

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.32:615.07

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2022.3.65>

И. А. Савков, О. М. Хишова

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТАБЛЕТКАХ СУХОГО ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ МАЛИНЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты разработки и валидации методики количественного определения дубильных веществ в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной. При разработке методики экспериментально подобраны навеска таблеток и количество раствора индигокармина в кислоте серной, необходимые для количественного определения дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганатометрическим титрованием.

Установлены следующие валидационные характеристики: специфичность, линейность, правильность, прецизионность, которая включает повторяемость, внутрिलाбораторную и межлабораторную сходимости и робастность.

Специфичность методики подтвердило отсутствие влияния вспомогательных веществ на результат контрольного опыта. При оценке линейности методики коэффициент корреляции составил 0,997, а пересечение с осью $Y - 1,19\%$, что позволяет сделать вывод о линейности методики. При исследовании правильности методики открываемость составила 100,28%. При исследовании повторяемости, внутрिलाбораторной и межлабораторной сходимостей величины средней погрешности не превышали предел повторяемости, а величины относительных стандартных отклонений укладывались в допустимые пределы. Робастность методики подтверждена стабильностью раствора, приготовленного из навески измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

Было установлено, что разработанная методика количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин воспроизводима и не занимает большого количества рабочего времени, а для ее выполнения не требуется дорогостоящее оборудование и реактивы.

Ключевые слова: малина, сухой экстракт, таблетки, перманганатометрическое титрование, валидация, специфичность, линейность, правильность, прецизионность, робастность.

ВВЕДЕНИЕ

Листья малины обыкновенной применяют для укрепления иммунитета, лечения простудных заболеваний. В составе листьев малины обыкновенной содержатся важные для нормальной жизнедеятельности организма человека соединения и элементы. Среди них выделяют витамины группы В (тиамин, рибофлавин, пантотеновая кислота, пиридоксин, фолиевая кислота, кобаламин), витамины Е (токоферол), Д (кальциферол) и С (аскорбиновая кислота). В составе листьев малины обык-

новенной выявлены также дубильные вещества и вяжущие соединения, хлор, сера, кальций. Присутствием перечисленных биологически активных веществ обусловлены жаропонижающие, противовоспалительные, иммуностимулирующие, общеукрепляющие, потогонные лечебные свойства листьев малины обыкновенной [1, 2].

Стандартизацию разработанных нами таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, обладающих противовоспалительным действием, проводили по содержанию дубильных веществ [3].

Целью исследования является разра-

ботка и валидация методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной, полученные на кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК.

Для работы использовали следующее оборудование: микробюретки и колбы для титрования, весы аналитические, пипетки стеклянные, магнитную мешалку.

В основу количественного определения дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках положена фармакопейная методика их определения в листьях малины обыкновенной [4]. В ходе предварительных испытаний установлено, что для количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием навеска таблеток должна составлять 0,1000 г, которую необходимо количественно перенести в коническую колбу для титрования объемом 250 мл и добавить 200 мл воды очищенной. Далее добавляется 10 мл раствора индигокармина в кислоте серной и проводится титрование 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Ниже описана предлагаемая нами методика количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной:

0,1000 г измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной количественно переносили в коническую колбу вместимостью 250 мл, доводили *водой Р* до объема 200 мл, добавляли 10 мл *раствора индигокармина Р в кислоте серной Р* и титровали при постоянном перемешивании 0,02 М *раствором перманганата калия* до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт: в коническую колбу вместимостью 250 мл прибавляли 210 мл *воды Р*, 10 мл *раствора индигокармина Р в кислоте серной Р* и титровали при постоянном перемешивании 0,02 М *раствором калия перманганата* до золотисто-желтого окрашивания.

1 мл 0,02 М *раствора калия перманганата* соответствует 4,157 мг дубильных

веществ в пересчете на танин [4].

Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин в процентах в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной рассчитывали по формуле (1):

$$m = \frac{K \times 4,157 \times (V_o - V_k) \times \Delta m}{m_n}, \quad (1)$$

где V_o – объем 0,02 М *раствора калия перманганата*, израсходованного при титровании таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, мл;

V_k – объем 0,02 М *раствора калия перманганата*, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

4,157 – количество дубильных веществ, которые взаимодействуют с 1 мл 0,02 М *раствора калия перманганата* (в пересчете на танин), мг;

Δm – средняя масса таблетки, г;

m_n – масса навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, взятой на титрование, г [1].

Валидацию разработанной методики количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной проводили в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФ РБ), Фармакопеей Евразийского экономического союза (ЕАЭС), ТКП 432-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний» и ТКП 438-2012 (02041) «Производство лекарственных средств. Применение статистических методов валидации». Были изучены следующие валидационные показатели разработанной методики: специфичность, линейность, правильность и прецизионность, которая включает повторяемость, внутрилабораторную и межлабораторную схожимости, робастность [5–8].

Специфичность разработанной методики определяли путем отдельного титрования вспомогательных веществ (микрористаллическая целлюлоза, крахмал картофельный, магния стеарат, твин-80, метилцеллюлоза), входящих в состав таблеток сухого экстракта листьев малины

обыкновенной.

Линейность разработанной методики изучали для пяти концентраций в пределах диапазона 50–150% от нормируемого содержания дубильных веществ. Определение линейности проводили методом отдельных навесок. Для оценки линейности методики строили график зависимости объема титранта от массы навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной и визуально оценивали линейность, а также определяли коэффициент детерминации.

Правильность разработанной методики изучали в пределах диапазона 50–150% от нормируемого содержания.

Для оценки прецизионности разработанной методики проводили шесть определений для образца с близким к номинальному содержанию дубильных веществ.

Определение внутрилабораторной сходимости проводили так же, как и определение прецизионности, за тем исключением, что эксперимент проводился в другой день другим аналитиком.

Определение межлабораторной сходимости проводили так же, как и определе-

ние внутрилабораторной сходимости, по результатам, полученным в двух независимых лабораториях с использованием разного оборудования, разными аналитиками и в разные дни.

Робастность разработанной методики оценивали по её способности давать правильные результаты спустя 1 час после растворения навески измельченных таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Специфичность методики была подтверждена отсутствием влияния вспомогательных веществ на результаты титрования испытуемых таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, так как рассчитанная величина критерия Стьюдента составила 1, что меньше табличного значения 2,31 (таблица 1).

Результаты перманганатометрического титрования точных навесок таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной при определении линейности представлены в таблице 2.

Таблица 1. – Результаты подтверждения специфичности разработанной методики

Наименование вспомогательного вещества	V_o , мл	V_k , мл
Микрокристаллическая целлюлоза	0,42	0,42
Крахмал картофельный	0,43	0,42
Магния стеарат	0,42	0,42
Метилцеллюлоза	0,42	0,42
Твин-80	0,42	0,42
Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1 < t(0,95; 8) = 2,31$ (табл. данные)		

Таблица 2. – Результаты перманганатометрического титрования таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной для изучения линейности

№ измерения	Масса навески, г	Объем титранта, затраченный на титрование, мл
1	0,0509	1,87
2	0,0744	2,40
3	0,1007	3,27
4	0,1249	3,86
5	0,1512	4,68

По полученным результатам строили график зависимости объема титранта от массы навески таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной (рисунок 1).

Построенный график сохраняет линейную зависимость на всем диапазоне исследуемых концентраций. Коэффициент детерминации составил 0,997, что

удовлетворяет критериям приемлемости. Пересечение с осью Y составляет -1,19% отклика номинальной концентрации, что удовлетворяет критериям приемлемости.

Полученные данные определения правильности представлены в таблице 3.

Открываемость в разработанной методике находится в диапазоне 96,84–

103,26%, а ее средняя величина составляет 100,28%, что соответствует установленному критерию 95–105%.

Результаты исследования прецизионности и их статистическая обработка представлены в таблице 4.

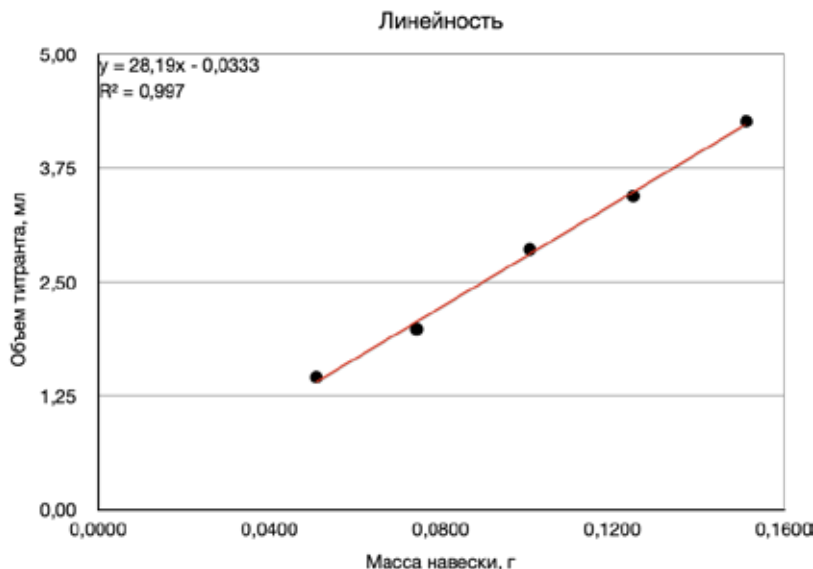


Рисунок 1. – График линейной зависимости перманганатометрического титрования таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Таблица 3. – Результаты определения правильности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	Масса таблеток сухого экстракта листьев малины обыкновенной, г	Добавлено РСО танина, г	Ожидаемое содержание дубильных веществ, г	Найдено дубильных веществ, г	Открываемость, %
1	0,0522	0,0000	0,0060	0,0060	100,40
2	0,0502	0,0000	0,0057	0,0059	102,99
3	0,0503	0,0000	0,0057	0,0058	101,37
4	0,0494	0,0030	0,0086	0,0084	97,28
5	0,0505	0,0030	0,0088	0,0086	97,73
6	0,0512	0,0030	0,0088	0,0086	96,84
7	0,0509	0,0060	0,0118	0,0121	102,60
8	0,0525	0,0060	0,0120	0,0122	101,71
9	0,0516	0,0060	0,0119	0,0123	103,26
10	0,0509	0,0090	0,0148	0,0146	98,70
11	0,0504	0,0090	0,0147	0,0146	99,08
12	0,0508	0,0090	0,0148	0,0145	98,23
13	0,0491	0,0120	0,0176	0,0178	101,38
14	0,0489	0,0120	0,0176	0,0178	101,51
15	0,0502	0,0120	0,0177	0,0179	101,11

Величину средней погрешности рассчитывали по формуле (2) [9]:

$$\Delta_{\text{cp}} = \sum_{i=1}^n |X_i - X_{\text{cp}}| / n, \quad (2)$$

где n – количество измерений в серии.

Для расчета предела повторяемости использовали формулу (3) [9]:

$$Pr = L(P, m) \times S, \quad (3)$$

где $L(P, m)$ – коэффициент Пирсона, который для одной группы измерений

Таблица 4. – Результаты оценки прецизионности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	m_n , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm , г	X , мг	Метрологические характеристики
1	0,0995	0,42	3,26	0,3638	41,92	$X_{cp} = 41,31$ $S^2 = 0,52$ $S = 0,72$ $RSD = 1,74\%$ $\Delta_{cp} = 0,65$ $Pr = 1,32 \cdot 0,72 = 0,95$
2	0,1033	0,42	3,28	0,3638	40,66	
3	0,0993	0,42	3,26	0,3638	42,00	
4	0,1037	0,42	3,28	0,3638	40,50	
5	0,1022	0,42	3,26	0,3638	40,81	
6	0,0994	0,42	3,26	0,3638	41,96	

($m = 1$) принимается равным 1,32; для двух групп измерений $L(0,95; 2) = 2,77$;

S – стандартное среднеквадратичное отклонение.

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторяемости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Величина от-

носительного стандартного отклонения составила 1,74%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты позволяют сделать вывод об удовлетворительной прецизионности разработанной методики.

Результаты исследования внутрилабораторной сходимости и их статистическая обработка представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Результаты оценки внутрилабораторной сходимости методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Аналитик № 1						
№	m , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,0991	0,42	3,26	0,3634	42,04	$X_{cp} = 41,34$ $S^2 = 0,38$ $S = 0,62$ $RSD = 1,50\%$ $\Delta_{cp} = 0,52$ $Pr = 1,32 \cdot 0,62 = 0,82$
2	0,0997	0,42	3,26	0,3634	41,79	
3	0,1034	0,42	3,28	0,3634	40,58	
4	0,1005	0,42	3,28	0,3634	41,75	
5	0,1010	0,44	3,28	0,3634	41,25	
6	0,1032	0,42	3,28	0,3634	40,65	
Аналитик № 2						
№	m , г	V_k , мл	V_o , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,1015	0,42	3,30	0,3680	42,02	$X_{cp} = 41,91$ $S^2 = 0,15$ $S = 0,39$ $RSD = 0,92\%$ $\Delta_{cp} = 0,31$ $Pr = 1,32 \cdot 0,39 = 0,51$
2	0,1031	0,44	3,32	0,3680	41,37	
3	0,0999	0,44	3,30	0,3680	42,39	
4	0,1015	0,44	3,32	0,3680	42,02	
5	0,1005	0,44	3,30	0,3680	42,14	
6	0,1034	0,44	3,34	0,3680	41,53	
$X_{cp} = 41,63$; $S^2 = 0,33$; $S = 0,58$; $RSD = 1,38\%$ Коэффициент Пирсона 2,77 для двух групп измерений, $Pr = 2,77 \cdot 0,58 = 1,59$ $\Delta_{cp} = 0,46 < Pr = 1,59$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,89 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера $F = S_{max}^2 / S_{min}^2 = 0,39 / 0,15 = 2,56 < F$ табл. данные (P, f_1, f_2) = 5,05, где $P = 0,95$; $f_1 = 5$; $f_2 = 5$						

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторяемости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Рассчитанные критерии Стьюдента и Фишера для двух

групп измерений не превышают их табличных значений. Величина относительного стандартного отклонения составила 1,38%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты по-

звонят сделать вывод об удовлетворительной внутрилабораторной сходимости разработанной методики.

Результаты исследования межлабораторной сходимости и их статистическая обработка представлены в таблице 6.

Рассчитанная выше величина средней погрешности не превышает предел повторя-

емости, т. е. $\Delta_{cp} < Pr$, что удовлетворяет критериям приемлемости. Рассчитанные критерии Стьюдента и Фишера для двух групп измерений не превышают их табличных значений. Величина относительного стандартного отклонения составила 1,39%, что не превышает установленного предела (2%). Полученные результаты позволяют сделать

Таблица 6. – Результаты оценки межлабораторной сходимости методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Аналитик № 1						
№	m, г	V _к , мл	V _о , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,0991	0,42	3,26	0,3634	42,04	$X_{cp} = 41,34$ $S^2 = 0,38$ $S = 0,62$ $RSD = 1,50\%$ $\Delta_{cp} = 0,52$ $Pr = 1,32 \cdot 0,62 = 0,82$
2	0,0997	0,42	3,26	0,3634	41,79	
3	0,1034	0,42	3,28	0,3634	40,58	
4	0,1005	0,42	3,28	0,3634	41,75	
5	0,1010	0,44	3,28	0,3634	41,25	
6	0,1032	0,42	3,28	0,3634	40,65	
Аналитик № 2						
№	m, г	V _к , мл	V _о , мл	Δm	Содержание, мг	Метрологические характеристики
1	0,1025	0,44	3,34	0,3642	41,46	$X_{cp} = 41,92$ $S^2 = 0,16$ $S = 0,40$ $RSD = 0,95\%$ $\Delta_{cp} = 0,28$ $Pr = 1,32 \cdot 0,40 = 0,53$
2	0,1010	0,44	3,32	0,3642	41,79	
3	0,1016	0,44	3,34	0,3642	41,83	
4	0,0983	0,44	3,30	0,3642	42,64	
5	0,1018	0,44	3,36	0,3642	42,04	
6	0,1025	0,44	3,36	0,3642	41,75	
$X_{cp} = 41,63; S^2 = 0,34; S = 0,58; RSD = 1,39\%$ Коэффициент Пирсона 2,77 для двух групп измерений, $Pr = 2,77 \cdot 0,5806 = 1,61 \Delta_{cp} = 0,43 < Pr = 1,61$ Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 1,92 < t(0,95; 10) = 2,23$ (табл. данные) Критерий Фишера $F = S^2_{max}/S^2_{min} = 0,38/0,16 = 2,42 < F$ табл. данные (P, f_1, f_2) = 5,05, где $P = 0,95; f_1 = 5; f_2 = 5$						

Таблица 7. – Результаты определения робастности методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

№	Объем титранта, затраченный на титрование навески таблеток непосредственно после приготовления раствора, мл	Объем титранта, затраченный на титрование навески таблеток спустя 1 час после приготовления раствора, мл
1	3,22	3,24
2	3,22	3,22
3	3,20	3,22
4	3,22	3,20
5	3,20	3,20
Критерий Стьюдента для двух групп измерений $t = 0,48 < t(0,95; 8) = 2,31$ (табл. данные)		

вывод об удовлетворительной межлабораторной сходимости разработанной методики.

Результаты исследования робастности представлены в таблице 7.

Рассчитанная величина критерия Стьюдента не превышает табличное значение, что позволяет судить о робастности

разработанной методики.

Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганометрическим титрованием представлено в таблице 8.

Таблица 8. – Количественное содержание дубильных веществ в пересчете на танин в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной

Серия таблеток	Содержание дубильных веществ в таблетках, мг
150121	40,64 ± 0,13
260121	40,62 ± 0,19
280121	41,18 ± 0,18

Содержание дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной должно быть от 36 мг до 44 мг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами разработана методика количественного определения дубильных веществ перманганатометрическим титрованием в пересчете на танин в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной. Экспериментально подобраны навеска таблеток и количество раствора индигокармина в кислоте серной, необходимые для количественного определения дубильных веществ в разработанных таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной.

Подтверждены валидационные характеристики методики количественного определения дубильных веществ в таблетках сухого экстракта листьев малины обыкновенной перманганатометрическим титрованием: специфичность, линейность, правильность, прецизионность (повторяемость, внутрилабораторная и межлабораторная сходимости) и робастность. Полученные удовлетворительные данные позволяют сделать вывод о валидности разработанной методики и включить ее в спецификацию на таблетки сухого экстракта листьев малины обыкновенной, покрытых водорастворимой пленочной оболочкой.

SUMMARY

I. A. Savkov, O. M. Khishova
DEVELOPMENT AND VALIDATION OF
TANNINS ASSAY TECHNIQUE IN THE
TABLETS OF RED RASPBERRY LEAVES
DRY EXTRACT

The article presents the results of development and validation of tannins assay technique in terms of tannin in the tablets of red raspberry leaves dry extract. When developing the technique a weighed portion of tablets

and the amount of indigo carmine solution in sulfuric acid necessary for the assay of tannins in the developed tablets of red raspberry leaves dry extract by permanganatometric titration were experimentally selected.

The following validation characteristics were established: specificity, linearity, accuracy and precision which includes repeatability, intermediate and interlaboratory precision, reproducibility and robustness.

Specificity of the technique was confirmed by the absence of the excipients effect on the result of the control experiment. During assessment of the linearity technique the correlation coefficient was 0,997 and intersection with the Y-axis was 1,19% which allows to conclude that the technique is linear. In the study of the technique adequacy the percentage of recovery was 100,28%. In the study of repeatability, intermediate and interlaboratory precision, values of average error did not exceed the repeatability limit, and relative standard deviations values were within acceptable limits. Robustness of the technique was confirmed by the stability of the solution prepared from a weighed portion of crushed tablets of red raspberry leaves dry extract.

It was found that the developed technique for tannins assay by permanganatometric titration in terms of tannin is reproducible and does not take many working hours and its implementation does not require expensive equipment and reagents.

Keywords: raspberry, dry extract, tablets, validation, permanganatometric titration, specificity, linearity, accuracy, precision, robustness.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савков, И. А. Технология получения сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2020. – № 4. – С. 59–64.
2. Величко, В. В. Сравнительный фармакогностический анализ листьев и плодов малины обыкновенной / В. В. Величко, Д. Л. Макарова // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 4. – С. 16.

3. Савков, И. А. Фармацевтическая разработка состава и технологии получения лекарственных средств на основе сухого экстракта листьев малины обыкновенной / И. А. Савков, О. М. Хишова // Вестн. фармации. – 2021. – № 4. – С. 85–92.

4. Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II): в 2 т. : введ. в действие с 1 июля 2016 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 31.03.2016 г. № 270. – Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. С. И. Марченко]. – Молодечно: Победа, 2016. – 1368 с.

5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т. : введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

6. Фармакопея Евразийского экономического союза. – Москва: Евразийская эконом. комис. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

7. Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний: ТПК 432-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 18 с.

8. Производство лекарственных средств. Применение статистических методов при валидации: ТКП 438-2012 (02041). – Введ. 01.03.2013. – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 32 с.

9. Валидация методики количественного определения оригинальной субстанции дипептида треонилтреонина / Л. А. Водопьянова [и др.] // Изв. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2021. – Т. 57, № 2. – С. 152–161.

REFERENCES

1. Savkov IA, Khishova OM. Technology for obtaining dry extract of raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2020;(4):59–64. (In Russ.)

2. Velichko VV, Makarova DL. Comparative

pharmacognostic analysis of leaves and fruits of common raspberry. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;(4):16. (In Russ.)

3. Savkov IA, Khishova OM. Pharmaceutical development of the composition and technology for obtaining drugs based on dry extract of raspberry leaves. Vestn farmatsii. 2021;(4):85–92. doi: 10.52540/2074-9457.2021.4.85. (In Russ.)

4. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 2. Quality control of substances for pharmaceutical use and medicinal herbal raw materials. Marchenko SI, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2016. 1368 s. (In Russ.)

5. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA, redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

6. Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union. Moskva, RF: Evraziiskaia ekonom komis. 2020. T. 1, ch. 1. 584 s. (In Russ.)

7. Production of medicines. Validation of test methods: ТПК 432-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 s. (In Russ.)

8. Production of medicines. Application of statistical methods in validation: ТКП 438-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt prom-sti M-va zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 32 s. (In Russ.)

9. Vodop'ianova LA, Kuvaeva ZI, Karankevich EG, Korziuk EB. Validation of the method for quantitative determination of the original substance of the dipeptide threonylthreonine. Izv Nats akad nauk Belarusi. Ser. khim nauk. 2021;57(2):152–61. doi: 10.29235/1561-8331-2021-57-2-152-161. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Савков И. А.

Поступила 23.09.2022 г.