



INFLUENCE OF PACKAGING ON THE QUALITY AND STABILITY OF CHEWING TABLETS WITH VITAMIN C

VLIJANIETO NA AMBALAŽATA VRZ KVALITETOT I STABILNOSTA NA TABLETITE ZA DJVAKANJE SO VITAMIN C

Pavlovska Gorica¹, Tanevska Stojne²

¹University St. Klement Ohridski-Bitola, Faculty of Technology and Technical Science-Veles, Petre Prlichkov 42, 1400 Veles, R. Macedonia

²Varus, Skupi 15, 1000 Skopje, R. Macedonia

¹Univerzitet Sv.Kliment Ohridski-Bitola, Tehnološko-Tehnički Fakultet Veles, ul. Petre Prličkov 42, 1400 Veles, R. Macedonia

²Varus, ul. Skupi 15, 1000 Skopje, R. Macedonia

gorica.pavlovska@uklo.edu.mk; stojne.tanevska@varus.com.mk

Abstract

The chewing tablets are a modern alternative to conventional tablets. Because they are a new product was carried out research of the impact of packaging on the quality of these tablets. Monitored is the stability of the tablets in four types of containers: polupropylene (PP) container for tablets, strips of aluminum and polyvinyl chloride Al / PVC strips, glass boobs and strips of aluminum and polyethylene (Al.PE / PE.Al) of 3, of 6 months and of 12 months at a temperature of: 25° C ± 2° C/60% RH ± 5%, 30° C ± 2° C/65% RH ± 5% and 40° C ± 2° C/75% RH ± 5%. The parameters which were monitoring are: organoleptic change, firmness, friability, the time of disintegration, humidity, speed of solubility, content of vitamin C-ascorbic acid (AA) content of the dehydroascorbic acid (DHAA) and the content of the diketogulonic acid (DKG). Investigations showed a big influence on our packaging on the stability and degradation process of tablets. Some of the packaging does not meet basic criteria for our packaging to preserve the quality of the product.

Key words: chewing tablets, packaging, ascorbic acid, stability, degradation

Izvod

Tabletite za djvakanje se moderna alternativa na konvencionalnite tableti. Bidejhi se nov proizvod beše izvršeno ispitivanje na vlijanieto na ambalažata vrz kvalitetot na ovie tableti. Sledena e stabilnosta na tabletite vo četiri vidovi ambalaža: polipropilenski (PP) kontejner za tableti, lenti od aluminium i polivinil hlorid (Al/PVC), stakleno šiše i lenti od aluminium i polietilen (Al.PE/PE.Al) po 3 meseci, po 6 meseci i po 12 meseci na temperaturi od: 25°C± 2°C/60 % RH ± 5%; 30°C± 2°C/65 % RH ± 5% i 40°C± 2°C/75 % RH ± 5%. Sledeni se slednite parametri: organoleptički promeni, cvrstina, frijabilnost, vreme na raspaganje, vlaga, brzina na rastvoranje, sadržina na vitamin C-askorbinska kiselina (AA), sadržina na dehidroaskorbinska kiselina (DHAA) i sadržina na diketogulonska kiselina (DKG). Ispitivanjata pokažaa golemo vlijanie na ambalažata vrz stabilnosta i degradacionite procesi na tabletite. Nekoi od ambalažite ne gi ispolnuvaat osnovnite kriteriumi na ambalažata za začuvuvanje na kvalitetot na proizvodot. Ključni zborovi: tableti za djvakanje, ambalaža, askorbinska kiselina, stabilnost, degradacija

Voved

Tabletite pretstavuvaat cvrsti oralni dozirani formi koi voobičaeo se postabilni od tečnite formi na lekovi. Tie za prv pat se izraboteni vo Britanija, a denes opfaħaat 70 % od site vidovi dozirani formi. Nivnata primena e oralna, a aktivnata supstanca moħe da se osloboduva vednaš, prodolħeno ili modificirano [1]. Tabletite za djvakanje se moderna alternative na konvencionalnite tableti, nameneti za odredena celna populacija, glavno pedijatrijski i gerijatrijski pacienti, kako i za lica kaj koi od razliħni priħini e onevozmoħeno goltanjeto. Ovie tableti lesno moħat da se skršat so zabite, pri što vo usnata praznina se sozdava ostatok, koj lesno moħe da se progolta i ima prijaten vkus [2].

Vitaminot C e silen antioksidans korisen za ĉoveħkoto zdravje [3]. Nedostatokot od ovoj vitamin moħe da se nadopolni so tableti Vitamin C. Tabletite za djvakanje so vitamin C se nov proizvod na AD Jaka 80-Radoviš proizveden spored site prorisi vo farmacevtskata industrija [4-9]. Bidejħi se nov prizvod, za da se odbere pogodna ambalaħa, izvršeno e ispituvanje na vlijanieto na ambalaħata vrz nivniot kvalitet. Ambalaħata e od golema vaħnost za ovoj vid proizvod. Materijalite za ambalaħata treba da se inertni i da ne stapuvaat vo reakcija so spakuvanite tableti. Ambalaħata za ovoj vid tableti treba da ovozmoħi dopolnitelna zaštita na AA od penetracija na vlaga i kislorod [10]. Oksidacijata na AA do DHAA i degradacijata do DKG e mnogu golema pri zgolemena vlaħnost i zgolemena temperature [11-12]. Zatoa e sleden kvalitetot na tabletite vo ĉetiri razliħni ambalaħi na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, kako i na zabrzani uslovi na stareenje na $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ i na $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$ [2,4-5].

Aparatura i metoda

Cvrstinata na tabletite, odnosno nivnata kršljivost se opredeluva so aparat VAN KEL VK. 200 tablet hardnes tester.

Aparatot VAN KEL friability tester se koristi za opredeluvanje na frijabilnosta [13]. Za poveħe tableti toj ne treba da e nad 1 %.

Dezintegracijata odnosno raspadljivosta se opredeluva so VAN KEL HAAKE DC [14] na temperature od 37°C vo medium voda.

Vlagata se odreduva so vlagomer Sartorius MA 45 [15].

Tabletite za djvakanje se pakuvani vo primarna i sekundarna ambalaħa. Primarnata ambalaħa e vo direkten kontakt so tavletite, a vo sekundarnata ambalaħa se smesteni tabletite prethodno spakuvani vo primarna ambalaħa. Koristeni se ĉetiri vida primarna ambalaħa:

- Polipropilenski kontejner za tableti, izraboten od polipropilen so polipropilenski zatvaraĉ. Vo kontejnerot e staven i desikator.

- Lenti od aluminium i polivinil hlorid, koj termiħki se oblikuva i tabletite se pakuvaat poedineĉno.

- Stakleno šiše, kafeavo staklo od tetra hidrolitiħka grupa so PVC zatvaraĉ.

- Lenti od aluminium, obloħeni od vnatrešnata strana so polietilen. Tie termiħki se zavaruvaat i tabletite se pakuvaat poedineĉno.

Tabletite spakuvani vo sekoja od ovie primarni ambalaħi se smesteni vo kartonska kutija, kako sekundarno pakuvanje. Kartonskite kutii se pogodni za transport i kako sekundarno pakuvanje ne se vo direkten kontakt so tabletite.

Stabilnosta na tabletite vo sekoe pakuvanje e sledeno pri slednite eksperimentalni uslovi:

- $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, sobna temperatura

- $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$, klima komora

- $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$, klima komora

Zabrzano starenje na tabletite ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ i $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$) se vrši vo posebni klima komori za konstantni uslovi WTB Binder Labortechnik GmbH.

Analizite na sekoj sleden parameter se praveni po proizvodstvoto na tabletite, po 3, 6 i 12 meseci na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, na $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ i na $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$ za sekoj vid na ambalaža.

Za opredelovanje na AA koristen e HPLC system VARIAN sastaven od: 9012 tercierna pumpa i 9050 UV/VIS detector. Razdvojvanjeto se vršeše na kolona MERCK Lichrospher 100 RP 18, 250 mm x 5 μm . Sadržinata na AA se opredeluva so HPLC metoda za kvantitativno opredelovanje na AA vo plazma i serum, prilagodena za opredelovanje na AA vo tableti [16].

Rezultati i diskusija

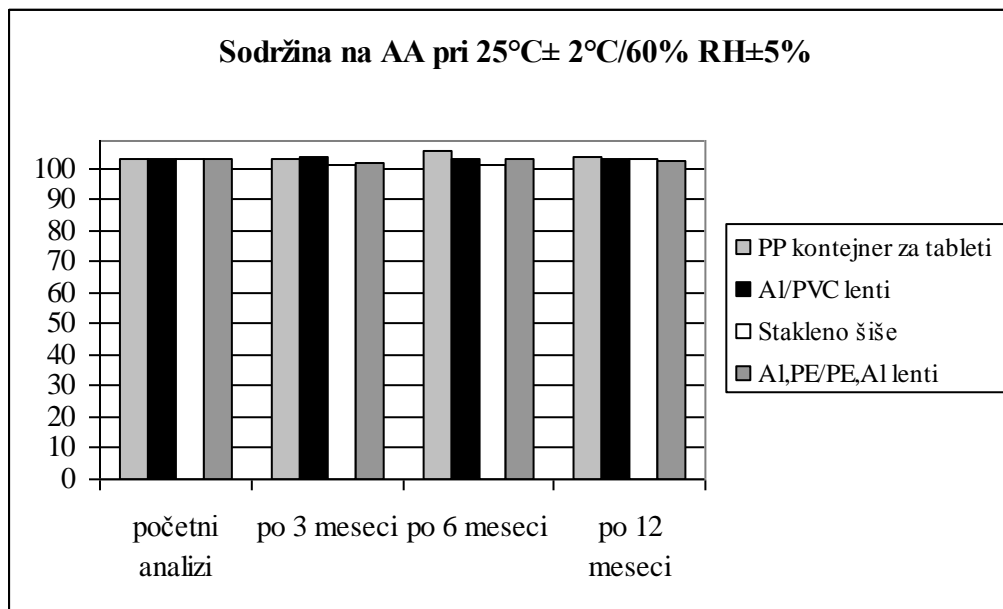
Vednaš po proizvodstvoto na tabletite za djvakanje so vitamin C bea izvršeni analizi na slednite parametric: boja, cvrstina, frijabilnost, vreme na raspagjanje, vlaga, i sadržina na AA. Potoa tabletite bea spakuvani četirite vida ambalža i eden del od niv se čuvani na sobna temperatura, odnosno na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, vtor del na $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$ i tret del na $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5\%$. Po 3 meseci, po 6 meseci i po 12 meseci povtorno bea izvršeni analizi na istite parametri, kaj tabletite od site pakovanja i pri site uslovi na cuvanje. Rezultatite od analizite na tabletite na $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$, se dadeni vo Tabela 1.

Tabela 1. Stabilnost na tableti za djvakanje so vitamin C pri $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/60\% \text{ RH} \pm 5\%$

Parametri		Primarno pakovanje			
		PP kontejner za tableti	Al/PVC lenti	Stakleno šiše	Al,PE/PE,Al lenti
Boja		bela	bela	bela	bela
Cvrstina kp (N)		10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
Frijabilnost (%)		0.6	0.6	0.6	0.6
Vreme na raspagjanje (min)		1.4	1.4	1.4	1.4
Vlaga (%)		0.33	0.33	0.33	0.33
Sadržina na AA vo %		103.5	103.5	103.5	103.5
po 3 meseci	Boja	bela	bela	bela	bela
	Cvrstina kp (N)	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
	Frijabilnost	0.6	0.6	0.6	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.4	1.4	1.4	1.4
	Vlaga (%)	0.33	0.33	0.33	0.33
	Sadržina na AA vo %	103.5	103.6	101.5	102
po 6 meseci	Boja	bela	bela	bela	bela
	Cvrstina kp (N)	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
	Frijabilnost	0.6	0.6	0.6	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.4	1.4	1.4	1.4
	Vlaga (%)	0.33	0.33	0.33	0.33
	Sadržina na AA vo %	105.5	103.5	101.9	103
po 12 meseci	Boja	bela	bela	bela	bela
	Cvrstina kp (N)	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
	Frijabilnost	0.6	0.6	0.6	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.4	1.4	1.4	1.4
	Vlaga (%)	0.33	0.33	0.33	0.33
	Sadržina na AA vo %	103.9	103	102.9	102.5

Od dobienite rezultati se gleda deka tabletite vo site primarni pakovanja, na sobna temperature ne pokažuvaat nitu organoleptiki nitu fizički, nitu hemijski promeni. Tabletite imaat bela boja i isti vrednosti za cvrstina, frijabilnost, vreme na raspagjanje i vlaga vo site ambalži.

Sodržinata na AA kako najvažan parameter po sledenje na stabilnosta pri sobna temperatra e pretstavena na Slika 1. Od nea se gleda deka, kaj niedna tableta askorbinskata kiselina ne e raspadnata, odnosno pri ovie uslovi site četiri vida ambalaža pokažuvaat zadovoljitelni rezultati.



Sl. 1 Sadržina na AA vo tableti za djvakanje so vitamin C pri 25°C ± 2°/60% RH ± 5%

Stabilnosta na tabletite pri 30°C ± 2°C/65% RH ± 5% e dadena vo Tabela 2. Od ovie rezultati može da zaključime deka pri ovie uslovi doagja do organoleptički, fizički i hemiski promeni. Bojata na tabletite počnuva da se menuva od bela do bela so žolti točki (kaj Al/PVC lentite po 3 meseci, a vo staklenoto šiše po 12 meseci), bela so temno žolti točki (kaj Al/PVC lentite po 6 meseci), se do bela so kafeavi točki (kaj Al/PVC lentite po 12 meseci). Kaj tabletite vo Al/PVC lentite e zabeležano nivno omeknuvanje vehe po 3 meseci, taka što cvrstinata i frijabilnosta kaj ovie tableti nemožeše da se opredeli. Kaj ovie tableti i tabletite vo stakleno šiše se zabeležuva i zgolemuvanje na vlagata, što rezultira so namaluvanje na sodržinata na AA pod 90 %. Pomalo zgolemuvanje na vlagata, a so toa i pomalo namaluvanje na AA (96,87 po 12 meseci) e zabeležano i kaj tabletite vo PP kontejnerite za tableti.

Na slika 2 e pretstavena sodržinata na AA po sledenje na stabilnosta pri 30°C ± 2°C/65 % RH ± 5%. Od slikata se gleda deka sodržinata na AA kontinuirano opagja kaj tabletite vo Al/PVC lentite i vo staklenoto šiše. Vrednostite na AA kaj tabletite vo ovie dve pakovanja se pod 90 %, odnosno nezadovoljitelni.

Kvalitetot na tabletite e sleden i pri zabrzani uslovi na stareenje pri 40°C ± 2°C/ 75% RH ± 5%. Povisokata temperature i povisokiot procent na vlaga predizvikuvaat organoleptički, fizički i hemiski promeni kaj tabletite vo odredena ambalaža. Očigledno e deka ambalažite PP kontejner i Al/PVC lenti penetriraat vlaga, zatoa što procentot na vlaga kaj ovie tableti po 6 meseci sledenje e zgolemen od 0,33 na 2,1 odnosno 3,52. Kaj tabletite vo ovie pakovanja se zabeležuva i promena na bojata i nivno omeknuvanje, poradi što nemože da se opredelat cvrstinata, frijabilnosta i raspadljivosta. Tabletite od staklenoto šiše pretrpuvaat promeni, no mnogu pomali vo odnos na PP

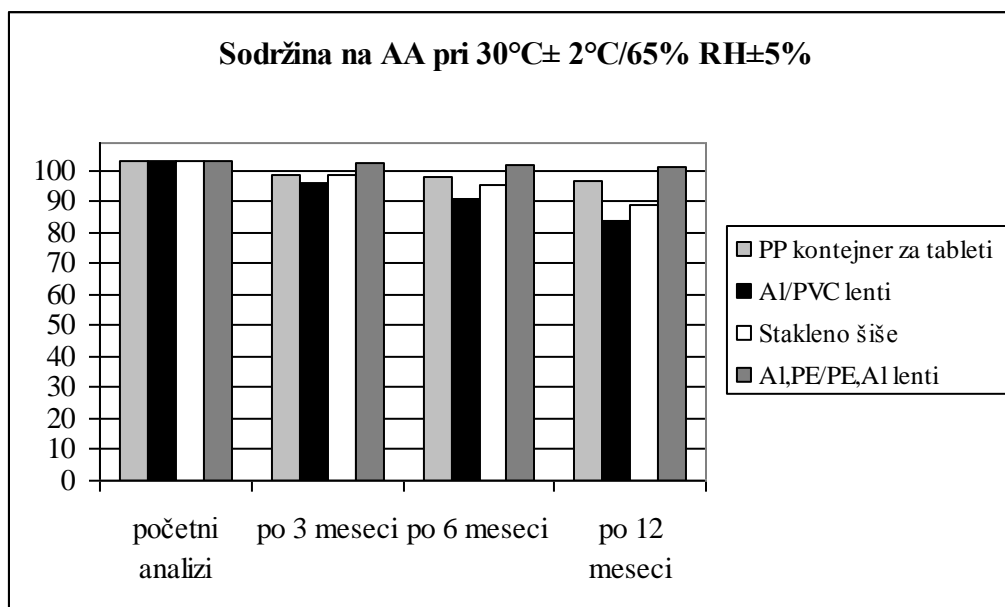
kontejner i Al/PVC lenti, dodeka promenite kaj tabletite od Al,PE/PE,Al lentite se rečisi nezabeležitelni. Rezultatite od ovie analizi se dadeni vo Tabela 3.

Sodržinata na AA po sledenje na stabilnosta pri $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5$ e dadena na slika 3. Od nea se gleda deka samo kaj tabletite od Al,PE/PE,Al sodržinata na AA e rečisi nepromeneta, odnosno nad 100 %, dodeka kaj tabletite od ostanatite ambalaži sodržinata na AA e rečisi nepromeneta, odnosno nad 100 %, dodeka kaj tabletite od ostanatite ambalaži ima nejzino pomalo ili pogolemo namaluvanje. Sodržinata na AA kaj tabletite po 6 meseci sledenje e najmala vo Al/PVC lentite i iznesuva samo 20,32.

Kaj tabletite pri zabrzano stareenje na $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5$ i $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\% \text{ RH} \pm 5$ se javuva oksidacioniot product DHAA i produktot na razgradba DKG [16].

Tabela 2. Stabilnost na tableti za djvakanje so vitamin C pri $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/65\% \text{ RH} \pm 5\%$

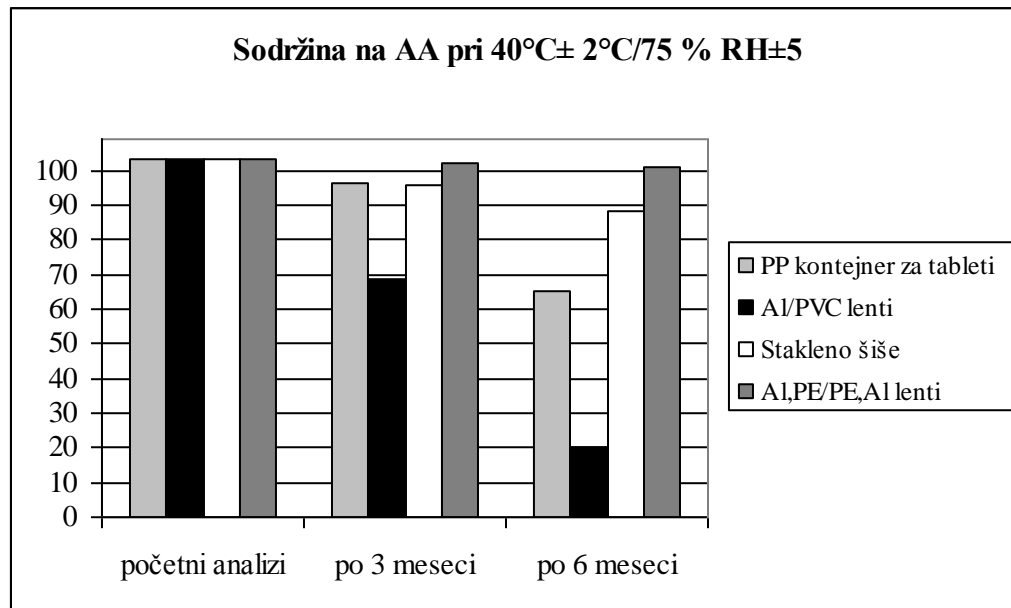
Parametri		Primarno pakovanje			
		PP kontejner za tableti	Al/PVC lenti	Stakleno šiše	Al,PE/PE,Al lenti
Boja		bela	bela	bela	bela
Cvrstina kp (N)		10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
Frijabilnost (%)		0.6	0.6	0.6	0.6
Vreme na raspagjanje (min)		1.4	1.4	1.4	1.4
Vlaga (%)		0.33	0.33	0.33	0.33
Sodržina na AA vo %		103.5	103.5	103.5	103.5
po 3 meseci	Boja	bela	žolti točki, meki tableti	bela	bela
	Cvrstina kp (N)	10.2 kp 100.08 N	-	10 kp 98.12N	10.65 kp 104.5 N
	Frijabilnost	0.6	-	0.6	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.4	-	1.4	1.4
	Vlaga (%)	0.42	2.23	0.4	0.33
	Sodržina na AA vo %	98.88	95.9	98.8	102.3
po 6 meseci	Boja	bela	Temno žolti točki, meki tableti	bela	bela
	Cvrstina kp (N)	9.5kp 93.21N	-	10 kp 98.12N	10.65 kp 104.5 N
	Frijabilnost	0.8	-	0.7	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.55	-	1.5	1.4
	Vlaga (%)	0.56	2.42	0.5	0.33
	Sodržina na AA vo %	97.8	90.8	95.6	102.2
po 12 meseci	Boja	bela	Kafeavi točki, meki tableti	žolti točki,	bela
	Cvrstina kp (N)	9kp 88.3 N	-	9.2kp 90.2 N	10 kp 98.12N
	Frijabilnost	0.8	-	0.9	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.6	-	1.6	1.45
	Vlaga (%)	0.6	2.53	0.8	0.4
	Sodržina na AA vo %	96.87	83.87	88.87	101.51



Sl. 2 Sadržina na AA vo tableti za djvakanje so vitamin C pri 30°C± 2°C /65 % RH ± 5%

Tabela 3. Stabilnost na tabletite za djvakanje so vitamin C pri 40°C± 2°C/75 % RH ± 5%

Parametri		Primarno pakovanje			
		PP kontejner za tableti	Al/PVC lenti	Stakleno šiše	Al,PE/PE,Al lenti
Boja		bela	bela	bela	bela
Cvrstina kp (N)		10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N	10.65 kp 104.5 N
Frijabilnost (%)		0.6	0.6	0.6	0.6
Vreme na raspagjanje (min)		1.4	1.4	1.4	1.4
Vlaga (%)		0.33	0.33	0.33	0.33
Sadržina na AA vo %		103.5	103.5	103.5	103.5
po 3 meseci	Boja	žolti točki	žolti točki, meki tableti	žolti točki	бела
	Cvrstina kp (N)	9kp 88.3 N	-	9kp 88.3 N	10 kp 98.12N
	Frijabilnost	1.2	-	1	0.6
	Vreme na raspagjanje (min)	1.5	-	0.9	1.45
	Vlaga (%)	0.8	2.73	0.7	0.4
	Sadržina na AA vo %	96.5	68.5	95.6	102.1
po 6 meseci	Boja	meki, kafeavi tableti	meki, kafeavi tableti	žolti točki	žolti točki
	Cvrstina kp (N)	-	-	8 kp 78.496 N	9kp 88.3 N
	Frijabilnost	-	-	1.5	1.3
	Vreme na raspagjanje (min)	-	-	1.5	1.45
	Vlaga (%)	2.1	3.52	0.9	0.8
	Sadržina na AA vo %	65.24	20.32	88.1	100.82



Sl. 3 Sadržina na AA vo tableti za djvakanje so vitamin C pri 40°C± 2°C/75 % RH±5%

Zaključok

Vo ovoj trud preku povehe analizi izvršen e izbor na najsoodvetna primarna ambalaža na tableti za djvakanje so vitamin C. Koristeni se četiri vida na primarna ambalaža: PP kontejner za tableti, lenti od Al/PVC, stakleno šiše i lenti od Al,PE/PE,Al. Za da se utvrdi najsoodvetnata ambalaža, sleden e kvalitetot na tabletite pri sobna temperature, odnosno 25°C± 2°C/60 % RH ± 5% i pri zabrzano starenje na 30°C± 2°C/65 % RH ± 5% i na 40°C± 2°C/75 % RH ± 5%. Pri ovie uslovi sledena e stabilnosta na tabletite od nivnoto proizvodstvo, po 3 meseci, po 6 meseci i po 12 meseci. Sledeni se povehe parametri: boja, cvrstina, frijabilnost, raspadlivost, vlaga, sadržina na AA i dr. Ipituvanjata pokažuvaat deka, samo ambalažata od Al,PE/PE,Al e pogodna za pakovanje na ovoj vid tableti. Samo kaj tabletite vo ovoj vid ambalaža ne doagja do namalovanje na AA, odnosno ne nastanuvaat bitni organoleptički fizički i hemiski promeni.

Literatura

1. Avis K.E; Lieberman H.A.; Lachman L. *Pharmaceutical dosage forms" Vol 1*, Marcel Dekker: New York 1992
2. Aulton M.E. , *"Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design 2 edition"*, Churchill Livingstone: Oxford 2002
3. Anitra C.C; Balz F. " *Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans*" *The American Journal of Clinical nutrition*, 1999, 69(6), 10867-1107

4. Walter L. , "*Pharmaceutical codex: Principles and Practice of Pharmaceutics (British Pharmaceutical Codex)12 edition*" The Pharmaceutical Press: London,1994
5. Gibson M. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical guide from candidate drug selection to commercial dosage form* Interpharm/CRC London, 2004
6. ICH Topic Q 6 A , *Note for guidance specifications: Ttest procedures and acceptance criteria for new drug products: chemical supsances (CPMP/ICH/367/96)*, European Medicines Agency: London 2000
7. ICH Q1A(R2) *Stability testing guidelines: Stability testing of new drug substances and products*, European Medicines Agency: London 2003
8. ICH Q1E *Evaluation of stabilty data*, European Medicines Agency: London 2004
9. QAS/04.109 *Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the who model list of essential medicines immediate release, solid oral dosage forms*, World Health Organization: Geneva, 2005
10. Carstensen J.T., Rhodes C.T. "*Drug Stability Principles and Practices*" *Third edition*, Marcel Dekker: New York 2000
11. Rubin S.H., DeRitter E., Johanson J.B., "*Stability of Vitamin C (Ascorbic acid) in Tablets*", *Journal of Pharmaceutical Science* 1976, 65(7), 963-968
12. Robert B. W. , "*Color Stability of Ascorbic Acid Tablets Measured by Light Reflectance*" *Journal of Pharmaceutical Science* 1967, 56(9), 1169-1173
13. USP 29–NF 24 (The United States Pharmacopeia 29–National Formulary 24), U.S.P.Convention, Inc. meeting at Washington, 2006, pp 1216
14. USP 29–NF 24 (The United States Pharmacopeia 29–National Formulary 24), U.S.P.Convention, Inc. meeting at Washington, 2006, pp701
15. USP 29–NF 24 (The United States Pharmacopeia 29–National Formulary 24), U.S.P.Convention, Inc. meeting at Washington, 2006, pp 731
16. Esteve M.J., Farre R., FRigola A., Garcia-Cantabella J.M. "*Determination of ascorbic and dehydroascorbic acid in blood plasma and serum by liquid chromatography*" *Journal of chromatogtaphy B*,1997, 688, 345-349.