

Обоснование выбора условий определения родственных примесей методом ВЭЖХ в фармацевтической субстанции бисопролола фумарат

О. А. Батурина, Е. В. Чайковская, Е. П. Герникова, Т. Н. Боковикова,
Л. А. Стронова, Ю. Р. Биглова, С. А. Манаева, Е. С. Толмачева

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

Статья поступила 01.06.2017 г. Принята к печати 21.08.2017 г.

Резюме: Проведены информационно-аналитические исследования возможных схем синтеза фармацевтической субстанции бисопролола фумарат, различающихся количеством стадий и исходными продуктами, в зависимости от которых основными идентифицированными примесями являются примеси А, Е и G, в соответствии с монографией Европейской фармакопеи. Проведены сравнительный анализ методик, включенных в действующую нормативную документацию, монографии Европейской фармакопеи и Фармакопеи США, а также сопоставление результатов сравнительных экспериментальных исследований. Отмечено, что при воспроизведении методики определения содержания родственных примесей монографии «Бисопролола фумарат» Европейской фармакопеи наблюдалось четкое разделение основного пика (бисопролола) с пиками примесей А, Е, G, в то время как при выполнении всех требований теста пригодности хроматографической системы монографии Фармакопеи США не достигалось полного разделения пиков бисопролола и примесей. Изучена возможность применения стандартного образца пропранолола гидрохлорида для оценки разрешающей способности системы. Выбраны условия определения родственных примесей в бисопролола фумарате, подобраны хроматографические колонки, предложены критерии пригодности хроматографической системы, в том числе определение разрешения между пиками бисопролола и пропранолола, установлены нормы содержания примесей.

Ключевые слова: бисопролола фумарат; схема синтеза; родственные примеси; высокоэффективная жидкостная хроматография; оптимальные условия определения; критерии пригодности системы.

Библиографическое описание: Батурина ОА, Чайковская ЕВ, Герникова ЕП, Боковикова ТН, Стронова ЛА, Биглова ЮР, Манаева СА, Толмачева ЕС. Обоснование выбора условий определения родственных примесей методом ВЭЖХ в фармацевтической субстанции бисопролола фумарат. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(3): 164–169.

Бисопролол — лекарственный препарат группы бета-адреноблокаторов, широко применяемый для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и гипертонии, обладает выраженным противоишемическим действием, позволяет снизить уровень артериального давления и нормализовать частоту сердечных сокращений, блокирует выработку адреналина, провоцирующего стойкое повышение артериального давления [1]. Бисопролол включен в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год» [2, 3], а также в «Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения» [4].

В Государственной фармакопее Российской Федерации (ГФ РФ) XIII издания фармакопейная статья на фармацевтическую субстанцию (ФС) бисопролола фумарат не представлена, в связи с этим является актуальным формирование фармакопейного стандарта, регламентирующего качество данной ФС, выбор показателей качества и методов анализа, обоснование вводимых пределов нормирования, выбор стандартных образцов и гармонизация требований к качеству ФС бисопролола фумарат с требованиями ведущих фармакопей мира [5, 6]; и, в частности, является актуальным разработка методики определения родственных примесей для фармакопейной статьи «Бисопролола фумарат» для ГФ РФ XIV издания.

Проведены информационно-аналитические исследования возможных схем синтеза ФС бисопроло-

ла фумарат, представленных при регистрации лекарственного средства, и методик анализа родственных примесей, включенных как в нормативную документацию (НД) так и в монографии Европейской фармакопеи (European Pharmacopoeia, Ph. Eur.) и Фармакопеи США (United States Pharmacopoeia, USP).

В Ph. Eur. приведены структурные формулы и названия возможных примесей бисопролола фумарата (А, В, С, D, Е, G, F, K, L, N, Q, R, S, T, U); при этом три из них (А, Е, G) отнесены к специфическим:

- примесь А — (2RS)-1-(4-гидроксиметил-фенокси)-3-изо-пропиламино-пропан-2-ол;
- примесь Е — (EZ)-[3-[4-(2-изопропокси-этоксиметил)фенокси]аллил]-изопропиламин;
- примесь G — (2RS)-1-[4-[(2-изо-пропокси-этокси)метокси]метил]-фенокси]-3-изопропиламинопропан-2-ол.

По данным монографии «Бисопролола фумарат» Ph. Eur. и большинства НД (в зависимости от схемы синтеза) основными являются указанные примеси с нормой содержания: примеси А — не более 0,3 %, примеси Е — не более 0,2 %, примеси G — не более 0,5 %, также нормируется содержание любой другой или неидентифицированной примеси — не более 0,1 % и суммы примесей — не более 0,5 %.

В монографии «Бисопролола фумарат» USP не предусмотрены идентификация и нормирование содержания единичных примесей; нормируется только общее их содержание — не более 0,5 % [8].

Анализ технологических процессов получения биспролола фумарата показал, что схемы синтеза данной ФС различаются количеством стадий синтеза и очистки (от четырех до семи) и, соответственно, количеством промежуточных продуктов синтеза, а также основными исходными продуктами: 4-гидроксibenзиловый спирт, 4-гидроксibenзальдегид, оксазолидинона бензальдегид. Так, например, в качестве промежуточных продуктов биспролола фумарата могут быть: (4-(2-изопропоксиэтоксиметил)фенол) — «изофенол», (1-(4-(2-изопропокси-этоксиметил)фенокси)-2,3-эпоксипропан), ($\pm$)-1-[4-[(2-изо-пропоксиэтоксими-метил)фенокси]-3-изопропиламино-2-пропанол. «Изофенол» является предшественником одной из основных примесей, в соответствии с монографией Ph. Eur. — примеси G, содержание которой в ФС нормируется в пределах 0,5 %. Некоторые НД не нормируют содержание указанной примеси, так как технология, используемая при производстве, не предполагает образования примеси G. В случаях, когда в условиях синтеза невозможно образование ненасыщенных соединений, не должна появляться примесь E, иногда при этом ее содержание нормируется — не более 0,1 %. Все другие примеси, которые могут присутствовать в качестве предшественников, побочных продуктов, или продуктов распада, нормируются, как правило, в пределах от 0,1 до 0,2 %.

С целью выбора оптимальных условий испытания методом высокоскоростной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и критериев оценки качества биспролола фумарата по показателю «Родственные примеси» проведен сравнительный анализ методик, включенных в НД и монографии Ph. Eur. и USP.

Большинство НД предусматривают определение родственных примесей в биспролола фумарате в условиях, близких к методике проведения испытания, включенной в действующее издание Ph. Eur. (одна ВЭЖХ методика с градиентным режимом элюирования). В отдельных НД определение примесей проводят в условиях, описанных в предыдущих изданиях Ph. Eur. (две ВЭЖХ методики с градиентным режимом элюирования, одна из которых соответствует методике действующего издания Ph. Eur.) и USP (одна ВЭЖХ методика с изократическим режимом элюирования); при этом идентификация примесей проводится по их относительным временам удерживания (относительно биспролола), а расчет содержания примесей — относительно площади основного пика на хроматограмме стандартного раствора (раствора сравнения) биспролола фумарата.

С целью выбора оптимальных условий определения родственных примесей в ФС биспролола фумарат методом ВЭЖХ и разработки критериев пригодности хроматографической системы проведено сопоставление результатов, полученных при сравнительных экспериментальных исследованиях в условиях, описанных в монографиях «Биспролола фумарат» действующих изданий Ph. Eur. и USP. При этом учитывали, что методика определения родственных примесей должна быть специфичной (позволяет разделять посторонние примеси между собой и отделять их от действующего вещества), обладать достаточной чувствительностью, быть линейной в аналитической области, иметь удовлетворительную прецизионность и правильность [9].

В монографии «Биспролола фумарат» USP предусмотрено хроматографирование на колонке (L7)

4,6 мм $\times$ 12,5 см в изократическом режиме (подвижная фаза (ПФ): вода—ацетонитрил (65:35) с добавлением 5 мл гептафтормасляной кислоты, 5 мл диэтиламина и 2,5 мл муравьиной кислоты) со спектрофотометрическим (СФ) детектированием при длине волны — 273 нм.

В указанных условиях было проведено хроматографирование растворов, методики приготовления которых описаны в монографии, а также растворов с использованием СО, содержащих примеси А, Е и G. При воспроизведении методики как на колонках с сорбентом L7 (Hypersil MOS-1, Symmetry C8, LiChrospher 100 RP-8), так и на колонках с сорбентом L1 (Zorbax Eclipse XDB C18, Zorbax SB C18, Hypersil BDS C18, Symmetry C18, LiChrospher 100 RP-18, Luna C18(2)), и выполнении всех требований теста пригодности системы, в том числе разрешения между пиками пропранолола и биспролола не менее 7,0, не достигалось полного разделения пиков биспролола и указанных примесей (рис. 1 и 2).

При хроматографировании в условиях, предусмотренных Ph. Eur. для определения содержания родственных примесей в биспролола фумарате: градиентный режим элюирования с использованием ПФ: А — 10 г/л раствор фосфорной кислоты в воде и В — 10 г/л раствор фосфорной кислоты в ацетонитриле на колонке (сорбент — октадецилсилил силикагель C18, 5 мкм) 250 $\times$ 4,6 мм, температура колонки 20 $\pm$ 2 °С, спектрофотометрическое (СФ) детектирование при длине волны — 225 нм, выполнялись все критерии пригодности хроматографической системы и наблюдалось четкое разделение основного пика с пиками идентифицированных примесей А, Е, G (например, разрешение между пиками биспролола и примеси G составляло не менее 2).

Исследование УФ-спектров биспролола фумарата и примесей показало, что наиболее пригодной для их определения является длина волны около 225 нм, при этом указанные примеси могут быть точно определены в пределах 0,1 %.

В дальнейшем, с целью исключения обязательно использования СО примесей А, Е, G для проверки пригодности хроматографической системы, была изучена возможность оценки разрешающей способности системы между пиками биспролола и пропранолола в соответствии с монографией Ph. Eur.

При воспроизведении методики на колонках Symmetry C18 (125 А, 335 м²/г, 19 % С), Kromasil C18 (100 А, 340 м²/г, 19 % С), SunFire C18 (100 А, 340 м²/г, 16 % С), Alltima C18 (100 А, 340 м²/г, 16 % С), YMC-pack Pro C18 (120 А, 340 м²/г, 16 % С) время удерживания пика биспролола составляло 20–23 мин, время удерживания пика пропранолола

Таблица 1

РЕЖИМ ХРОМАТОГРАФИРОВАНИЯ

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %	Режим
0–4	95	5	Изократический
4–8	95 $\rightarrow$ 80	5 $\rightarrow$ 20	Линейный градиент
8–15	80	20	Изократический
15–34	80 $\rightarrow$ 20	20 $\rightarrow$ 80	Линейный градиент
34–36	20	80	Изократический
36–36,1	20 $\rightarrow$ 95	80 $\rightarrow$ 5	Линейный градиент
36,1–44,0	95	5	Изократический

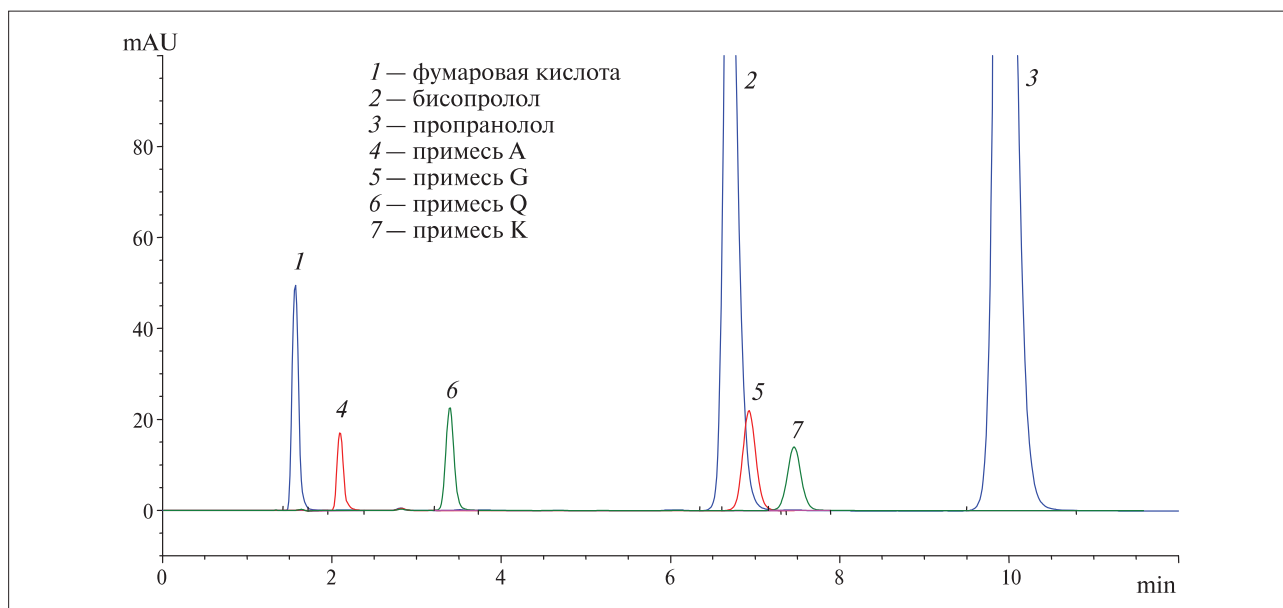


Рис. 1. Хроматограмма разделения бисопролола фумарата, пропранолола и известных примесей на колонке Symmetry C8 150 — 4,6 мм, 5 мкм, полученная в соответствии с USP

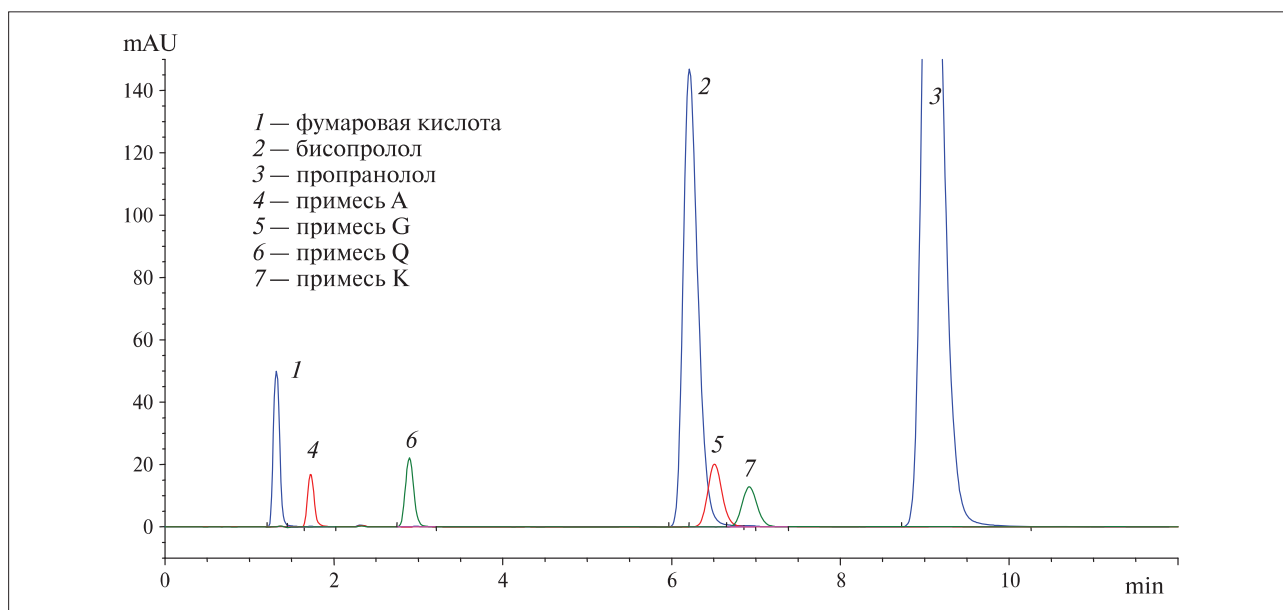


Рис. 2. Хроматограмма разделения бисопролола фумарата, пропранолола и известных примесей на колонке Symmetry C18 150 — 4,6 мм, 5 мкм, полученная в соответствии с USP

составляло 22–25 мин, степень разделения пиков бисопролола и пропранолола составляла от 4,3 до 6,5, при этом относительное время удерживания примеси А — около 0,50, примеси G — около 1,02, примеси Е — около 1,10. Изображения полученных хроматограмм (рис. 3, 4) подтверждают четкое разделение пиков бисопролола и ряда основных идентифицированных примесей при условии разрешения пиков бисопролола и пропранолола.

В результате проведенных исследований выбраны следующие условия определения родственных примесей в ФС бисопролола фумарат методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза А (ПФА). 5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной доводят водой до 1,0 л.

Подвижная фаза Б (ПФБ). 5,8 мл фосфорной кислоты концентрированной доводят ацетонитрилом до 1,0 л.

Растворитель. Вода для хроматографии — ацетонитрил 80:20.

Испытуемый раствор. Около 50 мг (точная навеска) субстанции растворяют в растворителе и доводят объем растворителем до 50,0 мл.

Раствор сравнения А. 1,0 мл испытуемого раствора доводят растворителем до 100,0 мл (раствор А).

2,0 мл полученного раствора доводят растворителем до 20,0 мл.

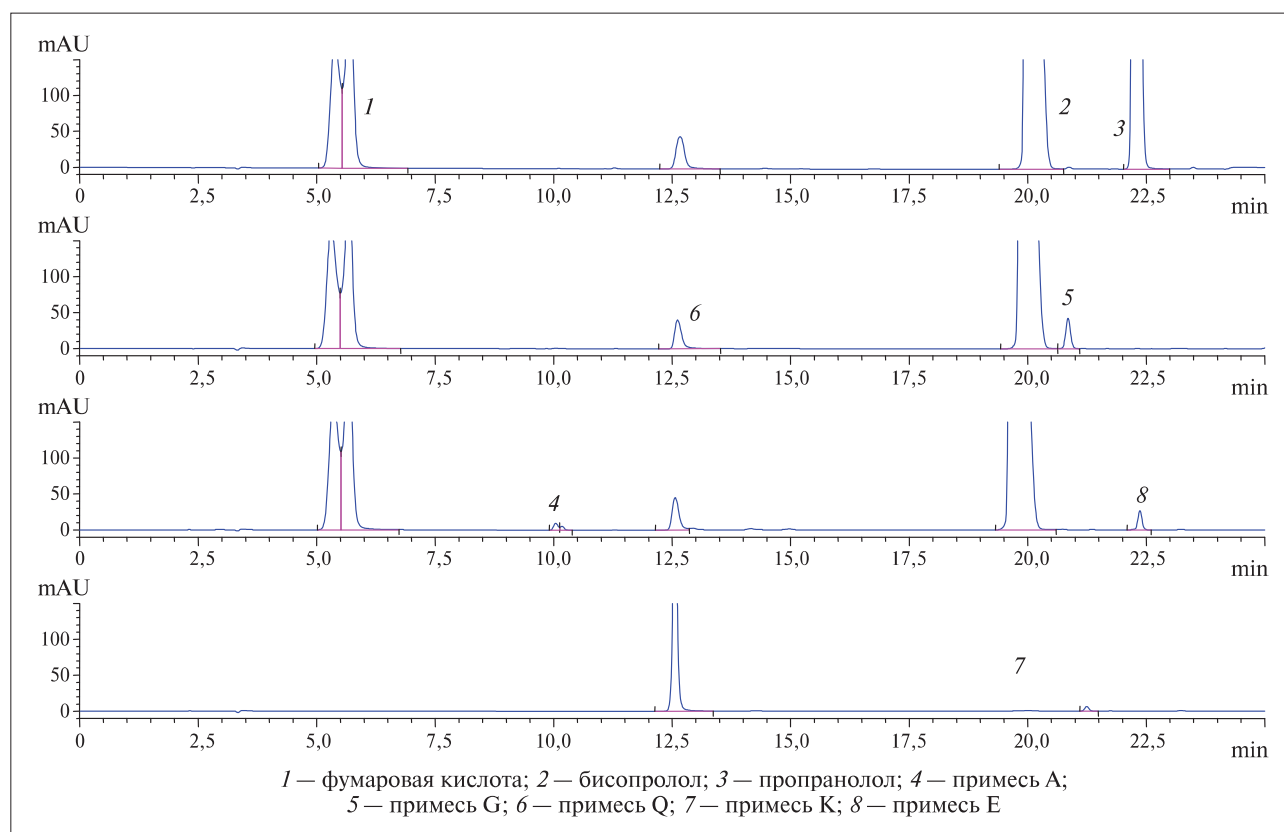


Рис. 3. Хроматограмма разделения бисопролола фумарата, пропранолола и известных примесей на колонке Symmetry C18 250 — 4,6 мм 5 мкм, полученная согласно Ph. Eur.

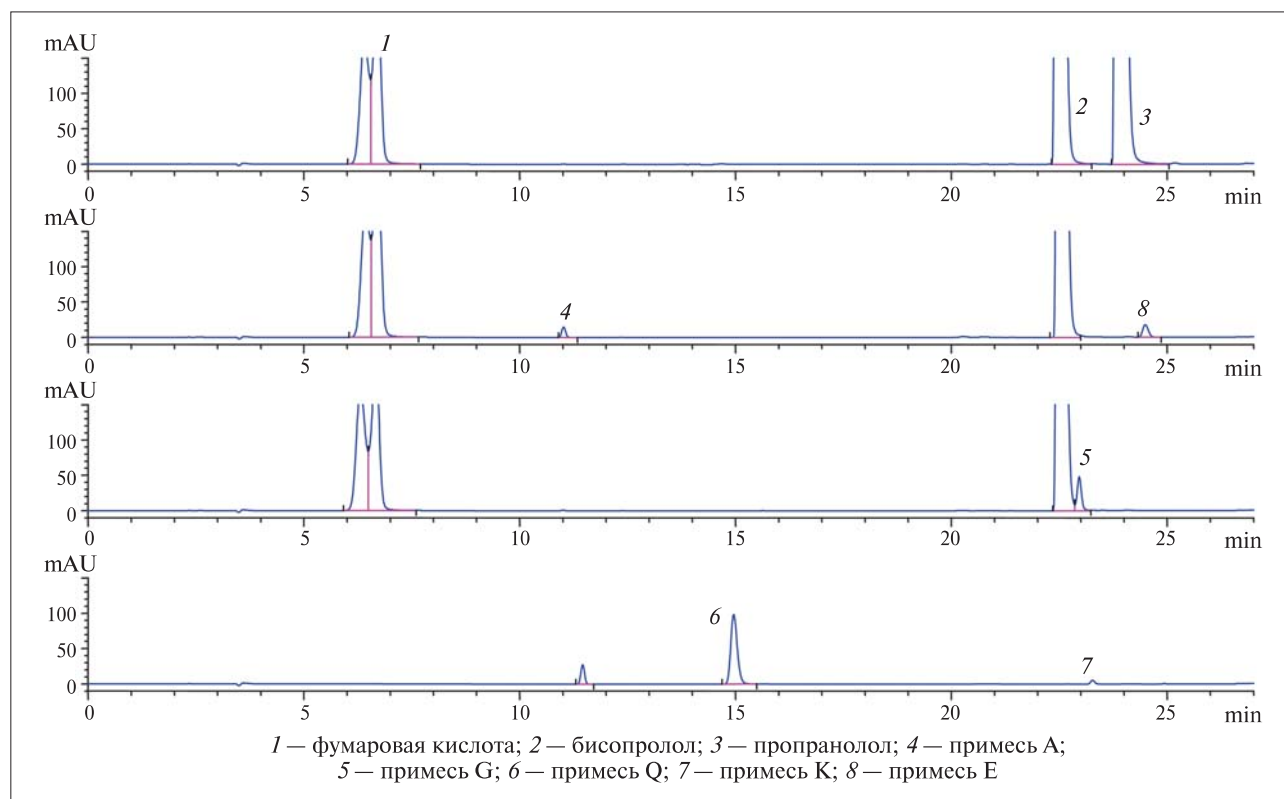


Рис. 4. Хроматограмма разделения бисопролола фумарата, пропранолола и известных примесей на колонке Kromasil C18 250 — 4,6 мм 5 мкм, полученная согласно Ph. Eur.

Раствор сравнения Б. Около 5 мг (точная навеска) пропранолола гидрохлорида растворяют в 10,0 мл испытуемого раствора.

Раствор сравнения В. 2,5 мл раствора А доводят растворителем до 50,0 мл.

Хроматографические условия (объем задержки хроматографа — 1,25 мл)

Колонка	25×0,46 см, октадецилсилил силикагель (С18), 5 мкм, размер пор 100–125 Е, удельная площадь поверхности 335–340 м ² /г, содержание углерода 16–19 %
Температура колонки	20 °С
Скорость потока	1,0 мл/мин
Детектор	спектрофотометрический, 225 нм
Объем пробы	10 мкл

Хроматографируют испытуемый раствор и растворы сравнения А, Б и В.

Проверка пригодности хроматографической системы.

На хроматограмме раствора сравнения Б:

- время удерживания бисопролола должно быть 20 мин ± 10 %;
- *разрешение (R)* между пиками бисопролола и пропранолола должно быть не менее 4;
- *фактор асимметрии пика (A_S)* бисопролола должен быть не более 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения А:

- *относительное стандартное отклонение* площади пика бисопролола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

На хроматограмме раствора сравнения В:

- *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика бисопролола должно быть не менее 10.

Оценка хроматограммы: на хроматограмме испытуемого раствора площадь пика любой единичной примеси не должна превышать площадь пика бисопролола на хроматограмме *раствора сравнения А* (не более 0,1 %); суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме *раствора сравнения А* (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме *раствора*

сравнения В (менее 0,05 %), а также пики растворителя и фумаровой кислоты.

Таким образом, на основании проведенных исследований выбраны оптимальные условия определения родственных примесей в бисопролола фумарате (подобраны хроматографические колонки, дополнен тест проверки пригодности хроматографической системы определением разрешения между пиками бисопролола и пропранолола), предложены критерии оценки содержания родственных примесей в ФС бисопролола фумарат. Разработанная методика включена в проект фармакопейной статьи «Бисопролола фумарат» для ГФ РФ XIV издания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бисопролол (Bisoprolol). Инструкция, применение и формула. Регистр лекарственных средств России [Интернет]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <https://goo.gl/PY254m>.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2016 г. № 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2017 год». Available from: <https://goo.gl/vgvPzL>.
3. Романов БК, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Пегова ЮО. Пересмотр ограниченных перечней лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 5–9.
4. 19-й Примерный Перечень основных лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (апрель 2015 г.) [Интернет]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://www.apteka.ua/article/333051>.
5. Мионов АН, Сакаева ИВ, Саканян ЕИ, Бунятян НД, Ковалева ЕЛ, Митькина ЛИ, Шемерянкина ТБ, Яшкир ВА. Стандартные образцы в практике зарубежного и отечественного фармацевтического анализа. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 56–60.
6. Ковалева ЕЛ, Багирова ВЛ, Шаназаров КС. Совершенствование методологических подходов к стандартизации фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал 2010; 44(1): 35–42.
7. European Pharmacopoeia Online. European Directorate for the Quality of Medicines [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://online.edqm.eu/>.
8. United States Pharmacopeia. 39th ed. [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
9. Митькина ЛИ, Ковалева ЕЛ. Подходы к оценке пригодности аналитических методик при проведении экспертизы качества лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (2): 6–9.

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.

Батурина Ольга Анатольевна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Чайковская Екатерина Валерьевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

Герникова Евгения Петровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Боковикова Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, д-р фарм. наук.

Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Биглова Юлия Ремовна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Манева Светлана Алексеевна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Толмачева Екатерина Сергеевна. Эксперт 1-й категории лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Боковикова Татьяна Николаевна; Bokovikova@expmed.ru

SUBSTANTIATION OF CONDITIONS FOR DETERMINATION OF RELATED SUBSTANCES IN BISOPROLOL FUMARATE BY HPLC

O. A. Baturina, E. V. Chaykovskaya, E. P. Gernikova, T. N. Bokovikova,
L. A. Stronova, Yu. R. Biglova, S. A. Manaeva, E. S. Tolmacheva

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

Abstract: The article summarizes the results of information analysis of bisoprolol fumarate synthesis methods which differ in the number of stages and in raw materials used, and are associated with the major identified impurities A, E and G, according to the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). The authors performed a comparative analysis of the test procedures described in manufacturers' quality standards, Ph. Eur. and United States Pharmacopoeia (USP) and analyzed the results of comparative experimental studies. It was shown that the implementation of the Ph. Eur. test method for related impurities according to "Bisoprolol fumarate" monograph demonstrated a high resolution between the main peak (of bisoprolol) and those of impurities A, E and G. Whereas the performance of the chromatographic system suitability testing according to the USP monograph failed to produce complete resolution between the peaks of bisoprolol and the impurities. The authors investigated the possibility of using a propranolol hydrochloride reference standard to assess the system resolution. The authors identified the conditions for determination of related substances in bisoprolol fumarate, selected chromatographic columns, proposed chromatographic system suitability criteria, including resolution between the peaks of bisoprolol and propranolol, and established limits for impurities.

Key words: bisoprolol fumarate; synthesis method; related substances; high-performance liquid chromatography; ideal conditions for determination; system suitability criteria.

For citation: Baturina OA, Chaykovskaya EV, Gernikova EP, Bokovikova TN, Stronova LA, Biglova YuR, Manaeva SA, Tolmacheva ES. Substantiation of conditions for determination of related substances in bisoprolol fumarate by HPLC. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2017; 7(3): 164–169.

REFERENCES

1. Bisoprolol. Patient information, use and formula. Register of medicines marketed in Russia [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <https://goo.gl/PY254m> (in Russian).
2. Order of the Government of the Russian Federation of 28.12.2016, No. 2885-r «On the approval of the list of vital and essential drugs for 2017». Available from: <https://goo.gl/vgvPzL> (in Russian).
3. Romanov BK, Olefir YuV, Merkulov VA, Pegova YuO. The revision of the restrictive lists of medicinal products. Safety and Risks of Pharmacotherapy 2016; (1): 5–9 (in Russian).
4. 19th Model List of Essential Medicines of the World Health Organization (WHO) (April 2015) [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://www.apteka.ua/article/333051> (in Russian).
5. Mironov AN, Sakaeva IV, Sakanyan EI, Bunyatyan ND, Kovaleva EL, Mit'kina LI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Reference standards in international and domestic pharmaceutical analysis. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2012; (3): 56–60 (in Russian).
6. Kovaleva EL, Bagirova VL, Shanazarov KS. Developing methodological approaches to standardization of pharmaceuticals. Pharmaceutical Chemistry Journal 2010; 44(1): 35–42 (in Russian).
7. European Pharmacopoeia Online. European Directorate for the Quality of Medicines [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://online.edqm.eu/>.
8. United States Pharmacopoeia. 39th ed. [Internet]. 2017 [cited 2017 June 16]. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf>.
9. Mit'kina LI, Kovaleva EL. Approaches to evaluation of analytical methods suitability when performing medicines quality evaluation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2012; (2): 6–9 (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.

Baturina OA. 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.

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

Gernikova EP. 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.

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.

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.

Biglova YuR. 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.

Manaeva SA. 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.

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

CONTACT E-MAIL

Bokovikova Tatyana Nikolaevna; Bokovikova@expmed.ru