

Современные подходы к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение»

Н. П. Антонова, Е. П. Шефер*, А. М. Калинин, Н. Е. Семенова, С. С. Прохвятилова,
И. М. Моргунов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Оценка качества лекарственного растительного сырья «Валерианы лекарственной корневища с корнями», согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания, проводится с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для количественного анализа действующих веществ в настойке валерианы используется неспецифическая и неселективная методика спектрофотометрического определения. Поэтому внедрение в отечественную практику более современной методики количественного определения действующих веществ в настойке валерианы является актуальным. **Цель работы:** разработка селективной и чувствительной методики количественного определения суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту методом ВЭЖХ для стандартизации настойки валерианы. **Материалы и методы:** объектами исследования являлись образцы настойки валерианы семи отечественных производителей, в качестве стандартного образца использовалась валереновая кислота. Количественное определение действующих веществ проводилось двумя методами: спектрофотометрическим при длине волны 512 нм после реакции этилового эфира валереновой кислоты с гидроксиламином и железа(III) хлоридом, а также методом ВЭЖХ на колонке Nucleosil C18 размером 125×4,6 мм с размером частиц 5 мкм в условиях градиентного элюирования с детектированием при 220 нм. **Результаты:** показано, что спектрофотометрическая методика анализа недостаточно специфична. Проведена валидация хроматографической методики, выбраны критерии пригодности системы и выполнено сравнение результатов анализа, полученных двумя методами. Установлено предварительное значение нормы содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту, определяемого методом ВЭЖХ. **Выводы:** разработанная методика определения действующих веществ в настойке валерианы методом ВЭЖХ более специфична по сравнению со спектрофотометрической методикой, так как для расчетов предусматриваются учет суммы пиков валереновой и ацетоксивалереновой кислот и использование стандартного образца валереновой кислоты. Методика соответствует принципу сквозной стандартизации и может быть рекомендована для включения в проект фармакопейной статьи на препарат «Валерианы настойка».

Ключевые слова: настойка; валериана лекарственная; ВЭЖХ; валереновая кислота; ацетоксивалереновая кислота; фармакопейные методы анализа; *Tinctura Valerianae*

Для цитирования: Антонова НП, Шефер ЕП, Калинин АМ, Семенова НЕ, Прохвятилова СС, Моргунов ИМ. Современные подходы к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(4):265–271. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-265-271>

***Контактное лицо:** Шефер Елена Павловна; shefer@expmed.ru

Current Approaches to Valerian Tincture Standardisation in Terms of Assay

N. P. Antonova, E. P. Shefer*, A. M. Kalinin, N. E. Semenova, S. S. Prokhvatilova,
I. M. Morgunov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The quality control of the «Valerian rhizome and roots» herbal substance is carried out using high performance liquid chromatography (HPLC) according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition. The quantitative analysis of the active ingredients in valerian tincture is performed using a non-specific and non-selective spectrophotometric method. Therefore, it is important to introduce in Russia a more modern test procedure for quantitative determination of active ingredients in valerian tincture. **The aim of the study** was to develop a selective and sensitive HPLC procedure for quantitative determination of the total content of sesquiterpene acids, expressed as valerenic acid, for the purpose of valerian tincture standardisation. **Materials and methods:** valerian tincture samples produced by seven Russian manufacturers were used as test samples, and valerenic acid was used as the reference standard. The quantitative analysis of the active ingredients was performed by two methods: spectrophotometry at 512 nm following the reaction of valerenic acid ethylester with hydroxylamine and ferric chloride, and by HPLC using a Nucleosil C18 column, 125×4.6 mm, 5 µm particle size, in gradient elution mode, with detection at 220 nm. **Results:** the spectrophotometric technique was shown to be insufficiently specific. The authors of the study validated the chromatographic test procedure, established system suitability criteria, and compared the results obtained by the two test procedures. They also determined a tentative standard of the total content of sesquiterpene acids, expressed as valerenic acid, obtained by HPLC. **Conclusions:** the HPLC assay developed for quantitative determination of active ingredients in valerian tincture is more specific as compared to the spectrophotometric technique, as the sum of the peaks of valerenic and acetoxvalerenic acids and the results

for the reference standard are taken into account during calculations. The new test procedure is in line with the crosscutting standardisation principle and can be recommended for inclusion into the draft monograph «Valerian tincture».

Key words: tincture; valerian; HPLC; valerenic acid; acetoxyvalerenic acid; pharmacopoeial methods; *Tinctura Valerianae*

For citation: Antonova NP, Shefer EP, Kalinin AM, Semenova NE, Prokhvatilova SS, Morgunov IM. Current approaches to valerian tincture standardisation in terms of assay. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(4):265–271. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-4-265-271>

*Corresponding author: Elena P. Shefer; shefer@expmed.ru

Валериана лекарственная (*Valeriana officinalis* L., сем. Валериановые — *Valerianaceae*) является одним из самых популярных средств растительного происхождения, обладающих седативным, анксиолитическим и стресспротекторным действием [1]. Препараты валерианы лекарственной широко используются во всем мире благодаря богатому составу биологически активных веществ. Валерианы лекарственной корневища с корнями (*Valeriana officinalis rhizomata cum radicibus*) содержат большое количество эфирного масла, основную часть которого составляют сесквитерпены, монотерпены, борнилизовалерианат, γ -аминомасляная кислота, изовалериановая кислота, тритерпеновые гликозиды, дубильные вещества [2–4]. Препараты валерианы лекарственной выпускаются в различных лекарственных формах, в том числе и в виде настоек. Использование одинаковых методов и одних и тех же биологически активных соединений для количественного определения в лекарственном растительном сырье и в препаратах на их основе лежит в основе принципа сквозной стандартизации.

По ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями» предусмотрены две методики количественного определения: экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом этиловым, и суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Согласно ФС 42-3865-99 «Настойка валерианы», проводится спектрофотометрическое определение суммы сложных эфиров карбоновых кислот в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты. Недостатками данной методики являются низкие селективность и специфичность. Отсутствие четкого максимума поглощения на спектре испытуемого раствора при длине волны 512 нм и оценка по удельному показателю поглощения без использования стандартного образца определяют недостаточную селективность методики [5, 6]. О низкой специфичности этой основанной на гидроксамовой пробе методики свидетельствует то, что она была включена в нормативные документы для количественной оценки суммы иридоидов в пересчете на гарпагидацетат в настойке пустырника и содержания иридоидов в пересчете на пионифлорин в настойке пиона уклоняющегося.

В монографии «Валерианы настойка», согласно Европейской фармакопее и Фармакопее США,

нормируется содержание сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту (не менее 0,015 %). Определение проводят методом ВЭЖХ.

Учитывая вышесказанное, представляет интерес внедрение в отечественную практику более современной методики количественного анализа действующих веществ настойки валерианы с использованием метода ВЭЖХ, имеющего высокие чувствительность, точность и селективность, а также пригодность для анализа сложных смесей без предварительного разделения.

Цель работы — разработать методику количественного определения суммы сесквитерпеновых кислот методом ВЭЖХ в лекарственном препарате «Валерианы настойка» на основании методики, используемой для оценки качества лекарственного растительного сырья «Валерианы лекарственной корневища с корнями».

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- выбрать методику приготовления испытуемого и стандартного растворов, провести исследования полученных растворов в хроматографических условиях по методике, используемой для стандартизации лекарственного растительного сырья валерианы лекарственной;
- провести проверку пригодности хроматографической системы, определить основные критерии теста в условиях разработанной методики;
- оценить возможность замены спектрофотометрической методики на методику ВЭЖХ;
- установить нормы содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту при анализе по разработанной методике ВЭЖХ с использованием образцов препарата различных производителей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использованы образцы валерианы настойки семи отечественных производителей (№ 1–7).

В ходе первой части исследования проведено определение суммы сложных эфиров в каждом образце в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты методом спектрофотометрии по ФС 42-3865-99. Экстракцию 1,5 мл настойки проводили смесью хлороформа и спирта 96 %. После проведения реакции с гидроксиламином, железа(III)

хлоридом и хлористоводородной кислотой проводили измерение оптической плотности раствора при длине волны 512 нм. Регистрацию спектров поглощения проводили на спектрофотометре Agilent 8453.

Во второй части работы определение действующих веществ в тех же образцах проводили методом ВЭЖХ. Нами были использованы хроматографические условия в соответствии с методикой определения суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту по ФС.2.5.0009.15 «Валерианы лекарственной корневища с корнями». Для приготовления испытуемого раствора исходную настойку фильтровали через мембранный нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм (CHROMAFIL® Xtra PA 45/25).

Каждый испытуемый образец анализировали в виде трех параллельных проб, по результатам измерений рассчитывали относительное стандартное отклонение (*RSD*).

Для приготовления раствора стандартного образца использовали стандартный образец валереновой кислоты производства HWI group (кат. № 0201-05-95), содержание основного вещества в котором составляло 96,84 %. В качестве раствора стандартного образца использовали 0,01 % раствор валереновой кислоты в спирте 96 % для проведения испытания в соответствии с методикой и 0,5 % раствор валереновой кислоты в спирте 96 % для приготовления модельных смесей. Было приготовлено параллельно два стандартных раствора валереновой кислоты (CO1 и CO2). CO1 хроматографировали шесть раз и определяли относительное стандартное отклонение (*RSD*) для контроля воспроизводимости методики. Раствор CO2 использовали для контроля точности приготовления стандартных образцов, открываемость которых должна составлять от 98 до 102 %.

Использованное оборудование: жидкостный хроматограф Agilent 1260 Infinity II; электронные весы Mettler Toledo XPE205DR; система очистки воды Milli-Q Integral 5.

Испытание проводили на колонке размером 125×4,6 мм, заполненной сорбентом октадецилсилсилсикагель (Nucleosil C18) с размером частиц 5 мкм в условиях градиентного элюирования (табл. 1). Детектирование осуществляли при длине волны 220 нм. Скорость потока составляла 1,0 мл/мин, температура колонки 25 °С, объем пробы — 10 мкл. Подвижная фаза А — ацетонитрил, подвижная фаза В — раствор фосфорной кислоты концентрированной 5,0 г/л в воде.

Время удерживания пика валереновой кислоты в описанных условиях составляло около 13 мин. Относительное время удерживания ацетоксивалереновой кислоты (по валереновой кислоте) — 0,5.

Для расчета содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту использовали суммарную площадь пиков валереновой и ацетоксивалереновой кислот.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Спектрофотометрическое определение действующих веществ в препарате проводится по удельному показателю поглощения продукта реакции этилового эфира кислоты валереновой с гидроксиламином и железа(III) хлоридом, который определен при длине волны 512 нм. На рисунке 1 представлен спектр поглощения испытуемого раствора валерианы настойки в области от 400 до 650 нм и показано, что длина волны 512 нм не соответствует максимуму поглощения раствора.

В соответствии с нормативной документацией содержание суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты должно быть не менее 0,3 %. Результаты анализа испытуемых образцов № 1–7, полученные спектрофотометрическим методом, находились в диапазоне от 0,35 до 0,45 % (табл. 2).

При анализе методом ВЭЖХ по разработанной методике предусмотрено использование стандартного образца валереновой кислоты. На рисунке 2 представлена хроматограмма раствора

Таблица 1. Программа градиентного элюирования для определения суммы сесквитерпеновых кислот

Table 1. Gradient elution programme used to determine the total content of sesquiterpenic acids

Время, мин Time, min	Подвижная фаза А, об. % Mobile phase A, percent V/V	Подвижная фаза В, об. % Mobile phase B, percent V/V
0–5	47	53
5–7	47→50	53→50
7–9	50	50
9–16	50→60	50→40
16–20	60	40
20–25	60→100	40→0
25–30	100→47	0→53
30–45	47	53

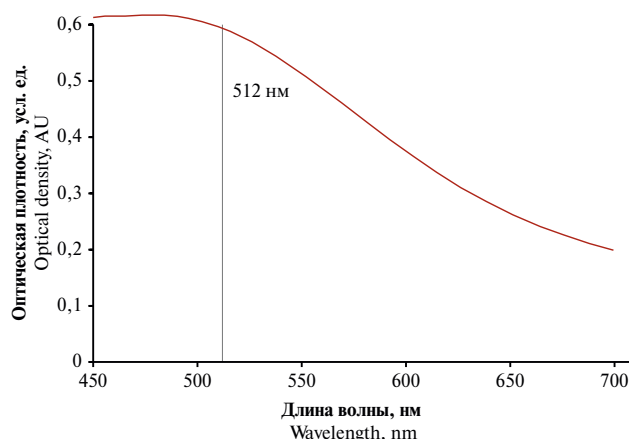


Рис. 1. Спектр поглощения испытуемого раствора валерианы настойки

Fig. 1. The absorption spectrum of the valerian tincture test solution

стандартного образца валереновой кислоты и испытуемого раствора образцов валерианы настойки, полученные в описанных выше условиях. Время удерживания пика валереновой кислоты на хроматограмме раствора испытуемого образца соответствовало времени удерживания основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца — 12,98 мин.

Время удерживания ацетоксивалереновой кислоты в описанных условиях составило около 6 мин (рис. 2), при этом ее относительное время удерживания по валереновой кислоте соответствовало указанному в ФС.2.5.0009.15 и составило 0,5.

Была проведена оценка пригодности хроматографической системы по следующим параметрам:

- значение асимметрии пиков валереновой кислоты на хроматограммах испытуемых растворов и раствора стандартного образца находилось на уровне 0,8;
- эффективность колонки по пику валереновой кислоты на хроматограммах испытуемого раствора и раствора стандартного образца составило 11 200 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение площади пика валереновой кислоты на хроматограммах раствора стандартного образца для 6 определений составило 0,06 %.

С учетом фактически полученных результатов для оценки пригодности хроматографической системы были установлены следующие требования:

- значение асимметрии пиков валереновой кислоты на хроматограммах раствора стандартного образца должно быть не более 2,0;
- эффективность колонки по пику валереновой кислоты на хроматограммах раствора стандартного образца должно быть не менее 2000 теоретических тарелок;
- относительное стандартное отклонение площади пика валереновой кислоты на хроматограммах раствора стандартного образца для 6 определений должно быть не более 5,0 %.

На хроматограмме раствора испытуемого образца отмечалось четкое разделение пиков валереновой и ацетоксивалереновой кислот (рис. 2).

Содержание суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту в испытуемых образцах составило от 0,015 до 0,025 % (табл. 2). Полученные результаты согласуются с нормой,

Таблица 2. Сравнение результатов количественного определения действующих веществ в настойке валерианы, полученных двумя методами

Table 2. Comparison of the results of quantitative determination of active ingredients in valerian tincture obtained by two methods

Испытуемый образец Test sample	Спектрофотометрический метод Spectrophotometric method		Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии High performance liquid chromatography method	
	Содержание суммы сложных эфиров карбоновых кислот в пересчете на этиловый эфир валереновой кислоты (не менее 0,3 %) The total content of carboxylic esters, expressed as valerenic acid ethyl ester (not less than 0.3 %)		Содержание суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту (не менее 0,015 %) The total content of sesquiterpenic acids, expressed as valerenic acid (not less than 0.015 %)	
	Результат анализа, % Test result, %	Относительное стандартное отклонение (RSD), % Relative standard deviation (RSD), %	Результат анализа, % Test result, %	Относительное стандартное отклонение (RSD), % Relative standard deviation (RSD), %
1	0,35	0,5	0,015	0,3
2	0,40	0,9	0,025	0,1
3	0,39	1,3	0,022	0,2
4	0,35	0,8	0,020	1,0
5	0,38	1,5	0,017	0,2
6	0,45	1,1	0,019	0,1
7	0,23	1,9	0,009	0,1



Рис. 2. Хроматограмма испытуемого раствора валерианы настойки. 1 — ацетоксивалереновая кислота; 2 — валереновая кислота. Условия анализа: колонка Nucleosil C18 125×4,6 мм (5 мкм); подвижная фаза: ацетонитрил — раствор фосфорной кислоты концентрированной 5,0 г/л в воде в режиме градиентного элюирования (табл. 1); скорость потока — 1,0 мл/мин; детектирование при 220 нм; температура колонки 25 °С, объем ввода пробы — 10 мкл

Fig. 2. Chromatogram obtained with the valerian tincture test solution. 1 — acetoxivalerenic acid; 2 — valerenic acid. Test conditions: Nucleosil C18 column 125×4.6 mm (5 μm); mobile phase: acetonitrile — 5.0 g/L solution of concentrated phosphoric acid in water in the gradient elution mode (table 1); flow rate 1.0 mL/min; detection at 220 nm; column temperature 25 °C, injection volume — 10 μl

указанной в Европейской фармакопее и Фармакопее США — не менее 0,015 %.

В рамках валидационных исследований была проведена оценка специфичности, линейности, внутрилабораторной прецизионности, правильности, повторяемости. Оценку линейности проводили методом добавок в условиях повторяемости для следующих уровней диапазона методики: 80, 100, 120, 140 и 160 % от нормируемого нижнего значения.

Для приготовления модельных смесей в мерные колбы вместимостью 10 мл помещали по 5 мл настойки валерианы с содержанием суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту — 0,0189 %, добавляли 0,5 % раствор стандартного образца валереновой кислоты в количестве, соответствующем валидируемому диапазону (табл. 2), и доводили спиртом этиловым 70 % до метки. Регистрировали хроматограммы полученных растворов в описанных выше условиях. Зависимость содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту в испытуемом образце (мг/мл) от площади пика валереновой кислоты описывается уравнением $y = 18186x + 127,59$. Квадрат коэффициента корреляции составил 0,9989 (должно быть не менее 0,995), что подтверждает линейность в рассматриваемом диапазоне.

Для оценки правильности определяли степень соответствия между известным истинным значением и значением, полученным по данной методике (отношение найденного содержания суммы сесквитерпеновых кислот к теоретическому содержанию действующих веществ в модельной смеси с добавкой валереновой кислоты). Результаты представлены в таблице 3. Правильность со-

ставляла 98,34–101,70 %, что не выходит за пределы допустимого диапазона (критерий приемлемости 97–103 %).

Сравнение результатов количественного определения действующих веществ в семи образцах настойки валерианы методами спектрофотометрии и ВЭЖХ (табл. 2) позволило установить, что образцы № 1–6 соответствуют установленным нормам независимо от используемого метода анализа.

Несоответствие заявленным требованиям, выявленное в образце препарата № 7 при использовании спектрофотометрического метода анализа, было подтверждено методом ВЭЖХ.

Таким образом, предложенная методика позволяет получить достоверные и воспроизводимые результаты, является высокочувствительной, селективной и может быть использована для количественного определения действующих веществ в валерианы настойке вместо методики спектрофотометрического анализа.

По результатам проведенного исследования предлагаем установить предварительное значение нормы содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту, определяемое методом ВЭЖХ, на уровне «не менее 0,015 %».

ВЫВОДЫ

1. Предложен современный подход к стандартизации настойки валерианы по показателю «Количественное определение».

2. Разработана методика определения суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту методом ВЭЖХ для стандартизации настойки валерианы, которую предлагается включить

Таблица 3. Результаты оценки правильности определения суммы сесквитерпеновых кислот методом ВЭЖХ**Table 3.** The results of assessing the trueness of determination of the total content of sesquiterpene acids by HPLC

Модель- ная смесь Model mixture	Уровень диапазона методи- ки, % Method range, %	Количество аналита в испытуемом растворе, мг/10 мл Amount of analyte in the test solution, mg/10 mL	Аликвота раствора СО валереновой кислоты, мл Aliquot of the valerenic acid RS solution, mL	Теоретическое содер- жание действующего вещества в испытуе- мом растворе (с до- бавкой СО), мг/мл Predicted content of the active ingredient in the test solution (spiked with the RS), mg/mL	Площадь пика вале- реновой кислоты на хроматограмме ис- пытуемого раствора Area of the peak due to valeric acid in the chromatogram obtained with the test solution	Найдено, мг/мл Results, mg/mL	Правиль- ность, % True- ness, %
1	80	0,945	1,1	0,151	2861	0,149	98,34
2					2857	0,148	
3	100		1,9	0,189	3577	0,190	100,26
4					3570	0,189	
5	120		2,6	0,227	4292	0,230	100,66
6					4290	0,227	
7	140		3,4	0,265	5008	0,271	101,70
8					5003	0,268	
9	160		4,2	0,302	5723	0,305	100,50
10					5720	0,302	

Примечание. СО — стандартный образец.

Note. RS — reference standard.

в нормативную документацию на препарат вместо методики спектрофотометрического анализа.

3. По результатам проведенной оценки пригодности хроматографической системы установлено, что разработанная методика пригодна, воспроизводима и позволяет получать достоверные результаты.

4. Разработанная методика ВЭЖХ отвечает требованиям сквозной стандартизации, отличается большей специфичностью и селективностью, так как для расчетов учитываются пики валереновой и ацетоксивалереновой кислот, используется стандартный образец валереновой кислоты.

5. Установлены нормы содержания суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валереновую кислоту в условиях разработанной методики ВЭЖХ — не менее 0,015 %.

6. Методика может быть рекомендована для включения в проект фармакопейной статьи «Валерианы настойка» для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00154-19-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров ИН. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. *Российский медицинский журнал*. 2008;(3):29–33. [Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov IN. Experimental screening evaluation of the stressprotective effect of phytopreparations. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal = Medical Journal of the Russian Federation*. 2008;(3):29–33 (In Russ.)]
- Быков ВА, ред. *Атлас лекарственных растений России*. М.: ВИЛАР; 2006. [Bykov VA, ed. *Atlas of medicinal plants of Russia*. Moscow: VILAR; 2006 (In Russ.)]
- Коновалова ОА, Шейченко ВИ, Рыбалко КС. О химическом составе корневищ с корнями *Valeriana wolgensis* из цикла *Valeriana officinalis* L. *Химия природных соединений*. 1991;(1):141–3. [Konovalova OA, Sheychenko VI, Rybalko KS. On the chemical composition of rhizomes with roots *Valeriana wolgensis* from the cycle *Valeriana officinalis* L. *Khimiya prirodnikh soedineniy = Chemistry of Natural Compounds*. 1991;(1):141–3 (In Russ.)]
- Фурса НС, Шкроботко ПЮ, Караванова ЕН, Забелина СК, Колосова ОА, Макарова ДЛ, Домрачев ДВ. Изучение состава эфирного масла свежих и высушенных корневищ с корнями валерианы лекарственной. *Фармация*. 2013;(8):7–9 [Fursa NS, Shkrobot'ko PYu, Karavanova EN, Zabelina SK, Kolosova OA, Makarova DL, Domrachev DV. Investigation of the composition of essential oil in the fresh and dried setwell (*Valeriana officinalis*) rhizomes and roots. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2013;(8):7–9 (In Russ.)]
- Антонова НП, Шефер ЕП, Прохвятилова СС, Семенова НЕ, Легонькова УС. Стандартизация действующих веществ валерианы лекарственной в растительном сырье и таблетках экстракта валерианы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(2):55–9. [Antonova NP, Shefer EP, Prokhravtilova SS, Semanova NE, Legon'kova US. Standardization of active substances of valeriana medicinal in plant raw material and tablets of valeriana extract. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya*. 2014;(2):55–9. (Antonova NP, Shefer EP,

- Prokhvatilova SS, Semenova NE, Legon'kova US. Standardization of Valeriana officinalis active ingredient in herbal raw material and in Valerian tablets. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2014;(2):55–9 (In Russ.)]
6. Хишова ОМ, Дубашинская НВ, Адаменко ЯЮ. Технология получения и оценка качества жидкого экстракта корневищ

с корнями валерианы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016;15(1):99–105 [Khishova OM, Dubashinskaya NV, Adamenko YaYu. Production technology and quality assessment of liquid extract of Valerian rhizomes and roots. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* = *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2016;15(1):99–105 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Антонова Наталья Петровна, канд. биол. наук. *Natalia P. Antonova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-7818-5303>

Шефер Елена Павловна, канд. фарм. наук. *Elena P. Shefer*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8389-4799>

Калинин Артем Михайлович. *Artem M. Kalinin*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-4980-3248>

Семенова Наталья Евгеньевна. *Natalia E. Semenova*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-6787-0647>

Прохватилова Светлана Степановна, канд. фарм. наук. *Svetlana S. Prokhvatilova*, Cand. Sci. (Pharm.). **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3278-1994>

Моргунов Игорь Михайлович. *Igor M. Morgunov*. **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0002-3907-3456>

Статья поступила 12.11.2018

После доработки 21.05.2019

Принята к печати 19.11.2019

Article was received 12 November 2018

Revised 21 May 2019

Accepted for publication 19 November 2019