

Анализ фармацевтических веществ методами ВЭЖХ и УВЭЖХ

Совместимость с разработанными ранее сертифицированными аналитическими процедурами и методиками — сравнение систем ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity и Agilent 1290 Infinity II

Методические рекомендации

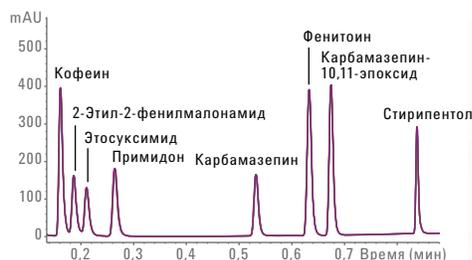
Низкомолекулярные лекарственные средства

Аннотация

В аналитических лабораториях, отвечающих стандартам надлежащей практики, система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity стала прибором № 1 для проведения анализов методом УВЭЖХ, сочетая безупречную достоверность и надежность результатов наряду с высочайшими рабочими характеристиками. Система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II задает новые стандарты эффективности. Лидирующая технология УВЭЖХ, которая применяется в системе ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II, обеспечивает максимальную эффективность благодаря своим рабочим возможностям и скорости работы. В данном документе описано выполнение анализа методами ВЭЖХ и УВЭЖХ на обеих системах. Было решено выбрать ряд противоэпилептических препаратов в качестве модельных компонентов для имитации типичного анализа, проводимого при разработке или контроле качества фармацевтических препаратов. Результаты сравнивали на предмет воспроизводимости, разрешения, линейности и чувствительности. Производительность системы ВЭЖХ 1290 Infinity II в отношении анализа фармацевтических препаратов может считаться эквивалентной или более высокой, что значительно упрощает повторную валидацию и перенос методик.

Автор

Соня Шнайдер (Sonja Schneider)
Agilent Technologies, Inc.
Вальдбронн, Германия



Agilent Technologies

Введение

Система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity является не только одной из наиболее мощных систем УВЭЖХ, присутствующих на рынке, но и наиболее легко приспособляемой. Система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity подходит для широчайшего круга задач, от традиционных методик ВЭЖХ до самых сложных процессов, использующих УВЭЖХ.

Благодаря высокой емкости автосамплера и ускоренным циклам ввода проб система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II позволяет добиться высокого пробопотока для любых задач и расширяет возможности максимально эффективной работы лаборатории, а также эффективного использования приборов и проведения аналитических исследований. Для фармацевтической промышленности особенно важна возможность беспроблемной интеграции в существующую инфраструктуру и плавного переноса методик с приборов прежних версий. Основные конструктивные особенности системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II позволяют беспрепятственно перейти к более высокой производительности при меньших затратах. Система ВЭЖХ 1290 Infinity II обеспечивает:

- наиболее низкую дисперсию пиков для достижения наиболее высокого разрешения;
- максимальную емкость пиков для сложных разделений;
- минимальный эффект памяти для наивысшего качества данных¹;
- уникальные возможности детектирования для качественного и количественного анализа;
- наивысшую точность времени удерживания для надежной идентификации пиков²;
- высокую производительность при малой занимаемой площади;
- ускоренные циклы ввода проб, благодаря системе ввода с двойной иглой.

Благодаря ряду конструктивных особенностей (большая вместимость, процедуры работы с иглами, снижение эффекта памяти) автосамплер Agilent 1290 Infinity II Multisampler может работать с множеством различных типов проб и аналитов без необходимости дополнительного вмешательства. Благодаря насосу, который может работать в широком диапазоне мощностей (до 1300 бар), и высокочастотному УФ-детектированию (до 240 Гц) система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II представляет собой оптимальную систему УВЭЖХ, позволяющую успешно решать самые сложные задачи качественного и количественного анализа фармацевтических препаратов и веществ.

В данном документе продемонстрировано сравнение рабочих характеристик ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity и ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II при проведении анализа противозипептических препаратов в качестве модельных компонентов для имитации типичного анализа, проводимого при разработке или контроле качества фармацевтических препаратов. Системы оценивали по воспроизводимости, разрешению, линейности и чувствительности.

Экспериментальная часть

Оборудование

Система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity состоит из следующих модулей:

- бинарный насос Agilent 1290 Infinity (G4220A), оборудованный смесителем Jet Weaver объемом 35 мкл;
- автосамплер Agilent 1290 Infinity (G4226A);
- термостат Agilent 1290 Infinity (G1330B);
- термостатированный колоночный модуль Agilent 1290 Infinity (G1316C);
- детектор на основе диодной матрицы Agilent 1290 Infinity (G4212A), оснащенный кассетной проточной кюветой Max-Light с длиной оптического пути 10 мм.

Система ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II состоит из следующих модулей:

- высокоскоростной насос Agilent 1290 Infinity II (G7120A);
- автосамплер Agilent 1290 Infinity II Multisampler (G7167B), оборудованный системой охлаждения проб (опция #100);
- многоколоночный термостат Agilent 1290 Infinity II Multicolumn Thermostat (G7116B);
- детектор на основе диодной матрицы 1290 Infinity II DAD (G7117B), оснащенный кассетной проточной кюветой Max-Light с длиной оптического пути 10 мм.

Колонки

- Agilent ZORBAX SB-C18, 4,6 × 150 мм, 5 мкм (кат. № 883975-902)
- Agilent ZORBAX RRHD SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм (кат. № 857700-902)

Программное обеспечение

Agilent OpenLAB CDS ChemStation Edition для систем ЖХ и ЖХ-МС, версия C.01.07 [27]

Растворители и пробы

Растворители

Растворитель А = вода

Растворитель В = ацетонитрил

Проба

Использовали смесь семи традиционных противозипептических препаратов (2-этил-2-фенилмалонамид, этосуксимид, примидон, карбамазепин, фенитоин, карбамазепин-10,11-эпоксид и стирипентол, 25 нг/мкл каждого) с кофеином в качестве вещества сравнения.

Все применяемые растворители имели класс чистоты «для ВЭЖХ». Свежая вода высшей степени чистоты была получена в системе Milli-Q Integral, оборудованной патроном конечной очистки с мембраной с размером пор 0,22 мкм (Millipak). Стандарты противозипептических препаратов были приобретены у компании Sigma-Aldrich (Сент-Луис, штат Миссури, США).

Хроматографические условия

ВЭЖХ с колонкой 4,6 × 150 мм, 5 мкм

Подвижная фаза	А) Вода В) Ацетонитрил
Скорость потока	0,8 мл/мин
Градиент	0 минут — 15% В 8 минут — 22% В 9 минут — 30% В 13 минут — 35% В 17 минут — 70% В 20 минут — 95% В
Время окончания	25 минут
Время промывки колонки после анализа	15 минут
Вводимый объем	5 мкл
Температура колонки	60 °С
Детектирование	Сигнал А 204/4 нм, опорная длина волны 360/80 нм Ширина пика > 0,025 минуты (время отклика 0,5 секунды) Скорость сбора данных 10 Гц

УВЭЖХ с колонкой 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, простой перенос методики

Подвижная фаза	А) Вода В) Ацетонитрил
Скорость потока	0,2 мл/мин
Градиент	0 минут — 15% В 2,67 минут — 22% В 3,00 минут — 30% В 4,33 минут — 35% В 5,67 минут — 70% В 6,67 минут — 95% В
Время окончания	8,50 минут
Время промывки колонки после анализа	5 минут
Объем ввода	1,25 мкл
Температура колонки	60 °С
Детектирование	Сигнал А 204/4 нм, опорная длина волны 360/80 нм Ширина пика > 0,025 минуты (время отклика 0,5 секунды) Скорость сбора данных 10 Гц

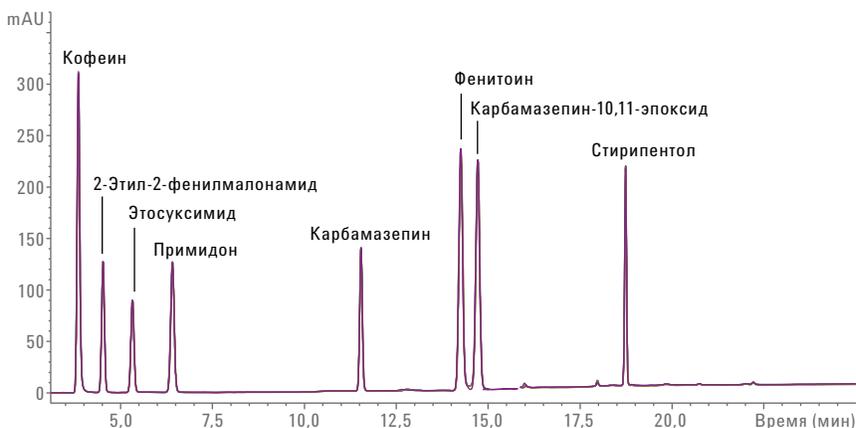
УВЭЖХ с колонкой 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, перенос методики с оптимизацией по скорости

Подвижная фаза	А) Вода В) Ацетонитрил
Скорость потока	1,5 мл/мин
Градиент	0 минут — 15% В 0,30 минут — 22% В 0,35 минут — 30% В 0,5 минут — 35% В 0,65 минут — 70% В 0,8 минут — 95% В
Время окончания	1 минута
Время промывки колонки после анализа	1 минута
Объем ввода	1,25 мкл
Температура колонки	80 °С
Детектирование	Сигнал А 204/4 нм, опорная длина волны 360/80 нм Ширина пика > 0,0031 минуты (время отклика 0,063 секунды) Скорость сбора данных 80 Гц

Результаты и обсуждение

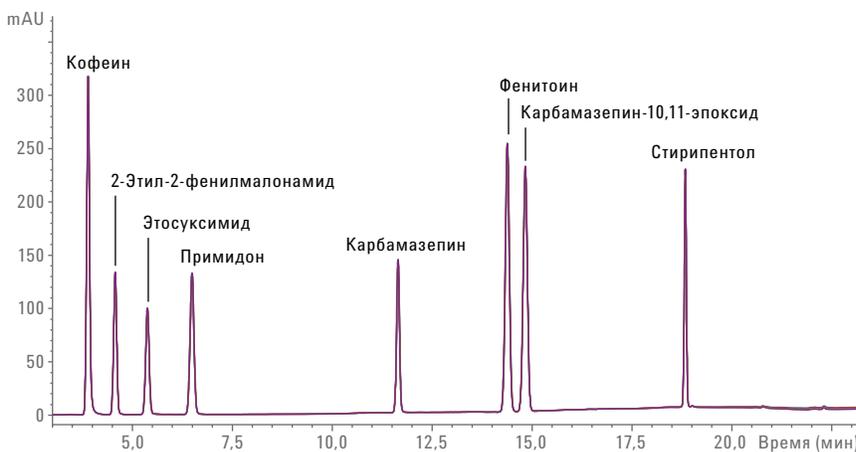
Стандарты противозипептических препаратов анализировали в условиях ВЭЖХ с помощью системы ВЭЖХ 1290 Infinity (Рис. 1). Чтобы установить воспроизводимость времени удерживания, площади пиков и разрешения, провели шесть последовательных анализов. Значения относительного стандартного отклонения (RSD) для времени удерживания и площади пиков оказались очень низкими и составили менее 0,047 и 0,65% соответственно.

Стандарты противозипептических препаратов также анализировали в условиях ВЭЖХ с помощью системы ВЭЖХ 1290 Infinity II (Рис. 1). Чтобы установить воспроизводимость времени удерживания, площади пиков и разрешения, провели шесть последовательных анализов. Значения RSD для времени удерживания и площади пиков также оказались очень низкими, даже ниже чем при анализе на ВЭЖХ 1290 Infinity, и составили менее 0,042 и 0,15% соответственно.



	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,040	0,153	9,0
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,043	0,083	4,8
Этосуксимид	0,041	0,248	5,2
Примидон	0,046	0,143	6,3
Карбамазепин	0,018	0,203	32,1
Фенитоин	0,019	0,163	16,4
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,015	0,648	2,3
Стирипентол	0,007	0,533	7,4

Рис. 1. Анализ методом ВЭЖХ семи противозипептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity

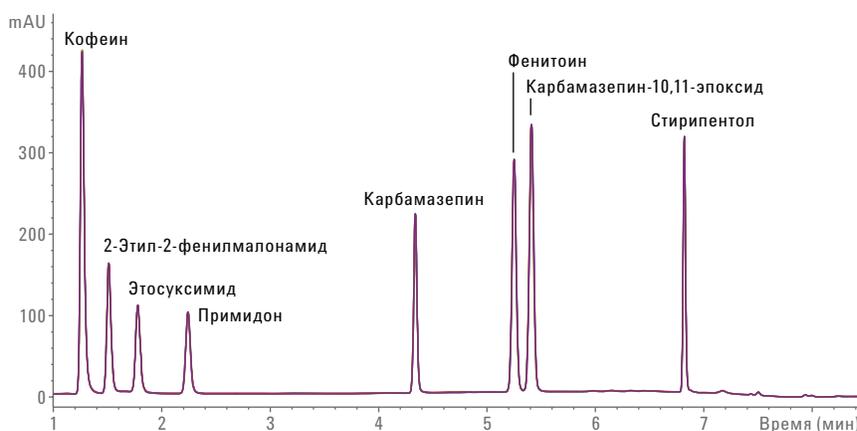


	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,035	0,064	4,3
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,039	0,073	4,8
Этосуксимид	0,031	0,111	5,2
Примидон	0,041	0,059	6,4
Карбамазепин	0,015	0,087	32,1
Фенитоин	0,016	0,100	16,5
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,008	0,143	2,3
Стирипентол	0,002	0,045	20,8

Рис. 2. Анализ ВЭЖХ семи противозипептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 4,6 × 150 мм, 5 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II

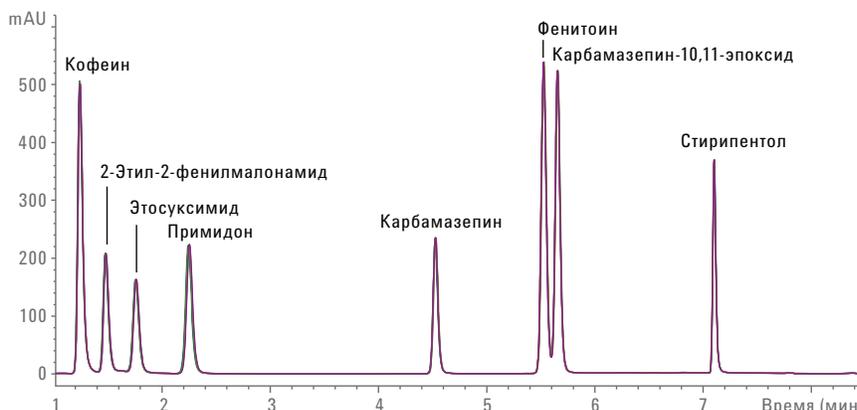
Чтобы сократить время анализа стандартов лекарственных препаратов, методика была перенесена на режим УВЭЖХ, с использованием колонки Agilent ZORBAX SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм. Простой перенос методики без какой-либо оптимизации по скорости или разрешению позволил сократить время анализа с 40 до 13,5 минут, благодаря чему суммарная экономия времени составила более чем 90%, а растворителя — более чем 66%. На рис. 3 показано наложение хроматограмм шести последовательных анализов на более короткой колонке вместе со значениями относительного стандартного отклонения (RSD) для времени удерживания и площади пиков, а также значениями разрешения для системы ВЭЖХ 1290 Infinity. Значения RSD для времени удерживания и площади оказались низкими, менее 0,23 и 0,57% соответственно. Кроме того, разрешение было эквивалентным разрешению методики в варианте ВЭЖХ.

На рис. 4 показано наложение хроматограмм шести последовательных анализов на более короткой колонке вместе со значениями RSD для времени удерживания и площади пиков, а также значениями разрешения для системы ВЭЖХ 1290 Infinity II. Значения ОСО для ВУ и площади оказались еще немного ниже, менее 0,16 и 0,27% соответственно. Разрешение оказалось эквивалентным исходной методике.



	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,172	0,126	5,6
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,077	0,149	3,0
Этосуксимид	0,163	0,142	3,0
Примидон	0,225	0,120	5,1
Карбамазепин	0,091	0,087	25,4
Фенитоин	0,1	0,291	10,2
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,068	0,068	2,2
Стирипентол	0,023	0,560	5,5

Рис. 3. Анализ методом УВЭЖХ (простой перенос методики) семи противосеипептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity



	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,116	0,082	1,6
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,14	0,140	2,8
Этосуксимид	0,134	0,203	3,0
Примидон	0,158	0,091	4,8
Карбамазепин	0,05	0,142	24,4
Фенитоин	0,038	0,145	11,7
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,033	0,119	1,5
Стирипентол	0,009	0,264	4,8

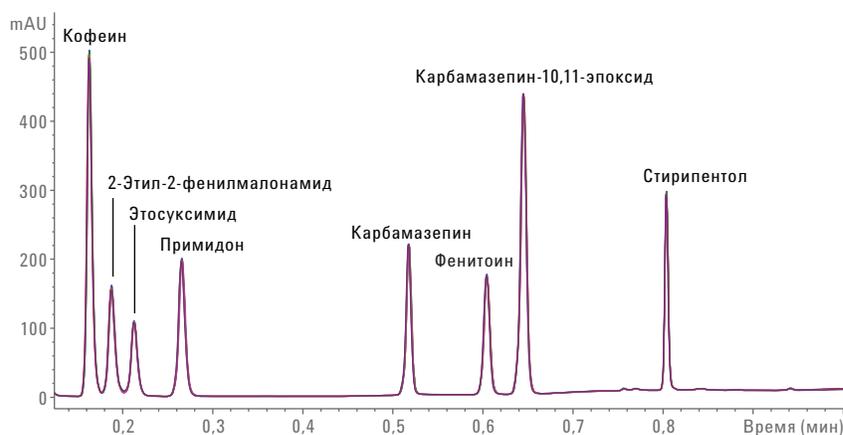
Рис. 4. Анализ методом УВЭЖХ (простой перенос методики) семи противосеипептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II

Чтобы достичь сверхскоростного разделения, методику УВЭЖХ оптимизировали по скорости. В результате стало возможным проводить разделение в течение 0,9 минуты при скорости потока 1,5 мл/мин. На рис. 5 показано наложение хроматограмм шести последовательных анализов на колонке диаметром 2,1 мм вместе с характеристиками воспроизводимости времен удерживания и площади пиков, а также значениями разрешения для системы ВЭЖХ 1290 Infinity.

Значения RSD для времен удерживания для шести последовательных анализов составили менее 0,33%. Соответственно, значения RSD для площадей пиков составили менее 2,6%. С учетом сокращения времени анализа более чем в 20 раз значения RSD для метода УВЭЖХ оказались достаточно хорошими. Разделение пиков было исключительно хорошим для такого чрезвычайно короткого разделения. Путем повышения температуры колонки до 80 °С удалось даже достичь полного разделения фенитоина и карбамазепин-10,11-эпоксида на уровне базовой линии.

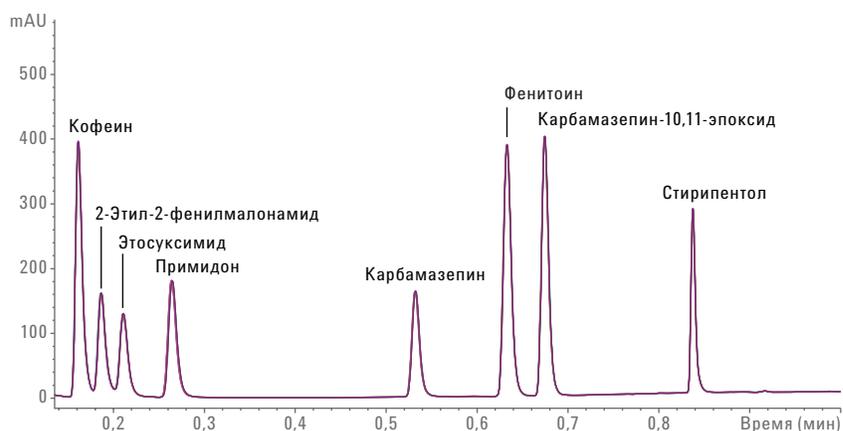
На рис. 6 показано наложение хроматограмм шести последовательных анализов на колонке диаметром 2,1 мм вместе с характеристиками воспроизводимости времен удерживания и площади пиков, а также значениями разрешения для системы ВЭЖХ 1290 Infinity II. Значения RSD для времен удерживания для шести последовательных анализов составили менее 0,1%, за исключением примидона (0,186%). Соответственно, значения RSD для площадей пиков составили менее 0,5%. С учетом сокращения времени анализа более чем в 20 раз значения RSD для методики в варианте УВЭЖХ оказались отличными. Кроме того, разрешение пиков было эквивалентным исходной методике. По сравнению с результатами анализов на системе ВЭЖХ 1290 Infinity, полученные результаты были лучше, особенно в отношении воспроизводимости.

Удалось достичь невероятного сокращения времени анализа (с 40 до 2 минут) в сравнении с методикой в варианте ВЭЖХ с использованием колонки размерами 4,6 × 150 мм с размером частиц сорбента 5 мкм. Благодаря использованию колонки для УВЭЖХ с внутренним диаметром 2,1 мм за счет малой продолжительности анализа удалось на 95% сократить расход растворителя. Кроме того, для анализа было достаточно только четверти всего объема пробы.



	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,166	0,295	5,3
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,302	2,527	2,5
Этосуксимид	0,323	1,459	2,4
Примидон	0,318	0,229	5,0
Карбамазепин	0,057	0,265	25,7
Фенитоин	0,027	0,259	9,3
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,017	0,206	5,0
Стирипентол	0,006	0,527	2,9

Рис. 5. Анализ методом УВЭЖХ (оптимизированный по скорости) семи противоэпилептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity



	RSD для времени удерживания (%)	RSD для площади пиков (%)	Разрешение
Кофеин	0,045	0,082	1,4
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,096	0,137	1,7
Этосуксимид	0,099	0,082	1,5
Примидон	0,186	0,105	3,3
Карбамазепин	0,049	0,489	14,9
Фенитоин	0,017	0,086	6,4
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,013	0,092	2,7
Стирипентол	0,008	0,161	3,4

Рис. 6. Анализ методом УВЭЖХ (оптимизированный по скорости) семи противоэпилептических препаратов и кофеина (наложение хроматограмм шести последовательных анализов) на колонке Agilent ZORBAX SB-C18, 2,1 × 50 мм, 1,8 мкм, с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II

Обе системы оценивали на предмет линейности, предела обнаружения (LOD) и предела количественного определения (LOQ). На основе базовых растворов приготовили десять растворов с различными уровнями концентрации (от 50 до 0,195 мкг/мл, разведение 1:2), и установили линейную зависимость между площадью пика и соответствующей концентрацией. Значения LOD и LOQ определяли как концентрации, обеспечивающие соотношение сигнал — шум (С/Ш) 3:1 и 10:1, соответственно.

В таблицах 1, 2 и 3 представлены результаты сопоставления систем. Все три методики продемонстрировали на обеих системах высокую линейность с коэффициентом корреляции выше 0,9999 для всех стандартов за исключением стирипентола.

Значения LOD и LOQ улучшились в 10 раз при использовании методики в варианте УВЭЖХ на колонке размерами 2,1 × 50 мм с размером частиц сорбента 1,8 мкм, и более чем в 5 раз при использовании

сверхскоростной методики на колонке с внутренним диаметром 2,1 мм, в сравнении с методикой ВЭЖХ на длинной колонке с частицами сорбента размером 5 мкм. Оценка чувствительности показала, что на обеих системах для методики ВЭЖХ и оптимизированной по скорости методики УВЭЖХ были получены эквивалентные результаты. После простого переноса методики на систему УВЭЖХ с помощью системы ВЭЖХ 1290 Infinity II чувствительность анализа повысилась.

Таблица 1. Сравнение линейности и чувствительности двух систем при анализе методом ВЭЖХ.

	Линейность		LOD (нг)		LOQ (нг)	
	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II
Кофеин	0,99992	1	518,5	585,9	1728,3	1953,0
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,99995	1	1251,9	1273,7	4173,1	4245,7
Этосуксимид	0,99996	0,99993	1830,9	1723,2	6103,1	5744,1
Примидон	0,99993	1	626,0	665,8	2086,5	2219,3
Карбамазепин	0,99991	0,99999	1167,1	1220,6	3890,4	4068,8
Фенитоин	0,99990	0,99999	756,0	714,5	2520,2	2381,7
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,99994	0,99999	751,2	837,0	2503,8	2790,0
Стирипентол	0,99961	0,99959	1024,3	1046,3	3414,3	3487,5

Таблица 2. Сравнение линейности и чувствительности двух систем при анализе методом УВЭЖХ после простого переноса методики.

	Линейность		LOD (нг)		LOQ (нг)	
	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II
Кофеин	1	0,99999	27,6	15,6	92,1	51,9
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,99993	0,9999	97,7	38,5	325,5	128,5
Этосуксимид	0,99997	0,99914	122,1	20,3	406,9	67,8
Примидон	1	1	33,3	19,3	111,0	64,2
Карбамазепин	1	0,99999	54,3	34,9	180,8	116,3
Фенитоин	0,99993	0,99999	30,5	14,6	101,7	48,8
Карбамазепин-10,11-эпоксид	0,99995	1	32,6	15,3	108,5	50,9
Стирипентол	0,99995	0,99993	52,3	25,3	174,4	84,2

Таблица 3. Сравнение линейности и чувствительности двух систем при сверхскоростном анализе с оптимизацией по скорости.

	Линейность		LOD (нг)		LOQ (нг)	
	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II	Agilent 1290 Infinity	Agilent 1290 Infinity II
Кофеин	1	0,99999	31,2	45,8	103,9	152,6
2-Этил-2-фенилмалонамид	0,99996	0,99993	114,4	109,3	381,4	364,4
Этосуксимид	0,99994	0,99917	159,7	52,3	532,4	174,4
Примидон	1	1	35,2	43,6	117,4	145,3
Карбамазепин	0,99999	0,99998	72,0	88,9	240,0	296,3
Фенитоин	0,99999	0,99999	25,0	44,9	83,3	149,8
Карбамазепин-10,11-эпоксид	1	1	40,7	45,8	135,6	152,6
Стирипентол	0,99959	0,99948	49,5	47,9	164,9	159,6

Выводы

В данном документе продемонстрировано сравнение результатов анализа стандартов противозипептических препаратов с помощью систем ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity и 1290 Infinity II. Методика была перенесена со стандартной колонки для ВЭЖХ (4,6 × 150 мм, 5 мкм) на колонку для УВЭЖХ (2,1 × 50 мм, 1,8 мкм). При переносе методики была осуществлена простая коррекция скорости потока, времени анализа и объема пробы. Затем была проведена оптимизация методики УВЭЖХ по скорости, что позволило сократить время анализа до 2 минут. Время анализа существенно сократилось и объем вводимой пробы снизился на 75%. За счет малого времени анализа расход растворителя сократился на 95%. Результаты анализов, полученные на обеих системах, сравнивали на предмет воспроизводимости, разрешения, линейности и чувствительности. Оценка методик ВЭЖХ и УВЭЖХ выявила в обоих случаях превосходные показатели воспроизводимости, разрешения и линейности, а также сравнимые значения LOD и LOQ. При использовании системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II все примененные методики показали более высокую воспроизводимость времени удерживания и площади пиков.

Литература

1. Gratzfeld-Huesgen, A; Schneider, S. Performance Characteristics of the Agilent 1290 Infinity II Multisampler, *Agilent Technologies Technical Overview*, publication number 5991-5348EN, **2014** [А. Гратцфельд-Хьюзген, С. Шнайдер, Рабочие характеристики автосамплера Agilent 1290 Infinity II Multisampler, *Обзор технической информации Agilent Technologies*, номер публикации 5991-5348EN, **2014 г.**].
2. Schneider, S. Performance Characteristics of the Agilent 1290 Infinity II Multicolumn Thermostat, *Agilent Technologies Technical Overview*, publication number 5991-5533EN, **2015** [С. Шнайдер, Рабочие характеристики многоколоночного термостата Agilent 1290 Infinity II Multisampler, *Обзор технической информации Agilent Technologies*, номер публикации 5991-5533EN, **2015 г.**].
3. Darwish, H. W; *et al.* A Stability-Indicating HPLC-DAD Method for Determination of Stiripentol: Development, Validation, Kinetics, Structure Elucidation and Application to Commercial Dosage Form. (Методика определения стирифенола с определением стабильности методом ВЭЖХ с детектором на основе диодной матрицы (HPLC-DAD): разработка, валидация, кинетика, определение структуры и применение к коммерческим лекарственным формам) *Journal of Analytical Methods in Chemistry* **2004**, m. 2014, Article ID 638951.
4. Huber, U. Analysis of Antiepileptic drugs by HPLC, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5968-1119EN, **2001** [У. Хубер, Анализ противозипептических препаратов методом ВЭЖХ, *Методические рекомендации Agilent Technologies*, номер публикации 5968-1119EN, **2001 г.**].
5. Schneider, S. UHPLC Analysis of Antiepileptic Drugs with the Agilent 1290 Infinity II LC, *Agilent Technologies Application Note*, publication number 5991-5733EN, **2015** [С. Шнайдер, Анализ методом УВЭЖХ противозипептических препаратов с помощью системы ВЭЖХ Agilent 1290 Infinity II, *Методические рекомендации Agilent Technologies*, номер публикации 5991-5733EN, **2015 г.**].

www.agilent.com/chem

Информация в этом документе может быть изменена без предупреждения.

Компания Agilent Technologies, Inc., 2015
Напечатано в США 1 мая 2015 г.
5991-5847RU



Agilent Technologies