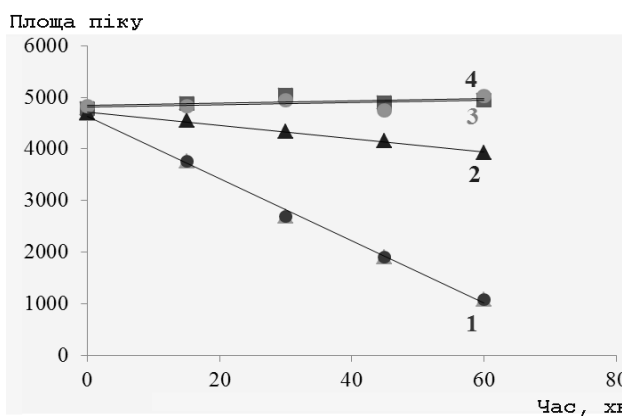
В даний час для контролю якості продукції у фармацевтичній і харчовій промисловості широко використовується метод вискоефективної тонкошарової хроматографії (ВЕТШХ) [19].

ВЕТШХ застосована для визначення залишкових кількостей сухого екстракту листя гінґко білоба (за вмістом кверцетину) на поверхнях фармацевтичного обладнання [20, 21]. Було виявлено, що спостерігається зміна площі піку кверцетину залежно від часу знаходження речовини на пластинці. Це відбувається внаслідок комплексоутворення кверцетину з силікатом цинку (II) (компонентом флуоресцентного індикатора хроматографічної пластинки) за наступною схемою:



З наведеної схеми взаємодії випливає, що додавання протонної кислоти зміщує рівновагу вліво та перешкоджає комплексоутворенню. Встановлено, що стабільність досягається при співвідношенні кверцетин – фосфорна кислота (ФК) = 1: 1 (рис. 4).

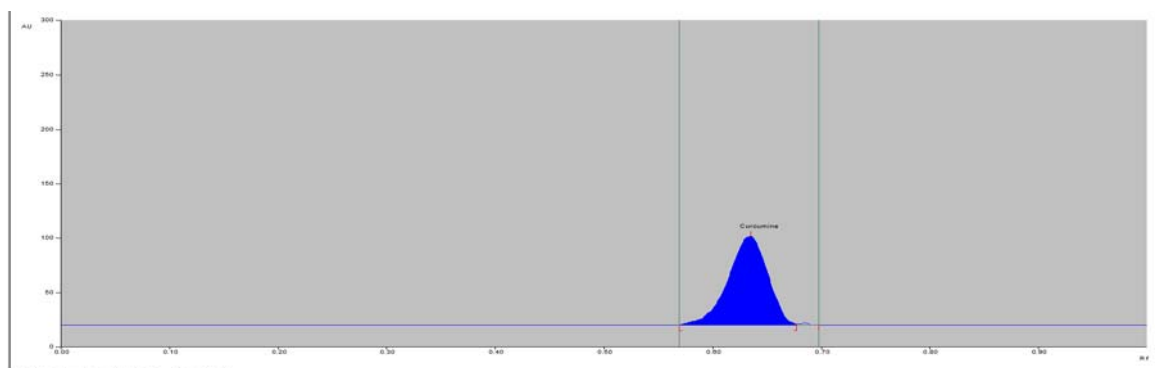
На рисунку 5 наведені 3D хроматограми за довжиною хвилі сканування 380 нм.



**Рис. 4.** Залежність площі піка кверцетину від часу знаходження на пластинці та кількості ФК: без кислоти (1), кверцетин: 10, 20, 30, 40, 50 нг/пляму); 7,8 – після обробки свабів. ФК – 2:1 (2), 1:1 (3), 1: 2(4).

**Рис. 5.** 3D хроматограми розчинів: 1 – з чистого аплікатору; 2 – 6 кверцетину (10, 20, 30, 40, 50 нг/пляму); 7,8 – після обробки свабів.

Вперше запропоновано методику визначення куркуміну методом вискоєфективної тонкошарової хроматографії в бульйонних кубиках «Gallina Blanca» [22]. Детектування здійснювали методом денситометричного сканування з використанням обладнання фірми SAMAG при вимірюванні поглинання за довжини хвилі 265 нм (рис. 6). Методика заснована на визначенні площі піку куркуміну на хроматограмі в залежності від його концентрації. Вміст куркуміну визначають за градувальним графіком.



**Рис. 6.** Денситограма куркуміну, отримана при вивченні правильності методики.

Градувальний графік є лінійним в діапазоні концентрацій куркуміну 120–520 нг/пляму, межа виявлення складає 65 нг/пляму. Специфічність методики ґрунтується на можливості однозначно оцінювати аналізовану речовину в присутності інших компонентів і підтверджується шляхом використання зовнішнього стандарту. Плями на хроматограмах досліджуваного розчину і розчину порівняння збігаються за значенням  $R_f$ , що підтверджує специфічність методики. Правильність оцінювали за результатами аналізу різних наважок. Вимога до статистичної незначущості систематичної похибки виконується. Запропонована методика характеризується задовільними метрологічними характеристиками та простотою виконання.

## Висновки

Розроблено ВЕРХ-методику для визначення діючих речовин у комбінованих препаратах, залишкових кількостей деяких АФІ на поверхнях фармацевтичного обладнання, вивчення профілів розчинення. Встановлено, що в разі багатокомпонентних лікарських засобів визначення залишкових кількостей АФІ в змивах після очищення фармацевтичного обладнання необхідно проводити по мажорним та важкорозчинним АФІ.

Вперше запропоновано для ВЕРХ кількісного визначення амінокислот (L-валіну, L-лейцину та L-ізолейцину) застосування передколонкової дериватизації з реагентом, який широко використовується в органічному синтезі для захисту аміногруп – ди-трет-бутилдикарбонатом.

Для методики визначення залишкових кількостей рослинної сировини – сухого екстракту листя гінкго білоба (за вмістом кверцетину) методом ВЕТШХ в змивах при очищенні фармацевтичного обладнання виявлено, що монотонна зміна інтенсивності абсорбції в залежності від часу перебування кверцетину на поверхні сорбенту пов'язана з його взаємодією з флуоресцентним індикатором F 254 – силікатом цинку (II). Доведено позитивний вплив фосфорної кислоти, яка перешкоджає комплексоутворенню, що сприяє стабільності аналітичного сигналу.

Розроблені методики валидовані за наступними показниками: специфічність, лінійність, точність і межа виявлення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств: в 3-х томах. Под ред. члена-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. Харьков, изд-во «НТМТ». 2011. Т. 2. 474 с.

2. **Георгиевский В.П., Георгиевский Г.В., Зинченко А.А., Куликов А.Ю., Назарова Е.С., Колиснык А.В.** Хроматографические методы в аналитическом обеспечении создания и контроля качества лекарственных средств в Украине. Под ред. член-корр. НАН Украины В.П. Георгиевского. Харьков: «НТМТ». 2016. 288 с.

3. **Голубицкий Г.Б., Будко Е.В., Иванов В.М., Басова Е.М.** Количественный анализ таблеток «Пенталгин» методами градиентной и изократической высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Журн. аналит. химии*. 2006. 61 (4). С. 383-387.

4. **Гриздуб А.И., Леонтьев Д.А., Доценко Т.Н., Загорий В.А.** Стандартизованная процедура валидации методик контроля содержания примесей в готовых лекарственных средствах методом жидкостной хроматографии. *Фармаком*. 2005. 2 – 3. С. 78-94.

5. **Погуляй Т.В., Витюкова Е.О., Єгорова А.В., Гихер З.А., Антонович В.П.** Количественный анализ препарата «Геофедрин» методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. *Фармаком*. 2008. 1. С. 73-80.

6. **Погуляй Т.В., Витюкова Е.О., Єгорова А.В., Гихер З.А., Антонович В.П.** Аналіз препарату «Трифедрин» методом високоефективної рідинної хроматографії. *Фармацевтичний журнал*. 2008. 4. С. 81-87.

7. **Войтюк О.Д., Єгорова А.В., Скрипинець Ю.В., Кашуцький С.М., Умецька І.В.** ВЕРХ-визначення залишкових кількостей феноксиетанолу – компоненту мийно-дезінфекційного засобу «Інцидін Про». *Фармацевтичний журнал*. 2020. 75 (1). С. 72-79. DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.08

8. **Войтюк О.Д., Єгорова А.В., Скрипинець Ю.В., Кашуцький С.М., Ключник О.Г., Умецька І.В.** ВЕРХ-визначення активних компонентів у дієтичній добавці «L-КАРНІТИН СМАРТ». *Фармацевтичний журнал*. 2019. 1. С. 86-96. DOI: 10.32352/0367-3057.1.19.08

9. **Єгорова А.В., Мальцев Г.В., Скрипинець Ю.В., Войтюк О.Д., Кашуцький С.Н., Умецька І.В., Антонович В.П.** ВЭЖХ-методика количественного определения метамизола натрия с учетом его разложения в водных растворах при изучении профилей растворения. *Журн. аналит. химии*. 2021. 76 (4). С. 324-330. DOI: 10.31857/S0044450221020055

10. **Єгорова А.В., Федосенко А.А., Витюкова Е.О., Кашуцький С.Н., Мальцев Г.В.** Валидация методики ВЭЖХ определения остаточных количеств клофелина гидрохлорида с поверхностей фармооборудования. *Вісник Одеського націон. ун-ту. Хімія*. 2014. 19. 3(51). С. 40-51. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vonu\\_chem\\_2014\\_19\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vonu_chem_2014_19_3_6)

11. Федосенко Г.О., Скрипинець Ю.В., Леоненко І.І., Єгорова А.В., Кащуцький С.М., Антонович В.П. Визначення залишкових кількостей глюкози на поверхнях фармообладнання методами поляриметрії та ВЕРХ. *Фармацевтичний журнал*. 2015. 5. С. 83-89.
12. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Скрипинець Ю.В., Леоненко І.І., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Определение остаточных количеств розувастатина кальция на поверхностях фармацевтического оборудования методами ВЭЖХ и люминесценции. *Журн. анал. химии*. 2016. 71(1). С. 129-135. DOI: 10.7868/S0044450215110043
13. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Скрипинець Ю.В., Леоненко І.І., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Определение остаточных количеств ривастигмина гидротартрата на поверхностях фармооборудования методами ВЭЖХ и люминесценции. *Вісник Одеського націон. ун-ту. Хімія*. 2017. 22. 1(61). С. 67-78. DOI: [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1\(61\).94713](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1(61).94713)
14. Fedosenko G.O., Yegorova A.V., Scrypynets Yu.V., Leonenko I.I., Vitukova E.O. Determination of fenspiride hydrochloride residues on pharmaceutical manufacturing equipment surfaces by HPLC method. *French-Ukrainian Journal of Chemistry*. 2018. 6 (1). P. 7-15.
15. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Валидация методик контроля качества очистки фармацевтического оборудования. *Аналитика и контроль*. 2015. 19 (4). С. 387-395. DOI: 10.15826/analitika.2015.19.4.002
16. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Мальцев Г.В., Кащуцький С.Н., Антонович В.П. ВЭЖХ определение L-валина, L-лейцина и L-изолейцина с использованием предколоночной дериватизации ди-трет-бутилдикарбонатом. *Methods and objects of chem. anal.* 2017. 12 (2). P. 91-98. DOI: 10.17721/moca.2017.91-98
17. Єгорова А.В., Федосенко Г.О., Мальцев Г.В., Кащуцький С.М., Антонович В.П. Пат. 120119 Україна МПК G01N30/00, G01N30/02, G01N33/15, Спосіб кількісного визначення амінокислот; заявник та патентовласник Одеса, ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України, № U 2017 03754; заявл. 18.04.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20.
18. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Мальцев Г.В., Антонович В.П. Валидация методики определения остаточных количеств цинхокаина гидрохлорида методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии. *Управління якістю в фармації: збірник наукових робіт X науково-практичної конференції*. Харків. 2016. С. 170-173.
19. Baghel U.S., Nagar A.S., Pannu M. et al. HPLC and HPTLC methods for simultaneous estimation of quercetin and curcumin in polyherbal formulation. *Indian J. Pharm. Sci.* 2017. 79. P. 197-203. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000217>.
20. Єгорова А.В., Федосенко А.А., Мальцев Г.В., Кащуцький С.Н., Антонович В.П. Определение остаточных количеств сухого экстракта листьев гинкго билоба на поверхностях фармацевтического оборудования методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии. *Methods and objects of chem. anal.* 2015. 10 (4). P. 183-188. <https://doi.org/10.17721/moca.2015.183-188>
21. Єгорова А.В., Федосенко Г.О., Мальцев Г.В., Кащуцький С.М., Антонович В.П. Пат. 108176 Україна МПК G01N33/15, G01N33/50 Спосіб кількісного визначення кверцетину; заявник та патентовласник Одеса, ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України, – № u 2015 12228; заявл. 10.12.2015; опубл. 11.07.2016, Бюл. № 13.
22. Єгорова А.В., Лоскутова Ю.О., Войтюк О.Д., Мальцев Г.В., Малинка Е.В., Скрипинець Ю.В. Определение куркумина в бульонных кубиках методом высокоэффективной тонкослойной хроматографии. *Журнал Хроматографічного товариства*. 2020. 20. С. 4-13. DOI: 10.15407/zht2020.66.004

## REFERENCES

1. Analiticheskaya khimiya v sozdanii, standartizatsii i kontrole kachestva lekarstvennyih sredstv: v 3-h tomah. Pod red. chlena-korr. NAN Ukrayiny V.P. Georgievskogo. Kharkov, izd-vo



«NTMT». 2011. T. 2. 474 s.

2. **Georgievskiy V.P., Georgievskiy G.V., Zinchenko A.A., Kulikov A.Yu., Nazarova E.S., Kolisnyk A.V.** Hromatograficheskie metody v analiticheskom obespechenii sozdaniya i kontrolya kachestva lekarstvennykh sredstv v Ukraine. Pod red. chlen-korr. NAN Ukrayiny V.P. Georgievskogo. Kharkov: «NTMT». 2016. 288 s.

3. **Golubitskiy G.B., Budko E.V., Ivanov V.M., Basova E.M.** Kolichestvenniy analiz tabletok «Pentalgin» metodami gradientnoy i izokraticheskoy vyisokoeffektivnoy zhidkostnoy hromatografii. *Zhurn. analit. himii.* 2006. 61 (4). S. 383-387.

4. **Grizodub A.I., Leont'ev D.A., Dotsenko T.N., Zagoriy V.A.** Standartizovannaya protsedura validatsii metodik kontrolya sodержaniya primesey v gotovykh lekarstvennykh sredstvakh metodom zhidkostnoy khromatografii. *Farmakom.* 2005. 2 – 3. S. 78-94.

5. **Pogulyay T.V., Vityukova E.O., Egorova A.V., Giher Z.A., Antonovich V.P.** Kolichestvenniy analiz preparata «Teofedrin» metodom vyisokoeffektivnoy zhidkostnoy hromatografii. *Farmakom.* 2008. 1. S. 73-80.

6. **Pogulyay T.V., Vityukova E.O., Egorova A.V., Giher Z.A., Antonovich V.P.** Analiz preparatu «Trifedrin» metodom vyisokoeffektivnoy i riddinnoy hromatografii. *Farmatsevtichniy zhurnal.* 2008. 4. S. 81-87.

7. **Voytyuk O.D., Egorova A.V., Skripinets Yu.V., Kashutskiy S.M., Umetska I.V.** VERH-viznachennya zalishkovih kllkostey fenoksietanolu – komponentu miyno-dezinfektsynogo zasobu «Intsidin Pro». *Farmatsevtichniy zhurnal.* 2020. 75 (1). S. 72-79. DOI: 10.32352/0367-3057.1.20.08

8. **Voytyuk O.D., Egorova A.V., Skripinets Yu.V., Kashutskiy S.M., Klyuchnik O.G., Umetska I.V.** VERH-viznachennya aktivnih komponentiv u dletichny dobavtsi «L-KARNITIN SMART». *Farmatsevtichniy zhurnal.* 2019. 1. S. 86 – 96. DOI: 10.32352/0367-3057.1.19.08

9. **Egorova A.V., Maltsev G.V., Skripinets Yu.V., Voytyuk O.D., Kashutskiy S.N., Umetskaya I.V., Antonovich V.P.** VEZhH-metodika kolichestvennogo opredeleniya metamizola natriya s uchetom ego razlozheniya v vodnyih rastvorah pri izuchenii profiley rastvoreniya. *Zhurn. analit. khimii.* 2021. 76 (4). S. 324-330. DOI: 10.31857/S0044450221020055

10. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Vityukova E.O., Kashutskiy S.N., Maltsev G.V.** Validatsiya metodiki VEZhH opredeleniya ostatochnyih kolichestv klofelina gidrohlorida s poverhnostey farmoborudovaniya. *Visnik Odeskogo natsion. un-tu. Khimiya.* 2014. 19. 3(51). S. 40-51. [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vonu\\_chem\\_2014\\_19\\_3\\_6](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vonu_chem_2014_19_3_6)

11. **Fedosenko G.O., Skripinets Yu.V., Leonenko I.I., Egorova A.V., Kashutskiy S.M., Antonovich V.P.** Viznachennya zalishkovih kllkostey glyukozi na poverhnyah farmobladnannya metodami polyarimetriyi ta VERH. *Farmatsevtichniy zhurnal.* 2015. 5. S. 83-89.

12. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Skripinets Yu.V., Leonenko I.I., Maltsev G.V., Antonovich V.P.** Opredelenie ostatochnyih kolichestv rozuvastatina kaltsiya na poverhnostyah farmatsevticheskogo oborudovaniya metodami VEZhH i lyuminestsentsii. *Zhurn. anal. khimii.* 2016. 71(1). S. 129-135. DOI: 10.7868/S0044450215110043

13. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Skripinets Yu.V., Leonenko I.I., Maltsev G.V., Antonovich V.P.** Opredelenie ostatochnyih kolichestv rivastigmina gidrotartrata na poverhnostyah farmoborudovaniya metodami VEZhH i lyuminestsentsii. *Visnik Odeskogo natsion. un-tu. Khimiya.* 2017. 22. 1(61). S. 67-78. DOI: [http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1\(61\).94713](http://dx.doi.org/10.18524/2304-0947.2017.1(61).94713)

14. **Fedosenko G.O., Yegorova A.V., Scrypynets Yu.V., Leonenko I.I., Vitukova E.O.** Determination of fenspiride hydrochloride residues on pharmaceutical manufacturing equipment surfaces by HPLC method. *French-Ukrainian Journal of Chemistry.* 2018. 6 (1). S. 7-15.

15. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Maltsev G.V., Antonovich V.P.** Validatsiya metodik kontrolya kachestva ochistki farmatsevticheskogo oborudovaniya. *Analitika i kontrol'.* 2015. 19 (4). S. 387-395. DOI: 10.15826/analitika.2015.19.4.002

16. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Maltsev G.V., Kaschutskiy S.N., Antonovich V.P.** VEZhH opredelenie L-valina, L-leytsina i L-izoleysina s ispolzovaniem predkolonochnoy

derivatizatsii di-tret-butildikarbonatom. *Methods and objects of chem. anal.* 2017. 12 (2). P. 91-98. DOI: 10.17721/moca.2017.91-98

17. **Egorova A.V., Fedosenko G.O., Maltsev G.V., Kashutskiy S.M., Antonovich V.P.** Pat. 120119 Ukrayina MPK G01N30/00, G01N30/02, G01N33/15, Sposib kilkisnogo viznachennya amInokislot; zayavnik ta patentovlasnik Odesa, FHI Im. O.V. Bogatskogo NAN Ukrayiny, – N U 2017 03754; zayavl. 18.04.2017; opubl. 25.10.2017, Byul. N 20.

18. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Maltsev G.V., Antonovich V.P.** Validatsiya metodiki opredeleniya ostatochnyih kolichestv tsinhokaina gidrohlorida metodom zhidkostnoy hromato-mass-spektrometrii. *Upravlinnya yakistyu v farmatsiyi: zbirnik naukovih robit H naukovopraktichnoyi konferentsiyi. Kharkiv.* 2016. S. 170-173.

19. **Baghel U.S., Nagar A.S., Pannu M. et al.** HPLC and HPTLC methods for simultaneous estimation of quercetin and curcumin in polyherbal formulation. *Indian J. Pharm. Sci.* 2017. 79. P. 197-203. <https://doi.org/10.4172/pharmaceutical-sciences.1000217>.

20. **Egorova A.V., Fedosenko A.A., Maltsev G.V., Kashutskiy S.N., Antonovich V.P.** Opredelenie ostatochnyih kolichestv suhogo ekstrakta listev ginkgo biloba na poverhnostyah farmatsevticheskogo oborudovaniya metodom vyisokoeffektivnoy tonkosloynoy hromatografiih. *Methods and objects of chem. anal.* 2015. 10 (4). P. 183-188. <https://doi.org/10.17721/moca.2015.183-188>

21. **Egorova A.V., Fedosenko G.O., Maltsev G.V., Kashutskiy S.M., Antonovich V.P.** Pat. 108176 Ukrayina MPK G01N33/15, G01N33/50 Sposib kilkisnogo viznachennya kvartetsetinu; zayavnik ta patentovlasnik Odesa, FHI Im. O.V. Bogatskogo NAN Ukrayiny, – N u 2015 12228; zayavl. 10.12.2015; opubl. 11.07.2016, Byul. N 13.

22. **Egorova A.V., Loskutova Yu.O., Voytyuk O.D., Maltsev G.V., Malinka E.V., Skripinets Yu.V.** Opredelenie kurkumina v bulonnyih kubikah metodom vyisokoeffektivnoy tonkosloynoy hromatografii. *Zurnal Hromatografichnogo tovaristva.* 2020. 20. S. 4-13. DOI: 10.15407/zht2020.66.004.

<sup>1</sup> *Фізико-хімічний інститут ім. О.В. Богатського НАН України*

<sup>2</sup> *ТДВ «ІНТЕРХІМ»*

*Надійшло до редакції 21 вересня 2021 р.*