

АНАЛИТИЧНАЯ ХИМИЯ
ANALYTICAL CHEMISTRYУДК 544.08;54:062
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-26-34>Поступила в редакцию 08.11.2022
Received 08.11.2022**З. И. Куваева, С. П. Качерская, О. С. Мاستицкая, Е. А. Хвалова***Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь***РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
КОНСЕРВАНТОВ В СИРОПЕ НАТРИЯ ОКСИБУТИРАТА**

Аннотация. Предложен простой, быстрый, чувствительный метод определения консервантов (метилпарагидроксибензоата, пропилпарагидроксибензоата) в готовой лекарственной форме натрия оксибутирата в виде сиропа, основанный на одновременном определении консервантов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Выполнена валидация ВЭЖХ методики. Коэффициент корреляции линейности методики составил 0,999 в диапазоне применения 80–120 % от нормируемого значения. Калибровочный график линеен в области 0,495–0,990 мг/мл метилпарагидроксибензоата и 0,165–0,330 мг/мл – пропилпарагидроксибензоата. Установлено, что аналитические характеристики методики испытаний (избирательность, линейность, правильность, повторяемость, воспроизводимость) удовлетворяют выбранным критериям приемлемости.

Ключевые слова: ВЭЖХ, консерванты, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, разработка, валидация

Для цитирования. Разработка и валидация количественного определения консервантов в сиропе натрия оксибутирата / З. И. Куваева [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2023. – Т. 59, № 1. – С. 26–34. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-26-34>

Z. I. Kuvaeva, S. P. Kacherskaya, O. S. Mastitskaya, E. A. Khvalova*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus***DEVELOPMENT AND VALIDATION OF THE METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION
OF PRESERVATIVES IN SODIUM OXYBUTYRATE SYRUP**

Abstract. A simple, fast, sensitive method for the determination of preservatives (methyl parahydroxybenzoate, propyl parahydroxybenzoate) in the finished dosage form of sodium oxybutyrate syrup based on the simultaneous determination of preservatives using high performance liquid chromatography (HPLC) is proposed. The HPLC method was validated. The correlation coefficient of the linearity of the technique was 0.999 in the application range of 80–120 % of the normalized value. The calibration graph is linear in the region of 0.495–0.990 mg/ml of methyl 4-hydroxybenzoate and 0.165–0.330 mg/ml of propyl 4-hydroxybenzoate. It has been established that the analytical characteristics of the test procedure (selectivity, linearity, correctness, repeatability, reproducibility) satisfy the selected acceptance criteria.

Keywords: HPLC, preservatives, methyl 4-hydroxybenzoate, propyl 4-hydroxybenzoate, development, validation

For citation. Kuvaeva Z. I., Kacherskaya S. P., Mastitskaya O. S., Khvalova E. A. Development and validation of the method for quantitative determination of preservatives in sodium oxybutyrate syrup. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnyh navuk = Proceedings of the National Academy of Science of Belarus. Chemical series*, 2023, vol. 59, no. 1, pp. 26–34 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-1-26-34>

Введение. Натрий оксибутират является сильным антигипоксантом, защищающим организм от кислородного голодания при больших физических нагрузках, при тяжелых сосудистых заболеваниях и поражениях дыхательного аппарата. Антигипоксическое действие натрия оксибутирата обусловлено его способностью активизировать бескислородное окисление энергетических субстратов и уменьшать потребность организма в кислороде [1]. Одной из лекарственных форм натрия оксибутирата является сироп, содержащий наряду с натрием оксибутиратом сорбитол и сахарин, а также консерванты метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат [2], количественное содержание которых необходимо контролировать в лекарственном средстве [3].

Метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат широко применяются в качестве консервантов, в том числе в лекарствах и косметических средствах [4]. Указанные консерванты проявляют микробиостатическую активность против широкого спектра бактерий, дрожжей и плесени [5].

Цель данной работы – разработка и валидация методики количественного определения консервантов (метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата) в сиропе натрия оксибутирата методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Экспериментальная часть. ВЭЖХ анализ выполняли на жидкостном хроматографе «Agilent 1100», оборудованном дегазатором, четырехканальным градиентным насосом, термостатом колонок, автосамплером, термостатом образцов, диодно-матричным детектором. Обработку данных осуществляли с помощью программного обеспечения ChemStation Rev.B. 04.03.

Для приготовления раствора сравнения использовали метипарагидроксибензоат (Glentham life sciences, > 99,0 %); пропилпарагидроксибензоат (Glentham life sciences, > 99 %), воду для хроматографии Р [3]. Для приготовления подвижной фазы использовали раствор калия дигидрофосфата Р (KH_2PO_4) с молярной концентрацией 0,05 моль/л в смеси с метанолом для ВЭЖХ в объемном соотношении 35 : 65. Все реактивы соответствовали квалификации, рекомендуемой в работе [3].

Приготовление испытуемого раствора: 2,0 мл сиропа натрия оксибутирата (производства ИФОХ НАН Беларуси) переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали. Затем 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали.

Приготовление раствора сравнения: 37,5 мг метилпарагидроксибензоата, 13,0 мг пропилпарагидроксибензоата переносили в мерную колбу вместимостью 250 мл и растворяли в подвижной фазе, доводили раствор до метки и перемешивали. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили подвижной фазой до метки при перемешивании. Все растворы перед введением в хроматограф были профильтрованы через мембранный или шприцевой фильтр с размером пор не более 0,45 мкм.

Валидацию ВЭЖХ-методики проводили на хроматографической колонке Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм), а элюирование в изократическом режиме со скоростью 1,3 мл/мин при температуре 25 °С. Детектирование консервантов осуществляли при длине волны 272 нм.

Результаты и их обсуждение. Одним из этапов выполнения работы являлся выбор хроматографической колонки. Колонка должна удовлетворять одному из параметров пригодности системы, а именно удовлетворительное хроматографическое разделение [3]. Мы использовали хроматографические колонки, заполненные адсорбентами, одинаковыми по химической природе, но различные по расположению концевых групп и размерам частиц: Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм), Zorbax Eclipse Plus C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм), Zorbax SB C18 (150 мм, 3 мм, 5 мкм).

Как видно из приведенных хроматограмм испытуемого раствора (рис. 1–3), удовлетворительное хроматографическое разделение наблюдается на хроматограмме, полученной с использованием колонки Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм). В ходе работы изучены условия хроматографирования стандартных растворов метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата [6, 7]. Идентификацию хроматографических пиков проводили по времени удерживания и характерным спектрам для каждого вещества.

При валидации методики количественного определения метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата в сиропе были получены результаты по следующим валидационным характеристикам: специфичность, линейность, правильность, прецизионность, включая повторяемость и внутрилабораторную воспроизводимость [8, 9].

Пригодность системы. Испытания на определение пригодности системы проводили на растворе сравнения. Пригодность хроматографической системы характеризовалась следующими параметрами: число теоретических тарелок (N), фактор асимметрии (A_s), время удерживания, разрешение пиков (R_s).

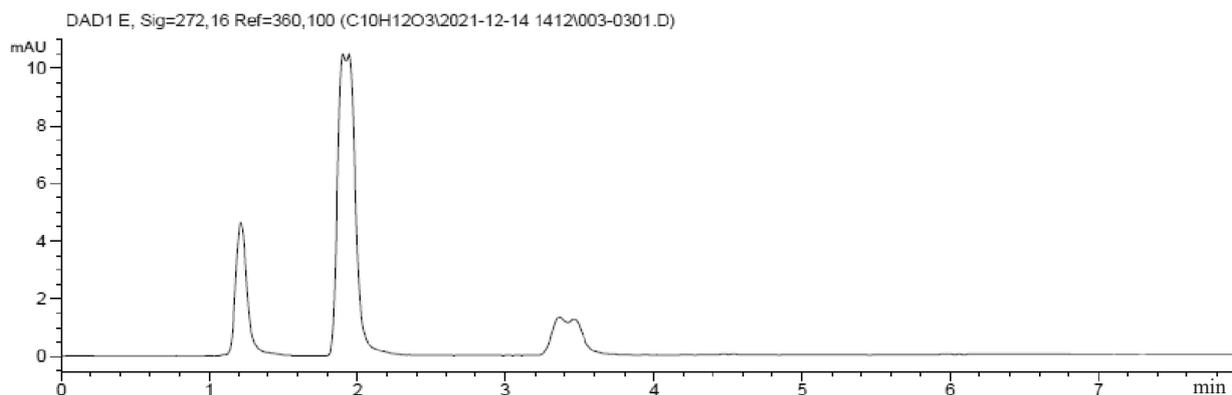


Рис. 1. Колонка Zorbax Eclipse Plus C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм)
 Fig. 1. Column Zorbax Eclipse Plus C18 (150 mm, 4.6 mm, 5 μm)

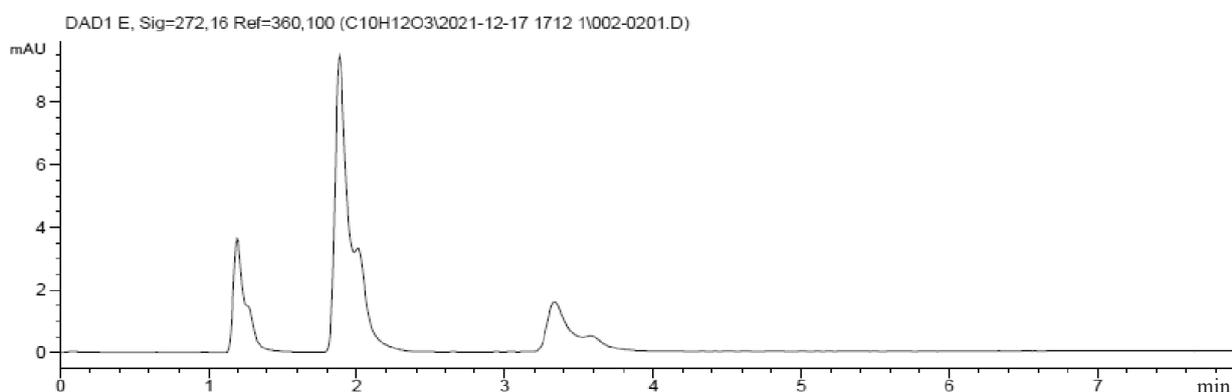


Рис. 2. Колонка Zorbax SB C18 (150 мм, 3 мм, 5 мкм)
 Fig. 2. Column Zorbax SB C18 (150 mm, 3 mm, 5 μm)

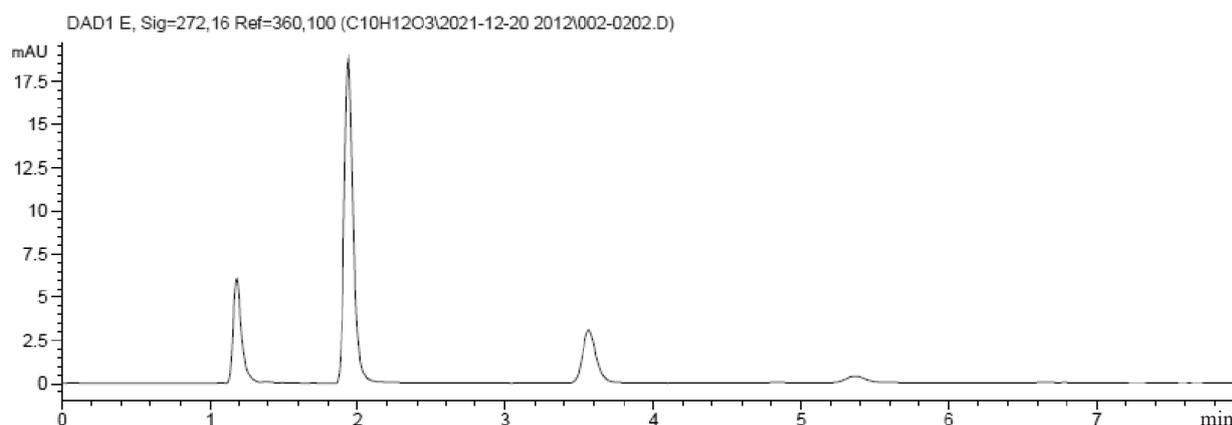


Рис. 3. Колонка Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 мм, 4,6 мм, 5 мкм)
 Fig. 3. Column Zorbax Eclipse XDB-C18 (150 mm, 4.6 mm, 5 μm)

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют, что полученные результаты находятся в пределах, установленных для валидации норм. Относительное стандартное отклонение площади пиков, рассчитанное из шести последовательных введений раствора сравнения, составляет 0,23 % для метилпарагидроксибензоата и 0,77 % для пропилпарагидроксибензоата. Эффективность хроматографической колонки составляет 4893 теоретических тарелок для пика метилпарагидроксибензоата и 6968 – для пика пропилпарагидроксибензоата. Фактор асимметрии для пика

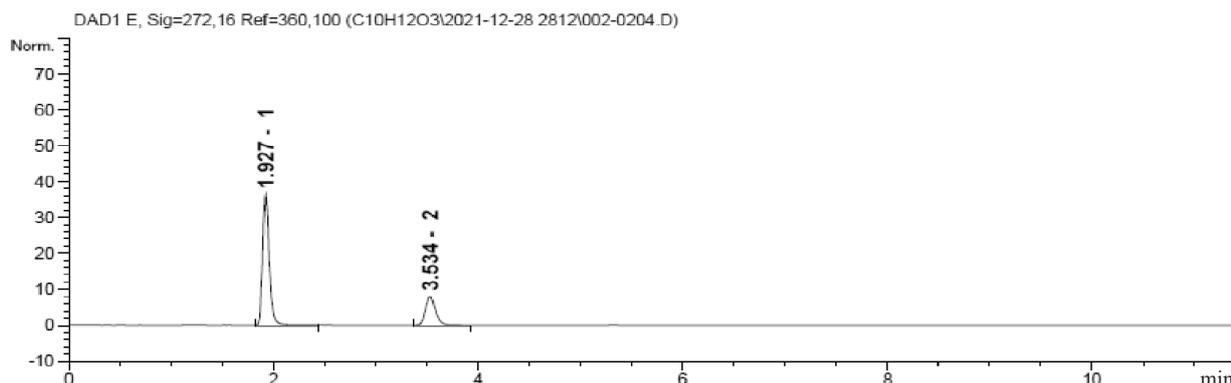


Рис. 4. Хромотаграма прыгоднасці сістэмы: 1 – метылпарагідроксибензоат; 2 – пропилпарагідроксибензоат

Fig. 4. System suitability chromatogram: 1 – methyl parahydroxybenzoate; 2 – propyl parahydroxybenzoate

Т а б л и ц а 1. Рэзулты прыгоднасці хромотаграфічнай сістэмы для метылпарагідроксибензоата і пропилпарагідроксибензоата

Table 1. Chromatographic system suitability results for methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate

номер опыта	Метилпарагідроксибензоат				Пропилпарагідроксибензоат				
	площадь пиков	A_s	N	время удерживания, мин	площадь пиков	A_s	N	время удерживания, мин	R_s
1	156,67	1,30	4862	1,927	53,80	1,23	6933	3,539	11,48
2	155,91	1,28	4914	1,926	52,77	1,24	6961	3,535	11,49
3	156,00	1,28	4892	1,926	52,72	1,22	6948	3,532	11,46
4	156,14	1,25	4907	1,927	53,03	1,20	7032	3,534	11,50
5	156,86	1,29	4906	1,928	53,41	1,24	6976	3,535	11,47
6	156,06	1,23	4877	1,928	53,06	1,19	6960	3,536	11,44
Среднее значение	156,27	1,27	4893	1,927	53,13	1,22	6968	3,535	11,47
Стандартное отклонение, %	0,36	–	–	–	0,41	–	–	–	–
Относительное стандартное отклонение, %	0,23	–	–	–	0,77	–	–	–	–

метилпарагідроксибензоата – 1,27, а для пика пропилпарагідроксибензоата – 1,22. Среднее время удерживания пика метилпарагідроксибензоата – 1,93 мин, пика пропилпарагідроксибензоата – 3,54 мин. Среднее разрешение пиков метилпарагідроксибензоата и пропилпарагідроксибензоата составляет 11,47.

Специфичность. Специфичность данной методики заключается в способности определять консерванты в присутствии всех компонентов, входящих в состав лекарственного средства [10,11]. В качестве раствора сравнения использовали раствор плацебо.

Приготовление раствора плацебо. 10,0 мг натрия оксibuтирата, 2,40 г сорбитола (Glentham life sciences, > 97,0 %), 8,90 мг сахарина натрия (Glentham life sciences, > 99,0 %) переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали. 1,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводили до метки подвижной фазой и перемешивали.

Из приведенной хромотаграммы (рис. 5) видно, что раствор плацебо не имеет характерных пиков в области поглощения метилпарагідроксибензоата и пропилпарагідроксибензоата. Пик с временем удерживания 1,182 соответствует сахарину. Сорбитол и натрия оксibuтират не детектируются.

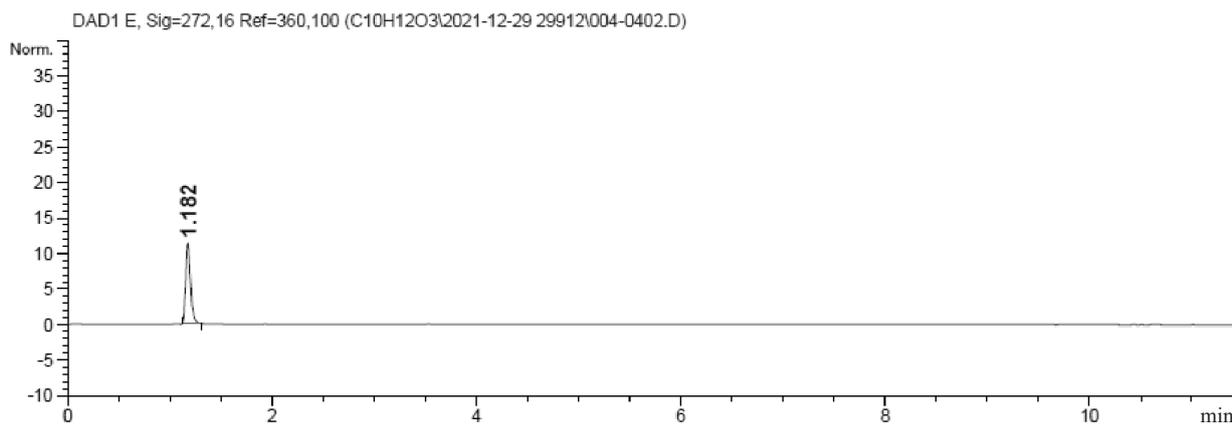


Рис. 5. Хроматограмма раствора плацебо

Fig. 5. Chromatogram of placebo solution

На рис. 6 приведена хроматограмма испытуемого раствора. Видно, что пик сахарина, присутствующий в лекарственном средстве, и пики определяемых консервантов хорошо разделены между собой: $R_s > 2$.

Линейность и диапазон применения. Линейность методики считается доказанной, если в рассматриваемом интервале концентраций наблюдается пропорциональность между количеством вещества в растворе и фактором отклика детектора. Диапазон линейности устанавливали на 5 растворах с разными концентрациями консервантов, распределенными равномерно в предполагаемом диапазоне применения методики испытания. Диапазон применения методики установлен в пределах от 80 для нижнего и до 120 % для верхнего предела количественного определения консервантов в лекарственном средстве. Критерием приемлемости линейности является коэффициент корреляции, величина которого должна быть не ниже 0,98 (R^2). Полученные результаты представлены на рис. 7, 8.

Как видно из графиков (рис. 7, 8) зависимость площади пика от количества определяемого вещества в пробе в диапазоне концентраций от 80 до 120 % от номинального значения носит линейный характер. Рассчитанные коэффициенты корреляции для метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата удовлетворяют критерию приемлемости.

Правильность. Правильность методики устанавливалась по результатам анализа лекарственного препарата с содержанием консервантов 80, 100 и 120 % от номинального количества.

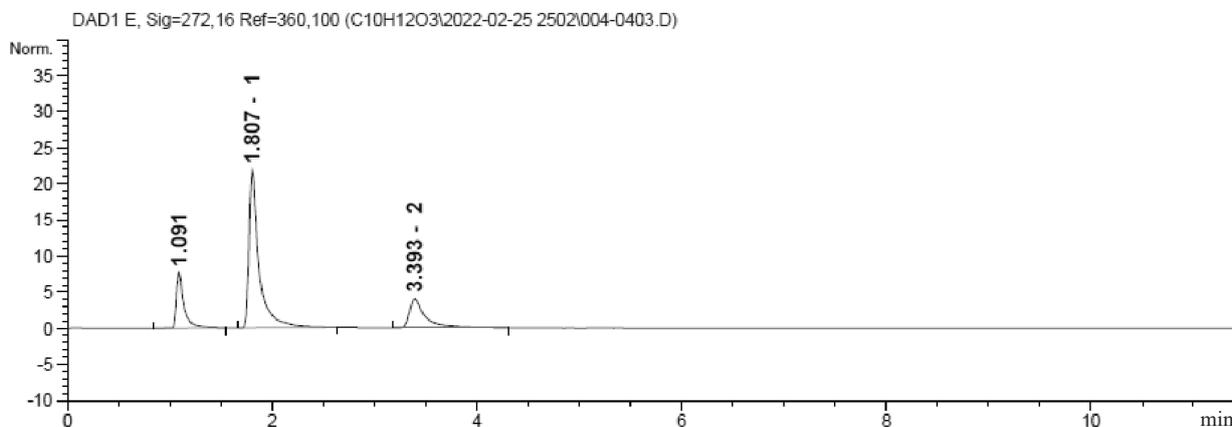


Рис. 6. Хроматограмма испытуемого раствора: 1 – метилпарагидроксибензоат; 2 – пропилпарагидроксибензоат

Fig. 6. Chromatogram of the test solution: 1 – methyl parahydroxybenzoate; 2 – propyl parahydroxybenzoate

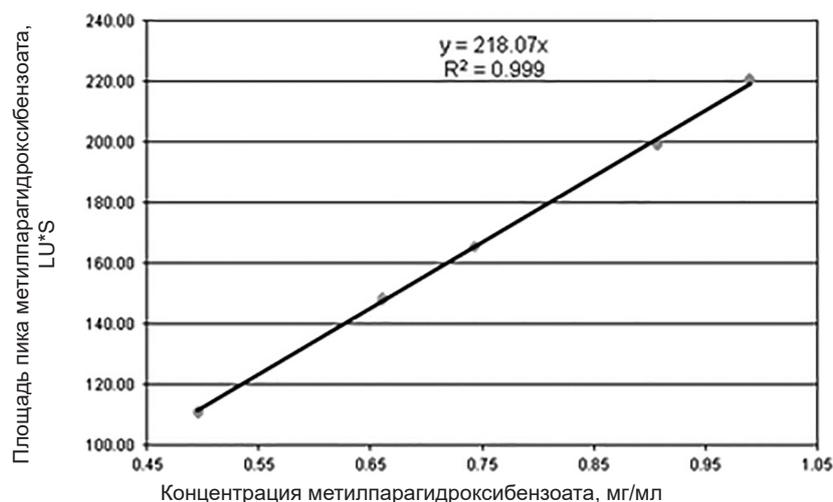


Рис. 7. График зависимости площади пика метилпарагидроксибензоата от концентрации в испытуемом растворе

Fig. 7. Peak area of methyl parahydroxybenzoate versus concentration in test solution

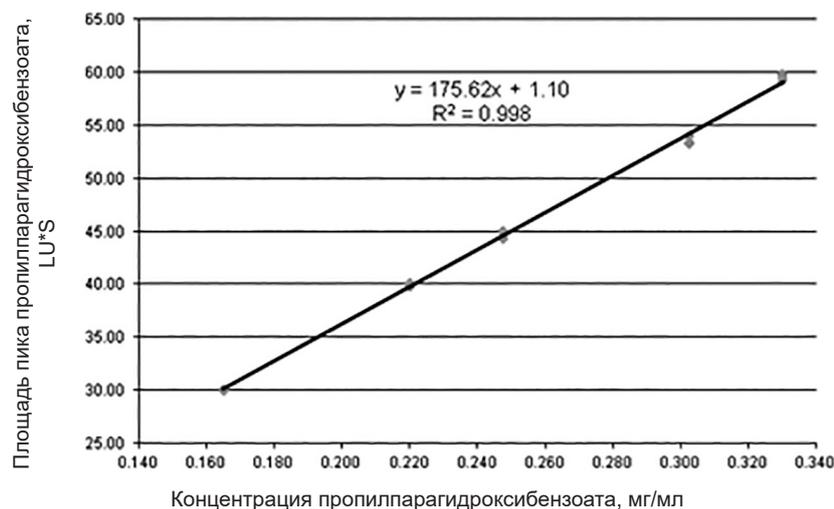


Рис. 8. График зависимости площади пика пропилпарагидроксибензоата от концентрации в испытуемом растворе

Fig. 8. Peak area of propyl parahydroxybenzoate versus concentration in the test solution

Расчет степени определения K_B проводили по формуле: $K_B = \bar{x} \cdot 100 / \mu$. Согласно полученным результатам (табл. 2), отношения смещения результатов измерения количественного содержания к абсолютному СКО (среднеквадратическому отклонению) среднего значения $\left(\frac{|\bar{x} - \mu| \sqrt{n}}{S} \right)$ не превышают табличного значения коэффициента Стьюдента $t(0,95; 2) = 4,30$ для метилпарагидроксибензоата (3,96) и пропилпарагидроксибензоата (1,87), что удовлетворяет критерию приемлемости. Для установления предварительного норматива контроля правильности выбираем наихудшее значение $K_B = 93,37\%$ (для метилпарагидроксибензоата), $K_B = 106,30\%$ (для пропилпарагидроксибензоата): $\Delta_{\text{ср}} = |100 - K_B|$. Степень определения находится в пределах установленной для валидационных испытаний нормы ($\pm 10\%$). Отсюда следует, что правильность методики подтверждена.

Повторяемость. Повторяемость методики считается удовлетворительной, если разность результатов двух параллельных определений меньше фактора, вычисленного по Пирсу ($|X_1 - X_2| < L(P, m) S_r$ при $P = 95\%$). Повторяемость оценивали определяя сходимость результатов испытуемого раствора путем повторения анализа на 6 пробах.

Т а б л и ц а 2. Параметры правильности по данным количественного определения содержания анализируемых консервантов

T a b l e 2. Correctness parameters according to the quantitative determination of the content of the analyzed preservatives

Показатель	Среднее значение выборки, \bar{x} , мг/л	Истинное значение, μ , мг/л	Стандартное отклонение, S	$\frac{ \bar{x} - \mu \sqrt{n}}{S}$	Степень определения K_B , %	Предварительный норматив контроля, Δ_c , %
Вблизи нижнего предела диапазона применения МИ						
Метилпарагидроксибензоат	614,1	600,0	12,5	2,0	102,4	2,4
Пропилпарагидроксибензоат	212,6	200,0	11,6	1,9	106,3	6,3
Вблизи середины диапазона применения МИ						
Метилпарагидроксибензоат	718,8	752,0	14,5	4,0	95,6	4,4
Пропилпарагидроксибензоат	258,1	252,0	8,0	1,3	102,4	2,4
Вблизи верхнего предела диапазона применения МИ						
Метилпарагидроксибензоат	746,9	800,0	12,0	3,7	93,4	6,6
Пропилпарагидроксибензоат	292,5	300,0	14,8	0,9	97,5	2,5

Т а б л и ц а 3. Повторяемость методики определения метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата

T a b l e 3. Repeatability of the procedure for the determination of methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate

Метилпарагидроксибензоат							Пропилпарагидроксибензоат					
<i>Первая группа результатов наблюдения</i>												
Номер опыта	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
X_{i1} , мг/л	5,53	5,53	5,71	5,83	5,87	5,99	1,86	1,88	1,90	1,91	2,01	2,05
Размах $R1$	0,46						0,19					
Q_n1	0	0,18	0,12	0,04	0,12		0,02	0,02	0,01	0,10	0,04	
$\frac{(Q_n1)_{\max}}{R1}$	0,39 < 0,56 – выборка однородна						0,53 < 0,56 – выборка однородна					
$\bar{x}1$	5,74						1,94					
$S1$	0,19						0,08					
<i>Вторая группа результатов наблюдения</i>												
Номер образца	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
X_{i2} , мг/мл	5,67	5,72	5,74	5,83	5,85	5,91	1,82	1,83	1,86	1,90	1,93	2,06
Размах $R2$	0,24						0,24					
Q_n2	0,05	0,02	0,09	0,02	0,06		0,01	0,03	0,04	0,03	0,13	
$\frac{(Q_n2)_{\max}}{R2}$	0,38 < 0,56 – выборка однородна						0,54 < 0,56 – выборка однородна					
$\bar{x}2$	5,79						1,90					
$S2$	0,09						0,09					
$ \bar{x}1 - \bar{x}2 $	0,05						0,04					
S_r	2,15						0,56					
$ \bar{x}1 - \bar{x}2 = 0,05 < 2,8 \cdot 2,15 = 6,02$							$ \bar{x}1 - \bar{x}2 = 0,04 < 2,8 \cdot 0,56 = 1,57$					
<i>Повторяемость удовлетворительная</i>												

Согласно представленным результатам (табл. 3), разработанная методика обладает хорошей сходимостью.

Внутрилабораторная прецизионность. Внутрилабораторную прецизионность оценивали по критериям Фишера (F) и Стьюдента (t). Рассчитанные значения этих критериев не должны превышать табличные значения.

Таблица 4. Результаты определения метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата в условиях внутрилабораторной прецизионности

Table 4. Results of the determination of methyl parahydroxybenzoate and propyl parahydroxybenzoate under conditions of intralaboratory precision

Метилпарагидроксибензоат		Пропилпарагидроксибензоат		
	аналитик 1	аналитик 2	аналитик 1	аналитик 2
Содержание в испытуемом растворе, χ , мг				
1-й день	5,94	5,90	1,99	1,88
2-й день	5,82	5,79	1,91	1,86
3-й день	5,95	5,96	1,93	2,00
4-й день	5,94	6,05	1,89	2,12
5-й день	5,93	5,67	1,88	1,83
\bar{x}_i , мг	5,92	5,87	1,92	1,94
$X_{\text{ср}}$, мг	5,895		1,93	
\bar{S}_i^2	0,05	0,15	0,04	0,12
$F = S_{\text{max}}^2/S_{\text{min}}^2$	$3,0 < F_{\text{tabl}}(P; f_1; f_2) = 6,39$ $P = 0,95; f_1 = 4; f_2 = 4$		$3,0 < F_{\text{tabl}}(P; f_1; f_2) = 6,39$ $P = 0,95; f_1 = 4; f_2 = 4$	
	Воспроизводимость обеих серий одинакова		Воспроизводимость обеих серий одинакова	
Среднее стандартное отклонение $\bar{S}(x) = \sqrt{\frac{f_1 S_1^2 + f_2 S_2^2}{f_1 + f_2}}$	$\bar{S}(x) = 0,32$		$\bar{S}(x) = 0,28$	
$\frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\bar{S}(x)} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} < t$ $t(P, f = n_1 + n_2 - 2) = 2,31$	0,25 < 2,31		0,11 < 2,31	
	Различие между средними значениями обеих серий незначимо		Различие между средними значениями обеих серий незначимо	

Согласно представленным результатам (таб. 4), рассчитанные значения критериев Фишера и Стьюдента меньше табличных, что подтверждает воспроизводимость методики испытаний.

Заключение. Разработанная и валидированная методика определения консервантов метилпарагидроксибензоата и пропилпарагидроксибензоата методом ВЭЖХ является точной, селективной ($R_s = 11,47$), воспроизводимой и может применяться при определении консервантов в готовой лекарственной форме. Методика позволяет надежно детектировать метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат в сиропе натрия оксibuтирата с высокой достоверностью и правильностью при их содержании 0,495–0,990 и 0,165–0,330 мг/мл соответственно.

Список использованных источников

1. Вспомогательные вещества в таблеточном производстве / Ю. А. Егошина [и др.]. – Казань, КГМУ, 2003. – 15 с.
2. Большаков, В. Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / В. Н. Большаков. – Ленинград, 1991. – 48 с.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь: ГФ РБ II / под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Победа, 2013. – Т. 1. – 1120 с.
4. Дрозд, Е. А. Парабены: синтез и применение / Е. А. Дрозд // Наука – шаг в будущее: тез. докл. XIV студ. науч.-практ. конф., Минск, 30 ноября–4 декабря 2020 г. – Минск: БГТУ, 2020. – С. 25.
5. Колосова, Л. В. Эффективность антимикробных консервантов некоторых нестерильных лекарственных препаратов для приема внутрь / Л. В. Колосова, О. В. Гунар // Химико-фармацевт. журн. – 2015. – Т. 49, № 9. – С. 47–50.
6. Лебедев А. С. Разработка методик количественного анализа эфиров 4-гидроксибензойной кислоты (парабенов) в продуктах питания, косметике, жидких и таблетированных фармацевтических препаратах методом ОФ-ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием / А. С. Лебедев, В. Ю. Орлов, А. С. Петров // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2019. – Т. 63, № 1. – С. 11–17. <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206301.6059>

7. Разработка и валидация определения амброксола гидрохлорида и посторонних примесей в сиропе методом ВЭЖХ / М. Р. Мцаришвили [и др.] // Человек и его здоровье. – 2016. – № 2. – С. 100–107.
8. Производство лекарственных средств: валидация методик испытаний: ТКП 432-2012 (02041). – Минск: Департамент фармацевт. пром-сти М-ва здравоохранения Респ. Беларусь, 2012. – 19 с.
9. Эпштейн, Н. А. О требованиях к пригодности хроматографической системе при контроле качества лекарственных субстанций и препаратов методом ВЭЖХ / Н. А. Эпштейн, С. В. Емшанова // Химико-фармацевт. журн. – 2008. – Т. 42, № 11. – С. 34–40.
10. Валидация ВЭЖХ-методики определения госсипола в субстанции «Кагоцел» / И. В. Киселева [и др.] // Фармация. – 2016. – Т. 65, № 8. – С. 18–24.
11. Касимова Д. Б. Валидация методики количественного определения азитромицина в субстанции методом ВЭЖХ / Д. Б. Касимова, Д. Т. Гаибнозарова // Южно-урал. науч. чтения. – 2016. – № 1(2). – С. 2–59.

References

1. Egoshina Yu. A., Potselueva L. A., Galiullina T. N. *Auxiliary substances in tablet production*. Kazan: KSMU, 2003. 15 p. (in Russian).
2. Bolshakov V. N. *Auxiliary substances in the technology of dosage forms*. Leningrad, 1991. 48 p. (in Russian).
3. Sheryakova A. A. (ed.). *State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. GF RB II. Vol. 1*. Molodechno: Pobeda Publ., 2013. 1120 p. (in Russian).
4. Drozd E. A. Parabens: synthesis and application. *Nauka – shag v budushchee: tez. dokl. XIV stud. nauch.-prakt. konf., Minsk, 30 noyabrya–4 dekabrya 2020 g.* [Science is a step into the future: abstracts of the XIV student scientific and practical conference of the Faculty of Technology of Organic Substances, Minsk, November 30th–December 4th, 2020]. Minsk: BSTU, 2020, pp. 25 (in Russian).
5. Kolosova L. V., Gunar O. V. Efficacies of antimicrobial conservants of various non-sterile medicines for oral use. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2015, vol. 49, no. 9, pp. 635–638. <https://doi.org/10.1007/s11094-015-1343-4>
6. Lebedev A. S., Orlov V. Yu., Petrov A. S. Development of HPLC-UV techniques for quantitative analysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) in foodstuffs, cosmetics and pharmaceutical products. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya = ChemChemTech*, 2019, vol. 63, no. 1, pp. 11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.6060/ivkkt.20206301.6059>
7. Mtsariashvili M. R., Garmonov S. Yu., Nigmatullina R. I., Egorova S. N. Development and validation of a method of determining ambroxol hydrochloride and impurities in syrup with HPLC. *Chelovek i ego zdorov'e = Humans and their health*, 2016, no. 2, pp. 100–107 (in Russian).
8. ТКП 432-2012 (02041). *Technical code of practice “Manufacturing of medicines: validation of test methods”*. Minsk: Department of Pharmaceutical Industry of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, 2012. 19 p. (in Russian).
9. Epshtein N. A., Emshanova S. V. Requirements to HPLC systems suitable for quality control of parent substances and dosage forms. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 2008 vol. 42, no. 11, pp. 637–643. <https://doi.org/10.1007/s11094-009-0194-2>
10. Kiseleva I. V., Rudoy B. A., Pirogov A. V., Tolmacheva N. G. Validation of hplc procedure for determination of gossypol in the substance Kagocel. *Pharmacy*, 2016, vol. 65, no. 8, pp. 18–24 (in Russian).
11. Kasimova D. B., Gaibnozharova D. T. Validation of the method for the quantitative determination of azithromycin in the substance by HPLC. *Yuzhno-ural'skie nauchnye chteniya* [South Ural Scientific Readings], 2016, no. 1, pp. 59–62 (in Russian).

Информация об авторах

Куваева Зоя Ивановна – д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Качерская Светлана Петровна – руководитель тематич. группы аналит. контроля лекарственных веществ. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072 Минск, Республика Беларусь).

Мастичкая Ольга Сергеевна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Хвалова Евгения Александровна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Kuvaeva Zoya I. – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lie@ifoch.bas-net.by

Kacherskaya Svetlana P. – Head of the thematic group for the analytical control of medicinal substances. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Mastitskaya Olga S. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).

Khvalova Evgeniya A. – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072 Minsk, Republic of Belarus).