

Сравнение методик количественного определения фармацевтической субстанции висмута субсалицилата методами УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии

Визер А.А., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

The comparison of methods for the quantification of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate by UV-spectrophotometry and stripping voltammetry

Vizer A.A., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Представлены результаты сравнительного исследования методик количественного определения активной фармацевтической субстанции (АФС) висмута субсалицилата методами УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии (ИВА). Проведена частичная валидация сравниваемых методик по следующим характеристикам: линейность, предел обнаружения, предел количественного определения, правильность. В ходе оценки линейности установлены значения коэффициента корреляции методик — 0.9987 для УФ-спектрофотометрии и 0.9982 для ИВА. Предел обнаружения и предел количественного определения при УФ-спектрофотометрии равнялись 2.35 и 7.12 мкг/мл соответственно, при ИВА — 1.16 и 3.52 мкг соответственно. Правильность определялась по свободному члену уравнения линейности, который был равен 3.34 % от значения середины интервала при анализе методом УФ-спектрофотометрии и 1.93 % — методом ИВА.

Таким образом, обе методики могут использоваться для количественного определения АФС висмута субсалицилата, однако, в связи с тем, что в данном случае преимущественно определяется содержание висмута, метод ИВА является более предпочтительным, так как позволяет анализировать именно эту часть молекулы.

Ключевые слова: количественное определение, висмута субсалицилат, УФ-спектрофотометрия, инверсионная вольтамперометрия.

ABSTRACT

The results of a comparative study of methods for the quantitative determination of the active pharmaceutical substance (APS) bismuth subsalicylate by UV-spectrophotometry and stripping voltammetry (SV) are presented. Partial validation of the compared methods was carried out according to the following characteristics: linearity, detection limit, limit of quantification, accuracy. In the course of linearity assessment, the values of the correlation coefficient of the methods were established — 0.9987 for UV-spectrophotometry and 0.9982 for SV. The detection limit and the limit of quantification for UV-spectrophotometry were 2.35 and 7.12 µg/ml respectively, for SV — 1.16 and 3.52 µg respectively. The accuracy was determined by the constant term of the linearity equation, which was 3.34% of the interval's middle value when analyzed by UV-spectrophotometry and 1.93% by SV.

Thus, both methods can be used for the quantitative determination of the APS of bismuth subsalicylate; however, due to the fact that the content of bismuth is mainly determined in this case, the SV method is more preferable since it allows analyzing this particular part of the molecule.

Keywords: quantification, bismuth subsalicylate, UV-spectrophotometry, stripping voltammetry.

Поступила 19.11.2020
Принята 15.12.2020

Автор, ответственный за переписку
Визер Анна Александровна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: annawieser@mail.ru

Received 19.11.2020
Accepted 15.12.2020

Corresponding author
Vizer Anna Aleksandrovna: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: annawieser@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Активная фармацевтическая субстанция (АФС) висмута субсалицилат активно используется в медицине с начала XX в. как средство при различных нарушениях функций желудочно-кишечного тракта [1, 2]. В ведущих фармакопеях мира присутствуют частные статьи как отдельно по субстанции, так и по различным лекарственным препаратам висмута субсалицилата с описанием показателей контроля качества и норм в отношении этих показателей [3, 4]. Одним из наиболее важных этапов фармацевтического анализа является количественное определение. Результаты количественного определения фармацевтической субстанции напрямую влияют на производство лекарственных препаратов, так как при введении в состав лекарственного препарата АФС становится действующим веществом. Кроме того, достоверная методика количественного определения позволяет проводить фармацевтическую разработку, валидацию процесса производства, исследования стабильности субстанции с определением оптимальных условий хранения и другие исследовательские работы при подготовке к фармацевтическому производству. При разработке методики важно учитывать и сопутствующие факторы — простоту и скорость выполнения, финансовую и физическую доступность оборудования, реактивов и расходных материалов, так как она предназначена для рутинного проведения анализа в условиях промышленного производства.

В частных статьях по АФС висмута субсалицилат присутствуют методики количественного определения методами титриметрии и спектрофотометрии [3, 4]. Несмотря на то, что эти методики воспроизводимы, у них есть ряд ограничений, обусловленных физико-химическими свойствами данного соединения. Висмута субсалицилат, практически не растворимый в воде и этиловом спирте, растворяется в минеральных кислотах с разложением [3]. Поэтому для перевода вещества в растворенное состояние требуются крайне жесткие условия, такие как сжигание в муфельной печи или нагревание с растворами сильных кислот, что значительно затрудняет пробоподготовку и не позволяет использовать фармакопейные методики для экспресс-анализа.

В настоящем исследовании рассмотрены две методики количественного определения висмута субсалицилата с применением методов УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии. Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области спектра — это фарма-

INTRODUCTION

The active pharmaceutical substance (APS) bismuth subsalicylate has been actively used in medicine since the beginning of the 20th century as a remedy for various disorders of the gastrointestinal tract [1, 2]. In the leading pharmacopoeias of the world, there are individual monographs both for the separate substance and for various medicinal preparations of bismuth subsalicylate with a description of quality control indicators and standards for these indicators [3, 4]. One of the most important stage of pharmaceutical analysis is quantification. Results of the quantitative assay of a pharmaceutical substance directly affect the manufacture of medicinal preparations since, when introduced into the formulation composition, the APS becomes an active ingredient. In addition, a reliable quantification technique allows to perform pharmaceutical development, production process validation, substance stability studies with determination of optimal storage conditions and other research work in preparation for pharmaceutical production. When developing a method, it is important to take into account the accompanying factors — simplicity and speed of execution, financial and physical availability of equipment, reagents and supplies since it is intended for the routine analysis under industrial manufacturing conditions.

In individual monographs on the APS bismuth subsalicylate, there are such quantitative techniques as titrimetry and spectrophotometry [3, 4]. Despite the fact that these techniques are reproducible, they have a number of limitations due to the physical and chemical properties of this compound. Bismuth subsalicylate, practically insoluble in water and ethyl alcohol, dissolves in mineral acids with degradation [3]. Therefore, to transfer a substance to a dissolved state, extremely harsh conditions are required, such as combustion in a muffle furnace or heating with solutions of strong acids, which complicates sample preparation significantly and does not allow for the pharmacopoeial methods of express analysis.

This study considers two methods for the quantitative determination of bismuth subsalicylate using UV-spectrophotometry and stripping voltammetry (SV). UV-visible spectrophotometry is a pharmacopoeial method that is widely used in the analysis of drugs and allows to identify and quantify many organic and inorganic compounds. Stripping voltammetry is an electrochemical method based on the plating of the analyte on the electrode,

копейный метод, получивший широкое применение в анализе лекарственных средств и позволяющий проводить анализ подлинности и определять количество многих органических и неорганических соединений. Инверсионная вольтамперометрия (ИВА) — электрохимический метод, основанный на концентрировании определяемого вещества на электроде с последующим его растворением и регистрацией тока растворения. Несмотря на то, что инверсионная вольтамперометрия не является фармакопейным методом, она часто применяется для анализа пищевых продуктов, почвы, сточных вод и т.д. Наличие в структуре катиона висмута позволяет предположить, что этот метод может успешно применяться для количественного определения субстанции при подборе оптимальных условий анализа.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение методик количественного определения АФС висмута субсалицилат методами УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии посредством проведения частичной валидации для дальнейшего использования в оценке нового лекарственного средства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследований применялась субстанция висмута субсалицилата производства ФГБУН Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН (Новосибирск, номер серии 0000001).

Анализ методом инверсионной вольтамперометрии осуществлялся на электрохимическом анализаторе ТА-4 (ООО «НПП «Томьаналит», г. Томск) с использованием программного обеспечения VALabTX, поставляемого в комплекте. Измерения проводились в двухэлектродной ячейке, в качестве рабочего электрода использовался ртутный пленочный электрод (амальгамный), в качестве электрода сравнения — хлорсеребряный.

Спектры поглощения и значения оптической плотности получены на однолучевом автоматизированном спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ Спектр», г. Санкт-Петербург) при длине волны максимума поглощения $\lambda = 312$ нм. Методика спектрофотометрического анализа является адаптацией методики, предложенной N.S. Shinde et al. [5], с изменением условий приготовления растворов.

Все применяемые реактивы имели квалификацию «химически чистые» (х.ч.) или «чистые для анализа» (ч.д.а.). В качестве растворителя для приготовления раствора висмута субсалици-

followed by its dissolution and registration of the dissolution current. Although stripping voltammetry is not a pharmacopoeial method, it is often used to analyze food, soil, wastewater, etc. The presence of a bismuth cation in the structure suggests that this method can be successfully used for the quantitative determination of a substance when choosing the optimal analysis conditions.

AIM OF THE RESEARCH

Comparison of methods for the quantification of the APS bismuth subsalicylate by UV-spectrophotometry and stripping voltammetry by means of partial validation for further use in the evaluation of a new medicinal product.

MATERIALS AND METHODS

As an object of research, we used a bismuth subsalicylate substance produced by the Institute of Solid State Chemistry and Mechanochemistry (Novosibirsk, batch number 000001).

The analysis was carried out on a TA-4 electrochemical analyzer (Tomanalyt LLC, Tomsk) using the VALabTx software supplied with the kit. The measurements were carried out in a two-electrode cell, a mercury film (amalgam) electrode was used as a working electrode, and a silver chloride electrode — as a reference one.

Absorption spectra and optical density values were obtained on a single-beam automated SF-56 spectrophotometer (OKB Spectr LLC, Saint-Petersburg) at the maximum absorption wavelength $\lambda = 312$ nm. The spectrophotometric analysis technique is an adaptation of the technique proposed by N.S. Shinde et al. [5], with a change in the conditions for the preparation of solutions.

All reagents used had the qualification “chemically pure” (purissimum) or “pure for analysis” (pro analysi). An aqueous solution containing 0.2 M nitric acid and 0.2 M sodium nitrate was used as a solvent for preparing a solution of bismuth subsalicylate and the main supporting electrolyte. For spectrophotometric analysis, the solutions were prepared in a 0.5 M hydrochloric acid solution; the same solution was used as a compensating solution.

Within the framework of the study, a partial validation of analytical procedures was carried out in accordance with the General Pharmacopoeia Monograph (GPM) 1.1.0012.15, Validation of Analytical Procedures, according to the following characteristics: linearity, detection limit, limit of quantification, accuracy [5].

лата и основного фонового электролита применялся водный раствор, содержащий 0.2 М азотной кислоты и 0.2 М натрия нитрата. Для спектрофотометрического анализа растворы были приготовлены в растворе хлористоводородной кислоты 0.5 М, этот же раствор использовался в качестве компенсирующего.

В рамках исследования проводилась частичная валидация аналитических методик в соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС) 1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» по следующим характеристикам: линейность, предел обнаружения, предел количественного определения, правильность [5].

Линейность оценивалась на основании результатов анализа серий растворов. Были построены графики зависимости аналитического сигнала (оптическая плотность, высота пика) от концентрации раствора, определены значения коэффициента корреляции r по методу наименьших квадратов ($r \geq 0.99$).

Предел обнаружения (ПО) и предел количественного определения (ПКО) были рассчитаны по величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту графика линейной зависимости (калибровочного графика) по уравнениям (1) и (2):

$$\text{ПО} = \frac{3.3 \cdot S}{b}; \quad (1)$$

$$\text{ПКО} = \frac{10 \cdot S}{b}, \quad (2)$$

где S — стандартное отклонение аналитического сигнала;

b — коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона калибровочной кривой).

Для оценки правильности применялся подход, основанный на оценке результатов изучения линейности валидируемой методики — если свободный член уравнения статистически достоверно не отличается от нуля, то использование методики обеспечивает получение результатов без систематической ошибки. Был выбран критерий, по которому уровень значимости был равен 5 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Линейность. Калибровочные графики, полученные для растворов висмута субсалицилата при использовании методов спектрофотометрии

Linearity was assessed based on the results of analysis of a series of solutions. The graphs of the dependence of the analytical signal (optical density, peak height) on the concentration of the solution were constructed, and the values of the correlation coefficient r were determined using the least squares method ($r \geq 0.99$).

The detection limit (DL) and limit of quantification (LoQ) were calculated from the signal standard deviation and the slope of the linear dependence (calibration curve) using equations (1) and (2):

$$\text{DL} = \frac{3.3 \cdot S}{b}; \quad (1)$$

$$\text{LoQ} = \frac{10 \cdot S}{b}, \quad (2)$$

where S — the standard deviation of the analytical signal;

b — the sensitivity coefficient, which is the ratio of the analytical signal to the determined value (the slope of the calibration curve).

To assess the accuracy, an approach was used based on the statistical evaluation of the results of studying the linearity of the validated method — if the constant term of the equation does not differ significantly from zero, then the use of the method provides results without bias. The criterion was chosen according to which the level of significance was equal to 5%.

RESULTS AND DISCUSSION

Linearity. Calibration curves obtained for bismuth subsalicylate solutions using spectrophotometry and stripping voltammetry are shown on Fig. 1 and 2. The results of statistical processing are presented in Table 1 and 2. The values of the correlation coefficient r obtained using the methods of spectrophotometry and stripping voltammetry were 0.9987 and 0.9982 respectively. In both cases, the result of linearity determination met the requirements of the General Pharmacopoeia Monograph ($|r| \geq 0.99$). The linearity for both methods was calculated within the optimum operating range of the devices, the optical density values did not exceed 1.0, and the peak height — 3.5 μA . For this reason, as well as due to the peculiarities of the measurement, characteristic of each method (with UV-spectrophotometry, the optical density of the solution in the cuvette is measured; with stripping

и инверсионной вольтамперометрии, представлены на рис. 1 и 2. Результаты статистической обработки представлены в табл. 1 и 2. Значения коэффициента корреляции r , полученные при использовании методов спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии, составили 0.9987 и 0.9982 соответственно. В обоих случаях результат определения линейности соответствовал требованиям общей фармакопейной статьи ($|r| \geq 0.99$). Линейность для обеих методик рассчитана в диапазоне оптимального функционирования приборов, значения оптической плотности не превышали 1.0, высоты пика — 3.5 мкА. По этой причине, а также из-за особенностей проведения измерения, характерных для каждого метода (при УФ-спектрофотометрии измеряется оптическая плотность раствора, находящегося в кювете; при инверсионной вольтамперометрии — высота пика растворения на электроде в среде электролита, испытуемый раствор вносится в электрохимическую ячейку аликвотами) исследованные диапазоны отличаются по величинам и единицам измерения.

Предел обнаружения и предел количественного определения методики анализа методом спектрофотометрии составили 2.35 и 7.12 мкг/мл соответственно, методом инверсионной вольтамперометрии — 1.16 и 3.52 мкг соответственно (см. табл. 1 и 2).

Правильность обеих методик количественного определения установлена в соответствии с пунктом «в» ОФС «Валидация аналитических методик». Отклонение свободного члена уравнения от нуля составило 3.34 % при использова-

вольтамперометрии, the height of the dissolution peak at the electrode in the electrolyte medium, the test solution is introduced into the electrochemical cell by aliquots), the studied ranges differ in values and units of measurement.

The detection limit and the limit of quantification of the analytical procedures by method of spectrophotometry were 2.35 and 7.12 $\mu\text{g/ml}$ respectively, by stripping voltammetry — 1.16 and 3.52 μg respectively (see Tables 1 and 2).

The accuracy of both methods of quantitative determination was established in accordance with the paragraph *b* of the General Pharmacopoeia Monograph, Validation of Analytical Procedures. The deviation of the constant term of the equation from zero was 3.34% when using the spectrophotometry, and 1.93% — stripping voltammetry, which corresponds to the chosen criterion of 5%.

When evaluating the considered validation characteristics of the two compared methods, satisfactory results were obtained, which makes it possible to use both methods for the quantitative determination of the APS bismuth subsalicylate. But at the same time, it is necessary to note some features of both methods. Spectrophotometry is based on measuring the absorption of light of a certain wavelength by a substance; in this case, the absorption maximum of bismuth subsalicylate is in the ultraviolet region ($\lambda = 312 \text{ nm}$). This indicates the absorption of the organic part of the subsalicylate bismuth molecule which has a complex structure, has not yet been studied precisely [7]. In addition, the standard for the assay of bismuth subsalicylate is usually based on the determination of the bismuth ion, therefore,

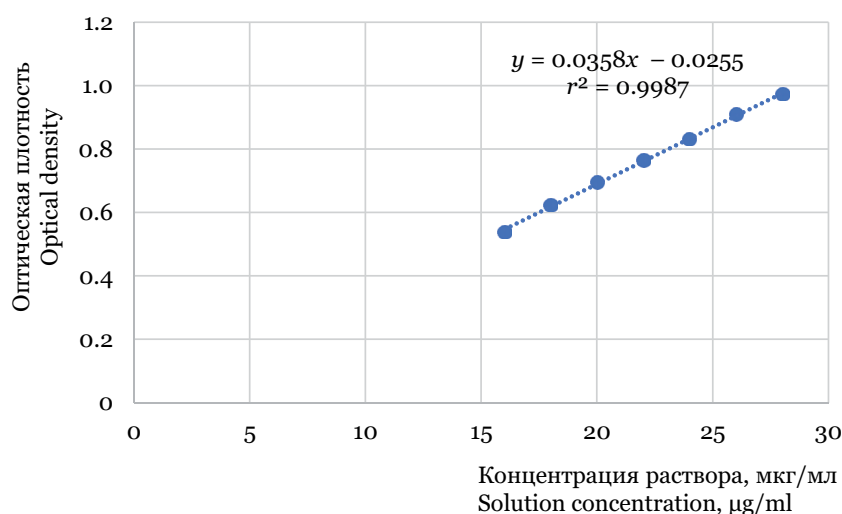


Рис. 1. График линейной зависимости оптической плотности от концентрации раствора висмута субсалицилата
Fig. 1. Graph of the linear dependence of optical density on the concentration of a solution of bismuth subsalicylate

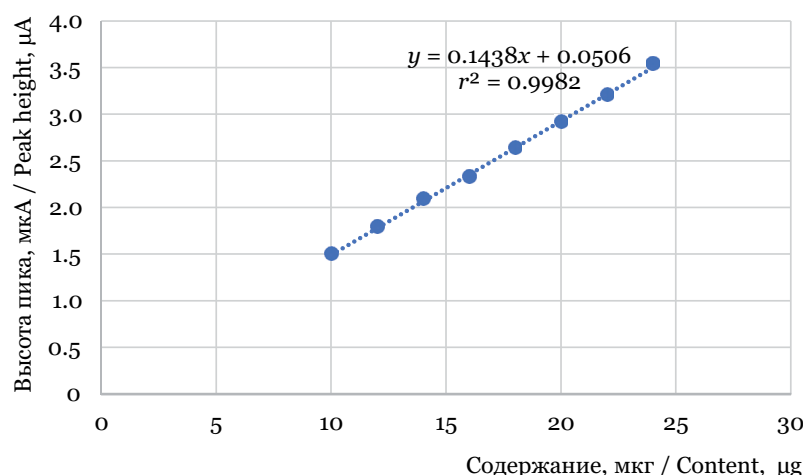


Рис. 2. График линейной зависимости высоты пика от содержания висмута субсалицилата в ячейке
Fig. 2. Graph of the linear dependence of the peak height on the content of bismuth subsalicylate in the cell

нии метода спектрофотометрии и 1.93 % — метода инверсионной вольтамперометрии, что соответствует выбранному критерию 5 %.

При оценке рассматриваемых валидационных характеристик двух сравниваемых методик были получены удовлетворительные результаты, что позволяет использовать обе методики для количественного определения АФС висмута субсалицилата. Но при этом необходимо отметить некоторые особенности обоих методов. Спектрофотометрия основана на измерении поглощения веществом света определенной длины волны, в данном случае максимум поглощения висмута субсалицилата находится в ультрафиолетовой области ($\lambda = 312$ нм). Это указывает на поглощение органической части молекулы висмута субсалицилата, которая имеет сложную структуру, точно до сих пор не изученную [7]. Кроме

the analytical procedures by spectrophotometry in the ultraviolet region, may not meet all the requirements, despite the great advantages.

When analyzed by stripping voltammetry, the analytical signal arises from redox reactions on the electrode surface. Metal ions enter into such interactions, that is widely used in their determination in various media, therefore, in quantitative analysis of bismuth subsalicylate in a substance, it is the current of bismuth dissolution that is measured. This fact, in combination with other advantages of the technique (simplicity of implementation, the possibility of modifying the analysis to select optimal conditions and simultaneous determination of several analytes in the sample) distinguishes it as the most effective for the quantification of the active pharmaceutical substance bismuth subsalicylate.

Таблица 1. Результаты частичной валидации методики количественного определения АФС висмута субсалицилата методом спектрофотометрии

Table 1. Results of the partial validation of the quantitative analysis of the APS bismuth subsalicylate by spectrophotometry

Концентрация раствора, мкг/мл Solution concentration, µg/ml	Оптическая плотность Optical density	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	ПО, мкг/мл DL, µg/ml	ПКО, мкг/мл LoQ, µg/ml	Правильность, % Accuracy, %
16	0.539	0.9987	2.35	7.12	3.34
18	0.624				
20	0.695				
22	0.764				
24	0.825				
26	0.903				
28	0.977				

Таблица 2. Результаты частичной валидации методики количественного определения АФС висмута субсалицилата методом инверсионной вольтамперометрии**Table 2.** Results of the partial validation of the quantitative analysis of APS bismuth subsalicylate by stripping voltammetry

Внесенное количество висмута субсалицилата, мкг Introduced amount of bismuth subsalicylate, µg	Высота пика, мкА Peak height, µA	Коэффициент корреляции Correlation coefficient	ПО, мкг DL, µg	ПКО, мкг LoQ, µg	Правильность, % Accuracy, %
10	1.510	0.9982	1.16	3.52	1.93
12	1.764				
14	2.098				
16	2.308				
18	2.619				
20	2.926				
22	3.191				
24	3.542				
26	4.174				

того, норма количественного определения висмута субсалицилата обычно основана на определении именно иона висмута, поэтому методика анализа методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, несмотря на большие преимущества, может не отвечать всем предъявляемым требованиям.

При анализе методом инверсионной вольтамперометрии аналитический сигнал возникает за счет окислительно-восстановительных реакций на поверхности электрода. В подобные взаимодействия вступают ионы металлов, что широко применяется при их определении в различных средах, поэтому при количественном определении висмута субсалицилата в субстанции измеряется именно ток растворения висмута. Этот факт, в совокупности с другими преимуществами методики (простота выполнения, возможность модификации анализа для подбора оптимальных условий и одновременного исследования нескольких анализируемых веществ в пробе) выделяет ее как наиболее эффективную для количественного определения активной фармацевтической субстанции висмута субсалицилата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование двух методик количественного определения АФС

CONCLUSION

The comparative study of two methods for the quantitative determination of the APS bismuth subsalicylate by UV-spectrophotometry and stripping voltammetry allows us to draw the following conclusions:

1. Both methods can be used for quantification the APS.
2. Stripping voltammetry is more preferable since in the quantitative determination of bismuth it allows to analyze precisely this part of the molecule.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

висмута субсалицилата методами УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии позволяет сделать следующие выводы:

1. Обе методики могут быть использованы для количественного определения данной АФС.
2. Метод инверсионной вольтамперометрии более предпочтителен, поскольку при количественном определении висмута позволяет анализировать именно эту часть молекулы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bierer D.W. Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety // *Rev. Infect. Dis.* 1998. Vol. 12 (1). P. S3–S8.

REFERENCES

1. Bierer D.W. (1998). Bismuth subsalicylate: history, chemistry, and safety. *Rev. Infect. Dis.*, 12 (1), S3–S8.

- McQuaid K.R. Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Ch. 62) // B.G. Katzung, A.J. Trevor. Basic and Clinical Pharmacology. 13th ed. San Francisco, McGraw-Hill/Medical, 2014.
- Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) // European Pharmacopoeia 9.0. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, Council of Europe. 2016. Vol. 2. P. 1854.
- The United States Pharmacopeia 41. The National Formulary 36. Rockville (MD), 2018. Vol. 1. P. 536–539.
- Shinde N.S., Mahajan H.A., Kashid L.M., Mokashi S., Kolhe K.G. Assessment of electro-analytical behaviour and method validation of bismuth subsalicylate in pharmaceutical formulation by differential pulse polarography // J. Chemist. Chem. Sci. 2017. Vol. 7 (10). P. 752–762.
- Государственная фармакопея Российской Федерации. 14-е изд. М., 2018.
- Vania A., Hardeman A., Halasz I. et al. Mechano-synthesis of the metallodrug bismuth subsalicylate from Bi_2O_3 and structure of bismuth salicylate without auxiliary organic ligands // Angew. Chem. Int. Ed. 2011. Vol. 50. P. 7858–7861.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Визер Анна Александровна — аспирант кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Ивановская Елена Алексеевна — д-р фармацевт. наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лигостаев Александр Валерьевич — канд. фармацевт. наук, доцент кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Визер А.А., Ивановская Е.А., Лигостаев А.В. Сравнение методик количественного определения фармацевтической субстанции висмута субсалицилата методами УФ-спектрофотометрии и инверсионной вольтамперометрии // Journal of Siberian Medical Sciences. 2021. № 1. С. 73–80.

- McQuaid K.R. (2014). Drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (Ch. 62). In Katzung B.G., Trevor A.J. (eds.). *Basic and Clinical Pharmacology*. 13th ed. San Francisco, McGraw-Hill Medical.
- Bismuth subsalicylate 1495 (01/2008) (2016). In *European Pharmacopoeia* 9.0. Strasbourg: Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, Council of Europe. 2, p. 1854.
- The United States Pharmacopeia 41. The National Formulary 36* (2018). Rockville (MD), 1, pp. 536–539.
- Shinde N.S., Mahajan H.A., Kashid L.M., Mokashi S., Kolhe K.G. (2017). Assessment of electro-analytical behaviour and method validation of bismuth subsalicylate in pharmaceutical formulation by differential pulse polarography. *J. Chemist. Chem. Sci.*, 7 (10), 752–762.
- State Pharmacopoeia of the Russian Federation*. 14th ed. (2018). Moscow. In Russ.
- Vania A., Hardeman A., Halasz I. et al. (2011). Mechano-synthesis of the metallodrug bismuth subsalicylate from Bi_2O_3 and structure of bismuth salicylate without auxiliary organic ligands. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50, 7858–7861.

ABOUT THE AUTHORS

Vizer Anna Aleksandrona — Post-graduate Student, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

Ivanovskaya Elena Alekseyevna — Dr. Sci. (Pharmaceut.), Professor, Head, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

Ligostaev Aleksandr Valeryevich — Cand. Sci. (Pharmaceut.), Associate Professor, Department of Pharmaceutical Chemistry, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Vizer A.A., Ivanovskaya E.A., Ligostaev A.V. (2021). The comparison of methods for the quantification of the pharmaceutical substance bismuth subsalicylate by UV-spectrophotometry and stripping voltammetry. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 73–80.