



УДК 615.07:615.454.1:615.322

DOI <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2022.3.13548>

РОЗРОБКА МЕТОДИК ІДЕНТИФІКАЦІЇ ТА КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ МАНГІФЕРИНУ В М'ЯКІЙ ЛІКАРСЬКІЙ ФОРМІ

М. В. Яромій, Н. П. Половко, Н. Ю. Бевз

Національний фармацевтичний університет, Харків
polovko.np@gmail.com

ІНФОРМАЦІЯ

Надійшла до редакції / Received:
02.09.2022

Після доопрацювання / Revised:
15.09.2022

Прийнято до друку / Accepted:
16.09.2022

Ключові слова:

гель;
мангіферин;
ідентифікація;
кількісне визначення;
тонкошарова хроматографія;
абсорбційна спектрофотометрія.

АНОТАЦІЯ

Мета роботи. Розробка методик ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта в складі антигерпетичного гелю.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження є зразки гелю з мангіферином. Для ідентифікації мангіферину використовували метод ТШХ із ТШХ-пластинками із шаром силікагелю, флуоресцентним індикатором F_{254} та СЗ мангіферину. Кількісне визначення проводили методом абсорбційної спектрофотометрії. Використовували спектрофотометр «Evolution 60s» (Thermo Fisher Scientific, США), аналітичні ваги «AXIS» (Польща), мірний посуд класу А, реактиви згідно з вимогами ДФУ.

Результати й обговорення. Мангіферин ідентифікували методом ТШХ після вилучення із гелю 70 % спиртом порівняно зі СЗ мангіферину з використанням рухомої фази – суміші розчинників н-бутанол:оцтова кислота:вода (80:20:10), детектували в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм. Встановлено, що послідовність зон розчину порівняння та випробовуваного розчину збігаються. Кількісне визначення мангіферину проводили методом абсорбційної спектрофотометрії в 70 % етанолі за довжини хвилі 373 нм. Доведено, що підпорядкування розчинів мангіферину за довжини хвилі 373 нм закону Бугера – Ламберта – Бера спостерігається в межах концентрації від 0,002 до 0,020 мг/мл. Розрахована прогнозована повна невизначеність результатів методики становить $1,21 \% \leq 1,60 \%$ і свідчить про коректність проведення випробувань в іншій лабораторії. При вивченні валідаційних характеристик методики встановлено, що методика робасна ($\Delta t \leq \delta_{\max} = 0,51 \%$, досліджуваний розчин і розчин порівняння стійкі протягом не менше 1 години), специфічна ($\delta 0,18 \% \leq 0,51 \%$); лінійна ($r 0,9999 \geq \min r 0,9981$); прецизійна ($\Delta \% = 0,48 \% \leq 1,60 \%$) і правильна (виконується критерій практичної незначущості систематичної похибки 0,03 %).

Висновки. Для ідентифікації мангіферину в гелі запропоновано метод ТШХ. Для кількісного визначення мангіферину розроблено метод абсорбційної спектрофотометрії у середовищі 70 % етанолу за довжини хвилі 373 нм. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність, робасність і специфічність, розроблена методика є коректною і може бути використана в аналізі мангіферину в гелі.

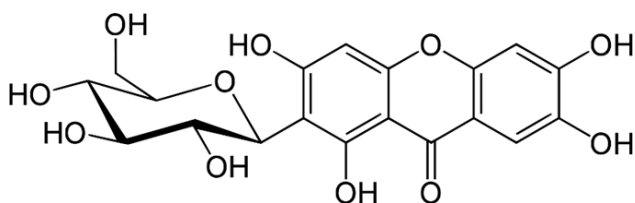
Вступ. Стандартизація лікарських засобів (ЛЗ) є гарантом їх якості при виробництві, вона забезпечує ефективність і безпечність застосування препарату протягом всього терміну зберігання. Необхідність контролю якості лікарських препаратів, і насамперед ідентифікації та кількісного визначення АФІ, зумовлена важливістю забезпечення їх ефективності і безпечності. Ми запропонували склад м'якої лікарської форми, що містить 5 % мангіферину і як допоміжні речовини – гелеутворювач карбопол марки Ultrez 20, який нейтралізували триметамолом, розчинник воду очищену і співрозчинник ПЕО-400. Останній сприяє легкому змочуванню субстанції і підвищує однорідність її розподілу у водному дисперсійному середовищі і швидкість вивільнення з лікарської форми.

У літературі описані методики кількісного визначення мангіферину в чистому вигляді і в лікарській рослинній сировині. Серед них хроматографічні [1, 2] та електрохімічні методи аналізу [3, 4, 5]. Незважаючи на широке застосування такого селективного методу аналізу лікарських засобів, як високоефективна рідинна хроматографія, спектрофотометричні методи зберігають важливе місце в рутинному аналізі, наприклад, для контролю якості ЛЗ, фармакотехнологічних випробувань і вивчення стабільності нових лікарських форм.

Будова сполуки дозволяє для ідентифікації та кількісного визначення використовувати фізико-хімічні методи аналізу, такі як тонкошарова хроматографія та абсорбційна спектрофотометрія.

Мета роботи – розробка методик ідентифікації та кількісного визначення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) в складі антигерпетичного гелю з використанням фізико-хімічних методів дослідження.

Матеріали і методи. Об'єктами дослідження є зразки нового лікарського препарату у формі гелю. При отриманні гелю антигерпетичної дії як АФІ використовували мангіферин, отриманий з *Mangifera indica*. Мангіферин (1,3,6,7-тетрагідрокси-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-три-гідрокси-6-(гідроксиметил) оксан-2-іл]-9Н-ксантен-9-он) належить до природних похідних ксантону, який використовують для лікування герпесу та інших вірусних захворювань:



1,3,6,7-Тетрагідрокси-2-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-три-гідрокси-6-(гідроксиметил) оксан-2-іл]-9Н-ксантен-9-он

Для ідентифікації мангіферину у досліджуваній м'якій лікарській формі використовували метод ТШХ [6] з використанням ТШХ-пластинок із шаром силікагелю та флуоресцентним індикатором F_{254} (с. НХ04954354, Merk, Німеччина) та СЗ мангіферину (містить 99,5 % мангіферину, виробник Shaanxi, Китай).

Методика проведення випробування

Випробовуваний розчин. 1,0 г гелю збовтують з 30 мл 70 % етилового спирту впродовж 10 хв і доводять об'єм розчину тим же розчинником до 50,0 мл.

Розчин порівняння. 50 мг мангіферину розчиняють у 50,0 мл спирту етилового 70 % [7].

Пластинка. ТШХ-пластинка з шаром силікагелю *P* та флуоресцентним індикатором (F_{254}) або ідентичну.

Рухома фаза: н-бутанол *P* – оцтова кислота льодяна *P* – вода *P* (80:20:10).

Нанесення: 5 мкл випробовуваного розчину та 5 мкл розчину порівняння, смугами 10 мм.

Відстань, що має пройти рухома фаза: 10 см від лінії старту.

Висушування: на повітрі протягом 20 хв.

Виявлення А: переглядають в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

Результати А: нижче наведено послідовність зон на хроматограмах розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Методика проведення реакції. 0,5 г гелю збовтують з 10 мл води. До 2 мл отриманого розчину додають 0,5 мл розчину заліза (III) хлориду; утворюється осад темно-зеленого кольору.

Для кількісного визначення мангіферину використовували метод абсорбційної спектрофотометрії. Дослідження проводили на спектрофотометрі «Evolution 60s» (Thermo Fisher Scientific, США), аналітичні ваги «AXIS» (Польща), мірний посуд класу А і реактиви, що відповідають вимогам Державної Фармакопеї України (ДФУ) [8].

Методика кількісного визначення. Абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій області (2.2.25).

Випробовуваний розчин. 1,000 г гелю вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, збовтують з 25 мл 70 % спирту етилового впродовж 15 хвилин і доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки. Отриманий розчин при необхідності фільтрують. 2,0 мл отриманого розчину доводять 70 % спиртом етиловим до 200,0 мл.

Розчин порівняння. 0,050 г (точна наважка) СЗ мангіферину вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють в 25 мл 70 % спирту етилового і доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки. 2,0 мл отриманого розчину доводять 70 % спиртом етиловим до 200,0 мл.

Компенсаційний розчин. 70 % спирт етиловий.

Вимірюють оптичну густину випробовуваного розчину і розчину порівняння на спектрофотометрі при довжині хвилі 373 нм.

Вміст мангіферину (x) у відсотках розраховують за формулою:

$$x = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 50,0 \cdot 2,0 \cdot 200,0 \cdot 100 \cdot \%C3}{A_o \cdot m_n \cdot 50,0 \cdot 2,0 \cdot 200,0 \cdot 100} = \frac{A_x \cdot m_o \cdot 100 \cdot \%C3}{A_o \cdot m_n \cdot 100},$$

де A_x – оптична густина випробовуваного розчину;
 A_o – оптична густина розчину СЗ мангіферину;
 m_o – маса наважки СЗ мангіферину, г;
 m_n – маса наважки гелю, г.

Результати й обговорення. Мангіферин у складі лікарської форми ідентифікували методом ТШХ після вилучення діючої речовини з гелю 70 % спиртом порівняно зі СЗ мангіферину з використанням рухомої фази – суміші розчинників н-бутанол:оцтова кислота:вода (80:20:10), детектування проводили шляхом переглядання хроматограм в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм (рис. 1).

На хроматографах (рис. 1) наведено послідовність зон розчину порівняння та випробовуваного розчину.

Із хімічних реакцій для ідентифікації мангіферину використовували реакцію з розчином заліза (III) хлориду; утворювався осад темно-зеленого кольору.

Для застосування в аналізі мангіферину методу абсорбційної спектрофотометрії ми вивчали характер абсорбційного спектра поглинання 0,004 % спир-

тового розчину мангіферину в ділянці від 220 нм до 400 нм (рис. 2).

Встановлено, що абсорбційний спектр поглинання 0,004 % розчину мангіферину в 70 % етиловому спирті характеризується наявністю чотирьох максимумів поглинання за довжин хвиль 241 нм, 259 нм, 320 нм і 373 нм. Максимуми поглинання за довжин хвиль 320 нм і 373 нм більш специфічні, але максимум при 373 нм більш інтенсивніший і обраний для подальших випробувань.

Для подальшого використання методу спектрофотометрії для кількісної оцінки мангіферину в аналізі готових лікарських засобів доцільно було вивчити підпорядкування спиртових розчинів сполуки основному закону світлопоглинання при 373 нм.

Методика виготовлення стандартних спиртових розчинів мангіферину.

0,050 г (точну наважку СЗ мангіферину) вміщують в мірну колбу місткістю 50,0 мл, розчиняють в 25 мл 70 % етилового спирту і доводять об'єм розчину тим же розчинником до позначки.

З отриманого розчину готували стандартні розчини розведенням різних об'ємів у мірних колбах місткістю 25,0 мл і доводили об'єм розчину етиловим спиртом 70 % до позначки. Вимірювали оптичну густину досліджуваних розчинів на спектрофотометрі при довжині хвилі 373 нм. Як компенсаційний розчин використовували 70 % спирт етиловий (табл. 1, рис. 3).

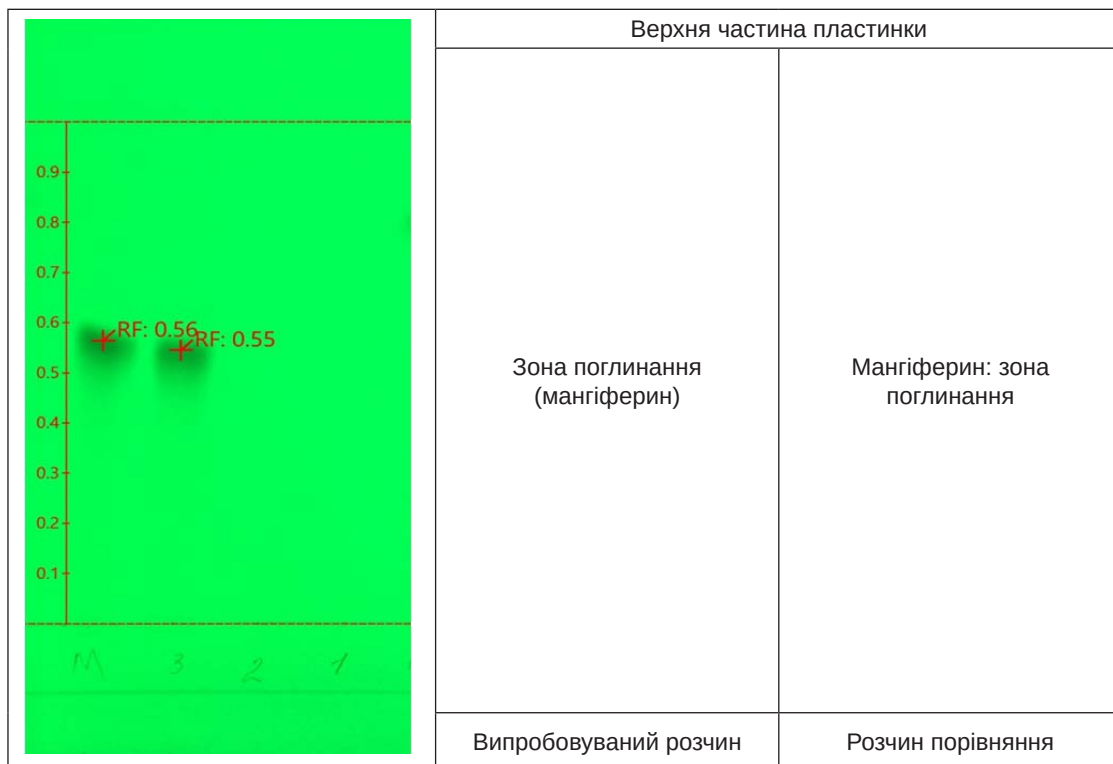


Рис. 1. Хроматограма після детектування в УФ-світлі за довжини хвилі 254 нм.

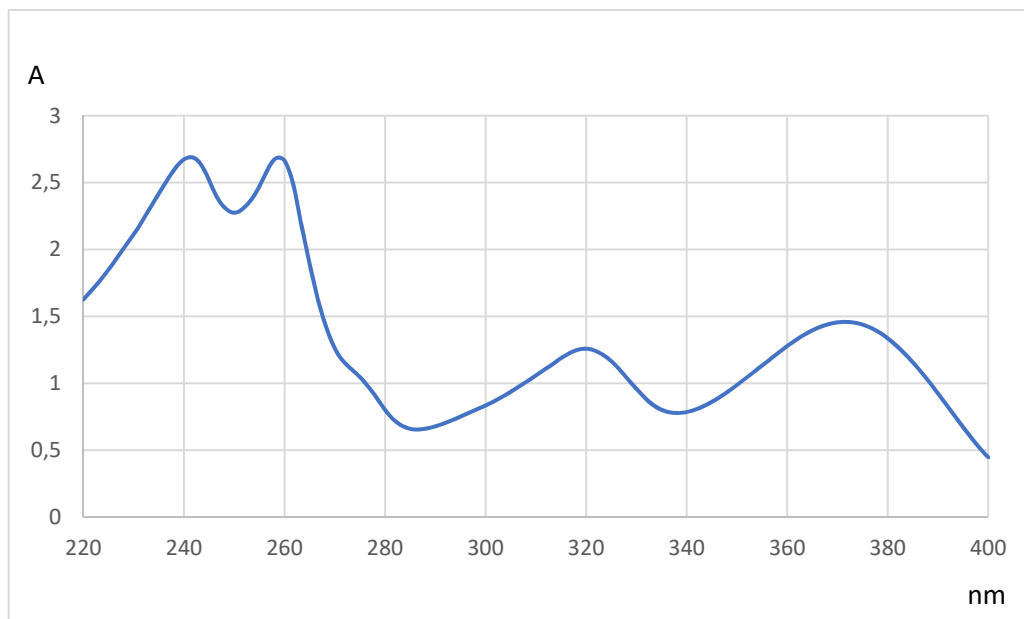


Рис. 2. Електронний спектр поглинання 0,004 % спиртового розчину мангіферину.

Таблиця 1

Визначення абсорбції стандартних спиртових розчинів мангіферину різних концентрацій

№ п/п	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
С, %	0,0002	0,0004	0,0006	0,0008	0,0010	0,0012	0,0014	0,0016	0,0018	0,0020
А	0,097	0,173	0,268	0,344	0,435	0,508	0,591	0,672	0,759	0,842

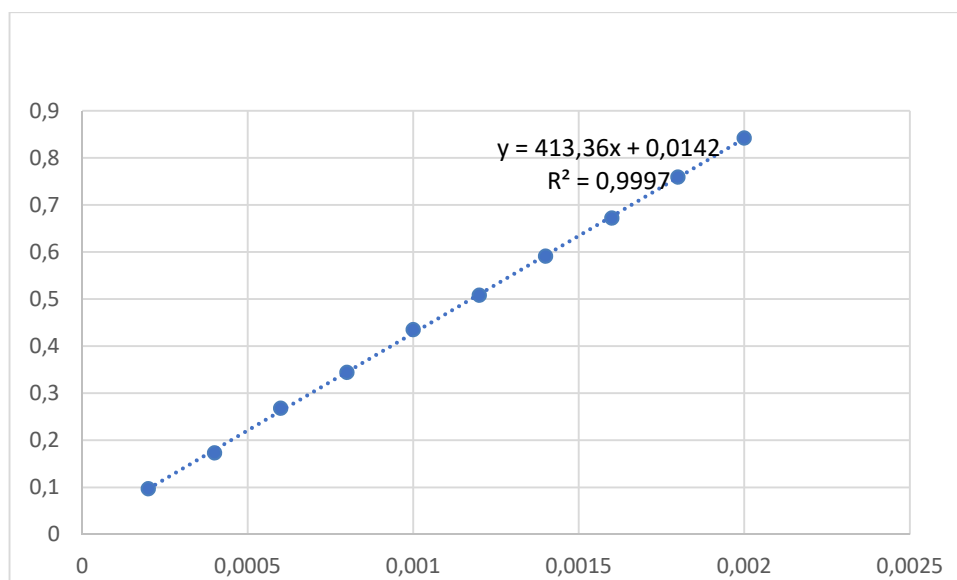


Рис. 3. Градувальний графік залежності абсорбції від концентрації стандартних спиртових розчинів мангіферину.

Встановлено, що підпорядкування спиртових розчинів мангіферину за довжини хвилі 373 нм закону Бугера

– Ламберта – Бера спостерігається в межах концентрації сполуки від 0,002 мг/мл до 0,020 мг/мл (рис. 3).

Як показали результати подальших досліджень, спиртове вилучення з гелю характеризується наявністю максимумів поглинання за тих же довжин хвиль, що і розчин СЗ мангіферину (рис. 4).

Вивченню валідаційних характеристик піддавали запропоновану методику кількісного визначення.

Згідно з вимогами ДФУ [8, 9, 10, 11], для оцінки коректності методики при виконанні аналізу в іншій лабораторії було розраховано загальну невизначеність методики аналізу. Розрахунки невизначеності пробопідготовки проводили, враховуючи вимоги ДФУ до гранично допустимих похибок для мірного посуду, вагів та приладів (табл. 2).

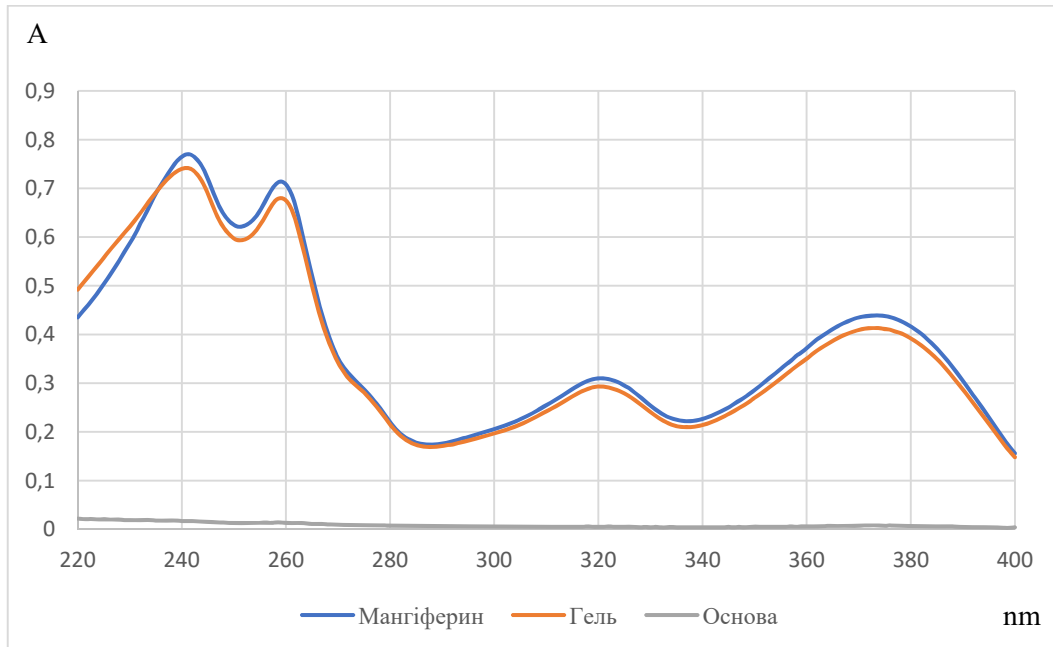


Рис. 4. Електронні спектри поглинання спиртових розчинів: 1 – СЗ мангіферину; 2 – вилучення з гелю; 3 – основи.

Таблиця 2

Розрахунок невизначеності пробопідготовки для кількісного визначення гелю

Операція пробопідготовки	Параметр розрахункової формули	Невизначеність, %
Розчин порівняння		
Взяття наважки РСЗ мангіферину	m_0	$0,2 \text{ мг}/50 \text{ мг} \cdot 100 \% = 0,40$
Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50,0 мл	50,0	0,17
Взяття аліквоти піпеткою 2,0 мл	2,0	0,61
Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 200,00 мл	200,0	0,10
Випробовуваний розчин		
Взяття наважки гелю	m_1	$0,2 \text{ мг}/1000 \text{ мг} \cdot 100 \% = 0,02$
Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 50,0 мл	50,0	0,17
Взяття аліквоти піпеткою 2,0 мл	2,0	0,61
Доведення до об'єму в мірній колбі ємністю 200,00 мл	200,0	0,10

$$\Delta_{SP} = \sqrt{0,40^2 + 0,17^2 + 0,61^2 + 0,10^2 + 0,02^2 + 0,17^2 + 0,61^2 + 0,10^2} = 0,99\%$$

Повна прогнозована невизначеність запропонованої аналітичної методики складає:

$$\Delta_{As} = \sqrt{\Delta_{SP}^2 + \Delta_{FAO}^2} = \sqrt{0,99^2 + 0,70^2} = 1,21\% \leq \max \Delta_{As} 1,60\%$$

Таким чином, хоча пробопідготовка впливає на результати аналізу $\Delta_{SP} 0,99 \% \geq \Delta_{SP_{max}} 0,51 \%$, прогнозована повна невизначеність результатів методики кількісного визначення Δ_{AS} не перевищує критичного значення $\Delta_{AS_{max}} 1,60 \%$ і методика буде давати коректні результати в інших лабораторіях.

Для того, щоб аналітична методика гарантувала достовірні та точні результати аналізу, передбачена процедура валідації аналітичних методик. Згідно з ДФУ, запропонована методика кількісного визначення мангіферину була перевірена за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, діапазон застосування, точність, правильність та робасність [8].

Лінійність визначали в межах концентрацій від 80 до 120 % від номінальної, обраної в межах наважки діючої речовини, обраної для кількісного визначення. Для отримання розчинів з відомою концентрацією готували модельні суміші випробовуваного гелю та проводили визначення за запропонованою методикою. За отриманими даними будували графік залежності оптичної густини від концентрації аналізованого

розчину (рис. 5). За даними таблиці 3, методика лінійна у всьому зазначеному діапазоні концентрацій. Отже, діапазон застосування методики складає 80–120 % від номінального вмісту мангіферину в лікарському засобі.

Прецизійність методики визначали на рівні збіжності. Для цього проводили дев'ять паралельних визначень (три наважки/три повтори). За отриманими результатами розраховували метрологічні характеристики (табл. 3). В обох випадках одnobічний довірчий інтервал Δx не перевищує максимально допустиму невизначеність аналізу, тому методика є точною на рівні збіжності.

Правильність і прецизійність методики визначали з результатів, отриманих з визначення лінійності. За даними таблиці 4, розраховані критерії практичної незначущості не перевищують максимально допустиму невизначеність аналізу.

Оцінку робасності було проведено на стадії розробки методики. Для цього було вивчено стабільність аналізованих розчинів у часі. Стабільність спиртових розчинів СЗ мангіферину та розчину досліджуваного гелю

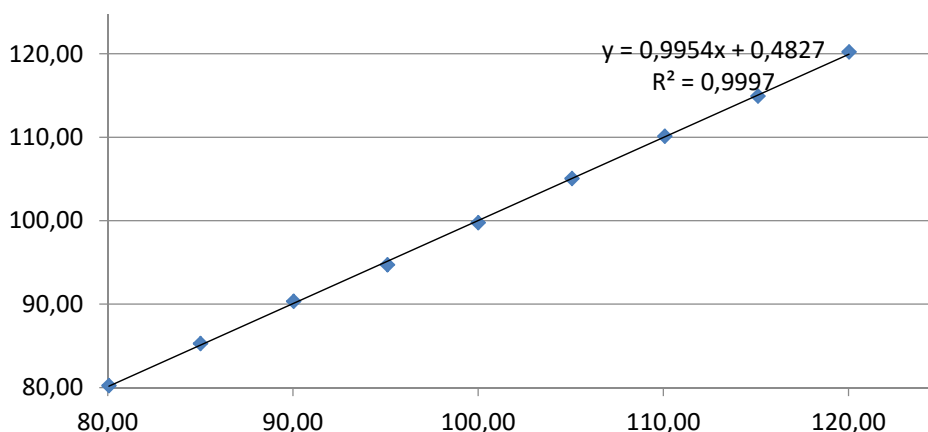


Рис. 5. Лінійна залежність абсорбції від концентрації мангіферину в нормалізованих координатах.

Таблиця 3

Метрологічні характеристики лінійної залежності

Найменування величини	Значення	Критерії	Висновок (відповідає чи ні)
b	0,9954	–	–
S_b	0,0060	–	–
a	0,4827	1) $\leq 1,8595 \cdot s_a$; 2) якщо не виконується 1, то $\leq 2,60$	Відповідає
S_a	0,6069	–	–
S_0	0,2332	$\leq 0,84$	Відповідає
r	0,9999	$\geq 0,9981$	Відповідає

Таблиця 4

Результати аналізу модельних сумішей та їх статистична обробка

№ модельного розчину	Введено у % до концентрації розчину порівняння (x_i)	Абсорбція (y_i)	Знайдено у % до концентрації розчину порівняння (y_i)	Знайдено у % до введеного $Z_i=100(y_i/x_i)$
1	80,06	0,349	80,23	100,21
2	85,01	0,371	85,29	100,33
3	90,04	0,393	90,34	100,34
4	95,10	0,412	94,71	99,59
5	100,00	0,434	99,77	99,77
6	105,07	0,457	105,06	99,99
7	110,08	0,479	110,11	100,03
8	115,11	0,500	114,94	99,85
9	120,03	0,523	120,23	100,17
Середнє Z %				100,03
Відносне стандартне відхилення, Sz %				0,26
Відносний довірчий інтервал Δ_{As} % = t (95 %,8) · Sz				0,48
Критичне значення для збіжності результатів Δ_{As} %				1,60 %
Систематична похибка δ				0,03
Критерій невизначеності систематичної похибки: 1) $\delta \leq \Delta_{As}/(g)^{0,5} = 0,72/\sqrt{9}$, 2) якщо не виконується 1, то $\delta \leq 0,72$				0,24
Загальний висновок про методику коректна				Коректна

досліджували в однакових концентраціях активного фармацевтичного інгредієнта за довжини хвилі 373 нм. Визначали стійкість розчинів впродовж 1 год з інтервалом 15 хв шляхом вимірювання оптичних густин на спектрофотометрі у режимі «Kinetics» (табл. 5).

За даними таблиці 5, $\Delta t \leq \delta_{\max} = 0,51$ %, досліджуваний розчин і розчин порівняння стабільні протягом щонайменше 60 хв.

Кількісний вміст мангіферину в лікарській формі визначали спектрофотометричним методом за наве-

Таблиця 5

Результати статистичної обробки експериментальних даних та їх оцінка шляхом порівняння з критичними значеннями при визначенні стабільності

t, хв	0	15	30	45	60	Середнє	RSD _t	Δt	δ_{\max} , %
A ₀	0,435	0,436	0,436	0,436	0,435	0,436	0,1257	0,27	0,51
A	0,434	0,433	0,433	0,433	0,433	0,433	0,1032	0,22	

деною вище методикою. Розрахунок вмісту діючої речовини проводили методом стандарту.

Результати кількісного визначення мангіферину в досліджуваному гелі і метрологічні характеристики середнього результату наведені в таблиці 6.

Розроблена методика спектрофотометричного кількісного визначення мангіферину може бути використана для стандартизації діючої речовини в м'якій лікарській формі.

Таблиця 6

Результати кількісного спектрофотометричного визначення мангіферину в досліджуваному гелі і метрологічні характеристики середнього результату

№	Маса наважки гелю, г	Абсорбція досліджуваного розчину	Абсорбція стандартного розчину	Вміст мангіферину в аналізованому гелі, %	Метрологічні характеристики
1	1,0015	0,439	0,436	5,03	$\bar{x} = 5,03$ $S^2 = 0,0174$ $S = 0,1321$ $S_x = 0,0539$ $\Delta = 0,3395$ $\Delta_{\bar{x}} = 0,1386$ $\bar{\epsilon} = 2,76\%$
2	1,0117	0,451		5,12	
3	1,0084	0,433		4,93	
4	1,0032	0,427		4,88	
5	1,0105	0,461		5,24	
6	1,0054	0,427		4,98	

Висновки. 1. Запропоновано для ідентифікації в гелі мангіферину використовувати метод тонкошарової хроматографії і хімічні реакції ідентифікації.

2. Для кількісного визначення мангіферину в гелі розроблений метод абсорбційної спектрофотометрії у середовищі 70 % спирту етилового за довжини хвилі 373 нм.

3. Доведено, що за такими валідаційними характеристиками, як лінійність, прецизійність, правильність та робастність, розроблена методика є коректною і може бути використана в аналізі мангіферину в досліджуваному гелі: методика робастна ($\Delta t \leq \delta_{\max} =$

0,51 %, досліджуваний розчин і розчин порівняння стійкі протягом не менше 1 години), специфічна (вплив плацебо на результати кількісного визначення незначний (0,18 %); лінійна (коефіцієнт кореляції $0,9999 \geq 0,9981$); прецизійна (систематична похибка методики менше регламентованих допусків вмісту $\Delta \% = 0,48 \% \leq 1,60 \%$) і правильна (виконується критерій практичної незначущості систематичної похибки 0,03 %).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

DEVELOPMENT OF METHODS OF IDENTIFICATION AND QUANTITATIVE DEFINITION OF MANGIFERIN IN SOFT MEDICINAL FORM

M. I. Yaromiy, N. P. Polovko, N. Yu. Bezv

National University of Pharmacy, Kharkiv

polovko.np@gmail.com

The aim of the work. Development of methods of identification and quantitative determination of API in the composition of the antiherpetic gel.

Materials and Methods. The objects of the study are gel samples with mangiferin. To identify mangiferin, the TLC method with TLC plates with a layer of silica gel, fluorescent indicator F_{254} and mangiferin standard sample was used. Quantitative determination was carried out by absorption spectrophotometry. Spectrophotometer "Evolution 60s" (Thermo Fisher Scientific, USA), analytical balances "AXIS" (Poland), measuring vessels of class A, and reagents according to the requirements of the SPhU were used.

Results and Discussion. Mangephyrin was identified by the TLC method after extraction from the gel with 70 % alcohol in comparison with standard sample of mangiferin using a mobile phase – a mixture of solvents n-butanol: acetic acid: water (80 : 20 : 10), detected in UV-light at a wavelength of 254 nm. It was established that the sequence of zones of the comparison solution and the tested solution coincide. Quantitative determination of mangiferin was carried out by absorption spectrophotometry in 70 % ethanol at a wavelength of 373 nm. It has been proven that the subordination of mangephyrin solutions at a wavelength of 373 nm to the Bouguer-Lambert-Bere law is observed within the concentration range from 0.002 mg/ml to 0.020 mg/ml. The calculated predicted total uncertainty of the results of the method, which is $1.21 \% \leq 1.60 \%$, indicates the correctness of conducting tests in another laboratory. When studying the validation characteristics of the method, it was established that the method is robust ($\Delta t \leq \delta_{\max} = 0.51 \%$, the tested solution and the comparison solution are stable for at least 1 hour), specific ($\delta 0.18 \% \leq 0.51 \%$); linear ($r 0.9999 \geq \min r 0.9981$); precise ($\Delta \% = 0.48 \% \leq 1.60 \%$) and correct (the criterion of practical insignificance of a systematic error of 0.03 %) is met.

Conclusions. TLC method is proposed for identification of mangiferin in gel.

For the quantitative determination of mangiferin, a method of absorption spectrophotometry in 70 % ethanol at a wavelength of 373 nm was developed. It has been proven that the developed method is correct and can be used in the analysis of mangiferin in gel according to such validation characteristics as linearity, precision, correctness, robustness and specificity.

Key words: mangiferin; gel; identification; quantitative determination; TLC; absorption spectrophotometry.

Список бібліографічних посилань

1. Determination of mangiferin in rat plasma by liquid–liquid extraction with UPLC–MS/MS. Han Dandan, Chen Chengjun, Zhang Cong et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010. Vol. 51 (1). P. 260–263.
2. Validation of a high performance liquid chromatography technique for determination of mangiferin content in *Mangifera indica* L. leaves. D. J. A. Romero, L. Nuva-Paz, M. López et al. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2014. Vol. 19 (1). P. 167–178.
3. Jalalvand Ali R. Fabrication of a novel amperometric sensing platform for determination of mangiferin. *Sensing and Bio-Sensing Research*. 2020. Vol. 29. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2020.100352>.
4. Tajik S., Taher M.A., Beitollahi H. The first electrochemical sensor for determination of mangiferin based on an ionic liquid–graphene nanosheets paste electrode. *Ionics*. 2014. Vol. 20. P. 1155–1161.
5. Reversed-phase HPLC determination of mangiferin, isomangiferin and hesperidin in *Cyclopia* and the effect of harvesting date on the phenolic composition of *C. Genistoides*. E. Joubert, F. Otto, S. Grüner et al. *Eur. Food Res. Technol.* 2003 Vol. 216 (3). P.270–273. DOI 10.1007/s00217-002-0644-5.
6. Quantitative determination of mangiferin in methanol extract of bacang mango (*Mangifera foetida* L.) leaves by thin layer chromatography densitometry. H. Rivai, R. Rasyid, R. Ruslan et al. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020. Vol. 9 (7). P. 1551–1560 DOI: 10.20959/wjpps20207-16475.
7. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry. J. Acosta1, I. Sevilla1, S. Salomón et al. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research* 2016. Vol. 4 (2). P. 49–53.
8. Державна Фармакопея України : в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2-е вид. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів. 2015. Т. 1. 1128 с.
9. Валідація процесів. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.5:2016. Київ: «Морион», 2016. С. 23.
10. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.12.2022).
11. United States Pharmacopoeia 41-NF 36/ United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2018. United States Pharmacopoeia, 2018. URL: <https://www.usp.org/> (Date of access: 18.12.2022).

References

1. Dandan Han, Chengjun Chen, Cong Zhang, Yu Zhang, Xing Tang. Determination of mangiferin in rat plasma by liquid–liquid extraction with UPLC–MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2010;51(1): 260-3.
2. Romero DJA, Nuva-Paz L, López M, Ferrada C, Carballo C. Validation of a High Performance Liquid Chromatography technique for determination of mangiferin content in *Mangifera indica* L. leaves. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2014;19(1): 167-78.
3. Jalalvand Ali R. Fabrication of a novel amperometric sensing platform for determination of mangiferin. *Sensing and Bio-Sensing Research*. 2020;29. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2020.100352>.
4. Tajik Somayeh, Taher Mohammad Ali, Beitollahi Hadi. The first electrochemical sensor for determination of mangiferin based on an ionic liquid–graphene nanosheets paste electrode. *Ionics*. 2014;20: 1155-61.
5. Joubert E, Otto F, Grüner S, Weinreich B. Reversed-phase HPLC determination of mangiferin, isomangiferin and hesperidin in *Cyclopia* and the effect of harvesting date on the phenolic composition of *C. Genistoides*. *Eur Food Res Technol*. 2003;216: 270-3 DOI: 10.1007/s00217-002-0644-5.
6. Rivai H, Rasyid R, Ruslan R, Mawaddah S. Quantitative determination of mangiferin in methanol extract of bacang mango (*Mangifera foetida* L.) leaves by thin-layer chromatography densitometry. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2020;9(7): 1551-60. DOI: 10.20959/wjpps20207-16475.
7. Acosta1 J, Sevilla I, Salomón S, Nuevas L. Determination of mangiferin solubility in solvents used in the biopharmaceutical industry. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*. 2016;4(2): 49-53.
8. The State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. [Державна Фармакопея України: в 3 т.] Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products. Ed.2. Kharkiv: Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center of Quality of Medicinal Products; 2015. Ukrainian.
9. Validation of processes. Good manufacturing practice. [Валідація процесів. Належна виробнича практика: настанова СТ-Н МОЗУ] 42-3.5:2016. Kyiv: Morion, 2016. Ukrainian.

10. European Pharmacopoeia 9.0 / European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). 9th ed. Strasbourg : Council of Europe, 2017. URL: <http://online6.edqm.eu/ep900> (Date of access: 17.12.2022).
11. United States Pharmacopoeia 41-NF 36/ United States Pharmacopoeial Convention: Rockville, 2018. United States Pharmacopoeia, 2018. URL: <https://www.usp.org/> (Date of access: 18.12.2022).

Інформація про авторів

Яромій М. В. – аспірантка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна. E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>.

Половко Н. П. – докторка фармац. наук, професорка кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-1739>.

Бевз Н. Ю. – канд. фармац. наук, доцентка кафедри фармацевтичної хімії, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>.

Information about the authors

Yaromiy M. V. – Postgraduate student of the Department of Pharmacy Drug Technology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine E-mail: maryana011189@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4523-2801>.

Polovko N. P. – DSc (Pharmacy), Professor, Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3189-7394>.

Bevz N. Yu. – PhD (Pharmacy), PhD-assistant of the Pharmaceutical Chemistry Department, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. E-mail: nata.bevz.60@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7259-8908>.