

Методологические подходы к выбору методов установления подлинности лекарственных средств

А. И. Лутцева¹, Т. Н. Боковикова¹, В. А. Яшкир¹, Л. А. Стронова¹, Н. Е. Кузьмина¹,
М. В. Агапкина¹, Л. И. Панова¹, Е. Н. Попова¹, Н. В. Гадасина¹, Л. Н. Буланова¹,
В. И. Прокофьева²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет),
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 14.03.2017 г. Принята к печати 29.05.2017 г.

Резюме: Представлен обзор основных селективных и неселективных методов физического, химического и физико-химического анализа, используемых при подтверждении подлинности лекарственных средств и различающихся по селективности, чувствительности, информативности, пробоподготовке, доступности. Показано, что выбор методов исследования зависит от химических, физических и физико-химических свойств определяемых веществ, типа лекарственного средства (фармацевтическая субстанция или лекарственная форма). Рассмотрен комплексный подход, основанный на использовании нескольких методов анализа, по совокупности результатов которых подтверждается идентичность лекарственного средства.

Ключевые слова: лекарственные средства; контроль качества; установление подлинности; физические методы анализа; химические методы анализа; физико-химические методы анализа.

Библиографическое описание: Лутцева АИ, Боковикова ТН, Яшкир ВА, Стронова ЛА, Кузьмина НЕ, Агапкина МВ, Панова ЛИ, Попова ЕН, Гадасина НВ, Буланова ЛН, Прокофьева ВИ. Методологические подходы к выбору методов установления подлинности лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 71–76.

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) является актуальной задачей практической фармации, решение которой неразрывно связано со стандартизацией ЛС и последующим контролем их качества. Подтверждение идентичности действующего или вспомогательного вещества в анализируемом ЛС осуществляется на основе требований фармакопеи или другой нормативной документации (НД). Для этой цели используются различные физические, химические и физико-химические методы анализа, которые составляют две основные группы: селективные и неселективные методы. Селективные методы идентифицируют анализируемое соединение как единое целое, являются более информативными и надежными, но при проведении единичных анализов требуют больших материальных затрат. Неселективные методы основаны на идентификации отдельных ионов и функциональных групп молекул, обуславливающих фармакологическую активность ЛС, не требуют использования дорогостоящего уникального оборудования, поэтому получили более широкое распространение в фармацевтическом анализе.

Неселективным методом подтверждения подлинности является химический метод — проведение качественных реакций. Представленные в фармакопеях общие качественные реакции на подлинность, в зависимости от природы открываемой группы, делятся на реакции на катионы, анионы и органиче-

ские функциональные группы. При выборе качественных реакций учитываются их чувствительность (в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII изд. [1] указана оптимальная чувствительность определяемого иона в мг), растворимость испытуемого образца в используемом растворителе, возможность влияния вспомогательных веществ. В НД должны быть приведены подробные методики проведения испытания, методики приготовления растворов реактивов или даны соответствующие ссылки. Следует отметить, что в органических соединениях функциональные группы молекул часто оказывают влияние друг на друга, это может привести к значительному изменению эффекта реакции, характерного для данной группы.

Визуальные методы — оценка агрегатного состояния, окраски вещества, формы кристаллов и растворимости также относятся к неселективным методам и используются для подтверждения подлинности фармацевтических субстанций (ФС).

Для определения подлинности ЛС используется спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях спектра. Данный метод анализа не является селективным, так как подтверждает присутствие в исследуемом соединении лишь отдельных функциональных групп, обуславливающих характерные полосы на соответствующем спектре поглощения.

Спектрофотометрические испытания проводятся в заданном интервале длин волн, как правило, в юветах с толщиной слоя 1 см (если нет других указаний в НД), при температуре 20 ± 1 °С по сравнению с тем же растворителем или той же смесью растворителей [1] (оптически прозрачных в заданной области длин волн). На полученном спектре определяются максимумы и минимумы, плечи и точки перегиба (в НД должны быть указаны характерные длины волн); в некоторых случаях устанавливаются характерные полосы поглощения на спектрах растворов разных концентраций в различных растворителях. Подлинность подтверждается при сравнении спектров поглощения испытуемого раствора со спектром стандартного раствора (концентрации определяемых веществ в них должны совпадать) или при сравнении с данными НД (расхождение между наблюдаемыми и указанными величинами длин волн обычно не должно превышать ± 2 нм) [1]. Сопоставление УФ-спектров испытуемого и стандартного растворов иногда проводят и при установлении подлинности методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием диодно-матричного детектора.

В отдельных НД для подтверждения подлинности предусмотрено определение удельного показателя поглощения, в этом случае указывается допустимый интервал значений данной величины.

Селективные методы установления подлинности можно разделить на косвенные (в этом случае ФС идентифицируют по определенному физическому свойству — температуре кипения, вязкости, величине оптического или удельного вращения, адсорбционной способности и т.д.) и прямые (определяют наличие структурных фрагментов и последовательность их соединения в молекуле ЛС).

Для оптически активных веществ широко используют метод, основанный на способности оптически активных соединений вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света. Оптическая активность вещества характеризуется величиной удельного вращения $[\alpha]$, которая изменяется в зависимости от температуры и длины волны света. Определение данной величины проводится в монохроматическом свете при температуре 20 °С.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение имеет различное направление и величину, которая зависит от используемого растворителя, длины пути поляризованного света в чистом веществе или растворе (раствор не должен содержать других оптически активных соединений) и длины волны света [2].

В НД, как правило, указывают растворитель и выбранную для измерения концентрацию раствора, толщину слоя, а также длину волны определения. В большинстве случаев используют длину волны линии D спектра натрия 589,3 нм, значительно реже — зеленую линию спектра ртути с длиной волны 546,1 нм [1].

Важным способом подтверждения подлинности большинства ФС является температура плавления — постоянная величина для индивидуального вещества

(содержание небольшого количества примесей, как правило, снижает ее, что позволяет судить и о степени чистоты ФС). Подтвердить подлинность исследуемого соединения можно пробой смешанного плавления со стандартным образцом (СО). Требования к температуре плавления приводятся в виде интервала температур, так как в ЛС допускается некоторое содержание посторонних примесей.

Для оценки подлинности жидких ЛС, имеющих вязкую консистенцию (вазелин, глицерин, масла), используется такая физическая константа, как вязкость: кинематическая или динамическая. Кинематическая вязкость определяется с помощью капиллярных вискозиметров и выражается в виде относительной вязкости (κ вязкости воды). Динамическая вязкость определяется с помощью ротационных вискозиметров.

Наиболее распространенными селективными косвенными методами подтверждения подлинности ЛС являются хроматографические методы (как правило, определение проводится одновременно с оценкой количественного содержания и посторонних примесей). ВЭЖХ, ультра-ВЭЖХ, газовая хроматография предусматривают установление соответствия времен удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов. Подтверждение подлинности методом тонкослойной хроматографии проводят при сравнении основных зон адсорбции на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов в УФ-свете, при дневном свете или после обработки проявляющими реагентами. Сравнение проводят по положению (величине R_f) пятен или полосы, цвету, размеру и интенсивности окраски (при хроматографировании разных количеств анализируемого вещества и СО проводят сравнение по положению пятен). Условия хроматографирования и способ детектирования должны быть подробно описаны в НД.

Распространенным прямым селективным методом идентификации ЛС является метод спектрометрии в инфракрасной (ИК) области — наличие определенных функциональных групп фиксируют по поглощению в средней ИК-области в интервале от 4000 до 400 см^{-1} (в случае использования метода нарушенного полного внутреннего отражения — от 4000 до 650 см^{-1}) [1]. Например, полосы в области 3251–3217 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям связи N-H замещенной амино-группы; карбонильная группа идентифицируется полосой в области 1750–1706 см^{-1} ; колебания связей C-Н регистрируют в области 1227–741 см^{-1} [3–5]. Метод определения и заданный интервал поглощения должны быть указаны в НД.

Подтверждение подлинности методом спектрометрии в ИК-области проводят путем сравнения полученного спектра с представленным рисунком или со снятым в тех же условиях ИК-спектром СО (в некоторых случаях может потребоваться дополнительная пробоподготовка — отделение действующего вещества от вспомогательных веществ или выделение основной части молекулы). СО должен быть фармакопейного качества или стандартизован как первичный [6]. Сравнение с рисунком ИК-спектра имеет

ряд недостатков, так как не всегда наблюдается полное соответствие полос поглощения из-за разной чувствительности приборов и отличий в условиях пробоподготовки и получения ИК-спектра.

Разновидностью метода спектрометрии в ИК-области является метод Рамановской спектрометрии. Рамановский спектр или спектр комбинационного рассеяния (КР) возникает при облучении вещества монохроматическим лазерным излучением ультрафиолетового или видимого диапазона (диапазон длин волн от УФ до ближней ИК-области), при этом молекулы вещества поляризуются и рассеивают свет в интервале от 2 до 4000 см^{-1} [1].

Спектры КР очень чувствительны к природе химических связей как в органических молекулах и полимерных материалах, так и в кристаллических решетках и кластерах, что обуславливает индивидуальность спектра конкретного вещества [1]. По этой причине каждое определяемое вещество, каждый материал обладают своим собственным, индивидуальным КР-спектром, который является для него аналогом «отпечатка пальцев» [7].

Преимуществом данного метода является возможность бесконтактного анализа твердых, жидких и газообразных веществ в стеклянной и пластиковой упаковке [1], что позволяет проводить качественный анализ, не разрушая и не изменяя структуру анализируемого образца, исключая риск контаминации [7].

В последние десятилетия в фармацевтический анализ активно внедряются современные прямые селективные методы установления подлинности, характеризующиеся большей информативностью, экспрессностью и достоверностью — спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и хромато-масс-спектрометрия [8]. Характерной особенностью этих методов является возможность установления подлинности без использования эталонов и внутренних стандартов.

Метод ЯМР-спектроскопии основан на поглощении радиочастотного электромагнитного излучения ядрами образца с ненулевым магнитным моментом, помещенного в постоянное магнитное поле [1], не требует сложной подготовки (особенности агрегатного состояния, дисперсность, элементный состав, молекулярно-массовое распределение и другие характеристики системы не препятствуют получению ЯМР-спектров) [9]. Идентификация органического соединения осуществляется путем анализа величин химических сдвигов (δ), мультиплетности (m), констант спин-спинового взаимодействия (J) и интегральных интенсивностей (I) пиков. Для установления подлинности смеси веществ и образцов нестехиометрического состава (например, природных полимеров) используют ЯМР-спектр, как «отпечаток пальца» объекта, без детализации значений δ и мультиплетности отдельных сигналов [1, 9].

Возможности метода ЯМР-спектроскопии позволяют устанавливать подлинность широкого круга как индивидуальных соединений различной степени сложности (включая конформеры и стереоизомеры), так и сложных смесей без физического разделения компонентов.

Метод масс-спектрометрии основан на прямом измерении отношений массы к числу элементарных положительных и отрицательных зарядов ионов (m/z) испытуемого вещества в газовой фазе. Данный метод позволяет определять массу молекулы — как единого целого, так и массу отдельных структурных фрагментов [1]. Благодаря высочайшей чувствительности и уникальной избирательности масс-спектрометров данный метод позволяет определять компоненты ЛС в сложных смесях даже при низком содержании определяемых веществ [10].

В аналитической практике для ускорения процесса идентификации ФС и компонентов ЛС методами ЯМР-спектроскопии или хромато-масс-спектрометрии предусматривается не самостоятельная интерпретация спектральных данных, а сравнение спектров исследуемого образца со спектром СО или спектральными данными, приведенными в НД или аналитических базах [11].

Для подтверждения подлинности ЛС, содержащих в своем составе один или несколько элементов (мультивитамины, растворы для инфузий и гемофильтрации, контрастные вещества для томографии и рентгенологии и т.д.), используют прямые селективные методы элементного анализа — атомно-абсорбционную спектрометрию (ААС), атомно-эмиссионную спектрометрию с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС), масс-спектрометрию с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), рентгеновскую флуоресцентную спектрометрию (РФС). В случае использования метода ААС при пропускании света с определенной длиной волны (190–850 нм) через слой атомных паров пробы атомы поглощают энергию света и переходят из невозбужденного (основного) состояния в возбужденное, при этом в атомных спектрах наблюдаются так называемые резонансные линии, характерные для данного элемента. Метод ИСП-АЭС основан на измерении излучения элементами пробы, помещенной в индуктивно связанную плазму с температурой до 10000 К, что обеспечивает полную атомизацию элементов. В случае использования метода ИСП-МС полученные однозарядные ионы элементов пробы разделяются в квадрупольном масс-спектрометре в соответствии с отношением массы иона к заряду. Выбор использования этих методов определяется их преимуществами и недостатками. Метод ААС прост в эксплуатации и относительно недорог, к его недостаткам относятся одноэлементный анализ, низкая чувствительность (для большинства элементов), ограниченное количество определяемых элементов, узкий динамический диапазон измерения (до 6 порядков), а также необходимость применения дополнительных присадок для улучшения процесса ионизации.

Метод ИСП-АЭС является многоэлементным методом и характеризуется высокой производительностью с широким динамическим диапазоном измерения (до 10 порядков) и чувствительностью — 1 ррб для большинства элементов. К недостаткам метода относится большее число спектральных интерференций по сравнению с ИСП-МС. Для метода ИСП-МС характерны исключительные возможности по многоэлементному анализу, включая изотопный анализ,

высокая производительность с широким динамическим диапазоном измерения (до 11 порядков) и низкими пределами обнаружения (до 10^{-10} %) [12].

Метод РФС предусматривает анализ спектра, возникающего при облучении исследуемого материала рентгеновским излучением. При облучении рентгеновскими лучами каждый атом испускает фотон с энергией строго определенного значения (например, железо испускает фотоны $K\alpha = 6,4$ кэВ), по энергии и количеству фотонов судят о строении вещества. Данный метод может быть использован для определения элементов от бериллия (№ 4) до урана (№ 92) в диапазоне от долей ppm до 100 % в веществах и материалах различного происхождения. Погрешность РФС варьируется в пределах 0,2–3 %.

В случае наличия полиморфизма у кристаллических ФС терапевтической эффективностью и безопасностью обладает, как правило, только определенная полиморфная форма. В этом случае установление подлинности сопряжено с исследованием полиморфных модификаций и оценкой степени кристаллическости отдельных партий субстанций. Наиболее часто для решения этой задачи используется метод рентгенофазового анализа (РФА). Метод РФА основан на получении и последующем анализе дифракционной картины рентгеновских лучей, рассеянных электронами атомов облучаемого поликристаллического образца. Рентгенограмма для каждой полиморфной модификации вещества строго индивидуальна. Подтверждение подлинности осуществляется при сравнении рентгенограммы испытуемого и стандартного образцов. Метод также допускает оценку количества кристаллических фаз в смеси [13].

Анализ фармакопейных методов подтверждения подлинности, представляющих собой комплекс химических, физических и физико-химических методов, показал их различия по селективности, чувствительности, информативности, пробоподготовке, доступности и т.д. Выбор методов исследования зависит от химических, физических и физико-химических свойств определяемых веществ, типа ЛС (ФС или лекарственная форма). Основным методологическим принципом установления подлинности ЛС является комплексный подход, заключающийся в использовании нескольких методов анализа, совокупность ре-

зультатов которых позволяет сделать надежное заключение об идентичности ЛС [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1–3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml>.
2. Поляриметрия. Медицинская энциклопедия Medical-Enc.ru. Available from: <http://www.medical-enc.ru/m/15/polyarimetriya.shtml>.
3. Жирникова ЕЮ, Кунавина ЕА. ИК-спектроскопическое исследование препарата «диклофенак» различных производителей. Вестник Оренбургского государственного университета 2015; 10(185): 289–90.
4. Преч Э, Бюльманн Ф, Аффельтер К. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных. М.: Мир; 2012.
5. Сильверштейн Р, Вебстер Ф, Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012.
6. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал 2016; 50(4): 40–3.
7. Рамановская спектроскопия [Интернет]. Available from: <https://goo.gl/bXAiol>.
8. Цындымеев АГ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Саканян ЕИ. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 4–7.
9. Моисеев СВ, Крылов ВИ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Использование метода ЯМР-спектроскопии в фармакопейном анализе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 53–7.
10. Смирнов ВВ, Игнатов АА, Кузина ВН, Деметьев СП, Раменская ГВ. Использование масс-спектрометрии в стандартизации препаратов аллергенов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; (3): 166–71.
11. Кутин АА, Мастеркова ТВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА, Ваганова ОА. Хромато-масс-спектрометрия: использование для идентификации лекарственных субстанций и примесей. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 12–5.
12. Заборицкий МП, Сабуров ВВ. Критерии выбора спектрального метода применительно к анализу микроэлементов в биологических объектах. Микроэлементы в медицине 2014; 15(4): 29–38.
13. Кузьмин ВС, Чернышев ВВ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Рентгеновская порошковая дифрактометрия. Практическое применение в экспертизе лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 13–6.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 Лутцева Анна Ивановна. Зам. начальника Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Боковинова Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р фарм. наук.
 Яшкир Вадим Анатольевич. Начальник лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.
 Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.
 Кузьмина Наталья Евгеньевна. Главный эксперт лаборатории нанолекарств, препаратов для клеточной и генотерапии Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р хим. наук.
 Агапкина Маргарита Васильевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.
 Панова Людмила Ивановна. Главный эксперт управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.
 Попова Елена Николаевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств

Гадасина Наталья Вячеславовна. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Буланова Людмила Николаевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. хим. наук.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.

Прокофьева Вера Ивановна. Профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, д-р фарм. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Боковикова Татьяна Николаевна; Bokovikova@expmed.ru

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE CHOICE OF IDENTIFICATION TEST METHODS FOR MEDICINES

A. I. Lutseva¹, T. N. Bokovikova¹, V. A. Yashkir¹, L. A. Stronova¹, N. E. Kuzmina¹, M. V. Agapkina¹, L. I. Panova¹, E. N. Popova¹, N. V. Gadasina¹, L. N. Bulanova¹, V. I. Prokofieva²

¹ Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract: The article summarises the main selective and non-selective methods of physical, chemical and physico-chemical analysis which are used in medicines identification testing and which differ in selectivity, sensitivity, informative value, sample preparation, and availability. The article demonstrates that the choice of methods is governed by chemical, physical and physico-chemical properties of medicines and the type of medicine (whether it is a substance or a finished dosage form). The article describes a complex approach based on the use of several analytical methods, the cumulative results of which are used to support medicines identification.

Key words: medicines; quality control; identification testing; physical methods of analysis; chemical methods of analysis; physico-chemical methods of analysis.

For citation: Lutseva AI, Bokovikova TN, Yashkir VA, Stronova LA, Kuzmina NE, Agapkina MV, Panova LI, Popova EN, Gadasina NV, Bulanova LN, Prokofieva VI. Methodological approaches to the choice of identification test methods for medicines. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(2): 71–76.

REFERENCES

1. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 1–3. Moscow; 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
2. Polarimetry. Medical Encyclopedia Medical-Enc.ru. Available from: <http://www.medical-enc.ru/m/15/polyarimetriya.shtml> (in Russian).
3. Zhirnikova EYu, Kunavina EA. IR spectroscopic study of the drug «diclofenac» different manufacturers. Vestnik of the Orenburg State University 2015; 10(185): 289–90 (in Russian).
4. Prech E, Byulmann F, Affolter K. Structure determination of organic compounds: tables of spectral data. Moscow: Mir; 2012 (in Russian).
5. Silverstein R, Webster F, Kiml D. Spectrometric identification of organic compounds. Moscow: BINOM; 2012 (in Russian).
6. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeia standard samples and their practical application in the national drug standardization system. Pharmaceutical Chemistry Journal 2016; 50(4): 40–3 (in Russian).
7. Raman spectroscopy [Internet]. Available from: <https://goo.gl/bXAiol> (in Russian).
8. Tsyndymeev AG, Olefir YuV, Merkulov VA, Sakanyan EI. Russian pharmacopoeial practices and the prospects for future development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 4–7 (in Russian).
9. Moiseev SV, Krylov VI, Yashkir VA, Merkulov VA. The use of NMR-spectroscopy in pharmacopoeial analysis. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 53–7 (in Russian).
10. Smirnov VV, Ignatov AA, Kuzina VN, Dementiev SP, Ramenskaya GV. Mass spectrometry methods for standartization of allergenic preparations. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2016; (3): 166–71 (in Russian).
11. Kutin AA, Masterkova TV, Yashkir VA, Merkulov VA, Vaganova OA. UPLC/MS/MS method for identification of drug substances and impurities. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2013; (2): 12–5 (in Russian).
12. Zabokritsky MP, Saburov VV. Criteria of spectral method selecting as regards trace element analysis in biological objects. Trace Elements in Medicine 2014; 15(4): 29–38 (in Russian).
13. Kuzmin VS, Chernyshev VV, Yashkir VA, Merkulov VA. X-ray powder diffraction. The practical application of the method in the pharmaceutical expertise. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2015; (2): 13–6 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Lutseva AI. Deputy head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Bokovikova TN. Head of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Yashkir VA. Head of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences.

Stronova LA. Chief expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Kuzmina NE. Chief expert of the Laboratory of Nanodrugs, Cell and Gene Therapy Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Doctor of Chemical Sciences.

Agapkina MV. 1st professional category expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Panova LI. Chief expert of Division No. 1 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products.

Popova EN. 1st professional category expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Gadasina NV. Leading expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality.

Bulanova LN. 1st professional category expert of the Laboratory of Chemico-Pharmaceutical Preparations No. 1 of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Products' Quality. Candidate of Chemical Sciences.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Prokofjeva VI. Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

CONTACT E-MAIL

Bokovikova Tatyana Nikolaevna; Bokovikova@expmed.ru