

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2019-8-3-57-61  
УДК 615.013



Оригинальная статья/Research article

## Изучение некоторых параметров фармакокинетики фенола, входящего в состав пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фракции

В. И. Ноздрин<sup>1</sup>, Г. А. Пьявченко<sup>1,2\*</sup>, М. Е. Иванова<sup>1</sup>, К. С. Гузев<sup>1</sup>, С. Л. Кузнецов<sup>2</sup>

1 – АО «Ретиноиды», Россия, 111123, Москва, ул. Плеханова, д. 4

2 – ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

\*Контактное лицо: Пьявченко Геннадий Александрович. E-mail: gennadii.pivachenko@yandex.ru

Статья получена: 03.07.2019. Статья принята к печати: 21.08.2019

### Резюме

**Введение.** Антисептик-стимулятор Дорогова 3 фракции (АСД-3) представляет собой многокомпонентную субстанцию, получаемую путём термической переработки мясокостной массы крупного рогатого скота, которая содержит в своём составе более 120 веществ, в том числе биологически активных. В числе компонентов, содержащихся в достаточной мере в составе АСД-3, наибольшие концентрации отмечены для пиррола, фенола, крезоло и его производных, и индола. Несмотря на то, что антисептик-стимулятор Дорогова 3 фракции был получен более полувека назад, до настоящего времени сведения о фармакокинетике компонентов препарата отсутствуют. Одним из предпочтительных веществ для исследования ФК является фенол, поскольку он является субстанцией и применяется в фармацевтической технологии при изготовлении лекарственных средств.

**Цель.** Изучение некоторых параметров фармакокинетики фенола как компонента препарата, содержащего антисептик-стимулятор Дорогова 3 фракции в дозировке 0,5 г/кг, при однократном применении в сыворотке крови 84 крыс-самок массой тела 100–120 г.

**Материалы и методы.** Первой группе животных вводили внутривенно водную эмульсию, а второй – наочно наносили цинковую пасту, содержащие 5% АСД-3. После введения эмульсии или аппликации пасты животным вывели для количественного анализа через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 6 и 8 часов с дальнейшим забором крови из брюшной аорты в центрифужные пробирки. Исследование проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты и обсуждения.** Константа скорости элиминации при внутривенном введении равняется 0,0968 ч<sup>-1</sup>, а при наочном нанесении препарата – 0,0581 ч<sup>-1</sup>. Период полувыведения фенола в первом случае равняется 7,2 ч, а во втором случае – 11,9 ч, а его относительная биодоступность из пасты, содержащей 5% АСД 3 фракции составляет 14,38% от 5% эмульсии, введённой в организм крыс внутривенно.

**Заключение.** Наочное нанесение препарата, содержащего 5% АСД 3 фракции, обеспечивает в 10 раз меньшее содержание фенола в крови в сравнении с внутривенным введением. Через 15 минут после наочного нанесения компоненты препарата начинают обнаруживаться в сыворотке крови, достигая своей максимальной концентрации через 1,5–2 часа, в дальнейшем постепенно снижаясь.

**Ключевые слова:** АСД 3 фракции, фенол, многокомпонентная субстанция, экспериментальная фармакокинетика, высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Вклад авторов.** Авторы В. И. Ноздрин и К. С. Гузев спланировали эксперимент, автор Г. А. Пьявченко осуществил забор крови для исследования. М. Е. Иванова провела исследование плазмы крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Авторы К. С. Гузев и Г. А. Пьявченко участвовали в обработке данных. Авторы К. С. Гузев и М. Е. Иванова проводили теоретические расчеты. Авторы Г. А. Пьявченко, В. И. Ноздрин и С. Л. Кузнецов участвовали в трактовке полученных данных и написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

**Для цитирования:** Ноздрин В. И., Пьявченко Г. А., Иванова М. Е., Гузев К. С., Кузнецов С. Л. Изучение некоторых параметров фармакокинетики фенола, входящего в состав пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фракции. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(3): 57–61.

## Evaluation of Pharmacokinetical Parameters of Phenol, a Component of Antiseptic Dorogov's stimulator 3 Fraction Paste

Vladimir I. Nozdrin<sup>1</sup>, Gennadii A. Pivachenko<sup>1,2</sup>, Margarita E. Ivanova<sup>1</sup>, Konstantin S. Guzev<sup>1</sup>, Sergey L. Kuznetsov<sup>2</sup>

1 – JSC «Retinoids», 4, Plekhanova str., Moscow, 111123, Russia

2 – I. M. Sechenov First MSU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Histology, Cytology and Embryology, 11, Mokhovaya str., Moscow, 103009, Russia

\*Corresponding author: Gennadii A. Pivachenko. E-mail: gennadii.pivachenko@yandex.ru

Received: 03.07.2019. Accepted: 21.08.2019

### Abstract

**Introduction.** Antiseptic Dorogov's stimulator 3<sup>rd</sup> fraction (ASD-3) is a multicomponent substance, which is obtained by the thermal processing of cattle-origin tissues, which contains more than 120 substances, including biologically active substances. Among the components of ASD-3, necessary for quantitative analysis, pyrrole, phenol, cresol and its derivatives, and indole are distinguished as components. Despite the fact that antiseptic Dorogov's stimulator 3<sup>rd</sup> fraction was discovered more than half a century ago, there is no information about the pharmacokinetics of the drug components to date. Phenol is one of the preferred substances for research because that is a substance applied in the pharmaceutical technology for the manufacture of medicines.

**Aim.** Study of pharmacokinetic parameters of phenol as a component of a drug containing an antiseptic Dorogov's stimulator 3<sup>rd</sup> fraction in a dose of 0.5 g/kg, with a single use in a blood serum of 84 female rats weighing 100–120 g.

**Materials and methods.** In the blood serum of the 84 female Wistar rats weighing 100–120 g a study of a phenol pharmacokinetics as a component of ASD-3 drug in a dose of 0.5 g/kg was performed by a single skin application. The first group of animals was intraperitoneally injected with an

© Ноздрин В. И., Пьявченко Г. А., Иванова М. Е., Гузев К. С., Кузнецов С. Л., 2019

© Nozdrin V. I., Pivachenko G. A., Ivanova M. E., Guzev K. S., Kuznetsov S. L., 2019

aqueous emulsion containing 5% ASD-3, while the second one received zinc paste containing 5% ASD-3 on a skin surface. After the application of the emulsion or paste, the animals were euthanized after 0.25; 0.5; 1; 1.5; 2; 6 and 8 hours with further collection of blood from the abdominal aorta into centrifuge tubes. The study was carried out by high performance liquid chromatography.

**Results and discussion.** The elimination rate constant for intraperitoneal drug emulsion injection is  $0,0968 \text{ h}^{-1}$ , and when the drug paste is applied,  $0,0581 \text{ h}^{-1}$ . As a result, the half-life of phenol in the first case is 7.2 hours, and in the second case – 11.9 hours. The relative bioavailability of the phenol from the paste containing 5% of the ASD-3 is 14.38% to the 5% emulsion injected into the rats body intraperitoneally.

**Conclusion.** Comparison of the phenol concentration in the blood serum of experimental animals in two ways of application showed that the skin application of a drug paste containing 5% of ASD-3 provides a 10 times lower content of phenol in the blood serum compared to the intraperitoneal application of an emulsion with 5% ASD-3. 15 minutes after the skin application, the components of the drug start to be detected in the blood serum, reaching its maximum concentration in 1.5–2 hours, subsequently gradually decreasing.

**Keywords:** ASD 3 fraction, phenol, multicomponent substance, experimental pharmacokinetics, high performance liquid chromatography.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**Contribution of the authors.** Authors Vladimir I. Nozdrin and Konstantin S. Guzev planned the experiment, Gennadii A. Piavchenko carried out blood samples for research. Margarita E. Ivanova performed a study of blood plasma by high performance liquid chromatography. Authors Konstantin S. Guzev and Gennadii A. Piavchenko participated in a data processing. Authors Konstantin S. Guzev and Margarita E. Ivanova provided the theoretical calculations. Authors Gennadii A. Piavchenko, Vladimir I. Nozdrin and Sergey L. Kuznetsov participated in the interpretation of the data and wrote the text of the article. All the authors participated in the discussion of the results.

**For citation:** Nozdrin V. I., Piavchenko G. A., Ivanova M. E., Guzev K. S., Kuznetsov S. L. Evaluation of pharmacokinetical parameters of phenol, a component of Dorogov's antiseptic-stimulator 3 fraction paste. *Drug development & registration*. 2019; 8(3): 57–61.

## ВВЕДЕНИЕ

Изучение фармакокинетики (ФК) на доклиническом этапе исследования лекарственных средств является обязательным. По данным литературы [5], препараты на основе АСД-3 применяются при лечении аллергодерматозов. Основное действующее вещество представляет собой многокомпонентную субстанцию, получаемую путём термической переработки мясокостной массы крупного рогатого скота, которая содержит в своём составе более 120 веществ, в том числе биологически активных [1, 7]. В числе компонентов, содержащихся в достаточной для количественного анализа мере в составе АСД-3, наибольшие концентрации отмечены для пиррола (20,2 мг/г), фенола (17,9 мг/г), крезоло и его производных (14,3 мг/г) и индола (3,6 мг/г) [2]. Одним из предпочтительных веществ для исследования ФК является фенол, поскольку он является субстанцией и применяется в фармацевтической технологии при изготовлении лекарственных средств. Препарат стандартизован по показателям: описание, подлинность, масса содержимого упаковки, рН водного извлечения, однородность, микробиологическая чистота. Также в проект фармакопейной статьи предприятия будет включен метод количественного определения фенола, изложенный в настоящей публикации.

АСД-3 был получен более полувека назад, однако до настоящего времени сведения о его эффекте на структуру и функции органов и их систем остаются в рамках данных 70-х годов прошлого столетия [3], данные о фармакокинетики компонентов препарата отсутствуют.

Все вышеперечисленное говорит об актуальности исследования, целью которого явилось изучение некоторых параметров фармакокинетики компонентов препарата, содержащего 5% АСД-3 в дозе 0,5 г/кг при внутрибрюшинном и накожном способе применения на примере фенола.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 84 крысах-самках массой 100–120 г., полученных из питомника «Андреевка», филиала ФГБУН «НЦБМТ ФМБА» России. После прохождения двухнедельного карантина, крыс рандомизировали в две группы по 42 особи (7 подгрупп по 6 животных в каждой временной точке). В первую группу входили животные, которым внутрибрюшинно в дозе 0,5 мл/кг вводили 5% водную эмульсию субстанции АСД-3, а во вторую группу – животные, которым на выстриженные участки кожи межлопаточной области спины площадью 4×4 см<sup>2</sup> наносили цинковую пасту, содержащую 5% АСД-3 в количестве 0,5 г/кг. После введения эмульсии или аппликации пасты животных выводили из эксперимента через 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 6 и 8 часов с дальнейшим забором крови из брюшной аорты в центрифужные пробирки. Кровь отстаивали в течение 30 минут при комнатной температуре в темноте и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Полученную сыворотку замораживали и хранили в морозильной камере при –20 °С до проведения анализа.

Для количественного определения фенола использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Анализ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 Prominence (Япония) с использованием диодно-матричного детектора, хроматографической колонки Phenomenex с сорбентом Luna C18 (4,6×150 мм, 5 мкм). Детектирование проводили при длине волны, равной 270 нм. В качестве подвижной фазы использовали ацетонитрил: 0,4% раствор уксусной кислоты в объемном соотношении 30:70 (V/V). Элюирование проводили в изократическом режиме при постоянной скорости потока 1 мл/мин. Раствор стандартного образца фенола с концентрацией 250 мкг/мл готовили в изопропанол. Раствор хранили при температуре 2–8 °С. Рабочие растворы фенола с концентрациями в диапазоне от 0,02 до

125 мкг/мл готовили путем разведения исходного раствора. В виалы для ВЭЖХ из светозащитного стекла с помощью шприца помещали 1 мл обработанной сыворотки крови, добавляли 1 мл соответствующего стандартного раствора фенола, встряхивали на шейкере в течение 10 секунд, центрифугировали в течение 5 минут при 6000 об/мин, отбирали шприцем 500 мкл надосадочного слоя жидкости, помещали в автосамплер для инъектирования. Калибровочные растворы фенола в сыворотке крови готовили в диапазоне концентраций 0,02–12,5 мкг/мл. Хроматографировали испытуемые растворы исследуемых образцов, калибровочные растворы фенола в сыворотке крови и рабочие растворы стандартного образца фенола.

Концентрацию фенола в крови исследуемых образцов определяли по калибровочной кривой, построенной по площадям пиков его образцов, и показывающим зависимость площади пика фенола от его концентрации в сыворотке крови. Методика является оригинальной разработкой АО «Ретиноиды» [4].

**Таблица 1.** Концентрация фенола (мкг/мл) в сыворотке крови животных после однократного внутрив брюшинного введения 5% эмульсии препарата АСД-3 (0,5 г/кг)

**Table 1.** Phenol concentration (µg/ml) in a blood serum of animals after single intraperitoneal administration of 5% ASD-3 drug emulsion (0,5 g/kg)

Номер животного	Время взятия крови, ч						
	0,25	0,5	1	1,5	2	4	8
1	0,051	0,071	0,113	0,156	0,117	0,076	0,047
2	0,048	0,069	0,098	0,102	0,103	0,089	0,053
3	0,048	0,087	0,099	0,123	0,152	0,058	0,045
4	0,05	0,055	0,111	0,173	0,076	0,069	0,072
5	0,057	0,053	0,158	0,135	0,068	0,076	0,051
6	0,056	0,051	0,095	0,148	0,079	0,062	0,048
M±SE	0,052±0,002	0,064±0,006	0,112±0,010	0,140±0,010	0,099±0,013	0,072±0,005	0,053±0,004

Валидацию методики проводили на основании руководства по валидации биоаналитических методик FDA [11] по следующим характеристикам: специфичность, линейность, правильность, точность (прецизионность), оценка переноса, коэффициент извлечения, определение нижнего предела количественного определения фенола, стабильность растворов.

Для подготовки и анализа проб использовали следующие реактивы: стандартный образец фенол (USP), ацетонитрил квалификации «для ВЭЖХ» (Merck, Германия), уксусная кислота «для ВЭЖХ» (Merck, Германия). Пробоподготовка образцов заключалась в осаждении белков метанолом и последующем центрифугировании.

Для подтверждения специфичности хроматографировали растворы образцов «холостой» сыворотки крови (бланк матрицы). На хроматограммах сыворотки крови (бланк матрицы) нет интерферирующих пиков со временем удерживания фенола (около 6 мин). НПКО составлял 0,002 мкг/мл.

Оценку динамики всасывания в кровь и выделения из неё фенола, содержащегося в АСД-3, проводили с помощью программного обеспечения ASKID на основе построенной однокамерной модели со всасыванием. Рассчитывали основные фармакокинетические параметры поступления фенола в кровь: максимальную концентрацию, время её достижения, площадь под фармакокинетической кривой, время полувыведения, константы площади элиминации и абсорбции, общий клиренс, объём распределения [6]. Для каждой временной точки вычисляли средние значения концентрации и стандартную ошибку (M±SE). На основании полученных результатов определяли относительную биодоступность фенола из пасты, содержащей 5% АСД 3 фракции.

**Таблица 2.** Концентрация фенола (мкг/мл) в сыворотке крови животных после однократной аппликации на кожу спины пасты, содержащей 5% АСД-3 (0,5 мг/кг)

**Table 2.** Phenol concentration (µg/ml) in a blood serum of animals after single skin application of 5% ASD-3 drug paste (0,5 g/kg)

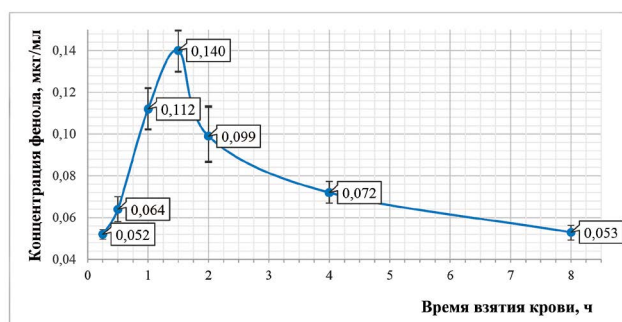
Номер животного	Время взятия крови, ч						
	0,25	0,5	1	1,5	2	4	8
1	0,008	0,005	0,008	0,008	0,011	0,008	0,004
2	0,005	0,009	0,010	0,009	0,010	0,006	0,006
3	0,009	0,008	0,008	0,007	0,019	0,007	0,003
4	0,006	0,009	0,008	0,010	0,010	0,009	0,004
5	0,007	0,010	0,012	0,015	0,009	0,008	0,004
6	0,006	0,009	0,008	0,015	0,010	0,007	0,006
M±SE	0,007±0,001	0,008±0,001	0,009±0,001	0,011±0,001	0,012±0,002	0,008±0,001	0,005±0,001

Исследование выполняли в соответствии с межгосударственным стандартом «Принципы надлежащей лабораторной практики» [8] согласно утверждённому плану и стандартным операционным процедурам центра доклинических исследований с учётом руководств по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9, 10]. Манипуляции с животными, а также условия их содержания утверждены этической комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных. Крысы находились в помещениях при 20–26 °С и относительной влажности 30–70%. Температуру и влажность контролировали с помощью компьютер-совместимых термометров и психрометров ежедневно в течение

ние всего дня. В комнатах поддерживали 12-часовой цикл освещения и 10-кратную смену объёма воздуха в час.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

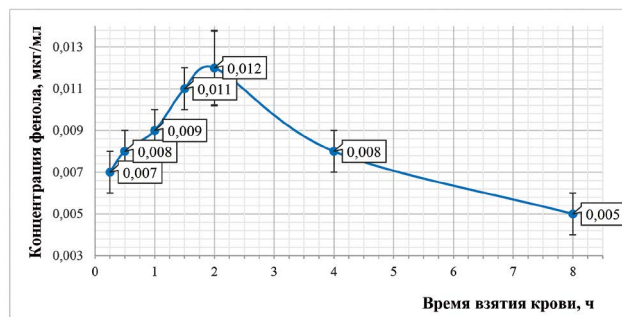
С помощью валидированной методики проанализировали 42 образца, полученные после внутрибрюшинного введения 5% эмульсии препарата АСД-3 и 42 образца – после кожного применения пасты, содержащей 5% АСД-3. Как видно из рисунка 1, фенол, как компонент 5% эмульсии АСД-3 при внутрибрюшинном введении обнаруживается в крови крыс через 15 минут (0,052 мкг/мл). Его средняя концентрация быстро растёт, достигая к 1,5 часам 0,14 мкг/мл. В дальнейшем содержание фенола медленно снижается и достигает исходного уровня к 8 часам.



**Рисунок 1.** Динамика концентрации фенола в сыворотке крови крыс (мкг/мл) после внутрибрюшинного введения 5% эмульсии субстанции АСД-3 в дозе 0,5 г/кг

**Figure 1.** Dynamics of phenol concentration in the serum of rats ( $\mu\text{g/ml}$ ) after intraperitoneal administration of 5% ASD-3 drug emulsion (0,5 g/kg)

При кожной аппликации пасты, содержащей 5% АСД-3, фенол в крови животных обнаруживается также через 15 минут (рисунок 2). Его средняя концентрация составляет 0,007 мкг/мл. Максимальный уровень



**Рисунок 2.** Динамика концентрации фенола в сыворотке крови крыс (мкг/мл) после кожной аппликации пасты, содержащей 5% АСД-3 в дозе 0,5 г/кг

**Figure 2.** Dynamics of phenol concentration in the serum of rats ( $\mu\text{g/ml}$ ) after skin application of 5% ASD-3 drug paste (0,5 g/kg)

фенола отмечен через 2 часа после начала эксперимента (0,012 мкг/мл), и к 8 часам снижался до исходного уровня.

Сравнение концентрации фенола в крови экспериментальных животных после двух путей введения показало, что кожное нанесение препарата, содержащего 5% АСД-3, обеспечивает в 10 раз меньшее содержание фенола в крови в сравнении с внутрибрюшинным введением эмульсии с 5% АСД-3.

Показатели, характеризующие процесс выведения фенола из крови крыс при внутрибрюшинном введении, превосходят таковые при аппликации препарата на кожу. Константа скорости элиминации при внутрибрюшинном введении равняется  $0,0968 \text{ ч}^{-1}$ , а при кожном нанесении препарата –  $0,0581 \text{ ч}^{-1}$ . В результате этого период полувыведения фенола в первом случае равняется 7,2 ч, а во втором случае – 11,9 ч. Факт более быстрого выведения фенола из организма крыс при внутрибрюшинном введении подтверждают результаты расчёта общего клиренса и общего объёма распределения фенола. Расчёты площади под кривой «концентрация–время» показали, что при внутрибрюшинном введении эмульсии она равна  $1,14 \text{ мкг} \times \text{ч/мл}$ , а при аппликации препарата на кожу – лишь  $0,16 \text{ мкг} \times \text{ч/мл}$ . Относительная биодоступность фенола из пасты, содержащей 5% АСД 3 фракции составляет 14,38% от 5% эмульсии, введённой в организм крыс внутрибрюшинно (таблица 3).

**Таблица 3.** Основные фармакокинетические параметры фенола после однократного внутрибрюшинного введения и кожного нанесения препарата

**Table 3.** Basic pharmacokinetic parameters of phenol after single intraperitoneal administration and skin application of 5% ASD-3 drug

Параметры (обозначения, единицы измерения)	При внутрибрюшинном введении	При кожном нанесении
Константа скорости элиминации ( $K_{el}$ , 1/ч)	0,0968	0,0581
Константа скорости абсорбции ( $K_{abs}$ , 1/ч)	2,54	5,27
Время полувыведения ( $T_{1/2}$ , ч)	7,2	11,9
Общий клиренс (Cl, мл/мин/кг)	7284	50803
Объём распределения (V, л/кг)	4514	52495
Площадь под кривой (AUC, мкг $\times$ ч/мл)	1,14	0,16

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фенол как компонент пасты, содержащей 5% АСД-3, выявляется в сыворотке крови через 15 минут после кожного применения препарата. Максимальной концентрации в сыворотке крови фенол достига-



ет через 1,5–2 часа и в дальнейшем снижается. Период его полувыведения составляет 11,9 ч, относительная биодоступность – 14,38%.

## ЛИТЕРАТУРА

- Багирова В. Л., Нечаева Е. Б., Осипов А. С., Гузев К. С. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа лекарственного препарата АСД Ф-3. «Фитофарм 2005»: материалы IX международного съезда. 2005; 517–519.
- Багирова В. Л., Нечаева Е. Б., Осипов А. С., Гузев К. С., Ноздрин К. В. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для идентификации фенолов препарата АСД-3. Сборник «Актуальные проблемы создания новых препаратов природного происхождения». 2006; 26–28.
- Дерябина З. И., Николаев А. В. Химико-фармакологическая характеристика препарата АСД. Труды Всесоюзного института экспериментальной ветеринарии. 1968; 35: 326–339.
- Иванова М. Е., Ноздрин В. И., Гузев К. С., Пронина К.С., Пьявченко Г. А., Кузнецов С. Л. Разработка и валидация методики количественного определения фенола, входящего в состав пасты с антисептиком-стимулятором Дорогова 3 фракции, методом ВЭЖХ. Альманах «Ретиноиды». 2019; 17–22.
- Машковский М. Д. Лекарственные средства. 12-е изд. М.: Медицина, 1993; 491.
- Мирошниченко И. И. Основы фармакокинетики. М.: МДМПринт, 2017; 7–18.
- Осипов А. С., Амаспюр Д. А., Нечаева Е. Б., Грецкая Т. Н. Применение ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием для анализа низкокипящих фракций АСД. Тезисы докладов XII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». 2005; 783.
- Принципы надлежащей лабораторной практики: ГОСТ 33044–2014. Введён 01.08.15. М.: Стандартинформ. 2015; 12.
- Миронов А. Н. (ред.). Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К. 2012; 944.
- Фисенко В. П. (ред.). Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Ремедиум. 2000; 398.
- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Government Printing Office: Washington, DC. 2001.

## REFERENCES

- Bagirova V. L., Nechaeva E. B., Osipov A. S., Guzev K. S. The use of HPLC with diode-matrix detection for the ASD F-3 drug analysis. «Fitofarm 2005»: materials of IX international meeting. 2005; 517–519 (in Russ.).
- Bagirova V. L., Nechaeva E. B., Osipov A. S., Guzev K. S., Nozdryn K. V. Application of HPLC with diode-matrix detection to identify phenols of the ASD-3 drug. Proceeding book «Actual problems of creating new products of natural origin». 2006; 26–28 (in Russ.).
- Deryabina Z. I., Nikolaev A. V. Chemical and pharmacological characteristics of the ASD drug. Proceedings of the All-Union Institute of Experimental Veterinary Medicine. 1968; 35: 326–339 (in Russ.).
- Ivanova M. E., Nozdryn V. I., Guzev K. S., Pronina K. S., P'yavchenko G. A., Kuznetsov S. L. Development and validation of methods for the quantitative determination of phenol, which is part of the paste with an antiseptic Dorogov's stimulator 3 fraction by the HPLC method. Almanakh «Retinoidy». 2019; 17–22 (in Russ.).
- Mashkovskiy M. D. Medicines. 12 ed. M.: Meditsina. 1993; 491 (in Russ.).
- Miroshnichenko I. I. Basics of pharmacokinetics. M.: MDMPrint. 2017; 7–18 (in Russ.).
- Osipov A. S., Amaspyur D. A., Nechaeva E. B., Gretskeya T. N. The use of HPLC with diode-matrix detection for the analysis of low-boiling

fractions of the ASD. Abstracts of the reports of the XII Russian National Congress «Human and Medicine». 2005; 783 (in Russ.).

- Principles of good laboratory practice: GOST 33044–2014. Introduced 01.08.15. M.: Standardinform. 2015; 12 (in Russ.).
- Mironov A. N. (ed.). Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part one. M.: Grif and K. 2012; 944 (in Russ.).
- Fisenko V.P. (ed.). Guidelines on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. M.: Remedium. 2000; 398 (in Russ.).
- Guidance for Industry: Bioanalytical method validation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Government Printing Office: Washington, DC. 2001.