

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ РИБОФЛАВИНА МОНОНУКЛЕОТИДА В ЖЕВАТЕЛЬНЫХ ПАСТИЛКАХ

А.Д. Инкин, Н.А. Криштанова, Е.В. Вишняков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Аннотация. Дефицит витаминов выявляется во многих регионах России. Вследствие этого всё большую актуальность набирают поливитаминные лекарственные препараты и биологически активные добавки (БАДы) в различных формах, которые требуют разработки новых или оптимизации существующих методик стандартизации и контроля качества. Жевательные пастилки представляют собой лекарственную форму, в которой лекарственное средство включено в упруго-пластичную основу. Высвобождение действующих веществ из жевательных пастилок, в отличие от обычных, происходит путём разжёвывания, а не рассасывания.

Цель работы: разработка и валидация спектрофлуориметрической методики количественного определения рибофлавина моноклеотида в жевательных пастилках.

Объектом исследования служили жевательные пастилки с рибофлавина моноклеотидом, пиридоксина гидрохлоридом и аскорбиновой кислотой, изготовленные на желатиновой основе.

В качестве метода количественного определения рибофлавина моноклеотида была выбрана спектрофлуориметрия с пробоподготовкой. Для получения испытуемого раствора была предложена следующая методика: 1,0 г (точная навеска) пастилок помещали в мерную колбу объемом 250 мл, добавляли 10 мл воды очищенной и нагревали на водяной бане до полного растворения. После этого раствор охлаждали до комнатной температуры и доводили до метки водой очищенной. Затем 1 мл полученного раствора переносили в мерную колбу объемом 100 мл и также доводили до метки водой очищенной. Флуоресценцию полученного раствора измеряли на спектрофлуориметре при длине возбуждения 445 нм и длине испускания 530 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную. Содержание рибофлавина моноклеотида определяли методом калибровочной кривой.

Валидацию методики проводили по следующим показателям: специфичность, правильность, аналитическая область, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность). Подтверждено, что пределы критериев приемлемости валидационных характеристик не превышены. Подтверждением специфичности методики являлось отсутствие аналитического сигнала в образцах, не содержащих рибофлавина моноклеотид. Средний процент открываемости при определении правильности методики составил 98,5%. Коэффициент корреляции $r \geq 0,9911$ доказывает линейность данной методики. Относительное стандартное отклонение среднего результата при определении повторяемости составило 1,31%. Расчётное значение критерия Фишера внутрилабораторной прецизионности составило 1,86, что меньше табличного (5,05).

На основании полученных данных установлено, что предложенная методика является высокочувствительной, правильной, воспроизводимой и пригодна для использования в аналитической лаборатории.

Ключевые слова: рибофлавина моноклеотид, жевательные пастилки, спектрофлуориметрия, поливитаминные комплексы, валидация, количественное определение.

В настоящее время у большинства населения России отмечается дефицит витаминов. Недостаточное поступление их с пищей может способствовать развитию гиповитаминозов, которые не имеют четко выраженной клинической картины. Витаминами, потребление которых ниже суточной

нормы (в соответствии с МР 2.3.1.2432-08) во всех регионах страны, являются А, В₁, В₂, В₃ и D [1-3].

Объём продаж поливитаминных комплексов высок – по данным DSM Group в 2022 году на их долю по продажам всех БАД в нашей стране приходилось 32,3%, а по данным Всероссийского центра изучения общественного мнения в 2021 году 52%

россиян принимали витаминно-минеральные препараты и БАДы [4,5]. Они представлены в различных формах: таблетки, капсулы, сиропы, пастилки и т.д. Мы обратили внимание на жевательные пастилки. С каждым годом их востребованность и, соответственно, продажи на российском рынке только увеличиваются [6,7]. Для них необходимо разрабатывать методы оценки, включая определение количественного содержания.

Жевательные пастилки представляют собой лекарственную форму, в которой лекарственное средство включено в упруго-пластичную основу. Высвобождение действующих веществ из жевательных пастилок, в отличие от обычных, происходит путём разжёвывания, а не рассасывания. Главным их преимуществом является легкость изготовления и применения [8-11].

Объектом нашего исследования были жевательные пастилки с рибофлавина мононуклеотидом, аскорбиновой кислотой и пиридоксина гидрохлоридом на желатиновой основе. В форме витамина В₂ был выбран рибофлавина мононуклеотид, поскольку он лучше растворим в воде [12].

В текущей аналитической практике распространённым является метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Однако, несмотря на высокую чувствительность этого метода, он имеет ряд существенных недостатков: дороговизна оборудования и компонентов, высокие требования к квалификации специалистов и длительный процесс самого анализа [13-15]. Также для качественного и количественного определения витаминов часто предлагается спектрофотометрия. Этот метод дешевле по оборудованию и быстрее по времени анализа по сравнению с ВЭЖХ, но при этом обладает меньшей чувствительностью, а также специфичностью. Нередко полосы поглощений разных витаминов частично либо полностью накладываются друг на друга, что усложняет их определение [16-18].

Спектрофлуориметрия относится к методам спектроскопии, однако в отличие от абсорбционной спектрофотометрии, она в 10-100 раз чувствительнее её. Этот метод является весьма перспективным для подлинности и количественного определения витаминов, поскольку многие из них обладают флуоресцентными свойствами. [16,18-20].

Цель данной работы состояла в разработке и последующей валидации спектрофлуориметрической методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в поливитаминных жевательных пастилках.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования служили жевательные пастилки с рибофлавина мононуклеотидом, пиридоксина гидрохлоридом и аскорбиновой кислотой, изготовленные на основе желатина.

Для количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках использовали метод спектрофлуориметрии. Пробоподготовка жевательной пастилки производилась путём растворения её в воде с использованием водяной бани. Спектрофлуориметрический анализ проводился при длине волны возбуждения, равной 445 нм, и при длине волны испускания, равной 530 нм. Ширина щелей возбуждения и регистрации были равны 3 нм. Электронные спектры испускания готового образца измеряли на люминесцентном спектрометре FL 6500 в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм в диапазоне волн 400-700 нм.

Валидацию методики проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик» по следующим показателям: специфичность, правильность, аналитическая область, линейность, прецизионность (повторяемость и внутрилабораторная прецизионность) [7]. Обработка результатов осуществлялась в электронном виде при помощи программного обеспечения «Microsoft Excel 2010».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нами была разработана следующая методика количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках: 1,0 г точной навески пастилок помещают в мерную колбу вместимостью 250 мл, добавляют 10 мл воды очищенной и нагревают на водяной бане до растворения пастилки. После охлаждения до комнатной температуры раствор в мерной колбе доводят до метки водой очищенной. 1 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят до метки водой очищенной.

После пробоподготовки полученный раствор помещают в кювету и измеряют флуоресценцию. Содержание рибофлавина мононуклеотида определяют по калибровочному графику.

Для построения градуировочного графика готовили разбавлением серию из пяти стандартных растворов из насыщенного стандартного раствора с концентрацией 15 мг/мл.

Методика была валидирована по следующим показателям: специфичность, правильность, аналитическая область, линейность и прецизионность.

Оценку повторяемости осуществляли по результатам 6 определений с содержанием определяемого вещества, близким к номинальному. Результаты определения повторяемости методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках приведены в таблице 1. Относительное стандартное отклонение среднего результата ($S_{\bar{x}}, \%$) – 1,31% не превышает критерий приемлемости – 2%, что доказывает прецизионность методики в варианте повторяемости.

Оценку специфичности проводили, сравнивая спектры испускания модельных пастилок с ри-

бофлавина мононуклеотидом и без него (табл. 2). Значения свидетельствуют об отсутствии аналитического сигнала в пастилках без рибофлавина мононуклеотида. Другие витамины в составе пастилок не мешают определению рибофлавина мононуклеотида.

Критерием правильности методики является средний процент восстановления, величина которого должна быть в пределах $100 \pm 5\%$. В разработанной методике процент восстановления находится в пределах от 97,3 до 99,7% и его средняя величина составляет 98,5%, что соответствует данному критерию (табл. 3).

Таблица 1

Результаты определения повторяемости методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках ($P=95\%$, $t(P, f)=2.57$)

№ опыта	1	2	3	4	5	6	
Содержание рибофлавина мононуклеотида, мг/ЛФ	1,50	1,47	1,49	1,53	1,46	1,48	
Метрологические характеристики							
$\bar{x}$, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	$S_{\bar{x}},\%$	Δx	$\bar{x}$	$\bar{\varepsilon},\%$
1.49	0.0023	0.0480	0.0196	1.31	0.12	0.05	3.38

Таблица 2

Результаты определения специфичности методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках

Состав	Интенсивность	Количественное содержание, мг/ЛФ
Пастилki с рибофлавина мононуклеотидом	68011,94	1,49
	68748,62	1,50
	67248,86	1,47
Пастилki без витаминов	872,19	0,02
	855,54	0,02
	869,77	0,02
Пастилki с аскорбиновой кислотой	1402,48	0,03
	1352,40	0,03
	1384,37	0,03
Пастилki с пиридоксина гидрохлоридом	1276,26	0,03
	1198,41	0,03
	1305,08	0,03
Пастилki с рибофлавина мононуклеотидом, аскорбиновой кислотой и пиридоксина гидрохлоридом	69855,69	1,53
	68831,19	1,50
	68007,37	1,49

Таблица 3

Результаты определения правильности методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках ($P=95\%$, $t(P, f)=2.31$)

Образцы	C=80%			C=100%			C=120%		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Рассчитанное количество рибофлавина мононуклеотида, мг	1,22	1,23	1,18	1,49	1,48	1,50	1,77	1,81	1,79
Введено СО рибофлавина мононуклеотида, мг	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00	5,00
Ожидаемое содержание рибофлавина мононуклеотида, мг	6,22	6,23	6,18	6,49	6,48	6,50	6,77	6,81	6,79
Полученное содержание рибофлавина мононуклеотида, мг	6,07	6,17	6,08	6,35	6,45	6,40	6,59	6,79	6,67
Открываемость, %	97,6	99,1	98,5	97,9	99,6	98,4	97,3	99,7	98,2
Метрологические характеристики									
$\bar{x}$, мг	S^2	S	$S_{\bar{x}}$	$S_{\bar{x}}, \%$	Δx	$\bar{x}$	$\bar{\varepsilon}, \%$		
98,48%	0,3439	0,5864	0,1955	0,2	1,35	0,45	0,46		

Линейность и аналитическую область методики устанавливали путем приготовления растворов 5 уровней концентраций стандартных образцов рибофлавина в диапазоне от 80 до 120 % (от количества рибофлавина мононуклеотида в пастилках, принятого за 100%) и проводили их оценку (табл. 4). Линейность зависимости подтверждается коэффициентом корреляции $r \geq 0,99$ (рис. 1).

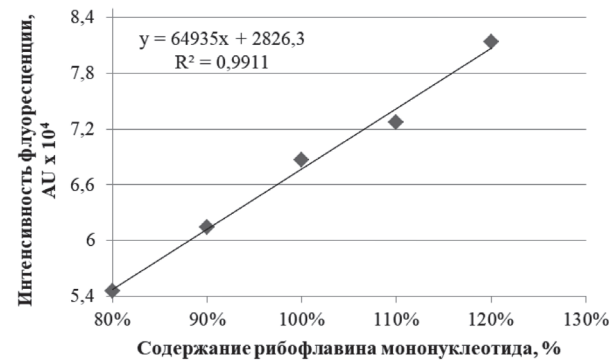


Рис. 1. График линейной зависимости интенсивности флуоресценции от содержания рибофлавина мононуклеотида

Для исследования прецизионности проводили шесть параллельных определений в условиях одной лаборатории двумя аналитиками (табл. 5). Расчётное значение критерия Фишера получилось меньше табличного, что свидетельствует о прецизионности методики в варианте внутрилабораторной воспроизводимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы нами был разработан и валидирован спектрофлуориметрическая методика количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках. Результаты показали, другие витамины в пастилках (пиридоксина гидрохлорид и аскорбиновая кислота) не мешали анализу рибофлавина мононуклеотида.

Установлено, что разработанная методика количественного анализа отличается специфичностью, правильностью, линейностью, прецизионностью в условиях повторяемости и внутрилабораторной воспроизводимости.

Таблица 4

Результаты определения линейности и аналитической области методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках

Содержание компонента в % от номинального значения	80%	90%	100%	110%	120%
Результаты анализа, мг/ЛФ	1,19	1,34	1,49	1,59	1,78
Обработка результатов					
Характеристика	Результат				
Уравнение прямой	$y = bx + a$				
Угловой коэффициент (a)	64935				
Свободный член (b)	2826,3				
Коэффициент корреляции	0,9911				

Таблица 5

Результаты определения внутрилабораторной прецизионности методики количественного определения рибофлавина мононуклеотида в жевательных пастилках

Аналитик	№1		№2	
Номер определения	Интенсивность флуоресценции	Содержание, %	Интенсивность флуоресценции	Содержание, %
1	67530,36	1,48	68010,59	1,49
2	68843,94	1,50	68843,94	1,50
3	68831,19	1,50	67352,14	1,47
4	67089,03	1,47	67583,91	1,48
5	68007,37	1,49	67946,16	1,48
6	67136,24	1,47	67181,96	1,47
$\bar{x}$	1,48		1,48	
$S_{\bar{x}}$	0,0041		0,0030	
$S_{\bar{x}},\%$	0,28		0,20	
S^2	0,0002		0,0001	
Критерий Фишера				
Табличный ($P=0.95, f_1=5, f_2=5$)			5,05	
Расчётный			1,86	

Разработанная методика на данную лекарственную форму может быть рекомендована для дополнения в нормативную документацию на жевательные пастилки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Исхакова Р.Р., Тоболкина В.А., Угрюмова Т.А., Наговицина Н.В. Анализ востребованности лекарственных препаратов, содержащих витамины, в лечении терапевтических заболеваний // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3. – № 1. – С. 24-27.
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутьельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // Вопросы питания. – 2017. – Т. 86. – №4. – С. 113-124.
3. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Электронный фонд правовой и нормативно-технической информации. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200076084> (дата обращения: 21.09.23).
4. Всероссийский центр изучения общественного мнения. Режим доступа: <https://wciom.ru/> (дата обращения: 02.10.23).
5. База данных маркетингового агентства DSM Group. Режим доступа: <https://dsm.ru/> (дата обращения: 02.10.23).
6. Сидорова И.В. Дети и витамины. Обзор витаминизированных БАД для детей по итогам I полугодия 2013 г. // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. – 2013. – Т. 199. – №9. – С. 24-26.
7. Афанасьева Т. Г. Результаты сравнительной оценки эффективности биологически активных добавок с витаминами для детей / Афанасьева Т. Г., Красюкова В. С. // Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств : материалы 7-й Международной научно-методической конференции "Фармобразование-2018" / Воронежский государственный университет; Под общей редакцией А. С. Беленовой, А. А. Гудковой. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2018. – С. 140-145.
8. Гундорина А. Д. Лекарственная форма пастилки: понятие и возможности применения / Гундорина А. Д., Криштанова Н. А. // Инновации в здоровье нации : сборник материалов VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2019. – С. 147-149.
9. Choursiya S. Review on Lozenges / Choursiya S., Andheriya D. // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2019. – Vol. 8. – №6-A. – P. 124-128.
10. Renuka P. Lozenges formulation and evaluation: a review / Renuka P., Madhusudan R. Y. // International Journal of Advances in Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 5. – №5. – P. 290-298.
11. Огородникова А. П. Предпосылки создания пастилок с витаминами / Огородникова А. П., Криштанова Н. А. // Молодая фармация – Потенциал будущего, Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием / Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет. – Санкт-Петербург : Изд-во СПХФУ, 2022. – С. 227-231.
12. Развожаева А. И. Фосфорные эфиры витаминов. Применение, свойства, методы анализа / Развожаева А. И., Тыжигирова В. В. // Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук, сборник статей Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием / Иркутский государственный медицинский университет. – Иркутск : Иркутский государственный медицинский университет, 2021. – С. 203-206.
13. Полякова Я.А., Ананьева И.А., Шапавалова Е.Н. Разделение водорастворимых витаминов методом ВЭЖХ на силикагеле, модифицированном наночастицами золота, стабилизированными L-цистеином // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. – 2016. – Т. 57. – №1. – С. 24-30.
14. Yang Y. Quantitative analysis of fourteen synthetic dyes in jelly and gummy candy by ultra performance liquid chromatography / Yang Y., Zhang J., Shao B. // Anal. Methods. – 2014. – Vol. 6. – №15. – P. 5872-5878.
15. Голомазова Т.А., Шефер Е.П., Прохвятилова С.С., Антонова Н.П. Определение аскорбиновой кислоты в лекарственных растительных препаратах методом ВЭЖХ // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2023. – Т. 13. – №2. – С. 184-194.
16. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV издание. Режим доступа: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (дата обращения: 27.10.23).

17. Патент №2407001 Российская Федерация, МПК G01N 31/00 (2006.01), G01N 33/00 (2006.01), B01D 11/00(2006.01). Способ определения рибофлавина в водном растворе : № 2009106312 : заявл. 24.02.2009 : опубл. 20.12.2010 / Коренман Я. И., Мокшина Н. Я., Зыков А. В. ; заявитель ВГТА. – 5 с.

18. Gull W. Methods of analysis of riboflavin (vitamin B2): a review / Gull W., Anwar Z., Qadeer K., Perveen S., Ahmad I. // Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. –2014. –Vol.2. –№2. –P.10-21.

19. Лоскутова Л. Н. Определение ряда водорастворимых витаминов группы В в детских БАД / Лоскутова Л. Н., Вишенкова Д. А. // Химия и химические технологии в XXI веке, материалы XX

Международной научно-практической конференции имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых / Национальный исследовательский Томский политехнический университет. – Томск : Национальный исследовательский Томский политехнический университет, 2019. – С. 316-317.

20. Береснева Т. П. Определение витамина В2 методами спектрофотометрии и спектрофлуориметрии / Береснева Т. П., Загоскин М. А., Фокина А. И. // Общество. Наука. Инновации, сборник статей XX Всероссийской научно-практической конференции, в 2 т. Том 2 / Вятский государственный университет. – Киров : Вятский государственный университет, 2020. – С. 86-89.

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет

**Инкин Александр Дмитриевич, аспирант кафедры фармацевтической химии,*

E-mail: aleksandr.inkin@spcru.ru

Криштанова Надежда Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической химии

E-mail: nadezhda.krishtanova@pharminnotech.com

Вишняков Евгений Владимирович, химик-аналитик ЦККЛС

E-mail: evgeniy.vishnyakov@pharminnotech.com

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

**Inkin Alexander D., postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Chemistry*

E-mail: aleksandr.inkin@spcru.ru

Krishtanova Nadezhda A., PhD., Associate Professor of the Department of Pharmaceutical Chemistry

E-mail: nadezhda.krishtanova@pharminnotech.com

Vishnyakov Evgeniy V. analytical chemist at TsKKLS

E-mail: evgeniy.vishnyakov@pharminnotech.com

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A METHOD FOR QUANTITATIVE DETERMINATION OF RIBOFLAVIN MONONUCLEOTIDE IN CHEWABLE LOZENGES

A.D. Inkin, N.A. Krishtanova, E.V. Vishnyakov

St. Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University

Abstract. Vitamin deficiency is detected in many regions of Russia. As a result, multivitamin medications and dietary supplements (BAS) in various forms are becoming increasingly relevant, which require the development of new or optimization of existing methods for standardization and quality control.

Chewable lozenges are a dosage form in which the drug is included in an elastic-plastic base. The release of active substances from chewing lozenges, unlike conventional ones, occurs by chewing, not resorption.

Purpose of the work: development and validation of a spectrofluorimetric method for the quantitative determination of riboflavin mononucleotide in chewable lozenges.

The object of the study was chewable lozenges with riboflavin mononucleotide, pyridoxine hydrochloride and ascorbic acid, made on a gelatin base.

Spectrofluorimetry with sample preparation was chosen as a method for the quantitative determination of riboflavin mononucleotide. To obtain the test solution, the following method was proposed: 1.0 g (exact weight) of lozenges were placed in a 250 ml volumetric flask, 10 ml of purified water was added and heated

in a water bath until completely dissolved. After that, the solution was cooled to room temperature and brought to the mark with purified water. Then 1 ml of the resulting solution was transferred to a 100 ml volumetric flask and also brought to the mark with purified water. The fluorescence of the resulting solution was measured on a spectrofluorimeter at an excitation length of 445 nm and an emission length of 530 nm in a cuvette with a layer thickness of 10 mm. Purified water was used as a comparison solution. The content of riboflavin mononucleotide was determined by the calibration curve method.

The method was validated according to the following indicators: specificity, accuracy, analytical range, linearity, precision (repeatability and intra-laboratory precision). It is confirmed that the limits of the acceptance criteria for validation characteristics are not exceeded. The specificity of the method was confirmed by the absence of an analytical signal in samples that did not contain riboflavin mononucleotide. The average open rate when determining the correctness of the methodology was 98.5%. The correlation coefficient $r \geq 0.9911$ proves the linearity of this technique. The relative standard deviation of the average result when determining repeatability was 1.31%. The calculated value of Fisher's criterion for intra-laboratory precision was 1.86, which is less than the table value (5.05).

Based on the data obtained, it was established that the proposed method is highly sensitive, correct, reproducible and suitable for use in an analytical laboratory.

Keywords: riboflavin mononucleotide, chewable lozenges, fluorimetry, multivitamin complexes, validation, quantitative determination.

REFERENCES

1. Iskhakova R.R., Tobolkina V.A., Ugryumova T.A., Nagovitsina N.V. Analiz vostrebovanosti lekarstvennykh preparatov, soderzhashchikh vitaminy, v lechenii terapevticheskikh zabolevanii // Universitetskaya meditsina Urala. – 2017. – T. 3. – № 1. – S. 24-27.
2. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutel'yan V.A. Obespechennost' naseleniya Rossii mikronutrientami i vozmozhnosti ee korrektsii. Sostoyanie problemy // Voprosy pitaniya. – 2017. – T. 86. – №4. – S. 113-124.
3. Normy fiziologicheskikh potrebnostei v energii i pishchevykh veshchestvakh dlya razlichnykh grupp naseleniya Rossiiskoi Federatsii. Elektronnyi fond pravovoi i normativno-tekhnicheskoi informatsii. Rezhim dostupa: <https://docs.cntd.ru/document/1200076084> (data obrashcheniya: 21.09.23).
4. Vserossiiskii tsentr izucheniya obshchestvennogo mneniya. Rezhim dostupa: <https://wciom.ru/> (data obrashcheniya: 02.10.23).
5. Baza dannykh marketingovogo agentstva DSM Group. Rezhim dostupa: <https://dsm.ru/> (data obrashcheniya: 02.10.23).
6. Sidorova I.V. Deti i vitaminy. Obzor vitaminizirovannykh BAD dlya detei po itogam I polugodiya 2013 g. // Remedium. Zhurnal o rossiiskom rynke lekarstv i meditsinskoj tekhnike. – 2013. – T. 199. – №9. – S. 24-26.
7. Afanas'eva T. G. Rezul'taty sravnitel'noi otsenki effektivnosti biologicheskii aktivnykh dobavok s vitaminami dlya detei / Afanas'eva T. G., Krasnyukova V. S. // Puti i formy sovershenstvovaniya farmatsevticheskogo obrazovaniya. Aktual'nye voprosy razrabotki i issledovaniya novykh lekarstvennykh sredstv : materialy 7-i Mezhdunarodnoi nauchno-metodicheskoi konferentsii "Farmobrazovanie-2018" / Voronezhskii gosudarstvennyi universitet; Pod obshchei redaktsiei A. S. Belenovoi, A. A. Gudkovoi. – Voronezh : Voronezhskii gosudarstvennyi universitet, 2018. – S. 140-145.
8. Gundorina A. D. Lekarstvennaya forma pastilki: ponyatie i vozmozhnosti primeneniya / Gundorina A. D., Krishtanova N. A. // Innovatsii v zdorov'e natsii : sbornik materialov VII Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem / Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi khimiko-farmatsevticheskii universitet. – Sankt-Peterburg : Izd-vo SPKhFU, 2019. – S. 147-149.
9. Choursiya S. Review on Lozenges / Choursiya S., Andheriya D. // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2019. – Vol. 8. – №6-A. – P. 124-128.
10. Renuka P. Lozenges formulation and evaluation: a review / Renuka P., Madhusudan R. Y. // International Journal of Advances in Pharmaceutical Research. – 2014. – Vol. 5. – №5. – P. 290-298.
11. Ogorodnikova A. P. Predposylki sozdaniya pastilok s vitaminami / Ogorodnikova A. P., Krishtanova N. A. // Molodaya farmatsiya – Potentsial budushchego, Sbornik materialov XII vserossiiskoi nauchnoi konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem / Sankt-Peterburgskii gosudarstvennyi khimiko-farmatsevticheskii universitet. – Sankt-Peterburg : Izd-vo SPKhFU, 2022. – S. 227-231.
12. Razvozhayeva A. I. Fosfornye efiry vitaminov. Primenenie, svoystva, metody analiza /

Razvozhayeva A. I., Tyzhigirova V. V. // Aktual'nye voprosy farmatsevticheskikh i estestvennykh nauk, sbornik statei Vserossiiskoi studencheskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem / Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet. – Irkutsk : Irkutskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2021. – S. 203-206.

13. Polyakova Ya.A., Anan'eva I.A., Shapavalova E.N. Razdelenie vodorastvorimykh vitaminov metodom VEZhKh na silikagele, modifitsirovannom nanochastitsami zolota, stabilizirovannymi L-tsisteinom // Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2. Khimiya. – 2016. – T. 57. – №1. – S. 24-30.

14. Yang Y. Quantitative analysis of fourteen synthetic dyes in jelly and gummy candy by ultra performance liquid chromatography / Yang Y., Zhang J., Shao B. // Anal. Methods. – 2014. – Vol. 6. – №15. – P. 5872-5878.

15. Golomazova T.A., Shefer E.P., Prokhvatilova S.S., Antonova N.P. Opredelenie askorbinovoi kisloty v lekarstvennykh rastitel'nykh preparatakh metodom VEZhKh // Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv. – 2023. – T. 13. – №2. – S. 184-194.

16. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii. XV izdanie. Rezhim dostupa: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/> (data obrashcheniya: 27.10.23).

17. Patent №2407001 Rossiiskaya Federatsiya, MPK G01N 31/00 (2006.01), G01N 33/00 (2006.01), B01D 11/00(2006.01). Sposob opredeleniya riboflavina v vodnom rastvore : № 2009106312 : zayavl. 24.02.2009 : opubl. 20.12.2010 / Korenman Ya. I., Mokshina N. Ya., Zykov A. V. ; zayavitel' VGTA. – 5 s.

18. Gull W. Methods of analysis of riboflavin (vitamin B2): a review / Gull W., Anwar Z., Qadeer K., Perveen S., Ahmad I. // Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2014. – Vol.2. – №2. – P. 10-21.

19. Loskutova L. N. Opredelenie ryada vodorastvorimykh vitaminov gruppy V v detskikh BAD / Loskutova L. N., Vishenkova D. A. // Khimiya i khimicheskie tekhnologii v XXI veke, materialy XX Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii imeni professora L.P. Kuleva studentov i molodykh uchenykh / Natsional'nyi issledovatel'skii Tomskii politekhnicheskii universitet. – Tomsk : Natsional'nyi issledovatel'skii Tomskii politekhnicheskii universitet, 2019. – S. 316-317.

20. Beresneva T. P. Opredelenie vitamina V2 metodami spektrofotometrii i spektrofluorimetrii / Beresneva T. P., Zagoskin M. A., Fokina A. I. // Obshchestvo. Nauka. Innovatsii, sbornik statei XX Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii, v 2 t. Tom 2 / Vyatskii gosudarstvennyi universitet. – Kirov : Vyatskii gosudarstvennyi universitet, 2020. – S. 86-89.