

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ РУТИНА, ГЕСПЕРИДИНА И АСКОРБИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ДИСПЕРГИРУЕМЫХ ТАБЛЕТКАХ

М. С. Перепелицын, А. М. Шевченко, И. П. Ремезова, М. В. Ларский, А. С. Чиряпкин

*Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал
«Волгоградский государственный медицинский университет»*

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.

Аннотация. В наши дни профилактика и лечение хронической венозной недостаточности (ХВН) имеет выраженный социально значимый аспект. Ассортимент препаратов для лечения ХВН на фармацевтическом рынке, в том числе и флебопротекторов, достаточно широк. Доминируют лекарственные препараты, созданные на базе флавоноидов и флавоноидных комплексов: рутина и его производного троксерутина, а также в последнее время диосмина и гесперидина. Основными недостатками пероральных флебопротекторов является невысокая их биологическая доступность, являющаяся следствием низкой растворимости биофлавоноидов в воде. Нами предложен состав, включающий в себя гесперидин, рутин и аскорбиновую кислоту в новой лекарственной форме – диспергируемых таблетках.

Итогом предыдущих экспериментов стала разработка состава и технологии диспергируемых таблеток. Проведенные исследования позволили определить оптимальный состав на основании технологических, физико-химических и органолептических показателей модельных составов.

Целью данной работы является разработка методик определения рутина, гесперидина и аскорбиновой кислоты в диспергируемых таблетках и их валидация.

Для проведения исследования использовалось следующее оборудование: хроматограф Стайер («Аквилон», Россия), центрифуга лабораторная с принадлежностями SIGMA 2-16P («Сигма Лаборцентрифуген ГмбХ», Германия), фильтры Nylon Membrane, 0.2 µm 25 mm Syringe Filters («Phenomenex», США), весы лабораторные электронные ЛВ 210-А («Сартогосм», Россия), рН-метр рН-150 МИ, («Измерительная техника», Россия)

Были разработаны методики количественного определения рутина, гесперидина и кислоты аскорбиновой, содержащихся в таблетках «Гесперут». Для количественного определения гесперидина и рутина в анализируемой пробе таблеток «Гесперут» применяли изократический режим элюирования, аскорбиновой кислоты - применяли обращенно-фазовый. Предлагаемые методики линейны, так как рассчитанные значения коэффициентов корреляции не превышают допустимых пределов. В ходе определения правильности средний процент открываемости входил в нормы допустимых отклонений. При изучении прецизионности стандартное отклонение не превышало 5%. Проведенные нами исследования показали, что разработанные методики количественного определения рутина, гесперидина и аскорбиновой кислоты являются валидными по изучаемым показателям и могут быть использованы для контроля качества таблеток «Гесперут».

Ключевые слова: диспергируемые таблетки, рутин, гесперидин, аскорбиновая кислота, количественное определение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) представляет собой комплекс симптомов нарушения кровяного оттока в венозной системе. Известно, что пол, повышенный возраст, беременность, географическое положение и раса являются факторами риска варикозного расширения вен [1, 2].

К развитию ХВН приводят варикозная, посттромбофлебитическая болезнь, врожденные пороки развития вен нижних конечностей [3].

На рынке доминируют лекарственные препараты, созданные на базе флавоноидов и флавоноидных комплексов [4-6]. Биофлавоноиды нормализуют и поддерживают функцию и проницаемость кровеносных сосудов, предупреждают их склеротическое поражение и др. [7-9].

В настоящее время для определения флавоноидов зачастую применяются, такие методы, как: спектрофотометрия [10, 11], амперометрия [12], ВЭЖХ [13-15] и хромато-масс-спектрометрия [16-19]. Близость структуры гесперидина и рутина не позволяет использовать спектрофотометрический и амперометрический метод для их определения при совместном присутствии. Метод ВЭЖХ позволяет это осуществить. Для анализа определяемых веществ методом масс-спектрометрии требуется дорогостоящая аппаратура. Кроме того, необходимо разработать методики, которые бы позволили определить и флавоноиды, и аскорбиновую кислоту, входящие в состав анализируемых таблеток.

Результатом предыдущих исследований стала разработка состава и технологии диспергируемых таблеток, содержащих комплекс микронизированных биофлавоноидов рутина и гесперидина с аскорбиновой кислотой под условным названием «Гесперут» с общей массой таблетки 2.562 г, общее содержание действующих веществ составило 700 мг, а вспомогательных – 1.862 мг [20]. Выбор состава был проведен на основании изучения технологических, физико-химических и органолептических показателей модельных составов.

Целью данной работы является разработка методик определения рутина, гесперидина и аскорбиновой кислоты в диспергируемых таблетках и их валидация.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для проведения исследования использовалось следующее оборудование: хроматограф Стайер («Аквилон», Россия), центрифуга лабораторная с принадлежностями SIGMA 2-16 P («Сигма Лаборцентрифуген ГмбХ», Германия), фильтры Nylon Membrane, 0.2 µm 25 mm Syringe Filters («Phenomenex», США), весы лабораторные электронные ЛВ 210-А («Сартогосм», Россия), рН-метр рН-150 МИ, («Измерительная техника», Россия)

Все растворители и реактивы, используемые в исследовании, соответствовали требованиям ГФ 14 издания.

В работе использовались стандартные образцы (СО) рутина, (содержание 98.5% производства ООО «Геофарма», Россия, CAS № 153-18-4, серия 140420, годен до 04.2023), гесперидина (содержание 98.5% производства ООО «Геофарма», Россия, CAS № 520-26-3, серия 061120, годен до 11.2023) и кислоты L-аскорбиновой (содержание 99% производства ООО «Тюльская фармацевти-

ческая фабрика», Россия, CAS № 50-81-7, серия 20320, годен до 03.2023).

Испытуемые образцы: таблетки диспергируемые содержащие 300 мг гесперидина, 100 мг рутина и 300 мг аскорбиновой кислоты.

Условия анализа гесперидина и рутина в таблетках. Температура анализируемых образцов и термостата колонки равнялась 20°C. Объем пробы составлял 20 мкл. Детектирование осуществляли спектрофотометрически при длине волны 274 нм. Анализ происходил в изократическом режиме элюирования со скоростью 0.6 мл в минуту. Подвижная фаза представляла собой смесь ацетонитрила и 0.1% фосфорной кислоты в соотношениях 25:75. Время анализа 15 минут.

Условия анализа аскорбиновой кислоты в таблетках. Температура анализируемых образцов и термостат колонки равнялась 20°C. Объем пробы составлял 20 мкл. Детектирование осуществляли спектрофотометрически при длине волны 243 нм. Анализ происходил в изократическом режиме элюирования со скоростью 0.6 мл в минуту. Подвижная фаза представляет собой смесь 0.1 М водный раствор дигидрофосфата натрия с водородным показателем равным 2.5, значение которого достигалось путем добавления фосфорной кислоты. Время анализа 15 минут.

Приготовление растворов стандартных образцов (СО)

Раствор СО гесперидина

Для приготовления раствора СО гесперидина отвешивали 15 мг (точная навеска) СО гесперидина в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл метанола. После его растворения полученный раствор доводили до метки метанолом. Около 8.0 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 10.0 мл и доводили раствор до метки метанолом.

Раствор СО рутина

Для приготовления раствора СО рутина помещали 10 мг (точная навеска) СО рутина в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл метанола. После его растворения полученный раствор доводили до метки метанолом. Около 3.5 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10.0 мл и доводили раствор до метки метанолом.

Раствор СО аскорбиновой кислоты

Для приготовления раствора СО аскорбиновой кислоты около 30 мг (точная навеска) СО аскорбиновой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл воды. По-

сле его растворения полученный раствор доводили до метки водой. Около 2.0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10.0 мл и доводили раствор до метки водой.

Методика анализа таблеток «Гесперут»

Для количественного определения содержания гесперидина и рутина в таблетках «Гесперут» навеску порошка растертых таблеток около 100 мг помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл метанола. После его растворения полученный раствор доводили до метки метанолом. Полученный раствор фильтровали через нейлонный мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм, после чего проводили анализ методом ВЭЖХ. Параллельно проводили анализ раствора СО гесперидина и рутина.

Расчет количественного содержания гесперидина и рутина в таблетках (X , мг/таб) проводили, используя формулу:

$$X = \frac{S \times c_{ct} \times 50 \times P}{S_{ct} \times a}$$

где S_{ct} - площадь пика раствора СО; S - площадь пика испытуемого раствора; c_{ct} - навеска раствора СО, г; a - навеска порошка растертых таблеток, г; P - средняя масса таблетки, г.

Для количественного определения содержания аскорбиновой кислоты в таблетках «Гесперут» около 50 мг предварительно измельченных таблеток в агатовой ступке помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл воды. Ставили мерную колбу на УЗ-баню на 5 минут. Затем полученный раствор доводили до метки водой. Полученный раствор фильтровали через нейлонный мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм, после чего проводили его анализ методом ВЭЖХ. Параллельно проводили анализ раствора СО аскорбиновой кислоты.

Расчет количественного содержания аскорбиновой кислоты в таблетках (X , мг/таб) проводили, используя формулу:

$$X = \frac{S \times c_{ct} \times 50 \times P}{S_{ct} \times a}$$

где S_{ct} - площадь пика раствора СО; S - площадь пика испытуемого раствора; c_{ct} - навеска раствора СО, г; a - навеска порошка растертых таблеток, г; P - средняя масса таблетки, г.

Приготовление растворов для определения показателя «Правильность». Около 15 мг (точная навеска) СО гесперидина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 30 мл метанола. После его растворения полученный раствор доводили до метки метанолом (раствор А).

Около 15 мг (точная навеска) СО рутина помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, до-

бавляли 30 мл метанола. После его растворения полученный раствор доводили до метки метанолом (раствор Б).

Для количественного определения содержания гесперидина и рутина в таблетках «Гесперут» с содержанием гесперидина и рутина 60% от заявленного количества 20 мг предварительно измельченных таблеток в агатовой ступке помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл. Для приготовления анализируемого раствора с содержанием гесперидина и рутина 80%, 100% и 120% добавляли 1.56, 3.12 и 4.68 мл раствора А соответственно и 0.52, 1.04 и 1.56 мл раствора Б соответственно. Полученные растворы доводили до метки метанолом. Далее его фильтровали через нейлонный мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм, после чего проводили анализ.

Около 50 мг (точная навеска) СО аскорбиновой кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл воды. После его растворения полученный раствор доводили до метки водой (раствор С).

Для количественного определения содержания аскорбиновой кислоты в таблетках «Гесперут» с содержанием аскорбиновой кислоты 60% от заявленного количества около 50 мг предварительно измельченных таблеток в агатовой ступке помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл. Добавляли 30 мл воды. Для приготовления анализируемого раствора с содержанием аскорбиновой кислоты 80%, 100% и 120% добавляли 1.17, 2.34 и 3.51 мл раствора С соответственно. Полученные растворы доводили до метки водой. Далее его фильтровали через нейлонный мембранный фильтр с размером пор 0.45 мкм, после чего проводили анализ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе описаны методики анализа гесперидина и рутина при совместном присутствии методом ВЭЖХ. Наши исследования были направлены на подбор условий анализа при совместном присутствии всех 3 компонентов. К сожалению, ввиду их физико-химических свойств не удалось подобрать условия, при которых они все вместе бы определялись. Поэтому нами предложено определять совместно гесперидин и рутин, а аскорбиновую кислоту отдельно.

Проверку пригодности хроматографической системы проводили по хроматографическим характеристикам пиков гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты.

Разработанные методики количественного определения гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты в таблетках валидировали по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность согласно ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Специфичность оценивали по совпадению времени удерживания пиков СО изучаемых веществ с таковыми в извлечении из таблеток. Результаты представлены на рисунке 1.

Представленные данные свидетельствуют о

том, что растворитель и компоненты таблеток не влияют на определение гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты в таблетках.

Линейную зависимость устанавливали между площадью пика анализируемых веществ в таблетках методом наименьших квадратов. Значение коэффициента корреляции составило для гесперидина – 0.9986, для рутина – 0.9993, а для аскорбиновой кислоты – 0.9999, что удовлетворяет требованиям ОФС 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Правильность методики определения гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты в таблетках

Таблица 1

*Хроматографические характеристики пиков гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты**

№ п/п	Название вещества	Время удерживания (tR), мин	Фактор асимметрии (As)	Эффективность (N), теоретич. тарелок
1	Гесперидин	8.236	0.93	2095
2	Рутин	5.929	1.125	2478
3	Аскорбиновая кислота	3.24	1.533	2681

*- приведенные результаты являлись средним значением 6 параллельных определений

Таблица 2

Характеристика линейной зависимости между площадью пика стандартных образцов и их концентрацией

№ п/п	Название вещества	Уравнение калибровочного графика	Коэффициент корреляции	Диапазон, мг/мл
1	Гесперидин	$y = 47209x + 448.73$	0.9986	0.18 – 0.30
2	Рутин	$y = 20553x + 100.06$	0.9993	0.03 – 0.11
3	Аскорбиновая кислота	$y = 107343x - 91.998$	0.9999	0.06 – 0.18

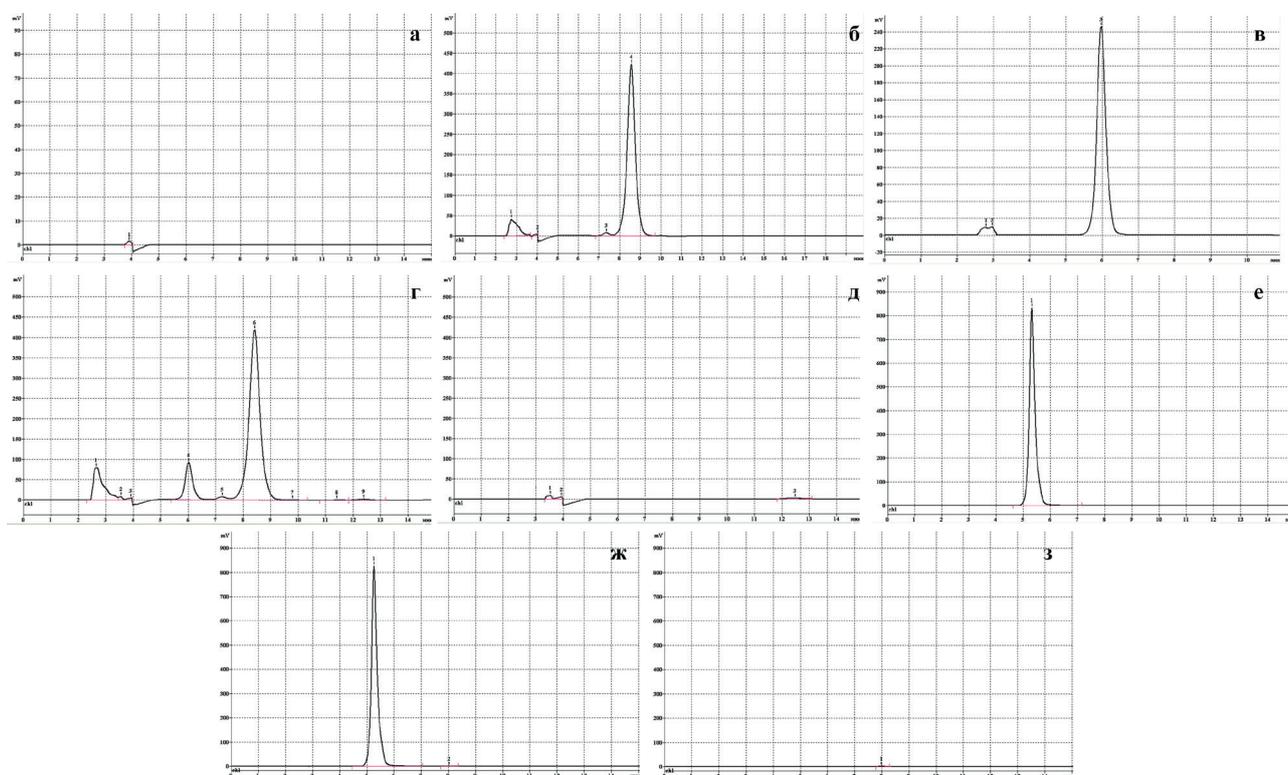


Рис. 1. Хроматограммы: а - растворитель; б - раствор СО гесперидина с концентрацией 0.240 мг/мл; в - раствора СО рутина с концентрацией 0.070 мг/мл; г - таблетки «Гесперут» при определении гесперидина и рутина; д - раствор «плацебо» при определении гесперидина и рутина; е - раствора СО аскорбиновой кислоты с концентрацией 0.120 мг/мл; ж - таблетки «Гесперут» при определении аскорбиновой кислоты; з - раствора «плацебо» при определении аскорбиновой кислоты.

Результаты определения правильности методики определения гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты в таблетках

Компонент	\bar{R} , %	SD	RSD, ±%	Δx , ±	$\Delta \bar{x}$, ±	ε , ±%	$\Delta \varepsilon$, ±%	$t_{\text{выч.}}$
Гесперидин	99.44	3.38	3.40	2.42	0.77	2.42	0.77	0.16
Рутин	99.90	2.94	2.94	1.74	0.55	2.11	0.55	0.11
Аскорбиновая кислота	101.10	2.42	2.41	1.72	0.67	1.71	0.66	1.30

оценивали методом добавок СО гесперидина, рутина, аскорбиновой кислоты.

Значение правильности гесперидина и рутина с использованием разработанной методики составляет 99.44% и 99.90% соответственно, результаты не отягощены систематической ошибкой, полученное значение коэффициента Стьюдента составляет 0.16 и 0.11, что не превышает табличного значения (2.31). Значение правильности аскорбиновой кислоты с использованием разработанной методики составляет 101.1% соответственно, результаты не отягощены систематической ошибкой, полученное значение коэффициента Стьюдента составляет 1.3, что не превышает табличного значения (2.31). Следовательно, разработанные методики могут быть использованы для проведения дальнейших исследований.

Прецизионность оценивали путем оценки сходимости полученных данных.

Из таблицы 5 следует что, данная методика анализа является прецизионной, RSD для гесперидина, рутина и аскорбиновой кислоты составило $\pm 0.20\%$, $\pm 2.70\%$ и 0.33% соответственно, что не превышает допустимых норм.

Таблица 4

Результаты определения повторяемости (сходимости) методики определения гесперидина и рутина в таблетках

Компонент	\bar{X}	SD	RSD
Гесперидин	0.3054	0.0006	$\pm 0.20\%$
Рутин	0.1037	0.0027	$\pm 2.70\%$
Аскорбиновая кислота	0.3024	0.0009	$\pm 0.33\%$

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны методики количественного определения рутина, гесперидина и кислоты аскорбиновой в таблетках «Гесперут». Предложенные методики валидированы по показателям специфичность, линейность, правильность, прецизионность. Проведенные исследования показали, что разработанные методики количественного определения рутина, гесперидина и аскорбиновой кислоты валидны по изучаемым показателям и могут использоваться для контроля качества таблеток «Гесперут».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Callam M.J. // British Journal of Surgery. 1994. Vol. 81, pp. 167–173.
2. Robertson L.A., Evans C.J., Lee A.J., Allan P.L., Ruckley C.V. // Fowkes F.G., Eur.J.Vasc. Endovasc. Surg. 2014. Vol. 48, pp. 208-214.
3. Черняков А.В. // Регулярные выпуски «РМЖ». 2017. №8. С. 543-547
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Камаев А.А., Звягина В.И., Крылов А.А. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. Т. 24. № 4. С. 72-75
5. Гудымович В.Г., Мазайшвили К.В., Стойко Ю.М. // Медицинский совет. 2011. №10. С. 120-121
6. Богданец Л.И. Регулярные выпуски «РМЖ» // 2010. №17. С.1060
7. Цыдендамбаев П.Б., Хышиктуев Б.С., Николаев С.М. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. №6. С. 229-233
8. Береговых Р., Прожерина Ю. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2019. № 11. С. 27-31.
9. Ковальский И.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И. (мл.), Никулина О.И., Беляцкая А.В. // Химико-фармацевтический журнал. 2014. Т. 48. № 2. С. 3-6.
10. Государственная фармакопея Российской Федерации. - 14 изд.: в 4 т. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. - Режим доступа: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>
11. Палий М.В., Виноградова Н.А. // Смоленский медицинский альманах. 2018. №2. С. 64-66.
12. Škrovánková S., Mlcek J., Sochor J., Baron M. // International Journal of Electrochemical Science. 2015. Vol. 10. №3. P. 2421-2431.
13. Лубсандоржиева П.Б., Болданова Н.Б., Попов Д.В. // Сибирский медицинский журнал. 2013. Т. 116, №1. С. 114-115.
14. Tsvetkova V., Pencheva I., Zlatkov A., Peikov P. // African Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2012. Vol. 6, №17. P. 1332-1336.
15. Kovalevskaya E.G. // Modern problems of science and education. 2014. № 4. P. 647-647.
16. Карпова Р.В., Шевченко В.Е., Бочаров Е.В., Шейченко О.П. // Российский биотерапевтический журнал. 2016. Т. 15, №2. С. 36-46.

17. Родин И.А., Ставрианиди А.Н., Браун А.В., Шпигун О.А., Беризовская Е.И. // Масс-спектрометрия. 2013. Т. 10, №2. С. 129-135.

18. Araujo-León J.A., Ortiz-Andrade R., Vera-Sánchez R.A., Oney-Montalvo J.E. // Molecules. 2020. Vol. 16, №25. P. 1–14.

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

**Перепелицын М. С., специалист отдела аспирантуры и докторантуры*

E-mail: maks1mperepelicyн@yandex.ru

Шевченко А. М., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии,

E-mail: nplfarmak-50@ya.ru

Ремезова И. П., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры токсикологической и аналитической химии

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Ларский М. В., кандидат фармацевтических наук, доцент, и.о. заведующего кафедрой фармацевтической химии

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

Чиряпкин А. С., аспирант кафедры органической химии

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

19. Szultka M., Buszewska-Forajta M., Kaliszan R., Buszewski B. // Electrophoresis. 2014. Vol. 35, №4. P. 585-592.

20. Перепелицын М.С., Шевченко А.М. // Медико-фармацевтический журнал "Пульс". 2022. Т. 24, №5. С. 144-149.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University

**Perepelitsyn M. S., specialist of the Department of Postgraduate and Doctoral Studies*

E-mail: maks1mperepelicyн@yandex.ru

Shevchenko A. M., PhD., DSci., Professor of the Department of Pharmaceutical Technology with a course of medical biotechnology

E-mail: nplfarmak-50@ya.ru

Remezova I. P., PhD., DSci., Professor of the Department of Toxicological and Analytical Chemistry

E-mail: i.p.remezova@pmedpharm.ru

Larsky M. V., PhD., Associate Professor, Acting Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry

E-mail: m.v.larsky@pmedpharm.ru

Chiriapkin A. S., postgraduate student of the Department of Organic Chemistry

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF METHODS FOR THE DETERMINATION OF RUTIN, HESPERIDIN AND ASCORBIC ACID IN DISPERSIBLE TABLETS

M. S. Perepelicyн, A. M. Shevchenko, I. P. Remezova, M. V. Larskij, A. C. Chirjapkin

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute - branch of the Volgograd State Medical University, Pyatigorsk

Abstract. Nowadays, the prevention and treatment of chronic venous insufficiency (CVI) has a pronounced socially significant aspect. The range of drugs for the treatment of CVI in the pharmaceutical market, including phlebotoprotectors, is quite wide. Medicines based on flavonoids and flavonoid complexes dominate: rutin and its derivative troxerutin, as well as recently diosmin and hesperidin. The main disadvantages of oral phlebotoprotectors are their low bioavailability, which is a consequence of the low solubility of bioflavonoids in water. We have proposed a composition that includes hesperidin, rutin and ascorbic acid in a new dosage form – dispersible tablets.

The result of previous experiments was the development of the composition and technology of dispersible tablets. The conducted studies allowed to determine the optimal composition on the basis of technological, physico-chemical and organoleptic indicators of model compositions. The purpose of this work is to develop methods for the determination of rutin, hesperidin and ascorbic acid in dispersible tablets and their validation.

The following equipment was used for the study: Steyer chromatograph (Aquilon, Russia), laboratory centrifuge with SIGMA 2-16P accessories (Sigma Laboratory Centrifuge GmbH, Germany), Nylon Membrane filters, 0.2 μm 25 mm Syringe Filters (Phenomenex, USA), laboratory electronic scales LV 210-A ("Sartogosm", Russia), pH meter pH-150 MI, ("Measuring Equipment", Russia)

Methods of quantitative determination of rutin, hesperidin and ascorbic acid contained in Hesperut tablets have been developed. To quantify hesperidin and rutin in the analyzed sample of Hesperut tablets, an isocratic elution mode was used, ascorbic acid was reversed-phase. The proposed methods are linear, since the calculated values of the correlation coefficients do not exceed the permissible limits. In the course of determining the correctness, the average percentage of openability was included in the norms of permissible deviations. When studying precision, the standard deviation did not exceed 5%. Our research has shown that the developed methods of quantitative determination of rutin, hesperidin and ascorbic acid are valid for the studied indicators and can be used to control the quality of Hesperut tablets.

Keywords: dispersible tablets, rutin, hesperidin, ascorbic acid, quantitative determination

REFERENCES

1. Callam M.J., British Journal of Surgery, 1994, Vol. 81, pp. 167–173.
2. Robertson L.A., Evans C.J., Lee A.J., Allan P.L., Ruckley C.V., Fowkes F.G., Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg, 2014, Vol. 48, pp. 208-214.
3. Chernjakov A.V., Reguljarnye vypuski «RMZh», 2017, №8, pp. 543-547.
4. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Kamaev A.A., Zvjagina V.I., Krylov A.A., Angiologija i sosudistaja hirurgija, 2018, Vol. 24, № 4, pp. 72-75.
5. Gudymovich V.G., Mazajshvili K.V., Stojko Ju.M., Medicinskij sovet, 2011, №10, pp. 120-121.
6. Bogdanec L.I., Reguljarnye vypuski «RMZh», 2010, №17, p.1060.
7. Cydendambaev P.B., Hyshiktuev B.S., Nikolaev S.M., Bjulleten' VSNC SO RAMN, 2006, №6, pp. 229-233.
8. Beregovyh R., Prozherina Ju., Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tehniki, 2019, № 11, pp. 27-31.
9. Koval'skij I.V., Krasnjuk I.I., Krasnjuk I.I. (ml.), Nikulina O.I., Beljackaja A. V., Himiko-farmaceutičeskij zhurnal, 2014, Vol. 48, № 2, pp. 3-6.
10. Gosudarstvennaja farmakopeja Rossijskoj Federacii. 14 izd.: v 4 t. M.: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2018, Rezhim dostupa: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php>.
11. Palij M.V., Vinogradova N.A., Smolenskij medicinskij al'manah, 2018, №2, pp. 64-66.
12. Škrovánková S., Mlcek J., Sochor J., Baron M., International Journal of Electrochemical Science, 2015, Vol. 10, №3, pp. 2421-2431.
13. Lubsandorzheva P.B., Boldanova N.B., Popov D.V., Sibirskij medicinskij zhurnal, 2013, Vol. 116, №1, pp. 114-115.
14. Tsvetkova B., Pencheva I., Zlatkov A., Peikov P., African Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2012, Vol. 6, №17, pp. 1332–1336.
15. Kovalevskaya E.G., Modern problems of science and education, 2014, № 4, pp. 647-647.
16. Karpova R.V., Shevchenko V.E., Bocharov E.V., Shejchenko O.P., Rossijskij bioterapevtičeskij zhurnal, 2016, Vol. 15, №2, pp. 36-46.
17. Rodin I.A., Stavrianidi A.N., Braun A.V., Shpigun O.A., Berizovskaja E.I. Mass-spektrometrija, 2013, Vol. 10, №2, pp. 129-135.
18. Araujo-León J.A., Ortiz-Andrade R., Vera-Sánchez R.A., Oney-Montalvo J.E., Molecules, 2020, Vol. 16, № 25, pp. 1–14.
19. Szultka M., Buszewska-Forajta M., Kaliszan R., Buszewski B., Electrophoresis, 2014, Vol. 35, № 4, pp. 585-592.
20. Perepelicyн M.S., Shevchenko A.M. Mediko-farmaceutičeskij zhurnal "Pul's", 2022, T.24, №5, pp. 144-149. Doi: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-144-149.