

ФАРМАЦІЯ, ПРОМИСЛОВА ФАРМАЦІЯ

УДК 615.12

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2025-1-20>

Олена ВЕЛЬЧИНСЬКА

доктор фармацевтичних наук, професор кафедри хімії ліків та лікарської токсикології,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, elena_www@ukr.net

ORCID: 0000-0001-7023-8493

Наталія МАЛЮТА

магістр фармації, випускниця фармацевтичного факультету, Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, nataliamalyuta@icloud.com

ЗАСТОСУВАННЯ З ВАРІАЦІЄЮ ПАРАМЕТРІВ ЕКСПЕРИМЕНТУ МЕТОДУ ВЕРХ У ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ АНАЛІЗ СУБСТАНЦІЇ АСКОРБІНОВОЇ КИСЛОТИ

Стаття присвячена ідентифікації та дослідженню чистоти субстанції аскорбінової кислоти, а саме виявленню супровідних та неприпустимих домішок, методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з адаптацією умов хроматографування та модифікацією методик дослідження.

Мета роботи. Впровадити альтернативний метод хроматографування – метод високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) як метод з вищою ідентифікаційною здатністю у аналіз випробовуваної субстанції аскорбінової кислоти з метою виявлення домішок різного походження у її складі; адаптувати умови хроматографування та модифікувати методики дослідження із оптимальними умовами захисту молекул аскорбінової кислоти – активної діючої речовини (АФІ) лікарських засобів від хімічної деградації.

Методологія. Аскорбінова кислота (Вітамін С) є необхідною поживною речовиною для організму людини, міститься у природних джерелах – листових овочах, плодах та ягодах. Аскорбінова кислота існує у вигляді двох енантіомерів (L-, D-), серед яких L-ізомер частіше зустрічається у природі. D-ізомер може бути синтезованим шляхом органічного синтезу, але не має істотної біологічної цінності. У разі дефіциту вітаміну С розвивається хвороба цинга. Вітамін С має антиоксидантні властивості, є потужним відновником. Терапевтичне застосування аскорбінової кислоти включає як профілактику дефіциту аскорбінової кислоти, так й, лікування цинги, анемії. Вітамін С знижує артеріальний тиск, рівень холестерину в організмі. При синтезі субстанції аскорбінової кислоти можливе утворення побічних продуктів, напівпродуктів, супровідних домішок, присутність більшості яких не регламентована Державною Фармакопеєю України (ДФУ), *European Pharmacopoeia* (Eur.Ph.) та Британською Фармакопеєю. Крім того, фармакопейний аналіз аскорбінової кислоти передбачає використання методу рідинної хроматографії (РХ). Високоселективний метод хроматографування ВЕРХ забезпечує ретельний аналіз субстанції та високий ступень розділення компонентів, що дозволяє виявити нерегламентовані фармакопеями неприпустимі супровідні домішки у складі випробовуваної субстанції і зробити висновки щодо ступеню її чистоти.

Наукова новизна. Впровадження у практику фармацевтичного аналізу субстанції аскорбінової кислоти сучасного високоселективного методу ВЕРХ шляхом адаптування умов хроматографування та модифікації методик дослідження із оптимальними умовами захисту молекул АФІ – аскорбінової кислоти від хімічної деградації.

Матеріали та методи. Зразки субстанції аскорбінової кислоти, фармакопейні стандартні зразки ДФУ аскорбінової кислоти домішки С, аскорбінової кислоти домішки D; ВЕРХ, хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором, колонка – Zorbax NH2 з температурою 25°C; потік – 0,6 мл/хв; об'єм інжекції – 20 мкл; час хроматографування – 60 хв; детектування УФ при 210 нм; для визначення домішок методом ВЕРХ використовували реактиви: ацетонітрил (чистоти для ВЕРХ), воду для хроматографування Р (чистоти для ВЕРХ), калію дигідрофосфат; комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Висновки. Адаптовано умови хроматографування методом ВЕРХ субстанції аскорбінової кислоти з метою визначення її чистоти. Запропонована система рухомих фаз: рухома фаза А – калію дигідрофосфат – вода для хроматографування Р (фільтрований), рухома фаза В – ацетонітрил Р, рухома фаза – фосфатний буферний розчин (фаза А) – ацетонітрил (фаза В), 25:75 (V/V). Для розчинення випробовуваної субстанції аскорбінової кислоти запропоновано рухома фазу А.З метою адаптації умов хроматографування та захисту молекулярної структури субстанції від хімічної та термічної деградації запропоновано варіювання деяких параметрів процедури: швидкість потоку, температура колонки, які є більш м'якими і не впливають на якість виконання аналізу. Знайдено у складі випробовуваного зразку субстанції аскорбінової кислоти 4 неідентифіковані домішки: *imp1* (*Rt*=2,984 хв), *imp2* (*Rt*=3,641 хв), *imp3* (*Rt*=7,744 хв), *imp4* (*Rt*=14,523 хв), присутність яких не регламентована фармакопеями. Під час дослідження не виявлено специфіковану домішку С.

Ключові слова: аскорбінова кислота, вітамін С, фармацевтичний аналіз, ВЕРХ, супровідні домішки, субстанція.

Olena Welchinska, Natalia Malyuta. APPLICATION WITH VARIATION OF EXPERIMENTAL PARAMETERS OF THE HPLC METHOD IN THE PHARMACEUTICAL ANALYSIS OF THE ASCORBIC ACID SUBSTANCE

The article is devoted to the identification and investigation of the purity of the ascorbic acid substance, namely the detection of accompanying and unacceptable impurities, by the method of high-performance liquid chromatography (HPLC) with the adaptation of chromatography conditions and modification of research methods.

The purpose of the work. To introduce an alternative chromatography method - the method of high-performance liquid chromatography (HPLC) as a method with a higher identification capacity in the analysis of the tested substance of ascorbic acid in order to detect impurities of various origins in its composition; adapt the chromatography conditions and modify the research methods with optimal conditions for the protection of ascorbic acid molecules - active substance (API) of medicines from chemical degradation.

Methodology. Ascorbic acid (Vitamin C) is a necessary nutrient for the human body, found in natural sources - leafy vegetables, fruits and berries. Ascorbic acid exists in the form of two enantiomers (L-, D-), among which the L-isomer is more common in nature. The D-isomer can be synthesized by organic synthesis, but has no significant biological value. In case of vitamin C deficiency, scurvy develops. Vitamin C has antioxidant properties and is a powerful regenerator. Therapeutic use of ascorbic acid includes prevention of ascorbic acid deficiency, as well as treatment of scurvy and anemia. Vitamin C lowers blood pressure and cholesterol levels in the body. During the synthesis of ascorbic acid substances, the formation of by-products, semi-products, accompanying impurities is possible, the presence of most of which is not regulated by the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPU), European Pharmacopoeia (Eur.Ph.) and British Pharmacopoeia. In addition, the pharmacopoeial analysis of ascorbic acid involves the use of the liquid chromatography (LC) method. The highly selective method of HPLC chromatography provides a thorough analysis of the substance and a high degree of separation of components, which allows you to detect unregulated pharmacopoeias and unacceptable accompanying impurities in the composition of the tested substance and to draw a conclusion about the degree of its purity.

Scientific novelty. Implementation of the modern highly selective HPLC method into the practice of pharmaceutical analysis of the ascorbic acid substance by adapting the chromatographic conditions and modifying the research methods with optimal conditions for the protection of API molecules - ascorbic acid from chemical degradation.

Materials and methods. Samples of the substance of ascorbic acid, pharmacopoeial standard samples of SPU of ascorbic acid impurity C, ascorbic acid impurity D; HPLC, Agilent 1260 Infinity II chromatograph with UV detector, Zorbax NH2 column with a temperature of 25°C; flow - 0.6 ml/min; injection volume - 20 µl; chromatography time - 60 min; UV detection at 210 nm; reagents were used to determine impurities by the HPLC method: acetonitrile (pure for HPLC), water for chromatography P (pure for HPLC), potassium dihydrogen phosphate; computer analysis by the OpenLab CDS program.

Conclusions. The conditions of HPLC chromatography of the ascorbic acid substance were adapted in order to determine its purity. The proposed system of mobile phases: mobile phase A - potassium dihydrogen phosphate - water for chromatography P (filtrated), mobile phase B - acetonitrile P, mobile phase - phosphate buffer solution (phase A) - acetonitrile (phase B), 25:75 (V/V). Mobile phase A is proposed to dissolve the test substance of ascorbic acid. In order to adapt the chromatography conditions and protect the molecular structure of the substance from chemical and thermal degradation, it is proposed to vary some procedure parameters: flow rate, column temperature, which are milder and do not affect the quality of the analysis. 4 unidentified impurities were found in the tested sample of the ascorbic acid substance: imp1 (Rt=2.984 min), imp2 (Rt=3.641 min), imp3 (Rt=7.744 min), imp4 (Rt=14.523 min), the presence of which is not regulated by pharmacopoeias. During the study, no specified impurity C.

Key words: ascorbic acid, vitamin C, pharmaceutical analysis, HPLC, accompanying impurities, substance.

Постановка проблеми. Аскорбінова кислота (Вітамін С) є важливою поживною речовиною для організму людей, антиоксидантом та відновником. За хімічною структурою Вітамін С подібний до глюкози. Він відіграє важливу роль у синтезі колагену, що необхідний для відновлення шкіри, кісток, зубів і хрящів. Терапевтичне застосування аскорбінової кислоти включає профілактику дефіциту аскорбінової кислоти та лікування деяких захворювань - цинги, анемії, бактеріальних інфекцій тощо. Описано, що рекомендоване споживання Вітаміну С може запобігти розвитку онкологічних захворювань: раку грудей, шийки матки [7, р. 21-29; 9, р. 253].

Для визначення аскорбінової кислоти використовують інструментальні методи: спектральні, хроматографічні, електрохімічні, титриметричні. Рідинна та газова хроматографія, капілярний електрофорез та титриметрія є офіційними фармакопейними методами аналізу Вітаміну С. Ультрафіолетова спектрофотометрія в основному використовується для визначення аскорбінової кислоти, оскільки Вітамін С здатний поглинати

ультрафіолетові промені [5, р. 41-44; 10, р. 639; 11, р. 159; 13, р. 153].

Супровідні домішки у складі субстанції аскорбінової кислоти виявляються фармакопейним методом рідинна хроматографія (РХ). Вкрай важливими є умови хроматографування, які забезпечать молекулярну цілісність активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ) та зможуть запобігти руйнуванню молекул. Порушення температурного режиму та інші агресивні хімічні впливи призводять до утворення в субстанції неприпустимих домішок, що негативно впливає на якість випробовуваної субстанції.

Впровадження у аналіз біологічно активних речовин (БАР) та лікарських засобів сучасних інструментальних методів, таких, як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) дозволяє підвищити ефективність та результативність фармацевтичного аналізу [1, с. 62-67; 2, с. 5-11; 15, р. 168-174]. Оскільки Державна Фармакопея України (ДФУ) і Європейська Фармакопея [3, с. 61-64; 8, р. 1997-1999] рекомендують для визначення сподібних речовин у складі субстанції аскорбінової

кислоти тільки метод РХ, метод ВЕРХ вважається більш перспективним інструментальним методом з високою ідентифікаційною здатністю. Імплементация у практику фармацевтичного аналізу субстанцій з вмістом АФІ і лікарських засобів методу ВЕРХ є особливо актуальною. Крім того, модифікація умов хроматографування для підвищення якості аналізу в дозволених Фармакопеями межах відкриває можливості для розробки нових методик дослідження та виявлення як позитивних, так і негативних впливів нововведень. Метод ВЕРХ відкриває нові можливості для поглибленого дослідження субстанцій.

Аналіз останніх досліджень. Функціями Вітаміну С є антиоксидантна активність, депігментація, синтез колагену, підтримання імунної системи. Вітамін С є незамінною мікро-поживною речовиною, яка здатна сприяти та підтримувати різноманітні функції людського організму [11, р.159; 12, р. 292; 13, р. 153; 14, р. 1663]. Як описано в літературі, в 11 із 13 харчових добавок вміст аскорбінової кислоти коливався від 78,5% до 115,2%. Фактичний вміст аскорбінової кислоти в більшості твердих препаратів відповідає зазначеному на етикетці. У твердих харчових добавках з аскорбіновою кислотою, її кількість не змінюється після 16 місяців терміну придатності. Лікарські засоби або харчові добавки з аскорбіновою кислотою природного походження містять її порівняно менше, ніж у препаратах з синтетичною аскорбіновою кислотою. В результаті проведених досліджень виявлено, що вміст аскорбінової кислоти в трьох препаратах не відповідав нормам, встановленим Єврокомісією (від -20% до +50%) [4, р.28-37; 6, р. e49308].

ДФУ [3, с. 61-64] та Європейська Фармакопея [8, р. 1997-1999] висувають певні рекомендації до аналізу лікарського засобу Аскорбінова кислота стандартизованим методом рідинної хроматографії (РХ). Дослідження субстанції аскорбінової кислоти (АФІ) або лікарського засобу Аскорбінова кислота за альтернативних умов хроматографування методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з вищою ідентифікаційною здатністю раніше не проводилося. Нами проведена адаптація валідованих фармакопейних методик ДФУ та Європейської Фармакопеї, які було розроблено для методу РХ) щодо визначення споріднених речовин у складі субстанції аскорбінової кислоти методом ВЕРХ з метою впровадження цього методу у фармацевтичний аналіз субстанції аскорбінової кислоти та її похідних. З урахуванням високотехнічних характеристик сучасного хроматографа Agilent 1260 Infinity II з УФ детектуванням та можливості апробації роботи у хроматографічній процедурі колонок різної модифікації проведено варіювання умов хроматографування (температура колонки, швидкість потоку, рухома фаза), оскільки одним із завдань дослідження

було створення умов при хроматографуванні, які б сприяли максимальному захисту молекул АФІ від хімічної або термічної деградації.

Мета роботи. Дослідити альтернативні умови дослідження субстанції аскорбінової кислоти високо селективним методом ВЕРХ з метою ідентифікації та визначення чистоти АФІ.

Матеріали та методи. Зразки субстанцій аскорбінової кислоти, фармакопейні стандартні зразки ДФУ аскорбінової кислоти домішки С, аскорбінової кислоти домішки D; ВЕРХ, хроматограф Agilent 1260 Infinity II з УФ детектуванням при 210 нм, колонка – Zorbax NH2 з температурою 25°C; ацетонітрил (чистоти для ВЕРХ), вода (чистоти для ВЕРХ), калію дигідрофосфат; комп'ютерний аналіз за програмою OpenLab CDS.

Виклад основного матеріалу. Серед регламентованих ДФУ специфікованих домішок субстанції аскорбінової кислоти контролю підлягають 3 домішки: С (D-сорбосонова кислота), D (метил-D-сорбосонат, Е (оксалатна кислота). При визначенні домішок обов'язковим є їх нормування – для домішок С, D – 0.15%, для інших домішок – 0.05%, для неспецифікованих домішок – 0.10%, для всіх разом – 0.5%.

Експериментальне дослідження виконували на хроматографі Agilent 1260 Infinity II з УФ детектором з колонкою – Zorbax NH2 при температурі колонки – 25°C. Потік 0,6 мл/хв. Об'єм інжекції 20 мкл. Температура зразка – кімнатна. Час хроматографування 60 хв. Детектування УФ-спектрофотометричне при 210 нм.

Висотехнологічний метод ВЕРХ та відповідне технічне обладнання дозволяють проводити варіювання деяких параметрів хроматографування з метою захисту молекулярної структури субстанції від хімічної або термічної деградації: так, хроматографічна колонка була ефективною при температурі 25°C, а швидкість потоку була достатньою із значенням 0,6 мл/хв, що не мало негативного впливу на перебіг хроматографування.

Використовували:

– *рухома фаза*: фосфатний буферний розчин – ацетонітрил P1 (25 : 75, V/V).

або у іншому варіанті: рухома фаза А – 6,8 г калію дигідрофосфату розчиняють у 1000 мл води P, фільтрують; *рухома фаза В* – ацетонітрил P; *рухома фаза* – фосфатний буферний розчин (фаза А) та ацетонітрил (фаза В) у співвідношенні 25:75 (V/V).

Випробовуваний розчин субстанції готували розчиненням 0,500 г субстанції у 10 мл рухомої фази А.

Розчин порівняння (а): розчиняли в 5,0 мл рухомої фази А фармакопейний стандартний зразок ДФУ аскорбінової кислоти домішки С.

Розчин порівняння (b): розчиняли в 7,5 мл рухомої фази А фармакопейний стандартний зразок

Таблиця 1

Розчин стандартний *b*

Розчин <i>b</i>								
	Домішка D		Аскорбінова кислота		Домішка C		сигнал/шум	R
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	шум	
	5,269	105,156	11,315	388,511	20,018	87,594	187,4	10,9
	5,273	105,235	11,447	391,584	19,688	87,578	172,7	10,5
	5,277	105,700	11,521	392,785	19,432	87,754	183,6	10,1
Середнє	5,273	105,364	11,428	390,960	19,713	87,642	181,2	10,5

ДФУ аскорбінової кислоти домішки D, додавали 2,5 мл розчину порівняння (а).

Розчин порівняння (с): 1,0 випробовуваного розчину доводили до об'єму 200,0 мл рухомою фазою, змішували 1,0 мл отриманого розчину та 1,0 мл розчину порівняння (а).

Проведена перевірка придатності системи:

– співвідношення сигнал/шум для піків домішки C на хроматограмах розчину порівняння *b* повинна становити не менше 2,0;

– ступінь розділення між піками аскорбінової кислоти та домішки C на хроматограмах розчину порівняння C повинна складати не менше 3,0.

При дослідженні розчинів стандартних зразків ДФУ – розчини *b* та *c* отримано наступні результати (табл. 1, 2, рис. 1, 2).

Хроматограми стандартних розчинів представлено на рисунках 1, 2.

Отримані результати хроматографування випробовуваного зразку субстанції аскорбінової кислоти представлено в таблиці 3, на рисунку 3.

Таким чином, у випробовуваному зразку субстанції аскорбінової кислоти не виявлено специфікованої домішки C та присутня специфікована домішка D, однак виявлено 4 неідентифіковані домішки: imp1 (Rt=2,984 хв), imp2 (Rt=3,641 хв), imp3 (Rt=7,744 хв), imp4 (Rt=14,523 хв), які можуть бути продуктами хімічної деградації молекул аскорбінової кислоти.

Висновки:

1. З метою визначення чистоти субстанції аскорбінової кислоти (присутність супровідних речовин) адаптовано умови її хроматографування альтернативним фармакопейному методу РХ - методом ВЕРХ, адаптовано для нових умов хроматографування методики дослідження, а саме: замінена *рухома фаза* – фосфатний буферний розчин – ацетонітрил P1 (25:75, V/V) (за ДФУ, Євр.Фарм.) на *рухома фаза A* – калію дигідрофосфат – вода P

Таблиця 2

Розчин стандартний *c*

Розчин <i>c</i>		
	Аскорбінова кислота	
	RT	Area
	11,547	2398,772
	11,548	2489,676
	11,572	2460,337
Середнє	11,556	2449,595

Таблиця 3

Розчин випробовуваного зразку аскорбінової кислоти

Випробовуваний зразок								
	Imp 1		Imp 2		Домішка D		Imp 3	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	3,005	79,144	3,650	317,408	5,343	139,128	7,723	596,211
	2,984	82,261	3,641	326,689	5,356	145,505	7,744	880,268
	2,982	83,693	3,634	335,025	5,364	151,755	7,741	747,218
Середнє	2,990	81,699	3,642	326,374	5,354	145,463	-	-

Випробовуваний зразок (продовження табл.3)

	Аскорбінова кислота		Imp 4		Домішка C	
	RT	Area	RT	Area	RT	Area
	12,018	311647,069	14,452	181,514	-	-
	12,397	313282,193	14,523	202,349	-	-
	12,341	317075,906	14,310	236,318	-	-
Середнє	12,252	314001,723	14,428	206,727	-	-

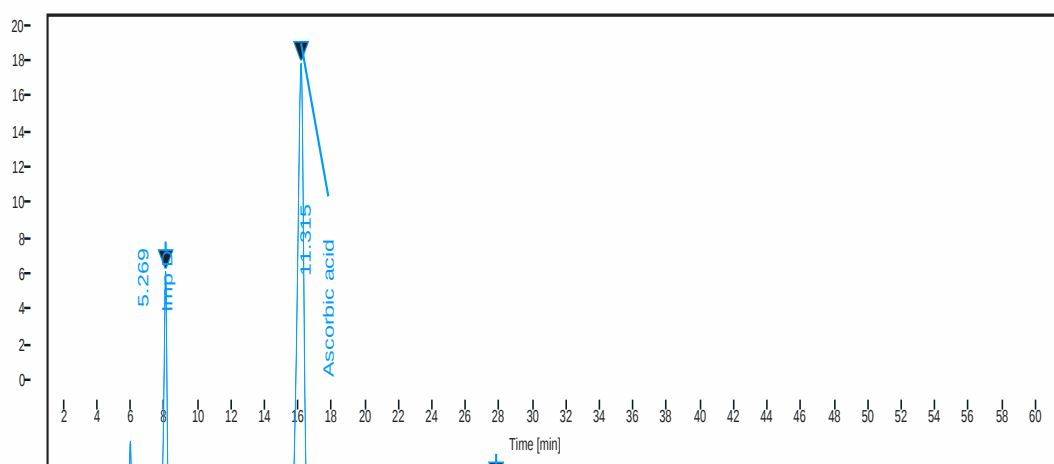


Рис. 1. Хроматограма стандартного зразку b: аскорбінова кислота ($R_t=11,315$ хв), домішка D ($R_t=5,269$ хв), домішка C ($R_t=20,018$ хв)

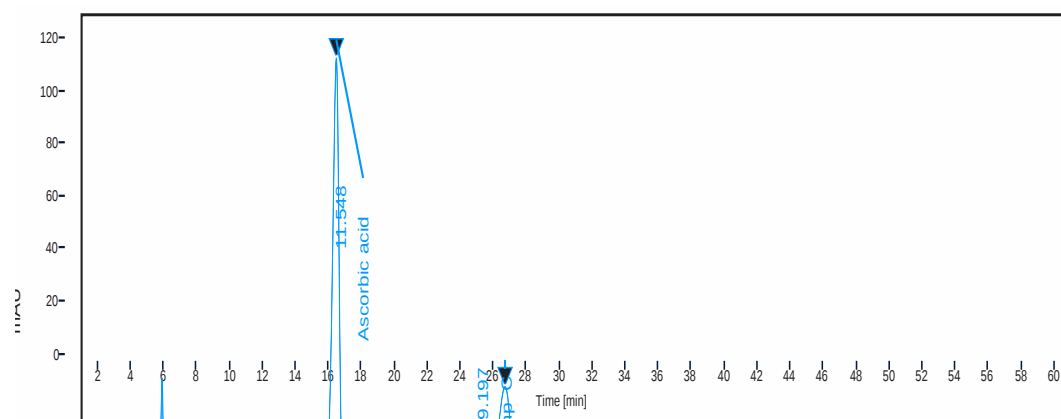


Рис. 2. Хроматограма стандартного зразку c: аскорбінова кислота ($R_t=11,546$ хв), домішка C ($R_t=19,197$ хв)

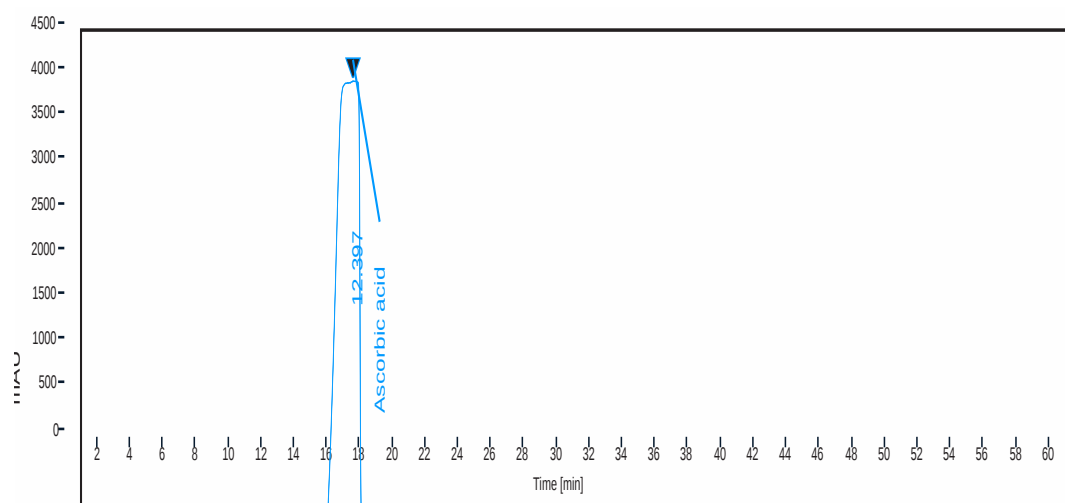


Рис. 3. Хроматограма випробовуваного зразку: аскорбінова кислота ($R_t=12,301$ хв), домішка D ($R_t=5,356$ хв), неідентифіковані домішки: imp1 ($R_t=2,984$ хв), imp2 ($R_t=3,641$ хв), imp3 ($R_t=7,744$ хв), imp4 ($R_t=14,523$ хв)

(фільтрований), рухому фазу В – ацетонітрил Р та рухому фазу – фосфатний буферний розчин (фаза А) – ацетонітрил (фаза В) (25:75 (V/V)), розчинення субстанції проведено у рухомій фазі А.

2. Виявлено, що висотехнологічний метод ВЕРХ та відповідне технічне обладнання дозволяють варіювання деяких параметрів хроматографування з метою захисту молекулярних структур від хімічної або термічної деградації: так, хроматографічна колонка була ефективною при температурі 25°C,

а швидкість потоку була достатньою із значенням 0,6 мл/хв, що не мало негативного впливу на перебіг хроматографування.

3. У складі випробовуваного зразку субстанції аскорбінової кислоти не виявлено специфікованої домішки С, виявлена специфікована домішка D та 4 неідентифіковані домішки: imp1 (Rt=2,984 хв), imp2 (Rt=3,641 хв), imp3 (Rt=7,744 хв), imp4 (Rt=14,523 хв), які можуть бути продуктами хімічної деградації молекул аскорбінової кислоти.

Література:

1. Губський Ю. І., Вельчинська О. В., Драпайло А. Б., Кобко О. С., Чумак Н. Є., Вільчинська В. В. Пошук фізіологічно активних гетероциклічних речовин як потенційних складових нових лікарських засобів. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2009. 4, С. 62–67.
2. Губський Ю. І., Вельчинська О. В. Синтез та дослідження біологічної активності нових N-заміщених [(фосфіно-тіадіазоліл)аміно] сукцинимідів. *Медична хімія*. 2008. 10(4), С. 5–11.
3. Державна Фармакопея України. 2-ге вид., у 3-х т. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». Х.: Укр. наук. фармакоп. центр якості лік. засобів. 2014. Т. 2. С. 61–64.
4. Ain R., Meos A., Vutt A., Kirsimäe H., Ilina T., Kovaleva A., Koshovyi O. The content and stability of ascorbic acid in commercial food supplements. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2024. V. 5 (51), 28–37. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2024.313637>
5. Anal Parimal Desai, Shuchi Desai. UV Spectroscopic Method for Determination of Vitamin C (Ascorbic Acid) Content in Different Fruits in South Gujarat Region. *Int. J. of Environmental Sciences & Natural Resurces*. 2019. V. 21(2). P.41–44. DOI: 10.19080/IJESNR.2019.21.556056.
6. Bhoot, H. R., Zamwar, U. M., Chakole, S., Anjankar, A. Dietary Sources, Bioavailability, and Functions of Ascorbic Acid (Vitamin C) and Its Role in the Common Cold, Tissue Healing, and Iron Metabolism. *Cureus*. 2023. V. 15 (11), e49308. <https://doi.org/10.7759/cureus.49308>
7. Chazot C., Steiber A., Kopple J. D. Vitamin needs and treatment for chronic kidney disease patients. *J. Ren. Nutr.* 2023. N 33(6S). P. S21–S29. doi: 10.1053/j.jrn.2022.09.008.
8. European Pharmacopoeia. (11-th ed.). Council of Europe, Strasbourg: EDQM. 2022. Vol. II. P. 1997–1999.
9. Livingstone K. M., Ramos Lopez O., Pérusse L., Kato H., Ordoñas J. M., Martínez J. A. Precision nutrition: a review of current approaches and future endeavors. *Trends Food Sci. Technol.* 2022. N 128. P. 253–264.
10. Pilarski B., Wyrzykowski D., Młodzianowski J. A New Approach for Studying the Stability and Degradation Products of Ascorbic acid in Solutions. *Journal of Solution Chemistry*/ 2023. Vol. 52 (6). P. 639–657. <https://doi.org/10.1007/s10953-023-01260-9>.
11. Shelke O., Susarla K. P. C., Bankar M. Understand the Stabilization Engineering of Ascorbic Acid, Mapping the Scheme for Stabilization, and Advancement. *AAPS PharmSciTech*. 2024. Vol. 25 (6). P.159. <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02882-y>.
12. Wang Y., Zheng Y., Chen P., et al. The weak correlation between serum vitamin levels and chronic kidney disease in hospitalized patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2021. N 22. P. 292.
13. Yin X., Chen K., Cheng H., Chen X., Feng S., Song Y., Liang L. Chemical Stability of Ascorbic Acid Integrated into Commercial Products: A Review on Bioactivity and Delivery Technology. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11 (1). P.153. <https://doi.org/10.3390/antiox11010153>.
14. Yong Chool Boo. Ascorbic Acid (Vitamin C) as a Cosmeceutical to Increase Dermal Collagen for Skin Antiaging Purposes: Emerging Combination Therapies. *Antioxidants*. 2022. Vol. 11(9), P. 1663. <https://doi.org/10.3390/antiox11091663>.
15. Welchinska O., Nizhenkovska I., Meleshko R. Suchasni pidkhody do farmatsevtichnoho analizu metodom VERKH alkaloyidu paklitakselu [Modern approaches to the pharmaceutical analysis by HPLC of paclitaxel alkaloid]. *Fitoterapiia. Chasopys – Phytotherapy. Journal*. 2024. №3. P. 168–174, DOI: <https://doi.org/10.32782/2522-9680-2024-3-168>