

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615.431:615.32]:543.544.3

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2024.1.65>О. А. Сушинская¹, Е. В. Феськова², Н. С. Голяк¹, В. Н. Леонтьев²

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭТАНОЛА В ЖИДКОМ ЭКСТРАКТЕ ПОЛЫНИ ГОРЬКОЙ МЕТОДОМ ГАЗОВОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

¹Белорусский государственный медицинский университет,
г. Минск, Республика Беларусь²Белорусский государственный технологический университет,
г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены результаты разработки и валидации методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1 : 1 методом газовой хроматографии. Валидацию методики проводили в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь и Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств Евразийской экономической комиссии по критериям: специфичность, линейность, воспроизводимость и повторяемость, правильность, робастность. По результатам количественного определения среднее содержание этанола в жидком экстракте полыни 1 : 1 составило $67,9 \pm 1,2\%$, что удовлетворяет требованиям для спиртосодержащих экстрактов, полученных с использованием в качестве экстрагента 70% этанола. Предложенная методика является точной и прецизионной в пределах диапазона применения. Доказана специфичность и линейность методики. Коэффициент корреляции и коэффициенты вариации для валидационных характеристик не превышали критерии приемлемости.

Ключевые слова: полынь горькая, жидкий экстракт, газовая хроматография, этанол, валидация.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым способом определения этанола является метод газовой хроматографии. В Государственных фармакопеях Республики Беларусь (ГФ РБ) и Российской Федерации (ГФ РФ), в Фармакопеях Евразийского Экономического Союза, Великобритании (BP), Американской Фармакопее (USP), Европейской Фармакопее (Ph. Eur.) представлены отдельные статьи по количественному определению этанола в лекарственных средствах методом газовой хроматографии [1–6]. Стоит отметить, что единой международной фармакопейной методики количественного определения этилового спирта нет, у каждой из фармакопей есть некоторые различия в условиях проведения хроматографии. Общая сравнительная характеристика параметров проведения газовой хроматографии для определения этанола приведена в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, согласно фармакопейным методикам количественного

определения этанола, допускается использование различных колонок, которые удовлетворяют требованиям пригодности, однако большинство фармакопей используют кварцевую капиллярную колонку длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытую слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, толщина слоя 3 мкм. Отличия в методиках также заключаются в разной скорости потока газа-носителя и различных температурах колонки. Государственная фармакопея Республики Беларусь предлагает колонку, которая отличается толщиной слоя: кварцевую капиллярную колонку длиной 30 м и диаметром 0,53 мм, покрытую слоем поли[(цианопропил)(фенил)][диметил]силоксана, толщина слоя 0,3 мкм.

В ходе фармацевтической разработки экстракционных препаратов обязательным этапом является проведение его стандартизации. Для стандартизации жидких экстрактов основными фармакопейными показателями качества являются описание, идентификация, количественное опреде-

Таблица 1. – Сравнительная характеристика фармакопейных условий хроматографирования для определения этанола

Фармакопея	ГФ РБ	Ph. Eur	ГФ РФ	Фармакопея ЕАЭС	BP	USP
Статья	2.9.10	2.9.10	1.2.1.0016.15	2.1.9.8	Appendix VIII F	<611>
Колонки	Кварцевая капиллярная колонка, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)]диметил]силоксана (30 м × 0,53 мм, толщина слоя 0,3 мкм)	Кварцевая капиллярная колонка, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)]диметил]силоксана (30 м × 0,53 мм, толщина слоя 3 мкм)	Колонка, заполненная полимерным сорбентом Рогарак Q (1,5 м × 4 мм, с размером частиц 100–120 мкм)	Кварцевая капиллярная колонка, покрытая слоем поли[(цианопропил)(фенил)]диметил]силоксана (30 м × 0,53 мм, толщина слоя 3 мкм) Колонка, заполненная сорбентом дивинилбензол/этилвинилбензол (1,5 м × 4 мм, с размером частиц 100–120 мкм)	Колонка, заполненная полимерным сорбентом Рогарак Q (1,5 м × 4 мм, с размером частиц 100–120 мкм)	Колонка, заполненная полимерным сорбентом (1,8 м × 4 мм, с размером частиц 100–120 мкм)
Газ-носитель	Гелий для хроматографии	Гелий для хроматографии	Азот или гелий для хроматографии	Азот или гелий для хроматографии	Гелий для хроматографии	Азот или гелий для хроматографии
Скорость потока	1 мл/мин	3 мл/мин	30 мл/мин	3 мл/мин или 30 мл/мин	1 мл/мин или 3 мл/мин	-
Деление потока	1 : 50	1 : 50	-	1 : 50	5 : 1	5 : 1
Относительное удерживание	По отношению к этанолу 5,3 мин, метанол – около 0,8, 1-пропанол – около 1,6	По отношению к этанолу 5,3 мин, метанол – около 0,8, 1-пропанол – около 1,6	-	По отношению к этанолу 5,3 мин, метанол – около 0,8, 1-пропанол – около 1,6	-	-
Температура колонки	175 °С	175 °С	150 °С	150 °С или 175 °С	175 °С	120 °С
Детектор	Пламенно-ионизационный					

ление биологически активных веществ, сухой остаток, относительная плотность, определение тяжелых металлов, и, собственно, определение содержания органических растворителей – этанола (класс токсичности 3) [3].

Цель исследования – разработка и валидация методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни 1 : 1 методом газовой хроматографии.

Работа выполнена в рамках ГПНИ 2 – Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорхимия – подпрограммы 2.2 – Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов (Биорегуляторы) – задания 2.2.3. – Получить и стандартизировать экстракционные лекарственные формы с повышенным содержанием биологически активных веществ (№ государственной регистрации 20220401 от 30.03.2022).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлся жидкий экстракт полыни горькой травы 1:1. В качестве исходного сырья для получения экстракта использовали полыни горькой траву производства ООО «Калина» (Республика Беларусь). В качестве экстрагента использовали 70% спирт этиловый, который получали из этилового спирта 96,6% (ОАО «Бобруйский завод биотехнологий», Марка «Экстра М», ТУ ВУ 700068910.014-2005). Для проведения анализа использовали метанол (Carlo Erba, Франция), пропанол-1 (PanReac Applichem, Германия), бутанол-1 (АО «Экос-1», РФ). Количественное содержание этилового спирта определяли методом газовой хроматографии на газовом хроматографе «Agilent 7820 А» (Agilent Technologies, США). Используемые колонки: капиллярная колонка DB-FFAP размером 60 м × 0,53 мм с толщиной неподвижной фазы 1,0 мкм (полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерефталевой кислотой), колонка кварцевая капиллярная HP-5 размером 30 м × 0,32 мм, покрытая слоем поли[(5%-фенил)][диметил] силоксана с толщиной неподвижной фазы 0,25 мкм, колонка кварцевая капиллярная DB-1 размером 30 м × 0,32 мм с толщиной неподвижной фазы 3,0 мкм (диметилполисилоксан).

Условия хроматографирования: детектор – пламенно-ионизационный; газ-

носитель – гелий для хроматографии; скорость газа-носителя – 4,1 мл/мин; сброс 20 : 1; температура испарителя – 180 °С; температура детектора – 230 °С; температура термостата колонки – начальная 60 °С (выдержка 1 минута), подъем температуры со скоростью 4 °С/мин до 105 °С (выдержка 2 минуты); объем вводимой пробы – 0,4 мкл; время хроматографирования – 14,25 мин. Порядок выхода компонентов: метанол, этанол, пропанол-1.

Приготовление растворов.

Для приготовления раствора внутреннего стандарта (ВС) 1,0 мл пропанола-1 помещали в колбу вместимостью 100,0 мл и доводили до метки *водой Р*.

Для приготовления испытуемого раствора объем аликвоты жидкого экстракта рассчитывали исходя из того, что необходимо взять такой объем образца, в котором содержалось бы около 1,0 г этанола. Для жидкого экстракта полыни горькой, полученного с использованием 70% этилового спирта, объем аликвоты составил 1,65 мл. Аликвоту в 1,65 мл жидкого экстракта помещали в колбу вместимостью 50,0 мл и доводили до метки *водой Р*. Затем к 1,0 мл полученного раствора прибавляли 1,0 мл раствора ВС и доводили *водой Р* до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл этанола доводили *водой Р* до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (b). 1,0 мл метанола доводили *водой Р* до объема 100,0 мл и к 1,0 мл полученного раствора добавляли *воду Р* до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (с). Смешивали 1,0 мл раствора ВС и 1,0 мл раствора сравнения (а), 2,0 мл раствора сравнения (b) и доводили *водой Р* до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (d). 1,0 мл бутанола доводили *водой Р* до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (e). Смешивали 1,0 мл раствора ВС, 1,0 мл раствора сравнения (d), 2,0 мл раствора сравнения (b) и доводили *водой Р* до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (f). Смешивали равные объемы растворов сравнения (с) и (e).

Пригодность хроматографической системы рассчитывали по раствору сравнения (с). Система считалась пригодной, если эффективность хроматографической колонки составляла не менее 10000 теоретических тарелок (рассчитанная по пику этанола и пропанола-1), а разрешение между пиками метанола и этанола было не менее 4,5.

Содержание этанола (в процентах (об/об)) рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{A_1 \times l_2 \times p}{A_2 \times l_1 \times V_1},$$

где: A_1 – площадь пика этанола испытуемого раствора;

A_2 – площадь пика этанола для раствора сравнения (с);

l_1 – площадь пика ВС испытуемого раствора;

l_2 – площадь пика ВС для раствора сравнения (с);

V_1 – объем испытуемого образца в испытуемом растворе, мл;

p – содержание % (об/об) этанола в этаноле *Р1*.

Валидационные испытания по характеристикам специфичность, линейность, повторяемость и воспроизводимость, правильность, робастность проводили в соответствии с требованиями Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств ЕАЭС, а также фармакопеи Республики Беларусь и ЕАЭС [9–11].

При оценке специфичности поочередно получали хроматограммы раствора плацебо, испытуемого раствора, растворов сравнения (d, e, f). Для получения раствора плацебо 10 мл образца жидкого экстракта упаривали при комнатной температуре на ротаторном испарителе досуха, полученный остаток растворяли в 10 мл 70% бутанола-1, далее образец для анализа готовили согласно методике приготовления испытуемого раствора. Определение линейности проводили на 5 уровнях концентрации: 70%, 90%, 100%, 110% и 130% от теоретического содержания этанола. Контроль правильности методики оценивали путем добавления к образцу жидкого экстракта 96% этанола в количестве 25, 50, и 75% от исходного объема образца. Сходимость методики определяли на одном образце экстракта в 6 повторностях. Определение внутрилабораторной воспроизводимости проводилось на 3 параллельных образцах экстракта в 3 повторностях в разные дни. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета анализа данных Microsoft Excel 2016 и программного обеспечения Statistica 10.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При разработке методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1 : 1 методом газовой хроматографии работали с разными типами колонок. Первоначально использовали условия хроматографирования, прописанные в Государственной фармакопее Республики Беларусь, стремясь добиться разрешения между пиками метанола и этанола не менее 5.

С использованием колонки DB-1 (диметилполисилоксан) с размерами 30 м × 0,32 мм с толщиной слоя 3 мкм, удавалось добиться разрешения между пиками метанола и этанола более 5, но не удалось провести валидацию с использованием данной колонки.

С использованием колонки HP-5 ((5%-фенил)-метилполисилоксан) с размерами 30 м × 0,32 мм с толщиной слоя 0,25 мкм, не удавалось добиться разрешения между пиками метанола и этанола более 5 при фармакопейных условиях хроматографирования, изменение условий также не позволяло добиться желаемого разделения между пиками этанола и метанола.

При работе с колонкой DB-FFAP (полиэтиленгликоль, модифицированный нитротерифталевой кислотой) с размерами 60 м × 0,53 мм с толщиной слоя 1,0 мкм удалось добиться разрешения между пиками метанола и этанола не менее 5, однако для сокращения времени анализа и для того, чтобы добиться более стабильной базовой линии, было решено изменить условия хроматографирования, что привело к незначительному ухудшению разрешения между пиками метанола и этанола (не менее 4,5).

Хроматограмма разделения раствора сравнения (с), полученная при использовании колонки DB-FFAP (60 м × 0,53 мм, с толщиной слоя 1,0 мкм), представлена на рисунке 1.

Для экстракционных препаратов, полученных экстрагированием спиртом этиловым 70%, содержание этанола должно быть не менее 65% [3]. Результаты количественного определения этанола по предложенной методике в жидком экстракте полыни представлены в таблице 2.

Результаты оценки специфичности методики представлены на рисунке 2.

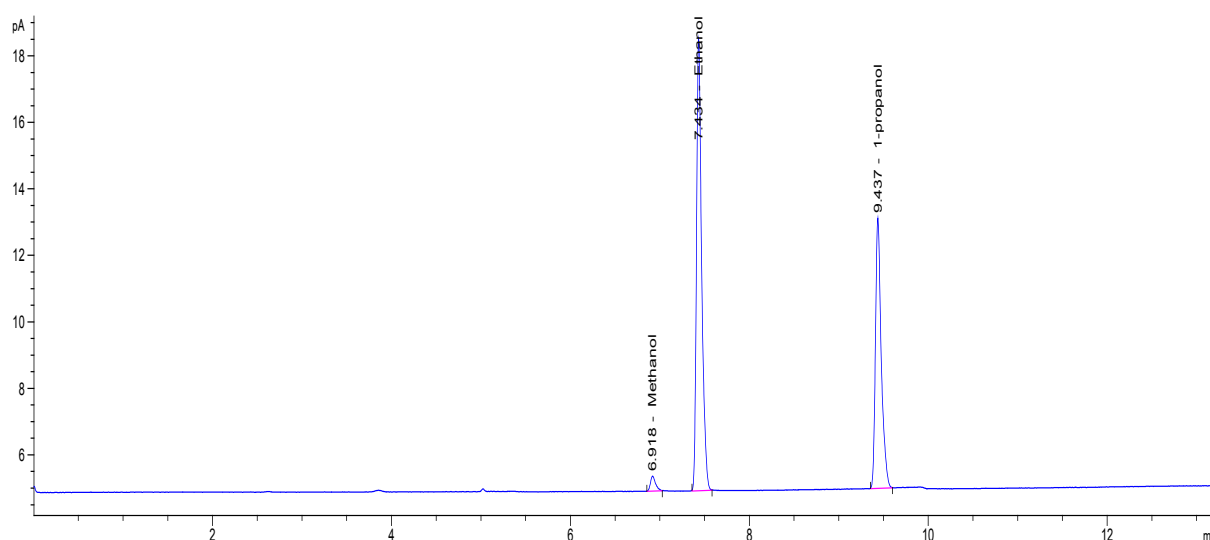


Рисунок 1. – Хроматограмма разделения раствора сравнения (с), полученная при использовании колонки DB-FFAP (60 м × 0,53 мм, с толщиной слоя 1,0 мкм)

Таблица 2. – Количественное определение этанола в испытуемых образцах

Номер серии экстракта		Содержание этанола, %							
1		68,3							
2		66,4							
3		69,3							
4		68,5							
5		66,8							
Метрологические характеристики									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
4	67,9	1,22	0,02	1,48	95	2,76	± 1,51	± 2,2	

При анализе хроматограммы раствора сравнения идентифицируются два пика, время удерживания которых соответствует времени удерживания пика этанола на хроматограмме испытуемого раствора и времени удерживания пика бутанола на хроматограмме раствора плацебо, при этом пик этанола на хроматограмме раствора плацебо отсутствует. Следовательно, предложенная методика специфична и может быть использована для количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой.

Результаты оценки линейности методики представлены на рисунке 3.

Значение коэффициента детерминации для отношения площади этанола к площади внутреннего стандарта составил 0,9997, значение коэффициента корреляции – 0,9998, полученные результаты удовлетворяют нормируемому критерию в 0,9950. Диапазон применения методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой в области от 70

до 130% удовлетворяет необходимым требованиям [9–11].

Данные испытаний повторяемости методики представлены в таблице 3.

Относительное стандартное отклонение (RSD, коэффициент вариации) для 6 измерений составило 0,1%, что удовлетворяет условию не более 2% [9–11].

Результаты испытания промежуточной прецизионности методики представлены в таблице 4.

Относительные стандартные отклонения при определении промежуточной прецизионности составили 0,4 и 0,6% соответственно и не превышали 2%. Расчитанное значение критерия Фишера составило 0,44 ($F_{\text{эмп.}}$, при P = 95%), при этом фармакопейное критическое значение критерия Фишера составляет 3,44 ($F_{\text{крит.}}$, при P = 95%). Таким образом, эмпирическое значение меньше критического, что также удовлетворяет валидационным требованиям [3, 9–11].

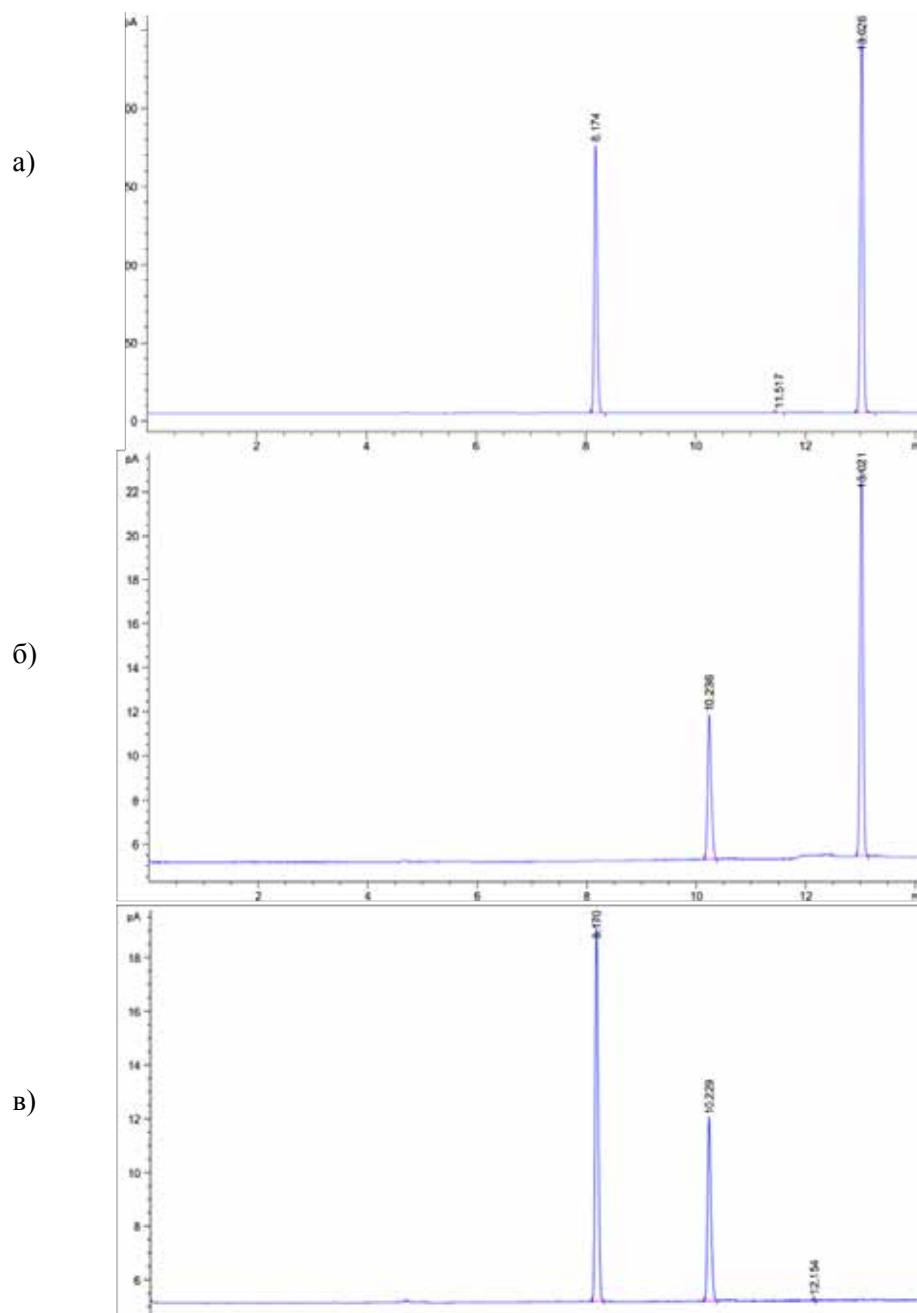


Рисунок 2. – Хроматограммы: а) раствора сравнения (f), б) раствора плацебо, в) испытуемого раствора

Таблица 3. – Результаты испытания повторяемости методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой

№ испытания	Содержание % (об/об) этанола в экстракте							
1	69,4							
2	69,2							
3	69,3							
4	69,1							
5	69,2							
6	69,2							
Метрологические характеристики								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
5	69,2	0,10	0,001	0,01	95	2,570	0,10	0,14

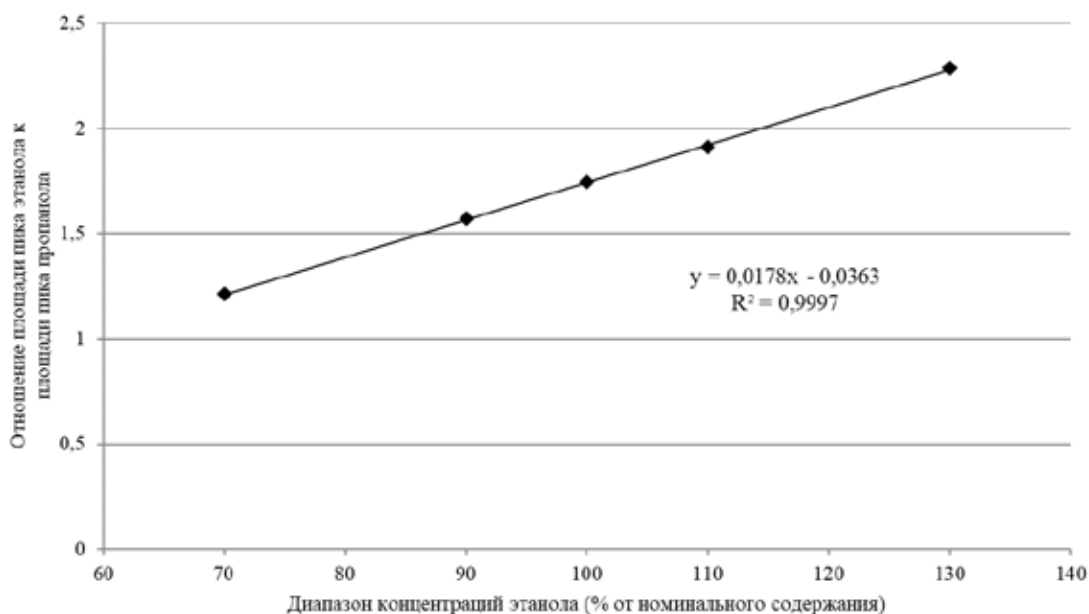


Рисунок 3. – График линейности аналитической методики определения этанола в жидком экстракте полыни горькой

Таблица 4. – Результаты испытания промежуточной прецизионности методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой

День 1					День 2				
1	68,7				1	68,8			
2	69,1				2	68,9			
3	69,5				3	68,5			
4	69,4				4	69,3			
5	69,2				5	69,3			
6	69,3				6	69,5			
7	69,0				7	69,4			
8	68,8				8	69,1			
9	69,1				9	69,8			
Метрологические характеристики (день 1)									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	69,1	0,26	0,004	0,07	95	2,306	0,20	0,29	
Метрологические характеристики (день 2)									
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %	
8	69,2	0,40	0,006	0,16	95	2,306	0,31	0,45	

Результаты испытания правильности методики для испытуемого раствора представлены в таблице 5.

Процент открываемости методики составил от 97,2 до 99,3%, что соответствует критерию приемлемости $100 \pm 3\%$ [9–11].

По результатам оценки робастности методики изменение скорости потока газа-носителя и начальной температуры термостата в пределах $\pm 10\%$ удовлетворяет критериям пригодности хроматографической системы. Рассчитанное RSD среднего значения содержания этанола в экстракте,

полученное в различных хроматографических условиях в пределах $\pm 10\%$, не превышает 2% и составляет 0,7%; RSD, рассчитанное для отношений площади пика этанола к площади пика пропанола-1, полученное в различных хроматографических условиях в пределах $\pm 10\%$, не превышает 1% и составляет 0,2%; разрешение между пиками метанола и этанола было более 4,5.

Результаты валидации методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1 : 1 представлены в таблице 6.

Таблица 5. – Результаты испытания правильности методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой

Содержание этанола в экстракте, % (об/об)	Добавление этанола, %	Ожидаемое содержание % (об/об) этанола	Полученное содержание % (об/об) этанола	Абсолютная ошибка, %	Открываемость методики, %			
69,2	+ 25%							
	1	74,5	72,4	- 2,1	97,2			
	2	74,5	72,4	- 2,1	97,2			
	3	74,5	72,5	- 2,0	97,3			
	+ 50%							
	1	78,0	75,9	- 2,1	97,3			
	2	78,0	76,5	- 1,5	98,1			
	3	78,0	76,7	- 1,3	98,3			
	+ 75%							
	1	80,6	79,6	- 1,0	98,8			
	2	80,6	79,5	- 1,1	98,6			
	3	80,6	80,0	- 0,6	99,3			
Метрологические характеристики								
f	\bar{x}	S	S_r	S^2	P, %	t (P,f)	$\Delta\bar{x}$	$\bar{\epsilon}$, %
8	98,0	0,79	0,008	0,63	95	2,306	0,61	0,62

Таблица 6. – Результаты валидации методики количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1 : 1

Параметр	Критерий приемлемости	Результат
Специфичность	На хроматограмме испытуемого раствора время удерживания пика этанола должно соответствовать времени удерживания пика этанола на хроматограмме раствора сравнения	Соответствует
Линейность	$r \geq 0,9950$	0,9998
Правильность	Процент открываемости $100 \pm 3\%$	$98,0 \pm 0,8\%$
Повторяемость	Коэффициент вариации $RSD \leq 2\%$	$RSD \leq 0,1\%$
Воспроизводимость	Коэффициент вариации $RSD \leq 2\%$ ($F_{крит.} \geq F_{экс.}$)	$RSD_1 \leq 0,4\%$, $RSD_2 \leq 0,6\%$ $F_{экс.} = 0,44$ ($F_{крит.} > F_{экс.}$)
Робастность	Число теоретических тарелок – не менее 10000. RSD (по отношению площади пика этанола к площади пика пропанола-1) – не более 1%. RSD среднего значения (для содержания этанола в экстракте) – не более 2%. Разрешения между пиками метанола и этанола – не менее 4,5.	Соответствует

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана методика газохроматографического определения содержания этанола в жидком экстракте полыни горькой с использованием колонки кварцевой капиллярной DB-FFAP размером 60 м × 0,53 мм, толщиной неподвижной фазы 1,0 мкм.

По результатам количественного определения среднее содержание этанола в жидком экстракте полыни 1 : 1 составило

$67,9 \pm 1,2\%$, при этом ни в одной из серий содержание не выходило за допустимые пределы в 65%.

В результате проведения валидационных испытаний предложенной аналитической методики доказана ее специфичность, линейность, подтверждена робастность. Определена сходимость разработанной методики, процент восстановления которой составил $98,2 \pm 0,8\%$. Доказано, что аналитическая методика прецизионна, RSD для

результатов количественного определения при оценке повторяемости составило 0,1%. При оценке промежуточной прецизионности данный коэффициент не превышал 2%. Таким образом, проведенные испытания доказали, что предложенная аналитическая методика для количественного определения этанола в жидком экстракте полыни горькой 1 : 1 является специфичной, прецизионной и достоверной и может быть предложена для включения в проект спецификации на полученный экстракционный препарат.

SUMMARY

O. A. Sushinskaya, A. V. Feskova,
N. S. Golyak, V. N. Leontiev
ETHANOL ASSAY IN LIQUID EXTRACT
OF COMMON WORMWORM
BY GAS CHROMATOGRAPHY METHOD

The article presents development and validation results of a method for ethanol assay in liquid extract of common wormwood 1:1 by gas chromatography method. Validation technique was carried out in accordance with the requirements of the Pharmacopoeia of the Republic of Belarus and the Guidelines for Validation of Analytical Techniques used for testing Medicines of the Eurasian Economic Commission according to the criteria: specificity, linearity, reproducibility and repeatability, correctness and robustness. According to the assay results the average ethanol content in liquid wormwood extract 1:1 was $67,9 \pm 1,2\%$, which meets the requirements for alcohol-containing extracts obtained using 70% ethanol as an extractant. The proposed technique is accurate and precise within the range of application. Specificity and linearity of the technique is proved. The correlation coefficient and variation coefficients for validation characteristics did not exceed the acceptance criteria.

Keywords: common wormwood, liquid extract, gas chromatography, ethanol, validation.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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 здраво-

охранении ; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

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

3. Государственная фармакопея Российской Федерации: введ. в действие с 1 дек. 2018 г. приказом М-ва здравоохранения РФ от 31 окт. 2018 г. № 749 / М-во здравоохранения РФ. – 14-е изд. – Т. 4. – Москва: Медицина, 2018. – 7019 с.

4. European Pharmacopoeia [Electronic resource]. – 10th ed. – Mode of access: <https://pheur.edqm.eu/home>. – Date of access: 29.10.2023.

5. British Pharmacopoeia. Vol. 5: British Pharmacopoeia commission. – London: The Stationery Office, 2020. – 1162 p.

6. United States Pharmacopoeial Convention. Alcohol Determination. In United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 43-NF 38) [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.usp.org/>. – Date of access: 29.10.2023.

7. Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств [Электронный ресурс]: решение Коллегии Евразийской эконом. комис., 17 июля 2018 г., № 113. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01421237/clcd_20072018_113. – Дата доступа: 29.10.2023.

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

9. 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.

REFERENCES

1. Ministerstvo zdravookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdravookhraneni. 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.)

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

3. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 14-e izd. T. 4. Moskva, RF: Meditsina; 2018. 7019 s. (In Russ.)

4. European Pharmacopoeia [Electronic resource]. 10th ed. Mode of access: <https://pheur.edqm.eu/home>. Date of access: 29.10.2023

5. British Pharmacopoeia. Vol. 5. British Pharmacopoeia commission. London, Great Britain: The Stationery Office; 2020. 1162 p

6. United States Pharmacopeial Convention. Alcohol Determination. In United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 43-NF 38) [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.usp.org/>. Date of access: 29.10.2023

7. On approval of the Guidelines for the validation of analytical methods for testing medicinal products [Elektronnyi resurs]: reshenie Kollegii Evraziiskoi ekonom komis, 17 iulia 2018 g, № 113. Rezhim dostupa: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01421237/clcd_20072018_113. Data dostupa: 29.10.2023. (In Russ.)

8. Production of medicines. Validation of test methods : ТПК 432-2012 (02041). Vved 2013 Mart 1. Minsk, RB: Departament farmatsevt

prom-sti M-va zdravookhraneniia Resp Belarus'; 2012. 18 s. (In Russ.)

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

Адрес для корреспонденции:

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корп. 15,
УО «Белорусский государственный
медицинский университет»,
кафедра фармацевтической технологии,
тел. раб.: +375 17 279-42-54,
e-mail: sushinskayaoa@gmail.com,
Сушинская О.А.

Поступила 22.12.2023 г.